

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Algogetic 12,5 mikrogramov/h transdermalni obliži
Algogetic 25 mikrogramov/h transdermalni obliži
Algogetic 50 mikrogramov/h transdermalni obliži
Algogetic 75 mikrogramov/h transdermalni obliži
Algogetic 100 mikrogramov/h transdermalni obliži

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Algogetic 12,5 mikrogramov/h transdermalni obliži:

En obliž sprosti 12,5 mikrogramov fentanila na uro. En obliž velikosti 3,75 cm² vsebuje 2,063 mg fentanila.

Algogetic 25 mikrogramov/h transdermalni obliži:

En obliž sprosti 25 mikrogramov fentanila na uro. En obliž velikosti 7,5 cm² vsebuje 4,125 mg fentanila.

Algogetic 50 mikrogramov/h transdermalni obliži:

En obliž sprosti 50 mikrogramov fentanila na uro. En obliž velikosti 15 cm² vsebuje 8,25 mg fentanila.

Algogetic 75 mikrogramov/h transdermalni obliži:

En obliž sprosti 75 mikrogramov fentanila na uro. En obliž velikosti 22,5 cm² vsebuje 12,375 mg fentanila.

Algogetic 100 mikrogramov/h transdermalni obliži:

En obliž sprosti 100 mikrogramov fentanila na uro. En obliž velikosti 30 cm² vsebuje 16,5 mg fentanila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Transdermalni obliž.

Algogetic 12,5 mikrogramov/h transdermalni obliži:

Prosojen transdermalni obliž z modrim natisom 'fentanyl 12,5 µg/h' na zaščitnem filmu.

Algogetic 25 mikrogramov/h transdermalni obliži:

Prosojen transdermalni obliž z modrim natisom 'fentanyl 25 µg/h' na zaščitnem filmu.

Algogetic 50 mikrogramov/h transdermalni obliži:

Prosojen transdermalni obliž z modrim natisom 'fentanyl 50 µg/h' na zaščitnem filmu.

Algogetic 75 mikrogramov/h transdermalni obliži:

Prosojen transdermalni obliž z modrim natisom 'fentanyl 75 µg/h' na zaščitnem filmu.

Algogetic 100 mikrogramov/h transdermalni obliži:

Prosojen transdermalni obliž z modrim natisom 'fentanyl 100 µg/h' na zaščitnem filmu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Transdermalni obliž Algogesic je indiciran:

Odrasli:

- pri hudi kronični bolečini, ki se lahko ustrezno zdravi le z opioidnimi analgetiki.

Otroci:

- dolgoročno zdravljenje hude kronične bolečine pri otrocih, starejših od dveh let, ki že prejemajo terapijo z opioidi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Izbira začetnega odmerka

Primeren začetni odmerek zdravila Algogesic transdermalni obliž mora biti določen na podlagi trenutne uporabe opioidov pri bolniku. Priporočljivo je, da zdravilo Algogesic uporabljajo bolniki, ki so že razvili toleranco na opioide. Drugi dejavniki, ki jih je potrebno upoštevati so trenutno splošno in zdravstveno stanje bolnika, vključno z velikostjo, starostjo, stopnjo oslabitve in stopnjo tolerance na opioide.

Odrasli:

Bolniki, ki dobro prenašajo opioide

Pri zamenjavi peroralnega ali parenteralnega zdravljenja z opioidi s transdermalnim zdravljenjem z zdravilom Algogesic glejte Pretvorba v odgovarjajoč analgetični učinek spodaj. Odmerek lahko nato povečamo ali zmanjšamo, če je potrebno, v odmerkih po 12,5 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h, dokler ne dosežemo najnižjega primerne odmerka zdravila Algogesic, odvisno od bolnikovega odziva in dodatnih potreb po analgetiku.

Bolniki, ki še niso prejeli opioidov

Pri bolnikih, ki še niso prejeli opioidov, normalni začetni odmerek zdravila Algogesic ne sme biti večji od 25 mikrogramov/h.

Klinične izkušnje z uporabo zdravila Algogesic pri bolnikih, ki še niso prejeli opioidov so omejene. Če so ti bolniki vseeno primerni za uporabo zdravila Algogesic, je priporočljivo titrirati odmerek z nizkimi odmerki opioidov s takojšnjim sproščanjem (npr. morfin, hidromorfon, oksikodon, tramadol in kodein) dokler ne dosežemo ekvivalnetičnega odmerka za zdravilo Algogesic 25 mikrogramov/h. Nato lahko preidemo na Algogesic 25 mikrogramov/h transdermalne obliže. Kasneje lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo, če je potrebno, v odmerkih po 12,5 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h, dokler ne dosežemo najnižjega še učinkovitega odmerka zdravila Algogesic, odvisno od bolnikovega odziva in dodatnih potreb po analgetiku (glejte tudi poglavje 4.4.)

Pretvorba v odgovarjajoč analgetični učinek

1. Izračunajte potrebe po analgetikih v zadnjih 24-ih urah.
2. Dobljeno vrednost pretvorite v odgovarjajočo vrednost za peroralno uporabo morfina. Pri pretvorbi si pomagajte s Preglednico 1. Vsi i.m. in p.o. odmerki v tej preglednici odgovarjajo analgetičnemu učinku 10 mg i.m. morfina.
3. Za izpeljavo odmerka zdravila Algogesic, ki ustreza izračunanemu 24-urnemu odgovarjajočemu odmerku morfina, uporabite Preglednico 2 ali Preglednico 3, kot sledi:

Preglednica 2 je za odrasle bolnike, ki so nekaj tednov stabilizirani na peroralnem morfinu ali drugem opioиду s takojšnjim sproščanjem in pri katerih je potrebno menjavanje opioidov (pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je enako 150:1).

Preglednica 3 je za odrasle bolnike, ki dobro prenašajo zdravljenje z opiodi, pri katerih gre za dolgotrajno stabilno zdravljenje z opiodi, ki ga bolniki dobro prenašajo, in pri katerih je potrebno menjavanje opiodov (pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je enak 100:1).

Podatkov iz preglednic 2 in 3 se ne sme uporabiti za prehod zdravljenja s transdermalnega fentanila na zdravljenje z drugim opiodom.

Preglednica 1: Pretvorba v odgovarjajoč analgetični učinek

Ime zdravila	Odgovarjajoč analgetični odmerek (mg)	
	i.m*	p.o.
morfin	10	30-40 (ponavljajoče dajanje)**
hidromorfon	1,5	7,5
metadon	10	20
oksikodon	15	30
levorfanol	2	4
oksimorfon	1	10 (rektalno)
diamorfin	5	60
petidin	75	---
kodein	130	200
buprenorfin	0,4	0,8 (sublingvalno)

* Slednje sloni na študijah z enim samim odmerkom, pri katerih so primerjali učinkovitost i.m. odmerka vsakega od naštetih zdravil z odgovarjajočim odmerkom morfina. P.o. odmerki so tisti priporočeni, pri zamenjavi parenteralnega z p.o. načinom zdravljenja.

** Razmerje učinkovitosti delovanja morfina p.o./i.m. sloni na kliničnih izkušnjah z bolniki s kronično bolečino.

Referenca: povzeto po Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95, s posodobitvami.

Preglednica 2: Priporočeni začetni odmerek zdravila Algogesic, odvisen od dnevnega odmerka peroralnega zdravljenja z morfinom¹ (za bolnike, ki so nekaj tednov stabilizirani na peroralnem morfinu ali drugem opiodu s takojšnjim sproščanjem in pri katerih je potrebno menjavanje opiodov)

Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)	Odmerek zdravila Algogesic (mikrogrami/ h)
<135	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

¹ V kliničnih raziskavah so uporabili zgoraj navedene dnevne p.o. odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek zdravila Algogesic.

Preglednica 3: Priporočeni začetni odmerek zdravila Algogesic, ki temelji na dnevnem odmerku peroralnega zdravljenja z morfinom (za bolnike, pri katerih gre za dolgotrajno stabilno zdravljenje z opioidi, ki ga bolniki dobro prenašajo, in pri katerih je potrebno menjavanje opioidov)

Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)	Odmerek zdravila Algogesic (mikrogrami/ h)
<44	12,5
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Predhodno analgetično terapijo ukinjamo postopno v času od prve uporabe obliža do doseženega analgetičnega učinka s transdermalnimi obliži Algogesic.

Tako za bolnike, ki še niso prejeli opioidov kot za tiste, ki so nanje že razvili toleranco analgetičnega učinka zdravila Algogesic transdermalni obliž ne moremo vrednotiti dokler bolnik ne nosi obliža 24 ur. Razlog je v počasnem naraščanju serumske koncentracije fentanila v prvih 24-ih urah po prvi aplikaciji obliža.

Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Transdermalni obliž Algogesic zamenjamo vsakih 72 ur. Odmerek povečujemo individualno, dokler ne dosežemo ravnovesja med željeno analgezijo in prenašanjem zdravila. Pri bolnikih, ki občutijo izrazito zmanjšanje analgezije v obdobju od 48 do 72 ur po namestitvi obliža, bi utegnili biti potrebno transdermalni obliž zamenjati po 48 urah. Če je lajšanje bolečin po prvem odmerku nezadostno, odmerek lahko povečamo. Dodatno povečevanje odmerkov je treba običajno izvajati v titracijskih korakih od 25 mikrogramov/h do 75 mikrogramov/h: 25 mikrogramov/h, 37,5 mikrogramov/h, 50 mikrogramov/h, 62,5 mikrogramov/h in 75 mikrogramov/h. Nato je dodatno povečevanje odmerkov treba običajno izvajati v odmerkih po 25 mikrogramov/uro, čeprav je treba upoštevati dodatne potrebe po dopolnilnem analgetičnem zdravljenju (peroralni morfin 90 mg/dan \approx Algogesic 25 mikrogramov/h transdermalni obliž) in jakost bolečine pri bolniku. Morda bo potrebno uporabiti več kot en transdermalni obliž zdravila Algogesic za doseg željenega odmerka. Bolniki lahko v primeru prebijajoče bolečine potrebujejo dodatne odmerke kratkodelujočega analgetika. Če odmerek zdravila Algogesic preseže 300 mikrogramov/h, je treba razmisliti o dodatnih ali alternativnih metodah analgezije.

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Algogesic

Če je potrebno zdravljenje z zdravilom Algogesic prekiniti, mora biti nadomeščanje z drugimi opioidi postopno; začnemo z nizkimi odmerki, ki jih postopno povečujemo. Serumske koncentracije fentanila namreč po odstranitvi transdermalnega obliža zdravila Algogesic padajo počasi; traja 17 ur ali več, da se serumske koncentracije fentanila zmanjšajo za 50 % (glejte poglavje 5.2). Po splošno veljavnem pravilu mora biti ukinitvev opioidne analgezije postopna, da bi preprečili odtegnitvene simptome.

Opioidni odtegnitveni simptomi (glejte poglavje 4,8) so možni pri nekaterih bolnikih po zamenjavi zdravila ali prilagoditvi odmerka.

Preglednici 2 in 3 se ne sme uporabljati za petvorbo odmerka pri prehodu z Algogesic transdermalnih

obližev na druge terapije, saj se odmerek novega protibolečinskega zdravljenja lahko preceni in povzroči preveliko odmerjanje.

Uporaba pri starejših bolnikih

Podatki iz študij, v katerih so fentanil uporabljali intravensko, kažejo, da je pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi očištek lahko zmanjšan, razpolovni čas pa podaljšan. Poleg tega so starejši bolniki lahko bolj občutljivi za zdravilno učinkovino kot mlajši bolniki. Starejše, kahektične ali oslabele bolnike je treba skrbno opazovati in po potrebi odmerek zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Otroci stari 16 let in več: sledite odmerjanju za odrasle.

Otroci stari 2 do 16 let

Zdravilo Algogestic lahko prejemajo samo pediatrični bolniki (**stari 2 do 16 let**), ki dobro prenašajo opioide in prejemajo odmerek opioida, ki ustreza vsaj 30 mg peroralnega morfina/dan. Pri zamenjavi peroralnega zdravljenja z opioidi s transdermalnim zdravljenjem z zdravilom Algogestic glejte Preglednico 4 Priporočeni odmerek zdravila Algogestic transdermalni obliž glede na peroralni dnevni odmerek morfina.

Preglednica 4: Priporočeni odmerek zdravila Algogestic glede na peroralni dnevni odmerek morfina.

Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)	Algogestic transdermalni obliž (mikrogrami/h)
za pediatrične bolnike ²	
30 - 44	12
45 - 134	25

¹V kliničnih raziskavah so uporabili zgoraj navedene dnevne peroralne odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek transdermalnih obližev s fentanilom.

²Priporočeni odmerek zdravila Algogestic pri odmerkih večjih od 25 mikrogramov/h, je za odrasle in otroke enak.

Pri otrocih, ki peroralno dobivajo več kot 90 mg morfina na dan, so trenutno na voljo le omejeni podatki iz kliničnih preskušanj. V študijah, v katere so bili vključeni pediatrični bolniki, je bil odmerek transdermalnih obližev s fentanilom preračunan previdno: 30 do 44 mg morfina na dan v peroralni obliki ali enakovreden odmerek opioida so zamenjali z enim transdermalnim obližem Algogestic 12,5 mikrogramov/h. Upoštevati je treba, da ta shema preračunavanja za otroke velja le v primeru prehoda z morfina v peroralni obliki (ali njegovega ekvivalenta) na transdermalne obliže Algogestic. Sheme za preračunavanje se ne sme uporabiti za nadomeščanje transdermalnih obližev Algogestic z drugimi opioidi, ker lahko pride do prevelikega odmerjanja.

Analgetični učinek prvega odmerka transdermalnega obliža Algogestic v prvih 24 urah ne bo optimalen, zato mora bolnik prvih 12 ur po prehodu na transdermalni obliž Algogestic še vedno dobivati predhodne analgetike v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah je treba te analgetike dajati glede na klinične potrebe.

Ker so največje koncentracije fentanila dosežene po 12 do 24 urah zdravljenja, je zaradi neželenih učinkov, ki lahko vključujejo hipoventilacijo, priporočljivo spremljati morebiten pojav neželenih učinkov pri bolniku vsaj 48 ur po začetku zdravljenja s transdermalnimi obliži Algogestic ali po povečanju odmerka (glejte tudi poglavje 4.4).

Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Če je analgetičen učinek transdermalnega obliža Algogestic prešibak, je treba bolniku dodatno dati morfin ali drug kratkodelujoči opioid. Odvisno od dodatnih potreb po analgeziji in izraženosti bolečine

pri otroku se je mogoče odločiti za povečanje odmerka. Odmerek je treba prilagajati v korakih po 12,5 mikrogramov/h.

Način uporabe

Za transdermalno uporabo.

Obliž prilepimo na nerazdraženo, neobsevano kožo, na ravno površino prsnega koša ali ramenskega obroča. Pri majhnih otrocih se priporoča aplikacija na zgornji del hrbta, ker je možnost, da otrok sam odstrani obliž manjša. Izbrati je treba del kože, kjer ni dlak. Če to ni možno, je treba dlake na mestu aplikacije pred nanosom porezati (ne obriti). Če je potrebno kožo pred uporabo zdravila Algogesic očistiti, to naredimo s čisto vodo. Mila, olja, losionov ali drugih sredstev, ki bi lahko razdražila kožo in spremenila njene lastnosti, se ne sme uporabiti. Pred uporabo obliža mora biti koža popolnoma suha. Razdeljenega, prerezanega ali kakorkoli poškodovanega obliža ne smemo uporabiti.

Transdermalni obliž Algogesic odstranite iz vrečice tako, da najprej prepognete zarezo (nahaja se poleg konice puščice na nalepki vrečice) in nato previdno pretrgate. Če boste za odpiranje uporabili škarje, vrečico prerežite tik ob zavarjenem robu, da ne boste poškodovali obliža.

Transdermalni obliž Algogesic je treba nalepiti takoj po odprtju vrečice. Izogibajte se dotikanju samolepilne plasti obliža. Po odstranitvi obeh delov zaščitne plasti je treba obliž trdno pritrditi na izbrano mesto in z dlanjo pritiskati približno 30 sekund, da se obliž popolnoma nalepi, še zlasti na robovih. Nato si s čisto vodo umijte roke.

Obliž je treba neprekinjeno nositi 72 ur. Po odstranitvi starega obliža, novega prilepimo na drugo mesto. Šele po nekaj dneh lahko zopet damo obliž na isto mesto.

Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba redno ocenjevati

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Zdravilo Algogesic je pripravek s kontinuiranim sproščanjem. Indiciran je za zdravljenje kronične bolečine in kontraindiciran za obvladovanje akutne ali pooperativne bolečine, ker v primeru kratkotrajne uporabe nimamo možnosti za titracijo odmerka, kar lahko vodi do hude ali življenjsko nevarne depresije dihanja.
- Huda okvara osrednjega živčnega sistema.
- Huda depresija dihanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

BOLNIKE, KI SO DOŽIVELI RESEN NEŽELENI UČINEK, MORAMO OPAZOVATI NAJMANJ 24 UR PO ODSTRANITVI ZDRAVILA ALGOGESIC ALI VEČ, KOT TO NAREKUJEJO KLINIČNI SIMPTOMI, KER SERUMSKE KONCENTRACIJE FENTANILA UPADAJO POSTOPOMA IN SE ZA 50% ZMANJŠAJO PO 17 URAH (RAZPON 13-22 UR) (glejte poglavje 5.2).

Mesto hranjenja zdravila Algogesic, tako pred uporabo kot po njej, naj ne bo dosegljivo otrokom.

Obliža ne smemo prerezati. Razdeljenega, prerezanega ali kakorkoli poškodovanega obliža ne smemo uporabiti.

Uporaba zdravila Algogesic pri bolnikih, ki še niso jemali opioidov, je povezana z zelo redkimi primeri resne respiratorne depresije in/ali smrti, kadar se je uporabljal kot začetno opioidno zdravljenje. Verjetnost za pojav resne, življenje ogrožujoče hipoventilacije obstaja tudi pri pri uvajanju

zdravila Algogesic v najnižjih odmerkih bolnikom, ki še niso jemali opioidov. Uporaba zdravila Algogesic je priporočljiva pri bolnikih, ki so že razvili toleranco na opioide (Glejte poglavje 4.2).

Kadar zdravilo Algogesic uporabljamo za zdravljenje kronične bolečine, ki zahteva dolgotrajno zdravljenje, priporočamo, da zdravnik, v skladu z lokalnimi smernicami za zdravljenje bolečine, določi cilje zdravljenja (v smislu lajšanja bolečine in funkcionalnega izboljšanja). Zdravnik in bolnik naj se dogovorita o prekinitvi zdravljenja, v primeru, da postavljeni cilji niso doseženi.

Depresija dihanja

Kot pri vseh močnih opioidih se lahko pri nekaterih bolnikih, ki uporabljajo transdermalni obliž Algogesic, pojavi resna depresija dihanja, zato je treba bolnike spremljati. Depresija dihanja je lahko prisotna še po odstranitvi obliža. Pojavnost depresije dihanja se povečuje s povečevanjem odmerka fentanila (glejte poglavje 4.9). Učinkovine z delovanjem na osrednje živčevje lahko depresijo dihanja pospešijo (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Previdnost se priporoča pri uporabi zdravila Algogesic sočasno z zdravili, ki vplivajo na serotoninergične nevrottransmitterske sisteme.

Razvoj potencialno smrtno nevarnega serotoninskega sindroma se lahko pojavi pri sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI) in zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoamin oksidaze [MAO]). Do tega lahko pride pri jemanju priporočenega odmerka.

Serotoninski sindrom lahko vključuje spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, povišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije, rigidnost) in/ali prebavne simptome (npr. navzejo, bruhanje, drisko).

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o hitri prekinitvi zdravljenja z zdravilom Algogesic.

Kronična bolezen pljuč

Pri bolnikih s kroničnimi obstruktivnimi ali drugimi boleznimi pljuč ima lahko fentanil, kot drugi opioidi, hujše neželene učinke. Pri teh bolnikih lahko opioidi zmanjšajo dražljaj za dihanje in povečajo upor v dihalnih poteh.

Odvisnost od zdravila in možnost zlorabe

Po ponavljajočem dajanju opioidov, kot je fentanil, se lahko razvije toleranca ter psihična in fizična odvisnost. Iatrogena odvisnost ob uporabi opioidov je redka. Bolniki z anamnezo odvisnosti od prepovedanih drog/alkohola imajo večje tveganje za razvoj odvisnosti in zlorabe pri zdravljenju z opioidi.

Bolnike z večjim tveganjem za zlorabo opioidov se lahko še vedno ustrezno zdravi z opioidi v oblikah s prirejenim sproščanjem, vendar pa je pri njih potrebno skrbno spremljanje morebitnih znakov napačne uporabe, zlorabe ali odvisnosti. Fentanil je možno zlorabiti na podoben način kot ostale opioidne agoniste. Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Algogesic lahko vodi v prekomerno odmerjanje in/ali smrt.

Zvišan intrakranialni tlak

Potrebna je previdna uporaba zdravila Algogesic pri bolnikih, ki bi bili lahko posebno občutljivi za intrakranialne učinke zadrževanja CO₂, kot so bolniki z zvišanim intrakranialnim tlakom, motnjami zavesti ali komo. Ravno tako je potrebna previdna uporaba zdravila Algogesic pri bolnikih z možganskimi tumorji.

Srčne bolezni

Opioidi lahko povzročijo hipotenzijo, še posebno pri bolnikih s hipovolemijo. Pomembno je, da se pred začetkom zdravljenja s fentanilom v obliki transdermalnih obližev pri bolnikih izboljša

simptomatska hipotenzija in/ali hipovolemija. Fentanil lahko povzroči bradikardijo, zato je treba transdermalne obliže Algogestic pri bolnikih z bradiaritmijami uporabljati previdno.

Okvarjeno delovanje jeter

Ker se fentanil presnavlja v jetrih do neaktivnih presnovkov, lahko bolezen jeter upočasni njegovo izločanje. Bolnike z jetrno okvaro je treba skrbno opazovati glede znakov zastrupitve s fentanilom in po potrebi odmerek zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Manj kot 10 % fentanila se izloči nespremenjenega skozi ledvice. V nasprotju z morfinom niso znani aktivni presnovki, ki bi se izločali skozi ledvice. Če bolniki z ledvično okvaro dobivajo fentanil v transdermalni obliki, jih je treba skrbno opazovati glede znakov zastrupitve s fentanilom in po potrebi odmerek zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s povišano telesno temperaturo/zunanja toplota

Farmakokinetični model kaže, da se lahko koncentracija fentanila v krvi zveča za približno tretjino, če se temperatura kože dvigne na 40 °C.

Bolnike s povišano telesno temperaturo je treba skrbno spremljati, zaradi možnosti pojava neželenih reakcij opioidov in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila Algogestic.

Obstaja možnost povečanega sproščanja fentanila iz sistema zaradi povišane temperature, kar lahko vodi v preveliko odmerjanje in smrt. Podatki iz klinične farmakološke študije, ki so jo izvedli na zdravih odraslih ljudeh, so pokazali, da je aplikacija toplote na transdermalni obliž s fentanilom povečala povprečne vrednosti AUC fentanila za 120% in povprečne vrednosti C_{max} fentanila za 61%.

Bolniki se morajo med nošenjem obliža izogibati neposrednemu izpostavljanju mesta aplikacije virom toplote kot so toplotne blazine, steklenice z vročo vodo, električne odeje, ogrete vodne postelje, toplotne luči in luči za umetno porjavitev, pretirano sončenje, dolgotrajne tople vodne kopeli, savne ali tople masažne kopeli, ker se zaradi povišane temperature lahko poveča sproščanje fentanila iz obliža.

Interakcije z drugimi zdravili

Sočasna uporaba transdermalnega obliža s fentanilom z inhibitorji citokroma P450 3A4, kot so ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, troleandomicin, klaritromicin, eritromicin, nelfinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem in amiodaron lahko povzroči višje plazemske koncentracije fentanila, kar lahko poveča ali podaljša tako terapevtski učinek fentanila, kot njegove neželene učinke ter tako povzroči hudo depresijo dihanja. V teh primerih zato priporočamo skrben nadzor bolnika. Sočasna uporaba inhibitorjev citokroma P450 3A4 in transdermalnega fentanila ni priporočljiva, razen če je bolnik pod skrbnim nadzorom. Pri bolnikih, posebno tistih, ki jemljejo zdravilo Algogestic in inhibitorje CYP3A4, je potrebno biti pozoren na znake depresije dihanja in prilagoditi odmerek, če je potrebno.

Naključna izpostavljenost zaradi prenosa obliža

Nenameren prenos obliža s fentanilom na kožo osebe (zlasti otrok), ki ni nosilec obliža, med delitvijo postelje ali pri tesnem telesnem stiku z nosilcem obliža, lahko povzroči preveliko odmerjanje z opioidi za osebo, ki ni nosilec obliža. Bolnike je treba opozoriti, da v primeru nenamerne prenosa obliža, obliž takoj odstranijo iz kože osebe, ki ni nosilec obliža (glejte poglavje 4.9).

Starejši bolniki

Podatki iz študij, v katerih so fentanil uporabljali intravensko, kažejo, da je pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in povečana občutljivost na učinkovino. Če starejši bolniki prejmejo zdravilo Algogestic, jih je treba skrbno opazovati zaradi možnosti pojava znakov zastrupitve s fentanilom in po potrebi odmerek zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

Prebavni trakt

Opioidi povečujejo tonus in zmanjšujejo propulzivna krčenja gladkega mišičja v prebavnem traktu. Posledično podaljšanje prebavnega tranzitnega časa je lahko vzrok za zaprtost, zaradi učinka fentanila. Bolnikom je treba svetovati o ukrepih za preprečevanje zaprtosti in razmisliti o profilaktični uporabi odvajal. Pri bolnikih s kroničnim zaprtjem je potrebna dodatna previdnost. Če se pojavi ali obstaja sum za paralitični ileus, je potrebno zdravljenje z zdravilom Algogesic transdermalni obliži prekiniti.

Pediatrični bolniki

Transdermalnih obližev s fentanilom se ne sme dajati pediatričnim bolnikom, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2). Obstaja možnost pojava resne ali življenje ogrožajoče hipoventilacije, neodvisno od odmerka transdermalnega fentanila (glejte Preglednico 2 v poglavju 4.2).

Uporabe fentanila pri otrocih, mlajših od 2 let, niso preučili, zato se pri teh otrocih ne sme uporabljati. Zdravilo Algogesic lahko prejemajo samo otroci, stari 2 leti ali več, pri katerih se je že razvila toleranca na opioide (glejte poglavje 4.2).

Da bi preprečili naključno zaužitje je potrebna posebna previdnost pri izbiri mesta aplikacije zdravila Algogesic (glejte poglavje 4.2) ter redno spremljanje pilepljenosti obliža.

Odlaganje obližev

Po uporabi obliž še vedno vsebuje precejšnje količine učinkovine. Po odstitvi je zato treba uporabljene obliže najprej prepogniti, tako da se lepilna plast zlepi in lepilo ni izpostavljeno, in šele nato na varen način in nedosegljivo otrokom v skladu z navodili na ovojnini zavreči.

Dojenje

Fentanil se izloča v materino mleko, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Algogesic dojenje prekiniti (glejte tudi poglavje 4.6).

Bolniki z miastenijo gravis

Lahko se pojavijo mioklonične reakcije, ki niso posledica epilepsije. Pri zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba z mešanimi agonisti/antagonisti

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravil, ki imajo zaviralni učinek na centralni živčni sistem, vključno z opioidi, sedativi, anksiolitiki, hipnotiki, splošnimi anestetiki, fenotiazini, trankvilizanti, antipsihotiki, relaksanti skeletnih mišic, sedativnimi antihistaminiki in alkoholnimi pijačami, lahko dodatno okrepi zaviralni učinek. To lahko privede do hipoventilacije, hipotenzije in globoke sedacije, kome ali smrti. Zato zahteva sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil skrbno nego in opazovanje bolnika.

Sočasna uporaba mešanih agonistov/antagonistov

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva. Imajo namreč visoko afiniteto vezave na opioidne receptorje s sorazmerno nizko intrinzično aktivnostjo ter zato delno zmanjšajo analgetični učinek fentanila in lahko povzročijo nastanek odtegnitvenih simptomov pri odvisnikih od opioidov (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci monoamin oksidaze (zaviralci MAO)

Uporaba fentanila pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce MAO, ni priporočljiva. Poročani so bili primeri hudih in nepredvidljivih interakcij z zaviralci MAO, vključno s povečanim opioidnim ali serotoninergičnim učinkom. Zato bolniki med in vsaj še 14 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralci MAO ne smejo uporabljati fentanila.

Fentanil, zdravilo z velikim očistkom, se hitro in obsežno presnavlja predvsem s CYP3A4. Sočasna uporaba transdermalnega obliža s fentanilom in zaviralcev CYP3A4 (kot so ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, troleandomicin, klaritromicin, eritromicin, nelfinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem in amiodaron) lahko povzroči povečane plazemske koncentracije fentanila. To lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek in neželene učinke ter tako povzroči hudo depresijo dihanja. V teh primerih je priporočljivo skrbno nadzorovati bolnika. Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 in transdermalnega fentanila ni priporočljiva, razen če je bolnik pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) lahko povzroči zmanjšane plazemske koncentracije fentanila in zmanjšan terapevtski učinek. Zato bo morda potrebno odmerke transdermalnega fentanila prilagoditi. Po ustavitvi zdravljenja z induktorjem CYP3A4, učinki induktorja izginjajo postopoma in pride do povečanih plazemskih koncentracij fentanila, ki bi lahko povečale ali podaljšale terapevtski učinek in neželene učinke, kar lahko povzroči hudo dihalno depresijo. V takih primerih, je potrebno posebno spremljanje in prilagoditev odmerka, če je to upravičeno.

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba transdermalnega fentanila in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI) ali zaviralci monoamin oksidaze (MAO), lahko poveča tveganje za pojav serotoninskega sindroma, potencialno smrtno nevarnega stanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

O uporabi fentanila v nosečnosti ni podatkov. Raziskave na živalih so pokazale škodljive učinke na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, čeprav je v drugih formulacijah, pri uporabi fentanila kot i.v. anestetika bilo ugotovljeno, da prehaja placento v zgodnji nosečnosti. Pri novorojencih žensk, ki so se med nosečnostjo dolgotrajno zdravile z zdravilom Algogestic, so poročali o odtegnitvenem sindromu. Fentanila se med nosečnostjo ne sm uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Uporaba fentanila med porodom ni priporočljiva, ker se ga ne sme uporabljati za zdravljenje akutne ali postoperativne bolečine (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Ker fentanil prehaja skozi placento, uporaba zdravila Algogestic med porodom lahko pri novorojenčku povzroči depresijo dihanja.

Fentanil se izloča v materino mleko, kar lahko pri dojenčku povzroči sedacijo in depresijo dihanja. Zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Algogestic prekiniti z dojenjem in z njim ne začeti prej kot 72 ur po odstranitvi transdermalnega obliža s fentanilom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Algogestic lahko vpliva na psiho in/ali fizične sposobnosti potrebne za opravljanje potencialno nevarnih nalog, kot sta vožnja avtomobila ali upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fentanila so ocenili pri 1.854 odraslih in pediatričnih oseb, ki so sodelovali v 11 kliničnih preskušanjih (dvojno slepa uporaba fentanila [s placebom ali primerjalno učinkovino] in/ali odprta uporaba fentanila [brez primerjave ali primerjalne učinkovine]) uporabe za obvladovanje kroničnih malignomskih ali nemalignomskih bolečin. Preiskovanci so prejeli vsaj 1 odmerek fentanila in so posredovali podatke o varnosti. Na podlagi kumulativnih podatkov o varnosti iz teh kliničnih preskušaj so bili najpogosteje opisani (tj $\geq 10\%$ incidenca) neželeni učinki (z % incidence): navzea (35,7 %), bruhanje (23,2 %), zaprtje (23,1 %), zaspanost (15,0 %), omotica (13,1 %), glavobol (11,8 %) in nespečnost (10,2 %).

Spodaj so navedeni neželeni učinki med uporabo fentanila v teh kliničnih preskušanjih (vključno z zgoraj naštetimi neželenimi učinki) in med obdobjem trženja.

Prikazane kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$),

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),

Zelo redki ($< 1/10.000$),

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov kliničnih študij).

Tabela A: Neželeni učinki pri odraslih in pediatričnih preiskovancih		
Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost
	Neznana	anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	nespečnost, zaspanost
	Pogosti	depresija, anksioznost, stanja zmedenosti, halucinacije
	Občasni	razburjenost, zmedenost, evforija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	omotica, glavobol
	Pogosti	tremor, parestezije
	Občasni	hipestezija, konvulzije (vključno s kloničnimi in grand mal konvulzijami), amnezija
Očesne bolezni	Redki	mioza
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vertoglavica
Srčne bolezni	Pogosti	palpitacije, tahikardija
	Občasni	bradikardija, cianoza
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija
	Občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja
	Občasni	depresija dihanja, dihalna stiska
	Redki	apneja, hipoventilacija
	Neznana	bradipneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	slabost, bruhanje, zaprtje
	Pogosti	diareja, suha usta, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija
	Občasni	ileus
	Redki	subileus
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	prekomerno potenje, srbenje, izpuščaji, rdečina
	Občasni	ekcem, alergijski dermatitis, bolezni kože, dermatitis, kontaktni dermatitis
Bolezni mišično-	Pogosti	mišični krči

skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	trzanje mišic
Bolezni sečil	Pogosti	zadrževanje urina
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	erektilna disfunkcija, motnje spolnosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost, periferni edem, astenija, splošno slabo počutje, občutek hladu
	Občasni	reakcije na mestu aplikacije, preobčutljivost na mestu aplikacije, gripi podobna bolezen, občutek spremembe telesne temperature, odtegnitveni sindrom, zvišana telesna temperatura
	Redki	dermatitis na mestu aplikacije, ekcem na mestu aplikacije

Pediatrične osebe

Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s transdermalnimi obliži s fentanilom, je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih niso ugotovili drugih tveganj, kot so pričakovana med uporabo opioidov za lajšanje bolečin, povezanih z resnimi boleznimi. Po vsem sodeč z uporabo transdermalnih obližev s fentanilom pri otrocih od 2. leta tudi ni povezanih nobenih za pediatrično populacijo specifičnih tveganj, če je zdravilo uporabljeno po navodilih. Zelo pogosti neželeni učinki, opisani v kliničnih preskušanjih pri otrocih, so bili zvišana telesna temperatura, bruhanje in navzea.

Varnost transdermalnega obliža s fentanilom so ocenili pri 289 pediatričnih preiskovancih (starih manj kot 18 let), ki so sodelovali v 3 kliničnih preskušanjih obvladovanja kroničnih ali nenehnih bolečin zaradi malignih in nemalignih vzrokov. Ti preiskovanci so uporabili vsaj en odmerek transdermalnega obliža s fentanilom in so posredovali podatke o varnosti. Merila za vključitev bolnikov v pediatrične študije so vključevanje sicer omejile na preiskovance, stare vsaj dve leti, toda 2 otroka sta v teh študijah prejela prvi odmerek transdermalnega obliža z fentanilom v starosti 23 mesecev.

Na podlagi kumulativnih podatkov o varnost iz teh 3 kliničnih preskušanj pri pediatričnih preiskovancih so bili najpogostejši (tj. incidenca $\geq 10\%$) neželeni učinki (ADR – *adverse drug reactions*) (z incidenco v odstotkih): bruhanje (33,9 %), navzea (23,5 %), glavobol (16,3 %), zaprtost (13,5 %), driska (12,8 %), in srbenje (12,8 %). Preglednica B prikazuje vse neželene učinke, opisane pri pediatričnih preiskovancih, zdravljenih s transdermalnimi obliži s fentanilom v omenjenih kliničnih preskušanjih.

Neželeni učinki v pediatrični populaciji, prikazani v preglednici B, so uvrščeni v kategorije pogostnosti po enakem razvrstitvi kot v preglednici A.

Tabela B: Neželeni učinki pri pediatričnih preiskovancev v kliničnih preskušanjih		
Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija
Psihiatrične motnje	Pogosti	Nespečnost, zaspanost, tesnoba, depresija, halucinacije
	Občasni	zmedenost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	omotica, tremor, hipostezija
	Občasni	parestezija
Očesne bolezni	Občasni	mioza
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vrtočlavlava
Srčne bolezni	Občasni	cianoza

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	depresija dihanja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bruhanje, slabost, zaprtje, driska
	Pogosti	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	srbenje
	Pogosti	izpuščaj, hiperhidroza, eritem
	Občasni	kontaktni dermatitis, bolezen kože, alergijski dermatitis, ekcem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mišični krči
Bolezni sečil	Pogosti	zastoj urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Periferni edem, utrujenost, reakcija na mestu aplikacije, astenija
	Občasni	odtegnitveni sindrom, gripi podobna bolezen

Tako kot pri drugih opioidnih analgetikih se lahko med ponavljajočo se uporabo transdermalnih obližev s fentanilom pojavijo toleranca, telesna odvisnost in duševna odvisnost (glejte poglavje 4.4).

Nekaterim bolnikom se lahko po prehodu s predhodnega opioidnega analgetika na transdermalne obliže s fentanilom ali po nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo simptomi odtegnitve opioidov (npr. navzea, bruhanje, driska, anksioznost in mrazenje) (glejte poglavje 4.2).

Opisani so bili primeri neonatalnega odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo kronično uporabljale transdermalne obliže s fentanilom (glejte poglavje 4.6).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja fentanila so poglobljeni farmakološki učinki. Najbolj resen med njimi je depresija dihanja.

Zdravljenje

Za zdravljenje respiratorne depresije je treba nemudoma ustrezno ukrepati; odstraniti obliž in bolnika vzpodbujati fizično ali besedno. Tem ukrepom lahko sledi dajanje specifičnega opioidnega antagonista kot je nalokson.

Depresija dihanja po prevelikem odmerjanju lahko traja dalj časa kot delovanje opioidnega antagonista.

Presledok med odmerki intravenskega antagonista je treba skrbno izbrati, ker obstaja možnost renarkotizacije po odstranitvi obliža; potrebne so lahko ponavljajoče se injekcije ali stalna infuzija

naloksona. Odprava narkotičnega učinka lahko povzroči akuten pojav bolečin in sproščanje kateholaminov.

Če klinične okoliščine zahtevajo, je treba zagotoviti in vzdrževati prehodnost dihalnih poti, lahko z orofaringealnim ali endotrahealnim tubusom; dati je treba kisik in zagotoviti asistirano ali kontrolirano ventilacijo, kot je ustrezno. Vzdrževati je treba ustrezno telesno temperaturo in vnos tekočin.

Če se pojavi dolgotrajna hipotenzija, je treba upoštevati možnost pojava hipovolemije in jo ustrezno zdraviti s parenteralnim nadomeščanjem tekočine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki; opioidi; derivati fenilpiperidina
ATC oznaka: N02AB03

Fentanil je opioidni analgetik, ki se veže predvsem na μ -opioide receptorje.

Pediatrični bolniki

Varnost transdermalnega fentanila so ocenjevali v treh odprtih kliničnih raziskavah, ki so vključevale 289 pediatričnih bolnikov s kronično bolečino, starih od 2 do 18 let; 66 otrok je bilo starih od 2 do 6 let. V teh raziskavah so peroralne odmerke morfina od 30 do 44 mg na dan zamenjali s transdermalnim obližem s fentanilom v odmerku 12 mikrogramov/h. Pri 181 bolnikih, ki so prej dobivali najmanj 45 mg morfina na dan peroralno, so uporabili začetne odmerke 25 mikrogramov/h ali več.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Zdravilo Algogestic zagotavlja 72-urno kontinuirano sistemsko preskrbo s fentanilom. Fentanil se sprošča s sorazmerno enakomerno hitrostjo. Koncentracijski gradient med matriksom in nižjo koncentracijo v koži omogoča sproščanje zdravila.

Po prvi namestitvi transdermalnega obliža Algogestic se serumske koncentracije fentanila postopno zvečujejo in se običajno ustalijo po 12 do 24 urah, preostanek 72-urnega obdobja namestitve obliža pa so koncentracije relativno konstantne. Dosežene koncentracije fentanila v serumu so sorazmerne velikosti transdermalnega obliža Algogestic. Po drugi 72 –urni namestitvi je doseženo ravnotežje koncentracij v serumu, ki se nato vzdržuje pri nadaljnjih namestitvah obližev enake velikosti.

Farmakokinetični model kaže, da se koncentracija fentanila v serumu lahko poveča za 14 % (območje 0 - 26%), če je nov obliž nameščen po 24 urah namesto priporočljivih 72 ur.

Porazdelitev

Fentanil je približno 84% vezan na proteine v plazmi.

Presnova

Fentanil ima visok očistek in se hitro ter obsežno presnavlja, primarno preko CYP3A4 v jetih. Glavni presnovek norfentanil je neaktiven. Kot kaže, koža ne presnovi transdermalno uporabljenega fentanila. To so ugotovili s preizkusom na človeških keratinocitih in v kliničnih študijah, v katerih je 92 % odmerka, sproščenega iz sistema, pomenilo nespremenjeni fentanil, ki se je pojavil v sistemskem obtoku.

Izločanje

Po odstranitvi transdermalnega obliža Algogestic se serumske koncentracije postopno zmanjšujejo, za približno 50 % upadejo v približno 17 (območje 13 do 22) urah po 24-urni aplikaciji. Po 72-urni aplikaciji se povprečni razpolovni čas giblje med 20-27 ur. Zaradi kontinuirane absorpcije fentanila skozi kožo, se zdravilo izloča iz seruma počasneje kot pri intravenskem dajanju, kjer je navidezni razpolovni čas 7 (območje 3 do 12) ur. Fentanil se primarno metabolizira v jetrih. V 72 urah po intravenskem dajanju fentanila se približno 75% odmerka fentanila izloči z urinom, večinoma v obliki presnovkov, manj kot 10% pa v nespremenjeni obliki. Približno 9% odmerka se izloči z blatom, večinoma v obliki presnovkov. Ocenjujejo, da so srednje vrednosti nevezanega fentanila v plazmi med 13 in 21 %.

Posebne populacije

Starejši

Podatki iz intravenskih študij s fentanilom kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in lahko so bolj občutljivi na zdravilo kot mlajši bolniki. V študiji, ki je bila izvedena s transdermalnimi obliži s fentanilom, se farmakokinetika fentanila pri zdravih starejših preiskovancih ni bistveno razlikovala od tiste pri zdravih mladih preiskovancih, čeprav je bil pik serumske koncentracije nižji in srednja vrednost razpolovnega časa podaljšana na približno 34 ur. Starejše bolnike je potrebno pozorno opazovati za znake toksičnosti fentanila in po potrebi prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.2).

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih, ki so imeli odmerke prilagojene glede na telesno maso, je bil očistek (liter/uro/kilogram) za 82% večji pri otrocih od 2 do 5 let in za 25% pri otrocih od 6 do 10 let v primerjavi z otroki od 11 do 16 let starosti, ki naj bi imeli enak očistek kot odrasli. Te ugotovitve so upoštevali pri določanju priporočenega odmerjanja pri pediatričnih bolnikih.

Jetrna okvara

V študiji pri bolnikih s cirozo jeter, so bile ocenjene farmakokinetike enkratne aplikacije odmerka 50 mikrogramov/uro. Čeprav se t_{max} in $t_{1/2}$ nista spremenila, se je srednja plazemska C_{max} povečala za 35% pri teh bolnikih in AUC za približno 73%. Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno opazovati za znake toksičnosti fentanila in po potrebi odmere zdravila Algogestic transdermalni obliži zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Podatki, pridobljeni v študiji z intravenskim fentanilom pri bolnikih po presaditvi ledvic, kažejo, da je lahko očistek fentanila pri tej populaciji bolnikov zmanjšan. Bolnike z okvaro ledvic, ki prejemajo transdermalni obliž s fentanilom, je treba skrbno opazovati za znake toksičnosti fentanila in po potrebi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tako kot drugi opioidni analgetiki je bil tudi fentanil *in vitro* mutagen v preizkusu na kulturi celic sesalcev, a le v citotoksični koncentraciji in obenem s presnovno aktivacijo. Fentanil ni bil mutagen v testih *in vivo* na glodalcih in v preizkusih z bakterijami.

V dvoletni študiji kancerogenosti na podganah, fentanila niso povezali s povečano pojavnostjo tumorjev pri subkutanih odmerkih do 33 mikrogramov/kg/dan pri samcih ali 100 mikrogramov/kg/dan pri samicah. Celotna dosežena izpostavljenost ($AUC_{0-24 h}$) je pri tej študiji, zaradi maksimalne tolerirane plazemske koncentracije pri podganah, bila < 40 % od klinično dosežene pri transdermalnih obližih s fentanilom v odmerku 100 mikrogramov/uro.

Fentanil so pri podganah in kuncih ocenili glede učinkov na razvoj ploda. Nekateri testi na samicah podgan so pokazali zmanjšano plodnost ter umrljivost zarodkov in prehodne upočasnitve razvoja. Ti izsledki so bili povezani s toksičnostjo za samice-matere in niso bili neposreden učinek zdravila na

razvijajoči se zarodek. Te spremembe so opažali v stanju dinamičnega ravnovesja pri plazemskih koncentracijah, ki so bile primerljive ($C_{ss, \text{ podgana}}/C_{ss, \text{ človek}} = 1,1$), in dnevnih izpostavljenostih, ki so bile rahlo večje ($AUC_{0-24, \text{ podgana}}/AUC_{0-24, \text{ človek}} = 1,5$) od klinično zabeleženih po uporabi obliža 100 mikrogramov/uro. Pri kuncih, pri katerih je bila dosežena največja plazemska koncentracija 6,6-krat tolikšna kot je plazemska koncentracija fentanila v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku, niso opazili učinkov. Razmerje dnevne izpostavljenosti ($AUC_{4-24, \text{ kunc}}/AUC_{0-24, \text{ človek}} = 1,1$) je bilo enakovredno tistemu, ki so ga klinično zabeležili po uporabi obliža 100 mikrogramov/uro. Znakov teratogenih učinkov ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Samolepljiva ogrodna plast: 2-etilheksilakrilat, 2-hidroksietilakrilat in metilakrilat, kopolimer 35,5:1:12, polibutiltitanat

Krovna plast: folija iz polipropilena, modro tiskarsko črnilo

Zaščitna plast: silikonizirana folija iz polietilen tereftalata

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak transdermalni obliž je pakiran posamično v vrečico.

Večplasten film vsebuje od zunaj navznoter naslednje plasti: prevlečen papir, polietilenski film z nizko gostoto, aluminijasto folijo, Surlyn (termoplastični etilenski kopolimer z metakrilno kislino).

Otrokom varne vrečice iz sestavljene folije, ki od zunanjšega proti notranjemu vsebuje naslednje sloje: PET (polietilentereftalat folijo), adheziv, aluminijevo folijo, adheziv, Surlyn (ionomer coex folije).

Pakiranje s 3 transdermalnimi obliži.

Pakiranje s 5 transdermalnimi obliži.

Pakiranje s 10 transdermalnimi obliži.

Pakiranje s 20 transdermalnimi obliži.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prosimo glejte poglavje 4.2 za navodila o pravilni namestitvi obliža. Varnostnih in farmakokinetičnih podatkov za aplikacijo na druga mesta ni.

Po odstititvi je treba uporabljati obliž prepogniti na pol, z lepljivo površino navznoter tako, da membrana za sproščanje ni izpostavljena, ga dati v originalno vrečko in varno zavreči izven dosega otrok.

Šele po namestitvi ali odstranitvi obliža si umijte roke z vodo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Algogetic 12,5 mikrogramov/h transdermalni obliži: 5363-I-2113/12
Algogetic 25 mikrogramov/h transdermalni obliži: 5363-I-2114/12
Algogetic 50 mikrogramov/h transdermalni obliži: 5363-I-2115/12
Algogetic 75 mikrogramov/h transdermalni obliži: 5363-I-2116/12
Algogetic 100 mikrogramov/h transdermalni obliži: 5363-I-2117/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 13.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.10.2013