

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dolforin 25 mikrogramů/hodinu transdermální náplast

Dolforin 50 mikrogramů/hodinu transdermální náplast

Dolforin 75 mikrogramů/hodinu transdermální náplast

Dolforin 100 mikrogramů/hodinu transdermální náplast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dolforin 25 mikrogramů/hodinu: Jedna transdermální náplast (s plochou aktivního povrchu 15 cm²) obsahuje fentanylum 4,8 mg a uvolňuje 25 mikrogramů fentanylu za hodinu.

Dolforin 50 mikrogramů/hodinu: Jedna transdermální náplast (s plochou aktivního povrchu 30 cm²) obsahuje fentanylum 9,6 mg a uvolňuje 50 mikrogramů fentanylu za hodinu.

Dolforin 75 mikrogramů/hodinu: Jedna transdermální náplast (s plochou aktivního povrchu 45 cm²) obsahuje fentanylum 14,4 mg a uvolňuje 75 mikrogramů fentanylu za hodinu.

Dolforin 100 mikrogramů/hodinu: Jedna transdermální náplast (s plochou aktivního povrchu 60 cm²) obsahuje fentanylum 19,2 mg a uvolňuje 100 mikrogramů fentanylu za hodinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Přípravek Dolforin 25, 50, 75, 100 mikrogramů/hodinu je tenká průhledná transdermální náplast se zaoblenými rohy a následujícím potiskem:

fentanyl 25 mikrogramů/h

fentanyl 50 mikrogramů/h

fentanyl 75 mikrogramů/h

fentanyl 100 mikrogramů/h.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Přípravek Dolforin transdermální náplast je indikován k tlumení silné chronické bolesti vyžadující dlouhodobé kontinuální podávání opioidních analgetik

Děti

Dlouhodobé tlumení silné chronické bolesti u dětí od 2 let, které jsou léčeny opioidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky přípravku Dolforin transdermální náplast je zapotřebí určovat individuálně dle stavu pacienta a v adekvátních intervalech po aplikaci vyhodnocovat účinek. Je nutno používat nejnižší účinnou dávku. Náplasti jsou navrženy tak, že do systémového oběhu uvolňují přibližně 12*, 25, 50, 75 a 100 mikrogramů fentanylu za hodinu, což ve stejném pořadí odpovídá přibližně 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 a 2,4 miligramů za den.

*Počáteční dávka 12 mikrogramů/h není dostupná na trhu.

Stanovení počáteční dávky

Vhodná počáteční dávka přípravku Dolforin má být stanovena na základě pacientova současného užívání opioidů. Použití přípravku Dolforin se doporučuje u pacientů, kteří prokázali toleranci k opioidům. Dalšími faktory, které je třeba vzít v úvahu, jsou současná kondice a zdravotní stav pacienta, včetně hmotnosti, věku a rozsahu oslabení a rovněž stupeň tolerance opioidů.

Dospělí

Pacienti s tolerancí k opioidům

Pro převedení pacientů s tolerancí k opioidům z perorálních nebo parenterálních opioidů na transdermální náplast Dolforin, se řiďte přepočtem ekvianalgetických dávek uvedených níže. Dávka může být následně dle potřeby titrována směrem k vyšším nebo nižším hodnotám pomocí náplastí 12 nebo 25 mikrogramů za hodinu s cílem dosáhnout nejnižší vhodné dávky transdermální náplasti obsahující fentanyl v závislosti na léčebné odezvě a potřebě suplementární analgezie.

Opioid-naivní pacienti

Obecně platí, že u opioid-naivních pacientů se transdermální cesta podání nedoporučuje. Je vhodné zvážit alternativní cesty podání (perorální, parenterální). Aby se u opioid-naivních pacientů zabránilo předávkování, doporučuje se podávat nízké dávky opioidů s okamžitým uvolňováním (např. morfin, hydromorfon, oxykodon, tramadol a kodein), které je nutno titrovat do dosažení ekvianalgetického dávkování transdermální náplasti obsahující fentanyl s rychlostí uvolňování 12 nebo 25 mikrogramů za hodinu. Potom mohou být pacienti převedeni na přípravek Dolforin.

Za okolností, kdy se zahájení léčby perorálními opioidy u opioid-naivních pacientů nepovažuje za možné a má se za to, že fentanyl je jedinou vhodnou možností léčby, lze uvažovat pouze o nejnižší počáteční dávce (tj. 12 mikrogramů za hodinu). Za takovýchto okolností je nutno pacienta pečlivě sledovat. Při zahajování léčby u opioid-naivních pacientů existuje možnost vzniku závažné nebo život ohrožující hypoventilace i při použití nejnižší dávky přípravku Dolforin (viz body 4.4 a 4.9).

Ekvianalgetický přepočet

U pacientů v současnosti užívajících opioidní analgetika je nutno počáteční dávku přípravku Dolforin založit na denní dávce předchozího opioidu. Při výpočtu vhodné počáteční dávky přípravku Dolforin postupujte dle následujících kroků.

1. Vypočítejte 24hodinovou dávku (miligram/den) právě užívaného opioidu.
2. Za použití násobících faktorů uvedených v tabulce 1 pro odpovídající cestu podání převed'te toto množství na ekvianalgetickou 24hodinovou perorální dávku morfinu.
3. K odvození dávkování transdermální náplasti Dolforin odpovídajícímu vypočítané 24hodinové ekvianalgetické dávce morfinu použijte převodní tabulku 2 nebo 3, a to následovně:
 - a) Tabulka 2 je určena pro dospělé pacienty, kteří potřebují střídání opioidů nebo kteří jsou klinicky méně stabilní (převodní poměr perorálního morfinu na transdermální fentanyl se přibližně rovná 150 : 1).
 - b) Tabulka 3 je určena pro dospělé pacienty, kteří jsou na stabilním a dobře snášeném režimu podávání opioidů (převodní poměr perorálního morfinu na transdermální fentanyl se přibližně rovná 100 : 1).

Tabulka 1: Převodní tabulka – násobící faktory k převodu denní dávky předchozího opioidu na ekvianalgetickou 24hodinovu perorální dávku morfinu

(miligram/den předchozího opioidu x faktor = ekvianalgetická 24hodinová perorální dávka morfinu)

Předchozí opioid	Cesta podání	Násobící faktor
morfin	perorální	1 ^a
	parenterální	3
buprenorfin	perorální	75
	parenterální	100
kodein	perorální	0,15
	parenterální	0,23 ^b
diamorfin	perorální	0,5
	parenterální	6 ^b
fentanyl	perorální	-
	parenterální	300
hydromorfon	perorální	4
	parenterální	20 ^b
ketobemidon	perorální	1
	parenterální	3
levorfanol	perorální	7,5
	parenterální	15 ^b
methadon	perorální	1,5
	parenterální	3 ^b
oxykodon	perorální	1,5
	parenterální	3
oxymorfon	perorální	3
	parenterální	30 ^b
pethidin	perorální	-
	parenterální	0,4 ^b
tapentadol	perorální	0,4
	parenterální	-
tramadol	perorální	0,25
	parenterální	0,3

^a Perorální/i.m. účinek morfinu je založen na klinických zkušenostech u pacientů s chronickými bolestmi.

^b Založeno na jednodávkových studiích, kdy i.m. dávka každé uvedené léčivé látky byla porovnána s morfinem s cílem stanovit relativní účinnost. Perorálními dávkami jsou dávky doporučené při přechodu z parenterální na perorální cestu.

Odkazy: převzato z 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 a 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabulka 2: Doporučené počáteční dávkování přípravku Dolforin založené na denní perorální dávce morfinu (u pacientů, kteří potřebují střídání opioidů nebo u klinicky méně stabilních

pacientů: převodní poměr perorálního morfinu na transdermální fentanyl je přibližně roven 150:1)¹

<i>Perorální 24hodinový morfin (miligram za den)</i>	<i>Dávkování transdermální náplasti Dolforin (mikrogram za hodinu)</i>
< 90	12*
90-134	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 klinických studiích bylo jako základ pro převod na transdermální náplast Dolforin použito toto rozmezí denních dávek morfinu.

Tabulka 3: Doporučené počáteční dávkování transdermální náplasti Dolforin založené na denní perorální dávce morfinu (u pacientů na stabilní a dobře snášené léčbě opioidy: převodní poměr perorálního morfinu na transdermální fentanyl je přibližně roven 100:1)

<i>Perorální 24hodinový morfin (mg/den)</i>	<i>Dávkování transdermální náplasti Dolforin (mikrogram za hodinu)</i>
≤ 44	12*
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

*Počáteční dávka 12 mikrogramů za hodinu není dostupná.

Počáteční vyhodnocení maximálního analgetického účinku transdermální náplasti Dolforin není možné dříve než po 24hodinové aplikaci náplasti. Tento odstup je nutný vzhledem k postupnému nárůstu sérových koncentrací fentanylu během 24 hodin po první aplikaci náplasti.

Předchozí analgetickou terapii je tedy zapotřebí redukovat postupně, dokud nedojde po aplikaci úvodní dávky k plnému rozvinutí analgetického účinku transdermální náplasti Dolforin.

Titrace dávky a udržovací léčba

Transdermální náplast Dolforin se musí měnit každých 72 hodin.

Dávka se titruje individuálně na základě průměrného denního užívání doplňkových analgetik až do dosažení rovnováhy mezi analgetickým účinkem a tolerancí. Titraci dávky se obvykle doporučuje provádět zvyšováním o 12 mikrogramů za hodinu nebo 25 mikrogramů za hodinu, s přihlédnutím k požadavku suplementární analgezie (perorální morfin 45/90 mg/den \approx transdermální náplast obsahující fentanyl 12/25 $\mu\text{g/h}$) dle intenzity pacientovy bolesti. Po zvýšení dávky může trvat až 6 dní, než pacient dosáhne rovnováhy na nové dávkovací úrovni. Proto musí mít pacient po zvýšení dávky nalepeny náplasti s vyšší dávkou po dobu dvou 72 hodin předtím, než dojde k dalšímu zvýšení dávky.

Při dávkách vyšších než 100 mikrogramů za hodinu lze použít více než jednu náplast přípravku Dolforin. Pacienti mohou při „průlomové“ bolesti vyžadovat pravidelné doplňkové dávky krátkodobě působících analgetik. Pokud dávka přípravku Dolforin přesáhne 300 mikrogramů za hodinu, mohou někteří pacienti vyžadovat doplňkové nebo alternativní metody podávání opioidů.

Při nedostatečné kontrole bolestí se má zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Pokud je analgezie nedostačující pouze během první aplikace, lze náplast přípravku Dolforin po 48 hodinách nahradit náplastí se stejnou dávkou nebo lze dávku po 72 hodinách zvýšit.

Pokud je třeba náplast nahradit (např. když se odlepí) dříve, než uplyne 72 hodin, musí se na jiné místo kůže aplikovat náplast o stejné síle. To může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím (viz bod 5.2) a pacienta je nutno pečlivě sledovat.

Délka a cíle léčby

Před zahájením léčby přípravkem Dolforin je třeba se společně s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit přerušování léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Vysazování transdermálních náplastí Dolforin

Při nutnosti přerušování aplikace transdermálních náplastí Dolforin musí být jejich náhrada jinými opioidy postupná, počínaje nízkou dávkou, kterou pomalu zvyšujeme. Je tomu tak proto, že koncentrace fentanylu po odstranění transdermální náplasti Dolforin klesají postupně. Může trvat 20 či více hodin, než se sérové koncentrace fentanylu sníží o 50 %. Obecně platí, že přerušování analgezie opioidy musí být postupné, aby se zabránilo abstinčním příznakům (viz body 4.4. a 4.8). Existují hlášení, že rychlé vysazení opioidních analgetik u pacientů, kteří jsou na opioidech fyzicky závislí, vedlo k závažným abstinčním příznakům a nekontrolovaným bolestem. Vysazování má být založeno na individuální dávce, trvání léčby a odpovědi pacienta s ohledem na bolest a abstinční příznaky. Pacienti na dlouhodobé léčbě budou možná potřebovat postupnější vysazování. U pacientů, kteří byli léčeni po krátkou dobu, lze zvážit rychlejší schéma snižování dávek.

Opioidní abstinční příznaky jsou u některých pacientů možné po přechodu na jinou látku nebo při úpravě dávky.

Tabulky 1, 2 a 3 se smějí používat pouze k převodu z jiných opioidů na přípravek Dolforin, nikoli při přechodu z přípravku Dolforin na jiné způsoby léčby, aby se zamezilo nadhodnocení nové analgetické dávky a potenciálnímu předávkování.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Starší pacienty je nutno pečlivě sledovat a dávku je nutno stanovit individuálně dle jejich stavu (viz body 4.4 a 5.2).

U opioid-naivních starších pacientů lze o léčbě uvažovat, pouze pokud přínosy převáží nad riziky. V těchto případech lze pro počáteční léčbu uvažovat pouze o fentanylové náplasti s dávkou 12 mikrogramů za hodinu.

Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater musí být pečlivě sledováni a dávku je nutno stanovit individuálně dle jejich stavu (viz body 4.4 a 5.2).

U opioid-naivních pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater lze o léčbě uvažovat, pouze pokud přínosy převáží nad riziky. V těchto případech lze pro počáteční léčbu uvažovat pouze o fentanylové náplasti s dávkou 12 mikrogramů za hodinu.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 16 let a starší

Dodržujte dávkování dospělých.

Děti a dospívající ve věku 2 až 16 let

Transdermální náplasti Dolforin se smí podávat pouze těm pediatrickým pacientům (ve věku 2 až 16 let), kteří snášejí opioidy, kteří již dostávají ekvivalenty nejméně 30 mg perorálního morfinu za den. K převedení pediatrických pacientů z perorálních nebo parenterálních opioidů na přípravek Dolforin se řiďte přepočtem ekvianalgetických dávek (Tabulka 1) a doporučeným dávkováním přípravku Dolforin založeném na denní perorální dávce morfinu (Tabulka 4).

Tabulka 4: Doporučené dávkování transdermální náplasti Dolforin u pediatrických pacientů¹ založené na denní perorální dávce morfinu²

Perorální 24hodinový morfin (miligram za den)	Dávkování transdermální náplasti obsahující fentanyl (mikrogram za hodinu)
30-44	12*
45-134	25

*Počáteční dávka 12 mikrogramů za hodinu není u přípravku Dolforin dostupná.

¹ Převedení na dávkování přípravku Dolforin vyšší než 25 mikrogramů za hodinu je u pediatrických pacientů stejné jako u dospělých (viz Tabulka 2).

² V klinických studiích byla jako základ pro převedení na přípravek Dolforin použita tato rozmezí denních dávek perorálního morfinu.

Ve dvou pediatrických studiích byla potřebná dávka fentanylu v transdermální náplasti vypočítána konzervativně: 30 až 44 miligramů perorálního morfinu za den nebo jemu ekvivalentní dávka opioidu byla nahrazena jednou fentanylovou náplastí o síle 12 mikrogramů za hodinu. Je nutno poznamenat, že toto převodní schéma pro děti se týká pouze přechodu z perorálního morfinu (nebo jeho ekvivalentu) na transdermální náplasti Dolforin. Toto převodní schéma se nesmí používat k přechodu z transdermálních náplastí Dolforin na jiné opioidy, protože by pak mohlo dojít k předávkování.

Analgetický účinek první dávky transdermální náplasti Dolforin nebude během prvních 24 hodin optimální. Proto by se pacientovi během prvních 12 hodin po přechodu na transdermální náplasti Dolforin měla podávat předchozí adekvátní dávka analgetik. V dalších 12 hodinách se tato analgetika musí poskytnout dle klinické potřeby.

Nejméně 48 hodin po zahájení léčby transdermální náplastí Dolforin nebo po vzestupné titraci dávky se doporučuje sledování pacienta s ohledem na nežádoucí příhody, které mohou zahrnovat hypoventilaci (viz bod 4.4).

Přípravek Dolforin se nesmí používat u dětí mladších než 2 roky, protože jeho bezpečnost a účinnost dosud nebyly stanoveny.

Titrace dávky a udržovací dávka u dětí

Náplasti přípravku Dolforin se musí měnit každých 72 hodin. Dávka se titruje individuálně až do dosažení rovnováhy mezi analgetickým účinkem a tolerancí. Dávka se nesmí zvyšovat v intervalech kratších než 72 hodin. Pokud je analgetický účinek přípravku Dolforin nedostačující, musí se podat doplňkový morfin nebo jiný krátkodobě působící opioid. V závislosti na dodatečných analgetických potřebách a stavu bolesti dítěte lze rozhodnout, že se dávka zvýší. Úpravy dávky se provádějí v krocích po 12 mikrogramech za hodinu.

Způsob podání

Přípravek Dolforin je určen k transdermálnímu podání.

Přípravek Dolforin se musí aplikovat na nepodrážděnou a neozářenou kůži na plochý povrch trupu nebo nadloktí.

U malých dětí je vhodným místem aplikace horní část zad, čímž se minimalizuje možnost, že si dítě náplast sundá.

Ochlupení v místě aplikace (vhodnější je neochlupená oblast) se před aplikací musí ostříhat (nikoli oholit).

Pokud místo aplikace transdermálních náplastí Dolforin vyžaduje před nalepením náplasti očištění, musí se to provést čistou vodou. Mýdla, oleje, mléka nebo jakákoli jiná činidla, která mohou kůži podráždit nebo narušit její charakteristiky, se používat nesmějí. Kůže musí být před nalepením náplasti úplně suchá. Náplasti se musí před použitím zkontrolovat. Nastřížené, rozdělené nebo jakkoli poškozené náplasti se nesmějí používat.

Transdermální náplasti Dolforin se po vyjmutí ze zataveného sáčku musí ihned aplikovat. Transdermální náplast je třeba vyjmout ze zataveného sáčku tak, že se nejdříve přehne (odklopí) příbalová informace na sáčku a pak se sáček nůžkami rozstříhne přímo u kraje zatavené části (asi 0,5 cm od hrany sáčku). Tak se zabrání poškození náplasti. Po rozstřížení sáčku lze náplast vyjmout ze sáčku. Náplast má na jedné straně potisk a na druhé straně plastovou krycí folii. Náplast je třeba přeložit napůl tak, aby byla folie směrem nahoru. Uprostřed přeložené náplasti se oddělí dvě části folie. Od spodního nebo horního rohu střední části lze krycí folii sejmut z lepicí strany. Nedotýkejte se lepicí plochy náplasti. Po odstranění jedné části krycí náplasti je možné náplast nalepit na zvolené místo a odstranit druhou polovinu krycí folie. Po odstranění obou částí krycí folie připevněte náplast na kůži lehkým tlakem dlaně trvajícím asi 30 sekund. Přesvědčte se, že okraje náplasti jsou řádně přilepeny. Poté si umyjte ruce čistou vodou.

Transdermální náplasti Dolforin lze mít nalepené nepřetržitě 72 hodin. Novou náplast je po odlepení předchozí transdermální náplasti nutno nalepit na jiné místo kůže. Než se na stejné místo kůže nalepí nová náplast, musí uplynout několik dní.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní nebo pooperační bolest, protože během krátkodobého používání není žádná možnost titrace dávky a protože může dojít k závažné nebo život ohrožující hypoventilaci.
- Závažná respirační deprese.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti, u kterých došlo k závažným nežádoucím příhodám, musí být po odstranění transdermální náplasti Dolforin sledováni nejméně 24 hodin nebo déle, podle klinických příznaků, protože sérové koncentrace fentanylu klesají postupně a po 20 až 27 hodinách jsou sníženy asi o 50 %.

Pacienti a jejich pečovatelé musí být informováni, že přípravek Dolforin obsahuje léčivou látku v množství, které může mít smrtelné následky, zejména u dětí. Z tohoto důvodu musí být všechny náplasti, jak použité, tak nepoužité, uchovávány mimo dohled a dosah dětí.

Vzhledem k rizikům spojeným s náhodným požitím, nesprávným použitím a zneužitím, které zahrnují i smrtelné následky, je nutno pacienty a osoby o ně pečující poučit, aby transdermální náplasti přípravku Dolforin uchovávali na bezpečném a zajištěném místě, které není pro ostatní přístupné.

Opioid-naivní a opioidy netolerující stavy

Používání transdermálních náplastí Dolforin u opioid-naivních pacientů je spojeno s velmi vzácnými případy výrazného útlumu dechu a/nebo úmrtí, pokud se jedná o opioidní léčbu první volby, zvláště u pacientů s bolestmi nenádorového původu. Možnost závažné nebo život ohrožující hypoventilace existuje, i když se při zahajování léčby u opioid-naivních pacientů použije nejnižší dávka přípravku Dolforin, zvláště u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Sklon k rozvoji tolerance se u jednotlivců výrazně liší. Doporučuje se, aby byly transdermální náplasti Dolforin používány u pacientů, u kterých se prokázalo, že opioidy snášejí (viz bod 4.2).

Respirační deprese

U některých pacientů může při používání transdermálních náplastí Dolforin dojít k výraznému útlumu dechu; pacienti musí být s ohledem na tento účinek sledováni. Dechová deprese může přetrvávat i po odstranění transdermální náplasti Dolforin. Incidence útlumu dechu se zvyšuje se zvyšující se dávkou transdermální náplasti Dolforin (viz bod 4.9).

Opioidy mohou vyvolávat poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, kteří mají CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Riziko plynoucí ze současného užívání s látkami tlumícími centrální nervový systém (CNS), včetně sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzná léčiva, alkoholu a omamných látek tlumících CNS

Současné používání transdermálních náplastí Dolforin a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzná léčiva, alkohol nebo omamné látky tlumící CNS, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu nebo smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat transdermální náplasti Dolforin současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Chronická plicní nemoc

U pacientů s chronickou obstrukční nebo jinou plicní nemocí může transdermální náplast Dolforin vyvolat závažnější nežádoucí účinky. U takových pacientů mohou opioidy snížit dechovou pohotovost a zvýšit odpor v dýchacích cestách.

Účinky dlouhodobé léčby a tolerance

U všech pacientů se po opakovaném podání opioidů může vyvinout tolerance k analgetickým účinkům, hyperalgie, fyzická a psychická závislost, zatímco u některých nežádoucích účinků, jako je zácpa vyvolaná opioidy, se vyvine neúplná tolerance. Zejména u pacientů s chronickou bolestí nenádorového původu bylo zaznamenáno, že u kontinuální dlouhodobé léčby opioidy nemusí dojít k významnému zmírnění intenzity bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné

vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě (viz bod 4.2). Pokud se dojde k rozhodnutí, že pokračování léčby nemá žádný přínos, je nutno dávku snižovat postupně, aby se zamezilo vzniku abstinčních příznaků.

U pacienta fyzicky závislého na opioidech nevysazujte transdermální náplasti Dolforin náhle. Při náhlém ukončení léčby nebo snížení dávky se mohou objevit abstinční příznaky. Byly hlášeny případy, kdy rychlé vysazování transdermálních náplastí Dolforin u pacienta s fyzickou závislostí na opioidech může vést k závažným abstinčním příznakům a nekontrolované bolesti (viz bod 4.2 a bod 4.8). Pokud pacient léčbu již nepotřebuje, je vhodné dávku snižovat postupně, aby se minimalizovaly abstinční příznaky. Vysazování z vysokých dávek může trvat týdny až měsíce.

Abstinční syndrom z vysazování opioidů se vyznačuje některými nebo všemi následujícími příznaky: neklid, slzení, rinorea, zívání, pocení, zimnice, myalgie, mydriáza a palpitace. Mohou se rovněž rozvinout další příznaky, včetně podrážděnosti, agitovanosti, úzkosti, hyperkineze, třesu, slabosti, nespavosti, nechutenství, křečí v břiše, nauzey, zvracení, průjmu, zvýšeného krevního tlaku, zrychleného dýchání nebo zrychleného tepu.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Opakované používání transdermálních náplastí Dolforin může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné použití transdermálních náplastí Dolforin může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD. Při zneužití nebo záměrném špatném použití transdermálních náplastí Dolforin může dojít k předávkování a/nebo k úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšeno u pacientů se zneužíváním látek (včetně zneužívání alkoholu) v osobní nebo rodinné anamnéze (rodiče nebo sourozenci), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými duševními poruchami (např. velké deprese, úzkosti a poruchy osobnosti) v osobní anamnéze.

Před zahájením léčby přípravkem Dolforin a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a znamkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů léčených opioidy mají být sledovány známky OUD, jako je jednání s cílem získat tento lék (např. příliš časté žádosti o opakované předepsání), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem. To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se znamkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti. Pokud se má opioid vysadit, viz bod 4.4.

Nemoci centrálního nervového systému včetně zvýšeného nitrolebního tlaku

U pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na nitrolební účinky retence CO₂, jako jsou pacienti s prokázaným zvýšením nitrolebního tlaku, narušeným vědomím nebo kómatem, se transdermální náplast Dolforin musí používat s opatrností. Transdermální náplast Dolforin se musí používat s opatrností u pacientů s mozgovými nádory.

Srdeční choroba

Fentanyl může navodit bradykardii, a proto se pacientům s bradyarytmiemi musí podávat s opatrností.

Hypotenze

Opioidy mohou vyvolat hypotenzi, zvláště u pacientů s akutní hypovolemií. Základní, symptomatická hypotenze a/nebo hypovolémie se musí před zahájením léčby fentanylovými transdermálními náplastmi upravit.

Porucha funkce jater

Jelikož se fentanyl metabolizuje na neaktivní metabolity v játrech, mohla by porucha funkce jater zpozdit jeho eliminaci. Pokud jsou pacienti s poruchou funkce jater léčeni transdermální náplastí

Dolforin, musí být pečlivě sledováni na známky toxicity fentanylu a v případě potřeby se dávka transdermální náplasti Dolforin musí snížit (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

I když se nepředpokládá, že by porucha funkce ledvin mohla eliminaci fentanylu ovlivnit klinicky významnou měrou, doporučuje se opatrnost, protože farmakokinetika fentanylu nebyla u této populace pacientů hodnocena (viz bod 5.2). O léčbě lze uvažovat pouze tehdy, když přínosy převáží nad riziky. Pokud jsou pacienti s poruchou funkce ledvin léčeni transdermální náplastí Dolforin, musí být pečlivě sledováni na známky toxicity fentanylu a v případě potřeby se dávka musí snížit. Na pacienty s poruchou funkce ledvin opioidy dosud neléčené se vztahují další omezení (viz bod 4.2).

Horečka / aplikace vnějšího tepla

Při zvýšení teploty kůže se mohou koncentrace fentanylu zvýšit (viz bod 5.2). Proto musí být pacienti s horečkou sledováni s ohledem na nežádoucí účinky opioidů a v případě potřeby je nutno dávku transdermální náplasti Dolforin upravit. Existuje možnost zvýšeného uvolňování fentanylu ze systému v závislosti na teplotě, což může případně vést k předávkování a úmrtí.

Všechny pacienty je nutno poučit, aby místo aplikace transdermální náplasti Dolforin nevystavovali vnějším zdrojům tepla, jako jsou nahřívací podušky, elektrické deky, vyhřívaná vodní lůžka, zahřívací nebo opalovací lampy, intenzivní opalování, ohřívací lahve, dlouhé horké koupele, sauny a horké vířivé koupele.

Serotoninový syndrom

Pokud se transdermální náplast Dolforin podává současně s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmiterové systémy, doporučuje se opatrnost.

Při současném podávání serotonergních léčivých látek, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), a s léčivými látkami, které narušují metabolizaci serotoninu (včetně inhibitorů monoaminooxidázy [MAO]), může dojít k rozvoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu. K tomu může dojít i při doporučené dávce (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, labilní krevní tlak, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexi, nekoordinovanost pohybů, rigiditu) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzeu, zvracení, průjem).

Při podezření na serotoninový syndrom se musí léčba transdermální náplastí Dolforin vysadit.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání transdermální náplasti Dolforin s inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím fentanylu, což by mohlo zesílit nebo prodloužit jak terapeutické, tak nežádoucí účinky, a může vyvolat závažnou respirační depresi. Proto se současné používání transdermálního fentanylu a inhibitorů CYP3A4 nedoporučuje, ledaže by přínosy převažovaly nad zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Obecně platí, že pacient musí po ukončení léčby inhibitory CYP3A4 vyčkat 2 dny, než si aplikuje první náplast přípravku Dolforin. Trvání inhibice se nicméně liší a u některých inhibitorů CYP3A4 s dlouhým biologickým poločasem, jako je amiodaron, nebo u časově dependentních inhibitorů, jako je erythromycin, idelalisib, nikardipin a ritonavir, může být toto období delší. Proto se před aplikací první náplasti přípravku Dolforin musí v informaci o přípravku, který je inhibitory CYP3A4, vyhledat biologický poločas léčivé látky a trvání inhibičního účinku. Pacient, který je léčen přípravkem Dolforin, musí po odstranění poslední náplasti vyčkat nejméně 1 týden, než zahájí léčbu inhibitory CYP3A4. Pokud se současnému používání přípravku Dolforin s inhibitory CYP3A4 nelze vyhnout, je nutné pečlivě sledování s ohledem na známky nebo příznaky zesíleného nebo prodlouženého terapeutického účinku a nežádoucích účinků

fentanylu (zejména útlumu dechu), přičemž dávkování přípravku Dolforin se musí podle nezbytnosti snížit nebo přerušit (viz bod 4.5).

Náhodná expozice přenosem náplasti

Náhodný přenos fentanylové náplasti na kůži osoby, která náplast nepoužívá (především dítěte), ale sdílí lůžko nebo je v těsném fyzickém kontaktu s osobou používající fentanylové náplasti, může u osoby náplast nepoužívající vést k předávkování opiáty. Pacienty je třeba upozornit na to, že pokud dojde k náhodnému přenosu náplasti na kůži jiné osoby, musí být náplast okamžitě odstraněna (viz bod 4.9).

Použití u starších pacientů

Údaje ze studií s intravenózně aplikovaným fentanylem naznačují, že starší pacienti mohou vykazovat sníženou clearance, prodloužený biologický poločas a mohou být k léčivé látce citlivější než mladší pacienti. Dostávají-li starší pacienti transdermální náplast Dolforin, je nutno je pečlivě sledovat s ohledem na možné známky toxicity fentanylu a v případě potřeby dávku snížit (viz bod 5.2).

Gastrointestinální trakt

Opioidy zvyšují tonus a snižují propulsivní kontrakce hladkého svalstva gastrointestinálního traktu. Výsledné prodloužení doby průchodu gastrointestinálním traktem může být odpovědné za konstipační účinky fentanylu. Pacienty je nutno poučit o opatřeních k prevenci zácpy, přičemž v některých případech je možné zvážit profylaktické užívání laxativ. Zvláštní opatrnost je nutná u pacientů s chronickou zácpou. Je-li přítomen paralytický ileus nebo je-li na něj podezření, je nutno léčbu transdermální náplastí Dolforin ukončit.

Pacienti s myastenii gravis

Mohou se objevit neepileptické (myo)klonické reakce. Při léčbě pacientů s myastenii gravis je nutná opatrnost.

Současné užívání smíšených agonistů/antagonistů

Současné užívání buprenorfinu, nalbufinu nebo pentazocinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Transdermální náplast Dolforin se pediatrickým pacientům dosud neléčeným opioidy podávat nesmí (viz bod 4.2). Možnost vzniku závažné život ohrožující hypoventilace existuje bez ohledu na dávku použitého transdermálního systému obsahujícího fentanyl.

Transdermální náplast obsahující fentanyl nebyla studována u dětí do 2 let. Transdermální náplast Dolforin by měla být podávána pouze dětem ve věku 2 let nebo starším, které opioidy snášejí (viz bod 4.2).

Při ochraně proti náhodnému požití dětmi buďte při volbě místa aplikace transdermální náplasti Dolforin opatrný(á) (viz body 4.2 a 6.6) a pečlivě sledujte, zda náplast těsně přiléhá.

Opioidy navozená hyperalgezie

Opioidy navozená hyperalgezie (OIH) je paradoxní odpověď na opioid, u které dochází ke zvýšenému cití bolesti navzdory stabilní nebo zvýšené expozici opioidu. Liší se od tolerance, kdy jsou k dosažení stejného analgetického účinku nebo léčbě recidivující bolesti potřebné vyšší dávky opioidu. OIH se může projevovat zvýšenou úrovní bolestí, generalizovanějšími bolestmi (tj. méně fokálními) nebo bolestmi při obyčejných (tj. nebolestivých) stimulech (allodynie) bez průkazu progresu onemocnění. Při podezření na OIH se má dávka opioidu pokud možno snížit nebo vysadit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce související s farmakodynamikou

Centrálně působící léčivé přípravky/látky tlumící centrální nervový systém (CNS) včetně alkoholu a omamné látky tlumící CNS

Současné užívání fentanylu a jiných látek tlumících centrální nervový systém (včetně benzodiazepinů a jiných sedativ/hypnotik, jiných opioidů, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, sedativních antihistaminik a alkoholu a omamných látek tlumících CNS), myorelaxancií a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, silné sedaci, kómatu a smrti. Současné předepisování látek tlumících CNS a transdermálních náplastí Dolforin je vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. Použití kteréhokoli z těchto léčivých přípravků současně s transdermální náplastí Dolforin vyžaduje pečlivé monitorování a sledování. Dávka a délka současného podávání musí být omezeny (viz bod 4.4).

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Použití transdermální náplasti Dolforin u pacientů, kteří jsou současně léčeni IMAO, se nedoporučuje. Byly hlášeny závažné a nepředvídatelné interakce s IMAO, včetně zesílení opioidních nebo serotonergních účinků. Proto se transdermální náplast Dolforin nesmí používat ještě 14 dní po ukončení léčby IMAO.

Serotonergní léčivé přípravky

Současné podávání fentanylu se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), může zvyšovat riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav. Současné používání vyžaduje opatrnost. Pacienta je nutno pečlivě sledovat, zejména během zahájení léčby a úpravy dávky (viz bod 4.4).

Současné užívání smíšených agonistů/antagonistů

Současné užívání buprenorfinu, nalbufinu nebo pentazocinu se nedoporučuje. Mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou vnitřní aktivitou, a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a u pacientů závislých na opioidech mohou navodit abstinenci příznaky (viz bod 4.4).

Interakce související s farmakokinetikou

Inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanyl, což je léčivá látka s vysokou clearance, se rychle a rozsáhle metabolizuje hlavně prostřednictvím CYP3A4.

Současné používání transdermálního fentanylu s inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací fentanylu, což by mohlo zesílit nebo prodloužit jak terapeutické, tak nežádoucí účinky, a může vyvolat závažnou respirační depresi. Předpokládá se, že rozsah interakce se silnými inhibitory CYP3A4 je větší, než se slabými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4. Po současném podání inhibitorů CYP3A4 s transdermálním fentanylem byly hlášeny případy závažné dechové deprese, včetně smrtelného případu po současném podání se středně silným inhibitorem CYP3A4. Současné užití inhibitorů CYP3A4 a přípravku Dolforin se nedoporučuje, ledaže by pacient byl pečlivě sledován (viz bod 4.4). Příklady léčivých látek, které mohou koncentrace fentanylu zvýšit, zahrnují: amiodaron, cimetidin, klarithromycin, diltiazem, erythromycin, flukonazol, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil a vorikonazol (tento výčet není vyčerpávající). Po současném podání slabých, středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 s krátkodobým intravenózním podáním fentanylu byly poklesy clearance fentanylu obecně $\leq 25\%$, nicméně u ritonaviru (silný inhibitor CYP3A4) poklesla clearance fentanylu v průměru o 67 %. Rozsah interakcí inhibitorů CYP3A4 s dlouhodobým transdermálním podáváním fentanylu není znám, může však být větší než při krátkodobém intravenózním podání.

Induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)

Současné používání transdermálního fentanylu s induktory CYP3A4 může vést k poklesu plasmatických koncentrací fentanylu a k oslabení terapeutického účinku. Při současném používání induktorů CYP3A4 a přípravku Dolforin se doporučuje opatrnost. Dávku přípravku Dolforin může být potřeba zvýšit nebo může být potřeba přejít na jinou analgetickou léčivou látku. Při předpokládaném ukončení současné léčby induktorem CYP3A4 je nutné snížení dávky fentanylu a pečlivé sledování. Účinky induktoru

klesají postupně a mohou vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím fentanylu, což by mohlo zesílit nebo prodloužit jak terapeutické, tak nežádoucí účinky a může to vyvolat závažnou dechovou depresi. V pečlivém sledování je nutno pokračovat do dosažení stabilního účinku léčiva. Příklady léčivých látek, které mohou plasmatické koncentrace fentanylu snížit, zahrnují: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a rifampicin (tento výčet není vyčerpávající).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O používání transdermální náplasti obsahující fentanyl u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi není známo, i když bylo zjištěno, že fentanyl jako i.v. anestetikum u lidských těhotenství prostupuje placentou. U novorozenců a kojenců, jejichž matky chronicky v těhotenství používaly transdermální náplasti obsahující fentanyl, byl hlášen novorozenecký abstinenci syndrom. Transdermální náplast Dolforin se v těhotenství nemá užívat, pokud to není nezbytné.

Používání transdermální náplasti Dolforin během porodu se nedoporučuje, protože se nesmí používat k léčbě akutních ani pooperačních bolestí (viz bod 4.3). Navíc, protože fentanyl prostupuje placentou, mohlo by použití transdermální náplasti Dolforin během porodu vést k útlumu dechu novorozence.

Kojení

Fentanyl se vylučuje do lidského mléka a může u kojence vyvolat sedaci/útlum dechu. Proto je nutno kojení během léčby transdermální náplastí Dolforin a nejméně 72 hodin po odstranění náplasti přerušit.

Fertilita

O účincích fentanylu na fertilitu nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Jisté studie na potkanech při dávkách toxických pro matku odhalily sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu embryí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Transdermální náplast Dolforin může zhoršit duševní a/nebo tělesné schopnosti potřebné k výkonu potenciálně nebezpečných úkolů, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost transdermální náplasti obsahující fentanyl byla hodnocena u 1565 dospělých a 289 pediatrických subjektů, které se účastnily 11 klinických studií (1 dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná; 7 otevřených, aktivním komparátorem kontrolovaných; 3 otevřené, nekontrolované), kde se náplast používala ke zvládnutí chronických maligních nebo nemaligních bolestí. Tyto subjekty dostaly nejméně jednu dávku transdermální náplasti obsahující fentanyl a poskytly bezpečnostní údaje. Na základě souhrnných bezpečnostních údajů z těchto klinických studií, byly nejčastěji hlášenými (tj. $\geq 10\%$ incidence) nežádoucími účinky: nauzea (35,7 %), zvracení (23,2 %), zácpa (23,1 %), somnolence (15,0 %), točení hlavy (13,1 %) a bolest hlavy (11,8 %).

Nežádoucí účinky hlášené při používání transdermální náplasti obsahující fentanyl v těchto klinických studiích, včetně výše uvedených nežádoucích účinků, a hlášené po uvedení na trh, jsou uvedeny dále v tabulce 5.

Pro vyjádření frekvence výskytu je použito následující pravidlo: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných klinických údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou v každé frekvenci výskytu uvedeny podle třídy orgánových systémů a podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u dospělých a pediatrických pacientů

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita			anafylaktický šok, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
Endokrinní poruchy					androgenní deficit
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie			
Psychiatrické poruchy		insomnie, deprese, úzkost, stav zmatenosti, halucinace,	agitovanost, dezorientovanost, euforická nálada		delirium, závislost
Poruchy nervového systému	somnolence, závratě, bolest hlavy	třes, parestezie	hypestezie, křeče (včetně klonických křečí a křečí typu grand mal), amnezie, snížená úroveň vědomí, ztráta vědomí		
Poruchy oka			rozmazané vidění	mióza	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			
Srdeční poruchy		palpitace, tachykardie	bradykardie, cyanóza		
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dušnost	útlum dechu, dechová tíseň	apnoe, hypoventilace	bradypnoe
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení, zácpa	průjem, sucho v ústech, bolest břicha, bolest v nadbříšku, dyspepsie	ileus, dysfagie	subileus	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		hyperhidróza, svědění, vyrážka, erytém	ekzém, alergická dermatitida, porucha kůže, dermatitida, kontaktní dermatitida		
Poruchy svalové a kosterní		svalové spasmy	svalové záškuby		

soustavy a pojivové tkáně					
Poruchy ledvin a močových cest		retence moči			
Poruchy reprodukčního systému a prsu			erektilní dysfunkce, sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, periferní edém, slabost, malátnost, pocit chladu	reakce v místě aplikace, onemocnění podobné chřipce, pocit změny tělesné teploty, hypersenzitivita v místě aplikace, abstinenční syndrom, pyrexie*	dermatitida v místě aplikace, ekzém v místě aplikace	léková tolerance

*Přiřazená frekvence výskytu (méně časté) je založena na analýzách incidence zahrnujících pouze studie u dospělých a pediatrických subjektů s bolestmi nenádorového původu.

Pediatrická populace

Bezpečnost transdermální náplasti obsahující fentanyl byla hodnocena u 289 pediatrických pacientů (<18 let), kteří se účastnili 3 klinických studií léčby chronických nebo trvalých bolestí maligního nebo nemaligního původu. Tito pacienti dostali nejméně jednu dávku transdermální náplasti obsahující fentanyl a poskytli údaje o bezpečnosti (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil u dětí a dospívajících léčených transdermální náplastí obsahující fentanyl byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. U pediatrické populace nebylo zjištěno žádné riziko přesahující očekávané riziko spojené s používáním opioidů k úlevě od bolestí souvisejících se závažným onemocněním, přičemž se zdá, že neexistuje žádné riziko specifické pro děti, které by bylo spojeno s používáním transdermální náplasti obsahující fentanyl u dětí mladších 2 let, pokud se používá podle pokynů.

Na základě souhrnných bezpečnostních údajů z těchto 3 klinických studií u pediatrických pacientů, nejčastěji hlášenými (tj. ≥ 10 % incidence) nežádoucími účinky bylo zvracení (33,9 %), nauzea (23,5 %), bolest hlavy (16,3 %), zácpa (13,5 %), průjem (12,8 %) a svědění (12,8 %).

Tolerance

Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

Závislost na léku

Opakované používání přípravku Dolforin může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

U některých pacientů jsou po převodu z předchozí opioidní analgetické léčby na transdermální náplast Dolforin nebo při náhlém ukončení léčby možné opioidní abstinenční příznaky (jako je nauzea, zvracení, průjem, úzkost a třes) (viz body 4.2 a 4.4).

Existují velmi vzácná hlášení u novorozenců, u kterých se vyskytl novorozenecký abstinenční syndrom, pokud jejich matky během těhotenství chronicky používaly transdermální náplasti obsahující fentanyl (viz bod 4.6).

Pokud se fentanyl podával současně se silně serotonergními léčivými, byly hlášeny případy serotoninového syndromu (viz body 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Projevy předávkování fentanylem spočívají v rozšíření jeho farmakologických účinků, přičemž nejzávažnějším je respirační deprese. Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.

Léčba

Při léčbě respirační deprese zahrnují okamžitá protipatření odstranění transdermální náplasti Dolforin a fyzickou nebo verbální stimulaci pacienta. Po těchto krocích může následovat podání specifického opioidního antagonisty, jako je naloxon. Respirační deprese po předávkování může trvat déle, než je doba působení účinku opioidního antagonisty. Interval mezi i.v. dávkami antagonisty je nutno volit pečlivě vzhledem k možnosti renarkotizace po odstranění náplasti; může být potřebné opakované podání nebo kontinuální infuze naloxonu. Zvrat narkotického účinku může vést k nástupu bolesti a uvolnění katecholaminů.

Pokud to klinický stav vyžaduje, je nutno nastavit a udržovat průchodné dýchací cesty, případně pomocí orofaryngeální nebo endotracheální trubice, a podávat kyslík a podle potřeby zavést podpůrné nebo kontrolované dýchání. Je nutno udržovat odpovídající tělesnou teplotu a příjem tekutin.

Pokud dojde k závažné nebo přetrvávající hypotenzi, je nutno uvažovat o hypovolémii, přičemž tento stav lze zvládnout pomocí vhodné parenterální aplikace tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, opioidní analgetika (anodyna), deriváty fenylypiperidinu

ATC kód: N02AB03

Mechanismus účinku

Fentanyl je opioidní analgetikum působící převážně na opioidní μ -receptor. Jeho hlavními terapeutickými účinky jsou analgezie a sedace.

Pediatrická populace

Bezpečnost transdermální náplasti obsahující fentanyl byla hodnocena ve 3 otevřených studiích u 289 pediatrických subjektů s chronickými bolestmi, ve věku 2 až 17 let, včetně. Osmdesát dětí bylo ve věku 2 až 6 let, včetně. Z 289 subjektů zařazených do těchto 3 studií 110 zahájilo léčbu transdermální náplastí obsahující fentanyl dávkováním 12 mikrogramů za hodinu. Z těchto 110 subjektů 23 (20,9 %) předtím

dostávalo <30 miligramů ekvivalentů perorálního morfinu za den, 66 (60,0 %) dostávalo 30 až 44 miligramů ekvivalentů perorálního morfinu za den a 12 (10,9 %) dostávalo nejméně 45 miligramů ekvivalentů perorálního morfinu za den (u 9 [8,2 %] subjektů nejsou údaje k dispozici). U zbývajících 179 subjektů bylo použito zahajovací dávkování 25 mikrogramů za hodinu a vyšší, z nichž 174 (97,2 %) bylo léčeno dávkami opioidů nejméně 45 miligramů ekvivalentů perorálního morfinu za den. U zbývajících 5 subjektů se zahajovací dávkou nejméně 25 µg/h, jejichž předchozí dávky opioidů byly <45 miligramů ekvivalentů perorálního morfinu za den, 1 (0,6 %) předtím dostával <30 miligramů ekvivalentů perorálního morfinu za den a 4 (2,2 %) dostávaly 30 až 44 miligramů ekvivalentů perorálního morfinu za den (viz bod 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Transdermální náplast obsahující fentanyl poskytuje po dobu 72hodinové aplikace kontinuální systémovou dodávku fentanylu. Po aplikaci transdermální náplasti Dolforin absorbuje kůže pod systémem fentanyl, přičemž v horních vrstvách kůže se koncentruje depo fentanylu. Fentanyl je poté přístupný systémovému oběhu. Polymerová matrice a difuze fentanylu přes vrstvy kůže zajišťují, že rychlost uvolňování je relativně konstantní. Uvolňování léčiva řídí koncentrační gradient existující mezi systémem a nižšími koncentracemi v kůži. Průměrná biologická dostupnost fentanylu po aplikaci transdermální náplasti je 92 %.

Po první aplikaci transdermální náplasti Dolforin se sérové koncentrace fentanylu postupně zvyšují a obvykle se ustálí mezi 12 a 24 hodinami a po zbytek 72hodinového období aplikace zůstanou relativně konstantní. Na konci druhé 72hodinové aplikace se dosáhne ustálených koncentrací a ty se během následných aplikací náplasti o stejné velikosti udrží. V důsledku kumulace jsou v průběhu dávkovacího intervalu hodnoty AUC a C_{max} v ustáleném stavu o přibližně 40 % vyšší než po jediné aplikaci. Pacienti dosáhnou a udrží ustálené sérové koncentrace, které jsou určeny individuálními odchylkami v permeabilitě kůže a tělesné clearance fentanylu. Byla pozorována vysoká interindividuální variabilita plasmatických koncentrací.

Farmakokinetický model naznačil, že sérové koncentrace fentanylu se mohou zvýšit o 14 % (rozmezí 0 až 26 %), pokud se nová náplast aplikuje po 24 hodinách než při doporučené 72hodinové aplikaci.

Zvýšení teploty kůže může absorpci transdermálně aplikovaného fentanylu zvýšit (viz bod 4.4). Zvýšení teploty kůže prostřednictvím aplikace nahřívací podušky při nízkém nastavení po dobu aplikace systému Dolforin během prvních 10 hodin jednorázové aplikace zvýšilo střední hodnotu AUC fentanylu 2,2násobně a střední hodnotu koncentrace na konci aplikace tepla o 61 %.

Distribuce

Fentanyl se rychle distribuuje do různých tkání a orgánů, jak naznačuje velký distribuční objem (3 až 10 litrů na kilogram po intravenózním podání pacientům). Fentanyl se kumuluje v kosterních svalech a tuku a pomalu se uvolňuje do krve.

Ve studii u pacientů s rakovinou léčených transdermálním fentanylem byla vazba na plasmatické proteiny v průměru 95 % (rozmezí 77 až 100 %). Fentanyl snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou. Rovněž prostupuje placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

Biotransformace

Fentanyl je léčivá látka s vysokou clearance, která se v játrech rychle a rozsáhle metabolizuje hlavně prostřednictvím CYP3A4. Hlavní metabolit, norfentanyl, a další metabolity jsou neaktivní. Nezdá se, že by kůže transdermálně aplikovaný fentanyl metabolizovala. To bylo stanoveno v testu na lidských keratinocytech a v klinických studiích, kde 92 % dávky dodané ze systému bylo určeno jako nezměněný fentanyl, který se objevil v systémovém oběhu.

Eliminace

Po 72hodinové aplikaci náplasti se střední hodnoty biologického poločasu fentanylu pohybují od 20 do 27 hodin. V důsledku kontinuální absorpce fentanylu z kožního depa po odstranění náplasti je biologický poločas fentanylu po transdermálním podání asi 2 až 3krát delší než po intravenózním podání.

Po intravenózním podání se střední hodnoty celkové clearance fentanylu ve studiích pohybovaly obecně mezi 34 a 66 litry za hodinu.

Během 72 hodin po i.v. podání fentanylu se přibližně 75 % dávky vyloučí do moči a přibližně 9 % dávky do stolice. K vylučování dochází primárně ve formě metabolitů, přičemž méně než 10 % dávky se vyloučí jako nezměněná léčivá látka.

Linearita/nelinearita

Dosažené sérové koncentrace fentanylu jsou úměrné velikosti transdermální náplasti Dolforin. Farmakokinetika transdermálního fentanylu se při opakované aplikaci nemění.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Ve farmakokinetice fentanylu existuje vysoká interindividuální variabilita, pokud jde o vztah mezi koncentracemi fentanylu, terapeutickými a nežádoucími účinky a snášenlivostí opioidů. Minimální účinná koncentrace fentanylu závisí na intenzitě bolesti a předchozím používání opioidní léčby. Jak minimální účinné koncentrace, tak toxické koncentrace se zvyšují se snášenlivostí. Optimální terapeutické rozmezí koncentrací fentanylu se proto nedá stanovit. Úprava individuální dávky fentanylu musí být založena na pacientově odpovědi a míře snášenlivosti. V potaz se musí vzít prodleva 12 až 24 hodin po aplikaci první náplasti a po zvýšení dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Údaje z intravenózních studií s fentanylem naznačují, že starší pacienti mohou mít sníženou clearance a prodloužený biologický poločas a mohou být k léčivu citlivější než mladší pacienti. Ve studii s transdermální náplastí obsahující fentanyl se farmakokinetika fentanylu u zdravých starších subjektů od farmakokinetiky u zdravých mladších subjektů významně nelišila, i když maximální koncentrace v séru měly tendenci být nižší a střední hodnoty biologického poločasu byly prodlouženy na přibližně 34 hodin. Starší pacienty je nutno důkladně monitorovat na známky toxicity fentanylu a je-li to nutné, snížit dávku (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Předpokládá se, že vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku fentanylu je omezený, protože vylučování nezměněného fentanylu do moči je nižší než 10 %, přičemž nejsou známy žádné aktivní metabolity, které by se vylučovaly ledvinami. Jelikož však vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku fentanylu nebyl hodnocen, doporučuje se opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater musí být pečlivě sledováni na známky toxicity fentanylu a v případě potřeby se dávka transdermální náplasti obsahující fentanyl musí snížit (viz bod 4.4). Údaje získané u subjektů s cirhózou a simulované údaje získané u subjektů s různými stupni poruchy jaterních funkcí léčených transdermálním fentanylem naznačují, že koncentrace fentanylu mohou být zvýšeny, přičemž clearance fentanylu může být v porovnání se subjekty s normální funkcí jater snížena. Tyto simulace naznačují, že AUC v ustáleném stavu u pacientů s onemocněním jater stupně B dle Child-Pughovy stupnice (Child-Pughovo skóre = 8) by byly přibližně 1,36krát větší v porovnání s AUC v ustáleném stavu u pacientů s normální funkcí jater (stupeň A; Child-Pughovo skóre = 5,5). Pokud jde o pacienty s onemocněním jater stupně C (Child-Pughovo skóre = 12,5), výsledky ukazují, že se koncentrace fentanylu s každým podáním kumulují, což vede k tomu, že tito pacienti mají v ustáleném stavu AUC přibližně 3,72krát větší.

Pediatrická populace

Koncentrace fentanylu byly měřeny u více než 250 dětí a dospívajících ve věku 2 až 17 let, kterým se fentanylevé náplasti aplikovaly v dávkovém rozmezí 12,5 až 300 mikrogramů za hodinu. Při přizpůsobení podle tělesné hmotnosti se u dětí ve věku 2 až 5 let clearance (l/h/kg) jeví o přibližně 80

% vyšší a u dětí ve věku 6 až 10 let o 25 % vyšší ve srovnání s dětmi a dospívajícími ve věku 11 až 16 let, u nichž se předpokládá podobná clearance jako u dospělých, Tato zjištění byla vzata v potaz při stanovování dávkovacích doporučení u pediatrických pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Standardní studie reprodukční a vývojové toxicity byly provedeny za využití parenterálního podání fentanylu. Ve studii provedené na potkanech fentanyl samčí fertilitu neovlivňoval. Některé studie se samicemi potkanů odhalily sníženou fertilitu a zvýšenou embryonální mortalitu.

Účinky na embryo nastaly v důsledku toxicity pro matku a nikoli v důsledku přímého vlivu látky na vyvíjející se embryo. Ve studiích na dvou druzích (potkani a králíci) nebyly žádné náznaky teratogenních účinků. Ve studii pre- a postnatálního vývoje byla při dávkách, které lehce snižovaly hmotnost matek, míra přežití u potomstva významně snížena. Tento účinek může být důsledkem buď zhoršené mateřské péče, nebo přímým účinkem fentanylu na mláďata. Účinky na somatický vývoj a chování potomstva pozorovány nebyly.

Testování mutagenity na bakteriích a u hlodavců dalo negativní výsledky. Fentanyl indukoval mutagenní účinky v savčích buňkách *in vitro*, srovnatelné s jinými opioidními analgetiky. Mutagenní riziko se při používání terapeutických dávek nezdá pravděpodobné, protože účinky se projevily pouze při vysokých koncentracích.

Studie karcinogenity (denní subkutánní injekce fentanyl hydrochloridu po dobu dvou let potkanům kmene Sprague Dawley) nevedla k žádným zjištěním, která by ukazovala na onkogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Adhezivní vrstva: adhezivní akrylátový kopolymer 387-4098, adhezivní akrylátový kopolymer 387-2353, laurylalkohol

Vrstva uvolňující léčivou látku: silikonizovaná pegoterátová fólie

Krycí vrstva: polyesterová laminátová fólie, černý inkoust

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Každá transdermální náplast je balena v sáčku papír/polyethylentereftalátová fólie/hliník/polyakrylonitril-kopolymer nebo papír/polyethylentereftalátová fólie/polyethylen/hliník/polyamid-koextrudát.

Velikosti balení:

Balení s 5 transdermálními náplastmi.

Balení s 10 transdermálními náplastmi.

Balení s 20 transdermálními náplastmi.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pokyny k likvidaci:

Použité náplasti je nutné přeložit tak, aby došlo ke slepení lepidla a poté je nezbytné je bezpečně zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Dolforin 25 mikrogramů/hodinu: 65/040/08-C

Dolforin 50 mikrogramů/hodinu: 65/041/08-C

Dolforin 75 mikrogramů/hodinu: 65/042/08-C

Dolforin 100 mikrogramů/hodinu: 65/043/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 1. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2024