

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dolforin 25 microgram/h transdermal patch  
Dolforin 50 microgram/h transdermal patch  
Dolforin 75 microgram/h transdermal patch  
Dolforin 100 microgram/h transdermal patch

Долфорин 25 microgram/h трансдермален пластир  
Долфорин 50 microgram/h трансдермален пластир  
Долфорин 75 microgram/h трансдермален пластир  
Долфорин 100 microgram/h трансдермален пластир



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Dolforin 25 микрограма/час:* Един трансдермален пластир (15 cm<sup>2</sup> освобождаваща повърхност) съдържа 4,8 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 25 микрограма фентанил на час.

*Dolforin 50 микрограма/час:* Един трансдермален пластир (30 cm<sup>2</sup> освобождаваща повърхност) съдържа 9,6 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 50 микрограма фентанил на час.

*Dolforin 75 микрограма/час:* Един трансдермален пластир (45 cm<sup>2</sup> освобождаваща повърхност) съдържа 14,4 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 75 микрограма фентанил на час.

*Dolforin 100 микрограма/час:* Един трансдермален пластир (60 cm<sup>2</sup> освобождаваща повърхност) съдържа 19,2 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 100 микрограма фентанил на час.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир

*Dolforin 25 50 75 100 микрограма/час* представлява тънък трансдермален пластир със заоблени ъгли и следните надписи:

Dolforin 25 µg/h  
Dolforin 50 µg/h  
Dolforin 75 µg/h  
Dolforin 100 µg/h

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Силен хронична болка, която може да бъде адекватно повлияна само с опиоидни аналгетици.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозирането е индивидуално и се основава на анамнезата на пациента по отношение на употребата на опиоидни аналгетици като се взема предвид:

- възможното развитие на толеранс,



- настоящото общо състояние, медицинския статус на пациента, и
- степента на тежест на заболяването.

Необходимата доза фентанил се коригира индивидуално и трябва да се определя редовно след всяко приложение.

*Пациенти, които за първи път получават лечение с опиоидни аналгетици*

Съществуват пластири с ниво на освобождаване 12,5 микрограма/час и те трябва да бъдат използвани при първоначално дозиране. Не се препоръчва започване на лечение с *фентанил* при пациенти в силно напреднала възраст или с много ниско тегло, поради известната им чувствителност към лечение с опиоидни аналгетици. В такива случаи се предпочита започване на лечението с ниски дози морфин с незабавно освобождаване и назначаване на лечение с *Dolforin* след определяне на оптималната доза.

*Преминаване от прием на други опиоидни аналгетици*

При преход от перорален или парентерален прием на опиоидни аналгетици към лечение с фентанил, началната доза трябва да се изчислява както следва:

1. Трябва да се определи количеството аналгетици необходими през последните 24 часа.
2. Получената сума трябва да се преобразува към съответната доза на перорален морфин чрез използване на Таблица 1.
3. Съответната доза фентанил трябва да се определи както следва:
  - а) чрез използване на Таблица 2 при пациенти, които имат нужда от смяна на опиоидното лечение (съотношението на преобразуване на перорален морфин към трансдермален фентанил е равно на 150:1)
  - б) чрез използване на Таблица 3 при пациенти на стабилна и добре толерирана опиоидна терапия (съотношението на преобразуване от перорален морфин към трансдермален фентанил е равно на 100:1)

**Таблица 1: Преобразуване на еквивалентния аналгетичен ефект**

Всички дози, посочени в таблицата, са еквивалентни по аналгетичен ефект на 10 mg морфин за парентерално приложение.

Лекарствено вещество	Еквивалентна аналгетична доза (mg)	
	Парентерално приложение (im)	Перорално приложение
Морфин	10	30-40
Хидроморфон	1.5	7.5
Оксикодон	10-15	20-30
Метадон	10	20
Леворфанол	2	4
Оксиморфин	1	10 (ректално)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	-
Кодеин	-	200
Бупренорфин	0.4	0.8 (сублингвално)
Кетобемидон	10	20-30



**Таблица 2: Препоръчителни начални дози на трансдермален фентанил, основаващи се на пероралните дневни дози морфин**

(при пациенти, които имат нужда от смяна на опиоидното лечение)

Перорална доза морфин (mg/24 h)	Освобождаване на трансдермален фентанил (микрограма/час)
< 44	12,5
45-134	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

**Таблица 3: Препоръчителни първоначални дози на трансдермален фентанил, основаващи се на пероралните дневни дози морфин**

(при пациенти на стабилна и добре толерирана опиоидна терапия)

Перорална доза морфин (mg/24 h)	Освобождаване на трансдермален фентанил (микрограма/час)
< 60	12,5
60-89	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

Чрез комбиниране на няколко трансдермални пластира може да се постигне ниво на освобождаване на фентанил над 100 микрограма/час.

Първоначалното оценка на максималния аналгетичен ефект на *фентанил* не трябва да се провежда преди пластира да бъде използван в продължение на 24 часа. Това се дължи на постепенното увеличение на серумните концентрации на фентанил през първите 24 часа след приложение на пластира.

През първите 12 часа след преминаване към *фентанил*, пациентът продължава да приема предходния аналгетик в неговата предишна доза; през следващите 12 часа този аналгетик се прилага според нуждите.

*Титриране на дозите и поддържащо лечение*

Пластирът трябва да бъде подменян на всеки 72 часа. Дозата трябва да бъде титрирана индивидуално до постигане на аналгетична ефикасност. При пациенти, които имат силно



изразено понижаване в периода от 48-72 часа след приложението, може да се наложи замяната на фентанил след 48 часа.

Съществуват пластири с ниво на освобождаване 12,5 микрограма/час и те са подходящи за титриране на дозата в по-ниската област на дозиране. Ако в края на периода на начално приложение аналгезията не е достатъчна, дозата може да бъде увеличена след 3 дни, до постигане на желанния ефект при всеки пациент. Допълнителна корекция на дозите обикновено се извършва с увеличаване на дозите с 12,5 микрограма/час или 25 микрограма/час, въпреки че трябва да бъде отчетена и нуждата от допълнителна аналгезия, както и нивото на болката на пациента.

Пациентите може да се нуждаят от периодични допълнителни дози краткодействащ аналгетик при "междинни пристъпи" на болката. Допълнителни или алтернативни методи на аналгезия, или алтернативно приложение на опиоидни аналгетици трябва да бъдат обсъдени, когато дозите *Dolforin* надвишават 300 микрограма/час.

Има съобщения за симптоми на отнемане при преминаването от продължително лечение с морфин към трансдермален фентанил, въпреки адекватната аналгетична ефикасност. В случай на поява на симптоми на отнемане, препоръчва се лечението им с ниски дози краткодействащ морфин.

#### *Промяна или прекратяване на лечението*

При необходимост от прекратяване на приложението на пластира всяко заменяне с други опиоидни аналгетици трябва да става постепенно, започвайки с ниска доза и с постепенно повишаване на дозата. Това се дължи на постепенното спадане на нивата на фентанил след премахване на пластира; необходими са най-малко 17 часа за понижаване на серумните концентрации на фентанил с 50 %. По принцип, прекратяването на аналгезията с опиоидни аналгетици трябва да бъде постепенно, за да се избегнат симптомите на отнемане (гадене, повръщане, диария, тревожност и мускулен тремор). Таблици 2 и 3 не трябва да се използват при преминаване от трансдермален фентанил към лечение с морфин.

#### *Начин на приложение*

Непосредствено след изваждане от опаковката и отстраняване на покриващия слой, пластирът се прилага върху неокосмена област от кожата в горната част на тялото (гърди, гръб, мишници). За отстраняване на космите трябва да се използва ножица вместо ножче за бръснене.

Преди поставянето, кожата трябва да се измие внимателно с чиста вода (без почистващи средства) и да бъде напълно подсушена. След това трансдермалният пластир се поставя чрез леко притискане с дланта на ръката за около 30 секунди. Областта от кожата, върху която се поставя пластира, трябва да бъде без микроскопични наранявания (напр. в резултат на облъчване или бръснене) и раздразване.

Тъй като трансдермалният пластир е защитен от външно водоустойчиво филмово покритие, той може да бъде носен и по време на къпане.

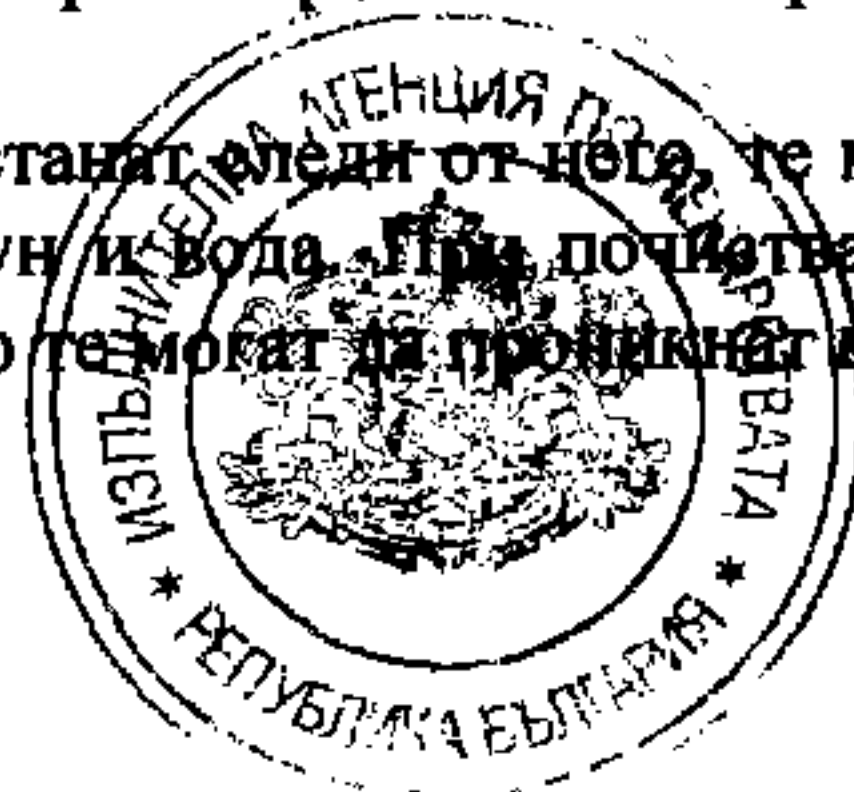
Понякога може да бъде необходима допълнителна адхезия на пластира.

При извършване на прогресивно повишаване на дозата, необходимата повърхностна област може да достигне точката, при която не е възможно по-нататъшно повишаване.

#### *Продължителност на приложението*

Пластирът трябва да бъде подменен след 72 часа. Когато в отделни случаи се наложи по-ранна смяна, то тя не трябва да се извършва преди изтичането на 48 часа. В противен случай може да настъпи покачване на средната концентрация на фентанил. При всяко приложение трябва да се избира нова област от кожата. Необходим е период от 7 дена преди прилагане на нов пластир на същата област от кожата. Аналгетичният ефект може да персистира известно време след премахване на пластира.

Ако след премахване на трансдермалния пластир по кожата останат следи от него, те могат да бъдат отстранени чрез използване на обилно количество сапун и вода. При почистването не трябва да се използва алкохол или други разтворители, тъй като те могат да проникнат в кожата в резултат на ефекта на пластира.



### *Деца*

Опитът при деца на възраст под 12 години е ограничен. *Dolforin* не трябва да се използва при тази група от пациенти.

### *Употреба при пациенти в напреднала възраст*

Пациентите в напреднала възраст трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост дозите да бъдат намалявани (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Чернодробно и бъбречно увреждане*

Пациентите с чернодробно или бъбречно увреждане трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост дозите да бъдат намалявани (вж. точка 4.4).

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Остра или постоперативна болка, поради невъзможност за титриране на дозата по време на краткотрайното приложение.
- Тежко увреждане на централната нервна система.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Продуктът трябва да се използва само като част от интегрирано лечение на болката в случаите, когато пациента е оценен адекватно медицински, социално и психологически.

Лечението с *фентанил* трябва да бъде започнато единствено от лекар с опит, запознат с фармакокинетиката на *фентанил* трансдермални пластири и с риска от тежка хиповентиляция. След проява на тежки нежелани реакции, пациентът трябва да се наблюдава за период от 24 часа след премахване на пластира заради полуживота на *фентанил* (вж. точка 5.2).

При хронична болка, която не е причинена от карцином, може да се предпочете започване на лечението със силни опиоиди с незабавно освобождаване (напр. морфин) и предписване на *фентанил* трансдермални пластири след определяне на ефикасността и оптималната доза на силния опиоид.

Трансдермалният пластир не трябва да бъде разрязван, тъй като няма информация за качеството, ефикасността и безопасността на такива разделени пластири.

Ако са необходими дози еквивалентни на повече от 500 mg морфин, се препоръчва преоценка на опиоидната терапия.

Най-честите нежелани лекарствени реакции след прилагане на обичайните дози са сънливост, объркване, гадене, повръщане и констипация. Първите от тях са преходни и ако симптомите персистират, причината за тях трябва да се изследва. Констипацията, от друга страна, не изчезва при продължаване на лечението. Всички тези нежелани реакции могат да бъдат очаквани и следователно трябва да се предвиждат, за да се оптимизира лечението, като това особено важи за констипацията. Често може да се наложи коригиращо лечение (вж. точка 4.8).

Не се препоръчва едновременното приложение на бупренорфин, налбуфин или пентазоцин (вж. също точка 4.5).

### *Внезапна болка*

Изследванията показват, че почти всички пациенти, независимо от лечението с *фентанил* пластир, се нуждаят от допълнително лечение с мощен лекарствен продукт с бързо освобождаване за овладяване на внезапни пристъпи на болка.



### *Респираторна депресия*

Както при всички мощни опиоиди, при някои пациенти е възможна появата на респираторна депресия при употреба на *фентанил*; пациентите трябва да бъдат наблюдавани за такива ефекти. Респираторната депресия може да продължи след премахването на пластира. Честотата на поява на респираторна депресия се увеличава с повишаване на дозата на *фентанил*. Лекарствата, които повлияват ЦНС, могат да засилят респираторната депресия (вж. точка 4.5). При пациенти със съществуваща респираторна депресия, *фентанил* трябва да се използва с повишено внимание и в по-ниска доза.

### *Хронично белодробно заболяване*

При пациенти с хронично обструктивно или друго белодробно заболяване *фентанил* може да има по-сериозни нежелани лекарствени реакции. При такива пациенти опиоидните аналгетици могат да намалят дихателни движения и да повишат резистентността на дихателните пътища.

### *Лекарствена зависимост*

При многократно приложение на опиоидни аналгетици могат да се развият толерантност и физическа и психическа зависимост, като това се наблюдава рядко при лечение на болка свързана с карцином.

### *Повишено вътречерепно налягане*

*Фентанил* трябва да се използва с внимание при пациенти, които могат да са особено чувствителни към вътречерепните ефекти от задържането на  $CO_2$ , каквито са пациентите с доказано повишено вътречерепно налягане, нарушено съзнание или кома.

*Фентанил* трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с установен мозъчен тумор.

### *Сърдечно заболяване*

Опиоидните аналгетици могат да предизвикат хипотония, особено при пациенти с хиповолемия. Следователно е необходимо повишено внимание при лечение на пациенти с хипотония и/или пациенти с хиповолемия. *Фентанил* може да предизвика брадикардия. *Фентанил* трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с брадиаритмии.

### *Нарушена чернодробна функция*

*Фентанил* се метаболизира до неактивни метаболити в черния дроб и по тази причина пациентите с чернодробно заболяване могат да имат забавено елиминиране. Пациентите с чернодробно увреждане трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост дозата да бъде намалена.

### *Бъбречно увреждане*

По-малко от 10 % от *фентанил* се отделя непроменен през бъбреците и за разлика от морфина, не са известни активни метаболити, отделяни през бъбреците. Данните, получени след интравенозно приложение на *фентанил* при пациенти с бъбречна недостатъчност показват, че обемът на разпределение на *фентанил* може да бъде променен чрез диализа. Това може да повлияе серумните концентрации. Ако пациентите с бъбречни увреждания приемат трансдермален *фентанил*, те трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на токсичност с *фентанил* и при необходимост дозата следва да бъде намалена.

### *Пациенти с повишена температура/външни източници на топлина*

Значителното покачване на телесната температура може да увеличи степента на абсорбция на *фентанил*. По тази причина пациентите, които имат повишена температура трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции причинени от опиоиди. Мястото на приложение на пластира не трябва да се излага на висока температура от външни източници на топлина, напр. сауна.

### *Пациенти в напреднала възраст*

Данните от проучвания с интравенозно приложение на *фентанил* сочат, че при пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава намален клирънс и удължен полуживот. В



допълнение, пациентите в напреднала възраст могат да бъдат по-чувствителни към активната съставка в сравнение с по-младите пациенти. Въпреки това, проучвания с фентанил трансдермален пластир при пациенти в напреднала възраст показват фармакокинетика на фентанил, която не се различава значително от тази при по-млади пациенти, въпреки че има тенденция серумните концентрации да бъдат по-високи. Пациентите в напреднала възраст или кахектичните пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно и при необходимост дозата трябва да се намали.

#### *Деца*

Поради ограничения опит при деца на възраст под 12 години, фентанил трябва да се използва в тази възрастова група само след внимателно обсъждане на съотношението полза/риск.

#### *Кърмене*

Тъй като фентанил се екскретира в кърмата, по време на лечението с фентанил кърменето трябва да бъде преустановено (вж. също точка 4.6).

#### *Пациенти с миастения гравис*

Могат да настъпят не-епилептични (мио)клонични реакции. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с миастения гравис.

#### *Взаимодействия*

Като цяло трябва да се избягват комбинации с производни на барбитуровата киселина, бупренорфин, налбуфин и пентазоцин (вж. точка 4.5).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Трябва да се избягва едновременната употреба с производни на барбитуровата киселина, тъй като могат да се засилят ефектите на респираторна депресия на фентанил.

Не се препоръчва едновременната употреба с бупренорфин, налбуфин или пентазоцин. Тези лекарствени продукти имат висок афинитет към опиоидните рецептори с относително ниска вътрешна активност като по този начин частично антагонизират аналгетичния ефект на фентанил и могат да предизвикат симптоми на отнемане при пациенти с опиоидна зависимост (вж. също точка 4.4).

Едновременното приложение с други лекарствени продукти, потискащи ЦНС може да предизвика допълнителни ефекти на потискане, като е възможно да настъпят хиповентиляция, хипотония, както и дълбока седация или кома. Споменатите по-горе лекарствени продукти, потискащи ЦНС, включват:

- опиоиди аналгетици
- антипсихотици
- хипнотици
- общи анестетици
- мускулни релаксанти
- седращи антихистамини
- алкохолни напитки

Поради това, едновременната употреба с което и да е от изброените по-горе лекарствени продукти и активни съставки изисква наблюдение на пациента.

Има съобщения, че MAO-инхибиторите увеличават ефекта на наркотичните аналгетици, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност. По тази причина фентанил не трябва да се използва в интервала от 14 дена след прекратяване на лечението с MAO-инхибитори.

Фентанил е активна съставка с висок клирънс, метаболизира се бързо и във висока степен, главно от CYP3A4.



Итраконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) в доза от 200 mg/дневно приложен перорално за период от четири дена не е имал значим ефект върху фармакокинетиката на интравенозен фентанил. Въпреки това, при отделни лица са наблюдавани повишени плазмени концентрации. Пероралното приложение на ритонавир (един от най-мощните инхибитори на CYP3A4) понижава клирънса на интравенозен фентанил с две трети и удвоява полуживота му. Едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, кетоназол, итраконазол, макролидни антибиотици) с фентанил приложен трансдермално може да доведе до повишена плазмена концентрация на фентанил. Това може да увеличи или удължи, както терапевтичните ефекти, така и нежеланите реакции, което може да предизвика тежка респираторна депресия. В такива случаи трябва да се предприемат засилени грижи и наблюдение на пациента. Не се препоръчва комбинираната употреба на ритонавир или други мощни инхибитори на CYP3A4 с трансдермален фентанил, освен в случаите когато пациента се наблюдава внимателно.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Не е установена безопасността на фентанил по време на бременност. Изследвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фентанил трябва да се използва по време на бременност само когато съществува ясна необходимост.

Продължителното лечение по време на бременност може да предизвика симптоми на отнемане при новороденото.

Употребата на фентанил при раждане (включително цезарово сечение) не се препоръчва, тъй като фентанил преминава през плацентата и може да предизвика респираторна депресия при новороденото.

Фентанил се екскретира в кърмата и може да предизвика седация и респираторна депресия при кърмачето. По тази причина кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечението и за най-малко 72 часа след премахването на *Dolforin* (вж. също точка 4.4)

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

*Фентанил* влияе сериозно върху способността за шофиране и работа с машини. Това може да се очаква особено в началото на лечението, при всяка промяна в дозирането, както и при употреба на алкохол или антипсихотици. Пациентите стабилизирани на специфична доза не трябва непременно да бъдат ограничавани. Следователно, пациентите трябва да се консултират с лекаря си, дали шофирането и работата с машини е разрешена.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

За описване на честотата на нежеланите реакции се използват следните означения:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни)

Най-сериозната нежелана реакция на фентанил е респираторната депресия.

##### *Сърдечни нарушения*

Нечести: тахикардия, брадикардия.

Редки: аритмия.

##### *Нарушения на нервната система*

Много чести: главоболие, замаяност.

Нечести: тремор, парестезия, нарушения на речта.

Много редки: атаксия, припадъци (включително клонични припадъци и генерализирани конвулсни припадъци).





#### *Очни нарушения*

Много редки: амблиопия.

#### *Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения*

Нечести: диспнея, хиповентиляция.

Много редки: респираторна депресия, апнея.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Много чести: гадене, повръщане, констипация.

Чести: ксеростомия, диспепсия.

Нечести: диария.

Редки: хълцане.

Много редки: болезнена флатуленция, илеус.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Нечести: ретенция на урината.

Много редки: цисталгия, олигоурия.

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много чести: изпотяване, пруритус.

Нечести: екзантем, еритем.

Обрива, еритема и пруритуса обикновено изчезват до един ден след отстраняване на пластира.

#### *Съдови нарушения*

Нечести: хипертония, хипотония.

Редки: вазодилатация.

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Редки: едем, усещане за студ.

Чести: кожни реакции на мястото на приложение.

#### *Нарушения на имунната система*

Много редки: анафилаксия.

#### *Психиатрични нарушения*

Много чести: сомнолентност.

Чести: седация, нервност, загуба на апетит, депресия.

Нечести: еуфория, амнезия, безсъние, халюцинации, възбуда.

много редки: налудни идеи, състояния на възбуда, астения, тревожност, объркване, сексуална дисфункция, симптоми на отнемане.

#### *Други нежелани реакции*

Неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни): Продължителното лечение с фентанил може да доведе до развитие на толеранс, физическа и психическа зависимост. При преминаване от изписваните преди това опиоидни аналгетици към лечение с фентанил или след внезапно прекратяване на лечението, пациентите могат да проявят опиоидни симптоми на отнемане (като гадене, повръщане, диария, тревожност и треперене).

## **4.9 Предозиране**

#### *Симптоми*

Симптомите на предозиране с фентанил са продължение на неговите фармакологични действия, напр. летаргия, кома, респираторна депресия с диспнея тип Cheyne-Stokes и/или цианоза. Други симптоми могат да бъдат хипотермия, понижен мускулен тонус, брадикардия,



хипотония. Признаците на токсичност са дълбока седация, атаксия, миоза, конвулсии и респираторна депресия, която е главния симптом.

### *Лечение*

За овладяване на респираторната депресия трябва да бъдат взети незабавни контрамерки, които включват премахване на пластира и физическо или словесно стимулиране на пациента. Тези действия могат да бъдат последвани от прилагане на специфичен опиоиден антагонист, какъвто е налоксон.

При възрастни се препоръчва начална доза от 0,4-2 mg налоксон хидрохлорид интравенозно. При необходимост такава доза може да бъде прилагана на всеки 2 или 3 минути, или да бъде приложена като постоянна инфузия от 2 mg в 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) разтвор за инжекции или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Степента на инфузия трябва да бъде коригирана според направените преди това болус инжекции и индивидуалния отговор на пациента. В случай, че интравенозното приложение не е възможно, налоксон хидрохлорид може да бъде приложен също и интрамускулно или подкожно. След интрамускулно или подкожно приложение началото на действието е по-бавно в сравнение с интравенозното приложение. Интрамускулното приложение осигурява по-продължителен ефект в сравнение с интравенозното приложение. Респираторната депресия в следствие на предозиране може да персистира по-дълго от ефекта на опиоидния антагонист. Възобновяването на наркотичния ефект може да предизвика остра болка и отделяне на катехоламини. Лечението в интензивно отделение е важно, ако се изисква от клиничното състояние на пациента. При настъпване на тежка или трайна хипотония трябва да се има предвид възможна хиповолемия, която трябва да се лекува с подходящи парентерални течности.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: опиоидни аналгетици; Фенилпиперидинови производни, АТС код: N02AB03

Фентанил е опиоиден аналгетик, който взаимодейства предимно с  $\mu$ -рецептора. Неговите основни терапевтични ефекти са аналгезия и седация. Минималните ефективни аналгетични серумни концентрации на фентанил при пациенти, които не са употребявали опиоиди варират между 0,3–1,5 ng/ml; наблюдава се повишаване честотата на нежелани реакции при покачване на серумните нива над 2 ng/ml.

Както най-ниската ефективна концентрация на фентанил, така и концентрацията, която предизвиква нежелани реакции, се повишават с развитието на нарастващ толеранс. Тенденцията за развитие на толеранс се различава значително при отделните лица.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

След прилагане на *Dolforin*, фентанил се абсорбира продължително през кожата за период от 72 часа. В резултат на полимерния матрикс и дифузията на фентанил през кожните слоеве, степента на отделяне се запазва относително постоянна.

### *Абсорбция*

След първото приложение на *Dolforin*, серумните концентрации на фентанил се повишават постепенно, като обикновено се стабилизират между 12 и 24 часа и остават относително постоянни през остатъка от 72-часовия период на приложение. Достигнатите серумни концентрации на фентанил са пропорционални на размера на трансдермалния пластир фентанил. За всички практически цели, след повторно 72-часово приложение се достигат равновесни серумни концентрации, които се запазват при следващите приложения на пластир със същия размер.



### *Разпределение*

Свързването с плазмените протеини на фентанил е 84 %.

### *Биотрансформация*

Фентанил се метаболизира главно от черния дроб чрез CYP3A4. Главният метаболит, норфентанил, е неактивен.

### *Елиминиране*

При прекратяване на лечението с *Dolforin*, серумните концентрации на фентанил се понижават постепенно, спадайки с приблизително 50 % съответно за 13-22 часа при възрастни и 22-25 часа при деца. Продължаващата абсорбция на фентанил от кожата е причина за по-бавното понижаване на серумната концентрация, отколкото е наблюдавано след интравенозна инфузия.

Приблизително 75 % от фентанил се отделя с урината, главно под формата на метаболити и по-малко от 10 % като непроменена активна съставка. Около 9 % от дозата се отделя с изпражненията, главно под формата на метаболити.

### *Фармакокинетика при специални групи*

Пациентите в напреднала възраст и изтощени пациенти могат да имат намален клирънс на фентанил, което да доведе до удължен краен полуживот. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане клирънса на фентанил може да бъде нарушен поради промени в плазмените протеини и метаболитния клирънс, което да доведе до повишени серумни концентрации.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклинични данни не разкриват специални опасности за хората въз основа на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при повтарящи се дози и генотоксичност.

Изследванията при животни са показали понижен фертилитет и повишена смъртност на плода при плъхове. Въпреки това не се демонстрирани тератогенни ефекти.

Не са провеждани продължителни проучвания за канцерогенност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Адхезивен слой:* Поли(2-етилхексилакрилат, винулацетат) (50:50)  
поли[2-етилхексил)акрилат-ко-метилакрилат-ко-акрилова киселина-ко(2,3-  
епоксипропил)метакрилат] (61.5:33:5. 5:0.02)  
додекан-1-ол

*Освобождаващо филмово покритие:* полиестерно филмово покритие, третирано със силикон

*Защитно филмово покритие:* полиестер/етиленвинулацетатно фолио

печатно мастило

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**



2 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

#### **6.5 Давни за опаковката**

Всеки трансдермален пластир е опакован в топлинно запечатано полиестер/алуминий/полипропиленово саше.

Размер на опаковката:

Опаковка с 5 трансдермални пластири,  
Опаковка с 10 трансдермални пластири,  
Опаковка с 20 трансдермални пластири

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

В трансдермалните пластири остава голямо количество фентанил дори след употребата. Използваните трансдермални пластири трябва да бъдат сгънати със залепващата повърхност навътре и така да бъдат изхвърлени, или когато е възможно да бъдат върнати в аптеката. Всички неизползвани лекарствени продукти трябва да бъдат изхвърлени или върнати в аптеката.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest, Унгария

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

