

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dolforin 25 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris  
Dolforin 50 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris  
Dolforin 75 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris  
Dolforin 100 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

*Dolforin 25 mikrogrami/stundā*: viens transdermālais plāksteris (ar 15 cm<sup>2</sup> lielu vielas izdales virsmu) satur 4,8 mg fentanila (*Fentanylum*). Atbilstošais fentanila izdalīšanās ātrums ir 25 mikrogrami stundā.

*Dolforin 50 mikrogrami/stundā*: viens transdermālais plāksteris (ar 30 cm<sup>2</sup> lielu vielas izdales virsmu) satur 9,6 mg fentanila (*Fentanylum*). Atbilstošais fentanila izdalīšanās ātrums ir 50 mikrogrami stundā.

*Dolforin 75 mikrogrami/stundā*: viens transdermālais plāksteris (ar 45 cm<sup>2</sup> lielu vielas izdales virsmu) satur 14,4 mg fentanila (*Fentanylum*). Atbilstošais fentanila izdalīšanās ātrums ir 75 mikrogrami stundā.

*Dolforin 100 mikrogrami/stundā*: viens transdermālais plāksteris (ar 60 cm<sup>2</sup> lielu vielas izdales virsmu) satur 19,2 mg fentanila (*Fentanylum*). Atbilstošais fentanila izdalīšanās ātrums ir 100 mikrogrami stundā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Transdermālais plāksteris.

*Dolforin 25, 50, 75, 100 mikrogrami/stundā* ir plāns, caurspīdīgs transdermālais plāksteris ar noapaļotiem stūriem un šādu apdruku:

fentanyl 25 mikrogrami/h  
fentanyl 50 mikrogrami/h  
fentanyl 75 mikrogrami/h  
fentanyl 100 mikrogrami/h

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

##### *Pieaugušie*

Dolforin transdermālais plāksteris ir indicēts stipru hronisku sāpju ārstēšanai, ko iespējams adekvāti kontrolēt tikai ar ilgtermiņa opioīdu analgētisko līdzekļu lietošanu.

##### *Bērni*

Stipru hronisku sāpju ilgtermiņa ārstēšanai bērniem no 2 gadu vecuma, kuri saņem opioīdu terapiju.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Dolforin plāksteru deva jānosaka individuāli, pamatojoties uz pacienta stāvokli, un lietošanas laikā regulāri jāpārskata devas. Ir jālieto mazākā efektīvā deva. Plāksteri ir paredzēti, lai nodrošinātu fentanila ievadi sistēmiskā asinsritē ar ātrumu aptuveni 12\*, 25, 50, 75 vai 100 µg/stundā, kas attiecīgi nozīmē aptuveni 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 un 2,4 mg dienā.

\*Sākuma deva 12 µg/stundā nav pieejama.

### Sākuma devas izvēle

Dolforin transdermālo plāksteru atbilstošas sākuma devas izvēle pamatojas uz pacienta pašreizējo opioīdu lietošanu. Ir ieteicams, ka Dolforin transdermālie plāksteri tiks lietoti pacientiem, kuriem ir pierādīta tolerance pret opioīdiem. Citi faktori, kas jāņem vērā ir: pacienta pašreizējais vispārējais stāvoklis un medicīniskais stāvoklis, ieskaitot ķermeņa masu, vecumu un novājināšanās pakāpi, kā arī toleranci pret opioīdiem.

### Pieaugušie

#### *Pacienti ar toleranci pret opioīdiem*

Pacientiem ar toleranci pret opioīdiem perorāli lietojamu vai parenterālu opioīdu terapiju aizstājot ar Dolforin transdermālajiem plāksteriem, jāņem vērā zemāk norādītais ekvianalgētisko devu pārrēķins. Ja nepieciešams, devu pēc tam var pakāpeniski palielināt vai samazināt ik pa 12 vai 25 µg/stundā, lai sasniegtu vismazāko piemēroto Dolforin transdermālo plāksteru devu atkarībā no atbildreakcijas un nepieciešamā papildu pretsāpju līdzekļa.

#### *Pacienti, kas opioīdus lieto pirmo reizi*

Parasti pacientiem, kuri opioīdus saņem pirmo reizi, transdermālo ievadīšanas veidu izvēlēties neiesaka. Šādiem pacientiem jāapsver alternatīvi ievadīšanas veidi (perorālais vai parenterālais). Lai novērstu pārdozēšanu, pacientiem, kuri opioīdus saņem pirmo reizi, ieteicams izvēlēties mazas ātras iedarbības opioīdu (piemēram, morfīns, hidromorfīns, oksikodons, tramadols un kodeīns) devas, kuras jātitrē, līdz tiek sasniegta pretsāpju zāļu deva, kas ekvivalenta fentanilu saturošiem transdermālajiem plāksteriem ar atbrīvošanas ātrumu 12 µg/stundā vai 25 µg/stundā. Pēc tam pacientiem terapiju var aizstāt ar Dolforin.

Situācijā, kad perorālo opioīdu lietošana tiek uzskatīta par neiespējamu un uzskata, ka fentanils ir vienīgā piemērotā ārstēšanas iespēja pacientiem, kuri opioīdus saņem pirmo reizi, ir jāapsver tikai mazākas sākuma devas (t.i., 12 µg/stundā) parakstīšana. Šādos gadījumos pacients rūpīgi jānovēro. Nopietna vai dzīvībai bīstama elpošanas nomākuma iespēja ir pat tādā gadījumā, ja pacientiem, kuri opioīdus saņem pirmo reizi, izmanto mazāko Dolforin devu (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

#### *Ekvianalgētisko devu pārrēķins*

Pacientiem, kuri jau lieto opioīdu analgētiskos līdzekļus, Dolforin sākotnējā deva pamatojas uz iepriekš lietotā opioīda dienas devu. Lai aprēķinātu atbilstošu Dolforin sākuma devu, jāveic sekojošas darbības.

1. Aprēķiniet pašreiz lietotā opioīda diennakts devu (mg/dienā).
2. Pārrēķiniet šo daudzumu diennakts perorāli lietota morfīna devās, izmantojot **1. tabulā** norādītos reizināšanas koeficientus atbilstoši ievadīšanas veidam.
3. Lai atvasinātu Dolforin transdermālā plākstera devu, kas ekvivalenta aprēķinātajai diennakts morfīna devai, izmantojiet 2. vai 3. tabulā norādītos devu konversijas koeficientus šādā veidā:
  - a) **2. tabula** paredzēta pieaugušiem pacientiem, kuriem nepieciešama opioīdu rotācija vai kuru klīniskā stabilitāte ir mazāka (perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 150:1).
  - b) **3. tabula** paredzēta pieaugušiem pacientiem ar stabilu un labi panesamu opioīdu lietošanas režīmu (perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 100:1).

**1. tabula. Pārrēķina tabula - reizināšanas koeficienti iepriekš lietotās opioīdu dienas devas pārrēķināšanai attiecībā pret diennakts perorāli lietojama morfīna devu (iepriekš lietotā opioīda deva (mg/dienā) x koeficients = ekvivalenta diennakts perorāli lietojamā morfīna devai).**

| Iepriekš lietots opioīds | Lietošanas veids | Reizināšanas koeficients |
|--------------------------|------------------|--------------------------|
| <b>Morfīns</b>           | perorāli         | 1 <sup>a</sup>           |
|                          | parenterāli      | 3                        |
| <b>Buprenorfīns</b>      | sublingvāli      | 75                       |
|                          | parenterāli      | 100                      |
| <b>Kodeīns</b>           | perorāli         | 0,15                     |
|                          | parenterāli      | 0,23 <sup>b</sup>        |
| <b>Diamorfīns</b>        | perorāli         | 0,5                      |
|                          | parenterāli      | 6 <sup>b</sup>           |
| <b>Fentanils</b>         | perorāli         | -                        |
|                          | parenterāli      | 300                      |
| <b>Hidromorfons</b>      | perorāli         | 4                        |
|                          | parenterāli      | 20 <sup>b</sup>          |
| <b>Ketobemidons</b>      | perorāli         | 1                        |
|                          | parenterāli      | 3                        |
| <b>Levorfanols</b>       | perorāli         | 7,5                      |
|                          | parenterāli      | 15 <sup>b</sup>          |
| <b>Metadons</b>          | perorāli         | 1,5                      |
|                          | parenterāli      | 3 <sup>b</sup>           |
| <b>Oksikodons</b>        | perorāli         | 1,5                      |
|                          | parenterāli      | 3                        |
| <b>Oksimorfons</b>       | rektāli          | 3                        |
|                          | parenterāli      | 30 <sup>b</sup>          |
| <b>Petidīns</b>          | perorāli         | -                        |
|                          | parenterāli      | 0,4 <sup>b</sup>         |
| <b>Tapentadols</b>       | perorāli         | 0,4                      |
|                          | parenterāli      | -                        |
| <b>Tramadols</b>         | perorāli         | 0,25                     |
|                          | parenterāli      | 0,3                      |

<sup>a</sup> Morfīna perorālās/i.m. iedarbības attiecība pamatojas uz klīnisko pieredzi pacientiem ar hroniskām sāpēm.

<sup>b</sup> Pamatojoties uz pētījumiem ar vienreizējām devām, kuros katra iepriekš minētā aktīvās vielas i.m. deva tika salīdzināta ar morfīnu, lai panāktu līdzvērtīgu iedarbību. Perorāli lietojamās devas ir ieteicamās devas, kad parenterāla ievadīšana tiek nomainīta uz iekšķīgu lietošanu.

Atsauce: Adaptētas no 1)Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 un 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. Atrodams: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

**2. tabula. Ieteicamā Dolforin transdermālo plāksteru sākuma deva, pamatojoties uz iekšķīgi lietojama morfīna dienas devu (pacientiem, kuriem nepieciešama opioīdu rotācija vai, kuru klīniskā stabilitāte ir mazāka: perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 150:1)<sup>1</sup>.**

| Perorālā morfīna deva 24 stundās (mg/dienā) | Dolforin transdermālo plāksteru deva (mikrogrami/h) |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <90                                         | 12*                                                 |
| <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 |

<sup>1</sup> Kā pamatojums pārejai uz Dolforin transdermālajiem plāksteriem klīniskajos pētījumos tika lietoti šie perorāli lietojamā morfīna dienas devu diapazoni.

**3. tabula. Ieteicamā Dolforin transdermālo plāksteru sākuma deva, pamatojoties uz iekšķīgi lietojamā morfīna dienas devu (pacientiem, kuru ārstēšanai tiek izmantota stabila un labi panesama opioīdu terapijas shēma: perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 100:1).**

| <i>Perorālā morfīna deva 24 stundās (mg/dienā)</i> | <i>Dolforin transdermālo plāksteru deva (µg/h)</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                                                |

\*Sākuma deva 12 µg/stundā nav pieejama.

Dolforin transdermālo plāksteru maksimālo pretsāpju iedarbību pirmo reizi jānovērtē tikai pēc tam, kad plāksteris tiek lietots 24 stundas. Šādas kavēšanās iemesls ir fentanila koncentrācijas pakāpenisks pieaugums 24 stundu laikā pēc pirmās plāksteru uzlikšanas.

Tādēļ pēc plāksteru uzlikšanas pirmo reizi, iepriekšējā pretsāpju terapija jāpārtrauc pakāpeniski, līdz panākta pietiekama Dolforin transdermālo plāksteru pretsāpju iedarbība.

#### Devas titrēšana un uzturošā terapija

Dolforin transdermālais plāksteris jānomaina ik pēc 72 stundām.

Devas titrēšana ir jāveic individuāli, ņemot vērā dienas vidējo pretsāpju līdzekļu izmantošanu, līdz tiek sasniegts līdzsvars starp pretsāpju iedarbību un panesamību. Devas titrēšana parasti jāveic ar soli 12 µg/stundā vai 25 µg/stundā, ņemot vērā arī nepieciešamību pēc papildus analgēzijas (45/90 mg perorāla morfīna dienā ≈ fentanilu saturoši transdermālie plāksteri 12/25 µg/h) un pacienta sāpju stāvokli. Pēc devas palielināšanas, līdz jaunās devas izraisīta līdzsvara sasniegšanai, pacientam var

paiet 6 dienas. Tādēļ pēc devas palielināšanas pacientam ir jāpiestiprina plāksteris ar lielāku devu uz divām 72 stundas ilgām reizēm, pirms tiek veikta tālāka devas palielināšana.

Var lietot vairāk nekā vienu Dolforin transdermālo plāksteri, ja nepieciešamas lielākas devas nekā 100 µg/h. Nepanesamu sāpju gadījumā pacientam periodiski var būt nepieciešamas īslaicīgas iedarbības analgētisko līdzekļu papilddevas. Dažiem pacientiem, ja Dolforin transdermālo plāksteru devas lielums pārsniedz 300 µg/stundā, ir jāapsver nepieciešamība izmantot papildu vai alternatīvas opioīdu ievadīšanas metodes.

Ja nav adekvātas sāpju kontroles, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja sākotnējās aplikācijas periodā analgētiskais efekts nav pietiekams, Dolforin plāksteri pēc 48 stundām var nomainīt ar tādu pašu devu saturošu plāksteri vai pēc 72 stundām devu var palielināt.

Ja plāksteris ir jānomaina (piemēram, tā atlīmēšanās gadījumā), pirms pagājušas 72 stundas, tāda paša stipruma plāksteris ir jāpiestiprina citai vietai uz ādas. Tā rezultātā var palielināties koncentrācija serumā (skatīt 5.2. apakšpunktu), un pacients ir stingri jānovēro.

#### Ārstēšanas ilgums un mērķi

Pirms tiek uzsākta ārstēšana ar Dolforin, kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju saskaņā ar sāpju pārvaldības vadlīnijām, tostarp ārstēšanas ilgumu un mērķiem, kā arī par ārstēšanas beigu plānu. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu terapijas pārtraukšanu un vajadzības gadījumā pielāgotu devas. Ja nav pietiekamas sāpju kontroles, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Dolforin transdermālo plāksteru lietošanas pārtraukšana

Ja Dolforin transdermālo plāksteru lietošana jāpārtrauc, to aizstāšanai ar citiem opioīdiem jābūt pakāpeniskai, lietošanu uzsākot ar mazām devām, ko pakāpeniski palielina. Tas nepieciešams tādēļ, ka pēc Dolforin transdermālo plāksteru noņemšanas fentanila koncentrācija samazinās pakāpeniski. Lai fentanila koncentrācija serumā samazinātos par 50%, nepieciešamas vismaz 20 stundas. Lai novērstu atcelšanas simptomus, kā vispārējs noteikums ir jāievēro, ka opioīdu analgētisko līdzekļu lietošana jāpārtrauc pakāpeniski (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots, ka ātra opioīdu pretsāpju līdzekļu lietošanas pārtraukšana pacientiem, kuri ir fiziski atkarīgi no opioīdiem, ir izraisījuši nopietnus atcelšanas simptomus un nekontrolētas sāpes. Devas samazināšanai jābalstās uz individuālo devu, ārstēšanas ilgumu un pacienta atbildes reakciju uz sāpēm un atcelšanas simptomiem. Pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu, var būt nepieciešama pakāpeniskāka devas samazināšana. Pacientiem, kuri ir ārstēti īsu laiku, var apsvērt ātrāku devas samazināšanas grafiku.

Dažiem pacientiem pēc terapijas maiņas vai devas pielāgošanas ir iespējami opioīdu atcelšanas simptomi.

1., 2. un 3. tabulu lieto tikai, lai pārietu no citiem opioīdiem uz Dolforin transdermālajiem plāksteriem, bet nevis lai pārietu no Dolforin uz citu terapiju, lai izvairītos no pārāk lielas jaunā analgētiskā līdzekļa devas un potenciālas pārdozēšanas izraisīšanas.

#### Īpašas populācijas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecāki pacienti ir rūpīgi jānovēro un deva ir individuāli jāpielāgo, pamatojoties uz pacienta stāvokli (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem, kuri opioīdus saņem pirmo reizi, ārstēšana ir jāapsver tikai tad, ja ieguvumi ir lielāki par riskiem. Šādos gadījumos sākotnējai ārstēšanai ir jāapsver tikai fentanila transdermālais plāksteris devā 12 µg/stundā.

*Nieru un aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, un deva ir jāpielāgo individuāli, pamatojoties uz pacienta stāvokli (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem, kuri opioīdus saņem pirmo reizi, ārstēšana ir jāapsver tikai tad, ja ieguvumi ir lielāki par riskiem. Šādos gadījumos sākotnējai ārstēšanai ir jāapsver tikai fentanila transdermālais plāksteris devā 12 µg/stundā.

*Pediatriskā populācija**Bērni vecumā no 16 gadiem*

Sekoji pieaugušo devai.

*Bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 16 gadiem*

Dolforin transdermālos plāksterus var lietot tikai pret opioīdiem tolerantiem pediatriskiem pacientiem (vecumā no 2 līdz 16 gadiem), kuri jau saņem vismaz 30 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā. Lai pediatriskie pacienti pārietu no perorāliem un parenterāliem opioīdiem uz Dolforin transdermālajiem plāksteriem, skatīt ekvianalgētisku devu pārrēķinu (1. tabula) un ieteicamo Dolforin transdermālo plāksteru devu, ņemot vērā saņemto perorālā morfīna dienas devu (4. tabula).

**4. tabula. Pediatriskiem pacientiem ieteicamā Dolforin transdermālo plāksteru deva<sup>1</sup>, ņemot vērā saņemto perorālā morfīna dienas devu<sup>2</sup>.**

| Perorāli 24 stundu laikā saņemtais morfīns (mg/dienā) | Transdermālo plāksteru, kas satur fentanilu, deva (µg/st) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 30 - 44                                               | 12*                                                       |
| 45 - 134                                              | 25                                                        |

\*Dolforin transdermālo plāksteru sākuma deva 12 µg/st, nav pieejama.

<sup>1</sup> Dolforin transdermālo plāksteru devām, kas lielākas nekā 25 µg/stundā, pārrēķins pediatriskiem pacientiem ir tāds pats kā pieaugušajiem (skatīt 2. tabulu).

<sup>2</sup> Klīniskajos pētījumos šie perorāli lietotā morfīna dienas devu diapazoni tika izmantoti, lai pārietu uz Dolforin transdermālajiem plāksteriem.

Divos pediatriskos pētījumos nepieciešamā fentanila transdermālo plāksteru deva tika aprēķināta konservatīvi: 30 mg līdz 44 mg perorāla morfīna dienā vai ekvivalenta opioīdu deva tika aizstāta ar vienu 12 µg/st transdermālu fentanila plāksteri. Jāatzīmē, ka šī pārrēķina shēma bērniem pielietojama tikai perorālā morfīna (vai tam ekvivalentu līdzekļu) aizstāšanai ar Dolforin transdermālajiem plāksteriem. Šo pārrēķina shēmu nedrīkst izmantot, lai Dolforin transdermālos plāksterus aizstātu ar citiem opioīdiem, jo iespējama pārdozēšana.

Pirmās Dolforin transdermālo plāksteru devas analgētiskā iedarbība pirmo 24 stundu laikā nebūs optimāla. Tādēļ pirmo 12 stundu laikā pēc pārejas uz Dolforin transdermālajiem plāksteriem, pacientam jālieto iepriekš regulāri lietotā analgētisko līdzekļu deva. Nākošo 12 stundu laikā šie analgētiskie līdzekļi jālieto, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību.

Vismaz 48 stundas pēc Dolforin transdermālo plāksteru terapijas uzsākšanas vai devas palielināšanas pacientu ieteicams uzraudzīt attiecībā uz blakusparādībām, kas var ietvert hipoventilāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Dolforin transdermālos plāksterus nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo drošums un efektivitāte līdz šim nav noteikta.

*Devas titrēšana un uzturēšana bērniem*

Dolforin transdermālie plāksteri ir jānomaina ik pēc 72 stundām. Deva ir jātitrē individuāli, līdz tiek sasniegts līdzsvars starp analgētisko iedarbību un panesamību. Devu nedrīkst palielināt agrāk kā reizi

72 stundās. Ja Dolforin transdermālo plāksteru analgētiskais efekts nav pietiekams, papildus jālieto morfīns vai cits īslaicīgas darbības opioīdu grupas līdzeklis. Atkarībā no papildu nepieciešamās atsāpīnāšanas un bērna sāpju intensitātes var pieņemt lēmumu palielināt devu. Devas pielāgošana jāveic ar soli 12 µg/st.

#### Lietošanas veids

Dolforin ir paredzēts transdermālai lietošanai.

Dolforin transdermālais plāksteris jālieto uz nekairinātas un neapstarotas ādas, uz ķermeņa vai augšdelma plakanas virsmas.

Jaunākiem bērniem vēlamā plākstera aplikācijas vieta ir muguras augšdaļa, lai samazinātu iespējamību, ka bērns noņems plāksteri.

Pirms plākstera uzlikšanas apmatojums no aplikācijas vietas (priekšroka dodama vietām bez apmatojuma) jānogriež (nevis jānoskuj).

Ja pirms plākstera uzlikšanas nepieciešams notīrīt Dolforin transdermālā plākstera aplikācijas vietu, tas jādara ar tīru ūdeni. Nedrīkst lietot ziepes, eļļas, losjonus vai citus līdzekļus, kas var kairināt ādu vai mainīt tās īpašības. Pirms tiek uzlikts plāksteris, ādai jābūt pilnīgi sausai. Pirms lietošanas plāksteri ir jāpārbauda. Nedrīkst lietot plāksterus, kas ir iegriezti, pārdalīti vai kā citādi bojāti.

Pēc izņemšanas no noslēgtās paciņas Dolforin transdermālais plāksteris jāuzliek nekavējoties. Transdermālais plāksteris jāizņem no noslēgtās paciņas, salokot uz paciņas esošo informatīvo lapiņu un pārgriežot paciņu ar šķērēm tieši pie noslēgtās daļas malas (apmēram 0,5 cm no paciņas malas). Tā var izvairīties no plākstera sabojāšanas. Pēc paciņas pārgriešanas plāksteri var izņemt no iepakojuma. Plāksterim ir uzdruka vienā pusē un plastmasas pārklājuma folija otrā pusē. Plāksteris jāpārloka uz pusēm ar foliju uz āru. Salocītā plākstera vidū abas folijas daļas tiks atdalītas. Sākot no vidējās daļas apakšējā vai augšējā stūra, pārklājošo foliju var noņemt no adhezīvās puses. Izvairieties pieskarties plākstera adhezīvai pusei. Pēc vienas pārsega folijas daļas noņemšanas plāksteri var uzlikt izvēlētajā vietā un noņemt otru pārklājuma folijas pusi. Pēc abu pārklājošās folijas daļu noņemšanas viegli piespiediet plāksteri ar plaukstu aptuveni 30 sekundes. Raugieties, lai plākstera malas būtu cieši pielīpušas. Pēc tam nomazgājiet rokas ar tīru ūdeni.

Dolforin transdermālo plāksteri nepārtraukti var lietot 72 stundas. Pēc iepriekšēja transdermālā plākstera noņemšanas jauns plāksteris jālieto citā ādas vietā. Ir jāpauz vairākām dienām, pirms jaunu plāksteri var lietot tajā pašā ādas rajonā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūtas vai pēcoperācijas sāpes, jo, lietojot īstermiņā, nav iespējama devas titrēšana un var iestāties smaga vai dzīvībai bīstama hipoventilācija.
- Smags elpošanas nomākums.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pacienti, kuriem ir bijušas nopietnas blakusparādības, ir jānovēro vismaz 24 stundas pēc Dolforin transdermālo plāksteru noņemšanas, vai ilgāk, ņemot vērā klīniskos simptomus, jo fentanila koncentrācija serumā samazinās pakāpeniski un pēc 20-27 stundām samazinās par 50%.

Pacienti un viņu aprūpētāji ir jābrīdina, ka Dolforin satur aktīvo vielu tādā daudzumā, kas var būt letāls, jo īpaši bērniem. Tādēļ visi plāksteri - kā jaunie, tā izmantotie - ir jāuzglabā bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Tā kā pastāv risks, ieskaitot letālu iznākumu, kas saistīts ar nejaušu norīšanu, nepareizu lietošanu un ļaunprātīgu izmantošanu, pacientiem un viņu aprūpētājiem jāiesaka uzglabāt Dolforin transdermālos plāksterus drošā vietā, kas nav pieejama citiem.

#### Opioīdu lietošana pirmo reizi un stāvokļi, kad ir opioīdu nepanesība

Lietojot opioīdus sākumterapijā pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši opioīdus, Dolforin transdermālo plāksteru lietošana ļoti retos gadījumos tiek saistīta ar būtisku elpošanas nomākumu un/vai letalitāti, īpaši pacientiem, kuriem nav onkoloģiska rakstura sāpju. Uzsākot terapiju pat ar vismazākajām Dolforin transdermālo plāksteru devām pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši opioīdus, īpaši gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem, iespējama smaga vai dzīvībai bīstama hipoventilācija. Tolerances attīstības tendence starp indivīdiem ir ļoti atšķirīga. Ieteicams Dolforin transdermālos plāksterus lietot pacientiem, kuriem ir pierādīta tolerance pret opioīdiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Elpošanas nomākums

Dažiem pacientiem Dolforin transdermālo plāksteru lietošanas laikā iespējams būtisks elpošanas nomākums, tādēļ pacienti jākontrolē attiecībā uz šādu iedarbību. Elpošanas nomākums var saglabāties pēc Dolforin transdermālā plākstera noņemšanas. Pieaugot Dolforin transdermālā plākstera devas lielumam, pieaug arī elpošanas nomākuma sastopamība (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, ieskaitot centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksiju. Opioīdu lietošana paaugstina CMA risku atkarībā no devas. Pacientiem, kuriem ir CMA, jāapsver kopējās opioīdu devas samazināšana.

#### Risks, ko rada vienlaicīga centrālās nervu sistēmas (CNS) depresantu, ieskaitot tādus sedatīvos līdzekļus kā benzodiazepīni vai līdzīgas zāles, alkohols un CNS nomācoši narkotiskie līdzekļi

Vienlaikus Dolforin transdermālā plākstera un tādu sedatīvo līdzekļu kā benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, alkohola un CNS nomācošu narkotisko līdzekļu lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ vienlaicīga sedatīvo zāļu parakstīšana ir jāparedz pacientiem, kuriem nav alternatīvu ārstēšanas iespēju. Ja tiek pieņemts lēmums parakstīt Dolforin transdermālo plāksteri vienlaikus ar nomierinošām zālēm, jāizmanto mazākā efektīvā deva un ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Šajā sakarā ļoti ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus par šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Hroniskas plaušu slimības

Pacientiem ar hroniskām obstruktīvām vai cita veida plaušu slimībām Dolforin transdermālie plāksteri, tāpat kā citi opioīdi, var izraisīt daudz smagākas nevēlamas blakusparādības. Šādiem pacientiem opioīdi var sašaurināt elpceļus un palielināt elpceļu pretestību.

#### Ilgtermiņa terapijas ietekme un tolerance

Visiem pacientiem, atkārtoti lietojot opioīdus, var attīstīties tolerance pret pret sāpju iedarbību, hiperalgēzija, fiziska atkarība un psiholoģiska atkarība, savukārt nepilnīga tolerance attīstās dažu blakusparādību, piemēram, opioīdu izraisīta aizcietējuma gadījumā. Īpaši pacientiem ar hroniskām sāpēm, kas nav saistītas ar vēzi, ir ziņots, ka nepārtrauktas ilgtermiņa opioīdu terapijas rezultātā viņiem var nebūt būtiskas sāpju intensitātes uzlabošanās. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu ārstēšanas turpināšanas nepieciešamību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja tiek nolemts, ka turpināšanai nav nekāda labuma, pakāpeniski jāsamazina deva, lai novērstu atcelšanas simptomus.

Nepārtrauciet Dolforin transdermālā plākstera lietošanu pēkšņi pacientiem, kuri ir fiziski atkarīgi no opioīdiem. Pēkšņi pārtraucot terapiju vai samazinot devu, var rasties zāļu atcelšanas sindroms. Ir ziņojumi, ka strauja Dolforin transdermālā plākstera lietošanas samazināšana pacientiem ar fizisko atkarību no opioīdiem var izraisīt nopietnus atcelšanas simptomus un nekontrolētas sāpes (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Kad pacientam terapija vairs nav nepieciešama, devu ieteicams samazināt



pakāpeniski, lai mazinātu atcelšanas simptomus. Lielas devas samazināšana var ilgt no nedēļām līdz mēnešiem. Opioīdu atcelšanas sindromu raksturo daži vai visi no šādiem simptomiem: nemiers, asarošana, rinoreja, žāvēšanās, svīšana, drebuļi, mialģija, midriāze un sirdsklauves. Var attīstīties arī citi simptomi, ieskaitot aizkaitināmību, uzbudinājumu, trauksmi, hiperkinēziju, trīci, vājumu, bezmiegu, anoreksiju, vēdera krampjus, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, paaugstinātu asinsspiedienu, paātrinātu elpošanu vai sirdsdarbību.

#### Ar opioīdu lietošanu saistītie traucējumi (launprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtota Dolforin transdermālā plāksteru lietošana var radīt opioīdu lietošanas izraisītus traucējumus (OLIT). Lielāka deva un ilgāks opioīdu terapijas ilgums var palielināt OUD rašanās risku. Launprātīga vai apzināti nepareiza Dolforin transdermālā plāksteru lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. Augstāks OLIT risks ir pacientiem, kam pašu vai ģimenes (vecāku, brāļu vai māsu) anamnēzē ir ar dažādu vielu lietošanu saistīti traucējumi (ieskaitot alkohola lietošanas traucējumus), pašreizējiem tabakas lietotājiem vai pacientiem, kam anamnēzē ir citi garīgās veselības traucējumi, piemēram, smaga depresija, trauksme un personības patoloģijas). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Dolforin un ārstēšanas laikā, ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients jāinformē arī par OUD riskiem un pazīmēm. Ja šīs pazīmes parādās, pacientiem jāiesaka sazināties ar savu ārstu. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar opioīdu medikamentiem, jāuzrauga, vai nav tādu OLIT pazīmju kā zāļu meklēšanas uzvedības pazīmes (piemēram, priekšlaicīgi pieprasījumi parakstīt jaunu recepti), īpaši pacientiem ar paaugstinātu risku. Tas ietver vienlaicīgu opioīdu un psihoaktīvo zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) lietošanas pārskatīšanu. Pacientiem ar OLIT pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultācija pie speciālista atkarības jautājumos. Ja ir jāpārtrauc opioīdu lietošana, skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Centrālās nervu sistēmas stāvokļi, ieskaitot paaugstinātu intrakraniālo spiedienu

Dolforin transdermālie plāksteri piesardzīgi jālieto tādiem pacientiem, kuri var būt īpaši jutīgi pret oglekļa dioksīda aiztures izraisītu intrakraniālu iedarbību, kā pacientiem ar paaugstinātu intrakraniālo spiedienu pazīmēm, apziņas traucējumiem vai komu. Dolforin transdermālie plāksteri jālieto uzmanīgi pacientiem ar smadzeņu audzējiem.

#### Sirds slimības

Fentanila lietošana var izraisīt bradikardiju, tādēļ pacientiem ar bradiaritmijām tas jālieto piesardzīgi.

#### Hipotensija

Opioīdu lietošana var izraisīt hipotensiju, īpaši pacientiem ar akūtu hipovolēmiju. Pamatā esoša simptomātiska hipotensija un/vai hipovolēmija jākorrigē pirms ārstēšanas uzsākšanas ar fentanila transdermālajiem plāksteriem.

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā fentanils par neaktīviem vielmaiņas produktiem tiek metabolizēts aknās, aknu darbības traucējumi var aizkavēt tā elimināciju. Ja pacienti ar aknu darbības traucējumiem lieto Dolforin transdermālos plāksterus, viņiem rūpīgi jākontrolē fentanila toksicitātes pazīmes un, ja nepieciešams, jāsamazina Dolforin transdermālo plāksteru deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Lai gan nav sagaidāms, ka nieru funkcijas traucējumi varētu klīniski nozīmīgi ietekmēt fentanila elimināciju, iesaka ievērot piesardzību, jo fentanila farmakokinētika šai pacientu populācijai nav novērtēta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšana jāapsver tikai tad, ja ieguvumi atsver riskus. Ja pacienti ar nieru darbības traucējumiem saņem Dolforin transdermālos plāksterus, tie rūpīgi jānovēro attiecībā uz fentanila toksicitātes pazīmēm un, ja nepieciešams, jāsamazina deva. Papildu ierobežojumi attiecas uz pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi un kuri opioīdus saņem pirmo reizi, (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Drudzis/Ārēja karstuma ietekme

Ādas temperatūrai paaugstinoties, fentanila koncentrācija var pieaugt (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem, kuriem ir drudzis, jākontrolē opioīdu izraisītās nevēlamās blakusparādības un, ja nepieciešams, jāpielāgo Dolforin transdermālo plāksteru deva.

Ir iespējams no temperatūras atkarīgs fentanila izdalīšanās no sistēmas pieaugums, kā rezultātā iespējama pārdozēšana un nāve.

Visi pacienti jābrīdina, ka Dolforin transdermālā plākstera aplikācijas vietu jāizvairās pakļaut tādu ārēju siltuma avotu tiešai ietekmei kā sildāmierīces, elektriskās segas, apsildāmās ūdens gultas, siltuma vai saulēšanas lampas, saulēšanas, termofori, ilgstošas karstas vannas, saunas un karstas virpuļspa vannas.

Serotonīna sindroms

Jāievēro piesardzība, ja Dolforin transdermālos plāksterus lieto vienlaikus ar zālēm, kas ietekmē serotonīnērgisko neurotransmisijas sistēmu.

Vienlaikus lietojot tādas serotonīnērgiskas aktīvās vielas kā selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSAI), serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus (SNAI) un aktīvās vielas, kas samazina serotonīna metabolismu (ieskaitot monoamīnoksidāzes inhibitorus [MAOI]), var attīstīties potenciāli dzīvībai bīstams serotonīna sindroms. Tas var rasties arī, lietojot ieteicamās devas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms var ietvert psihiskas pārmaiņas (piemēram, uzbudinājumu, halucinācijas, komu), autonomās nervu sistēmas nestabilitāti (piemēram, tahikardiju, asinsspiediena svārstības, hipertermiju), neiromuskulārus traucējumus (piemēram, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus, rigiditāti) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, caureju).

Dolforin transdermālo plāksteru lietošana jāpārtrauc, ja ir aizdomas par serotonīna sindromu.

Mijiedarbība ar citām zālēmCYP3A4 inhibitori

Vienlaikus Dolforin transdermālo plāksteru lietošanas rezultātā ar citohroma P4503A4 (CYP3A4) inhibitoriem, var palielināties fentanila koncentrācija plazmā, kas var palielināt vai pagarināt gan terapeitisko, gan blakusparādību ietekmi un var izraisīt smagu elpošanas nomākumu. Tādēļ vienlaikus transdermāla fentanila lietošana kopā ar citohroma CYP3A4 inhibitoriem nav ieteicama, ja vien ieguvumi neatsver paaugstināto blakusparādību risku. Parasti pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar CYP3A4 inhibitoru pacientam jāpagaida 2 dienas, līdz var sākt lietot pirmo Dolforin plāksteri. Tomēr inhibīcijas ilgums variē, un dažiem CYP3A4 inhibitoriem ar ilgu eliminācijas pusperiodu, tādiem kā amiodarons vai no laika atkarīgiem inhibitoriem, tādiem kā eritromicīns, idelalisibs, nikardipīns un ritonavīrs šis periods var būt garāks. Tādēļ pirms pirmā Dolforin plākstera lietošanas ir jāņem vērā CYP3A4 zāļu aprakstā minētā informācija par aktīvās vielas eliminācijas pusperiodu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar CYP3A4 inhibitoru pacientam, kurš ārstēts ar Dolforin, ir jānogaida vismaz 1 nedēļa pēc pēdējā plākstera noņemšanas. Ja no Dolforin un CYP3A4 inhibitora vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, ir jāveic stingra pastiprināti vai ilgstošu terapeitiskās iedarbības un blakusparādību pazīmju vai simptomu, kā arī fentanila lietošanas blakusparādību (īpaši elpošanas nomākuma) novērošana, un Dolforin deva ir pēc nepieciešamības jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nejauša iedarbība, plāksterim pielīpot citai personai

Nejauša fentanila plākstera pielīpšana pie plākstera nelietotāja (īpaši bērna) ādas, atrodoties vienā gultā vai ciešā fiziskā saskarē ar plākstera lietotāju, plākstera nelietotājam var izraisīt opioīdu pārdozēšanu. Gadījumā, ja plāksteris nejauši pielīp citai personai, pacientiem jāieteic nekavējoties noņemt plāksteri no nelietotāja ādas (skatīt 4.9. apakšpunktu).

*Lietošana gados vecākiem pacientiem*

Fentanila intravenozas ievades pētījumu dati liecina, ka gados vecākiem pacientiem var būt samazināts klīrenss, pagarināts pusperiods, un viņi var būt jutīgāki pret aktīvo vielu nekā gados jaunāki pacienti. Ja gados vecāki pacienti lieto Dolforin transdermālos plāksterus, tie ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz fentanila toksicitātes pazīmēm un, ja nepieciešams, jāsamazina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Kuņģa-zarnu trakts*

Opioīdi palielina kuņģa-zarnu trakta gludās muskulatūras tonusu un samazina tā dzenošās kontrakcijas. Tā rezultātā kuņģa-zarnu trakta tranzīta laika pagarinājums var būt atbildīgs par fentanila izraisīto aizcietējumu. Pacienti jāiesaka pasākumi aizcietējuma novēršanai un jāapsver profilaktiska caurejas līdzekļu lietošana. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar hronisku aizcietējumu. Dolforin transdermālo plāksteru lietošana jāpārtrauc, ja ir paralītisks ileuss vai aizdomas par to.

*Pacienti ar myasthenia gravis*

Var rasties ne-epileptiski (mio)kloniski krampji. Ārstējot pacientus ar *myasthenia gravis*, ir jāievēro piesardzība.

*Vienlaikus lietošana ar jauktiem opioīdu agonistiem/antagonistiem*

Vienlaikus lietošana ar buprenorfinu, nalbufinu vai pentazocīnu nav ieteicama (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Dolforin transdermālos plāksterus nedrīkst lietot pediatriskiem pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši opioīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neatkarīgi no fentanilu saturošas transdermālās sistēmas devas iespējama nopietna vai dzīvībai bīstama hypoventilācija.

Transdermālie plāksteri, kas satur fentanilu, nav pētīti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Dolforin transdermālos plāksterus var lietot vienīgi opioīdu tolerantiem bērniem no 2 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai nodrošinātu to, ka bērns nejauši nenorij plāksteri, piesardzīgi jāizvēlas Dolforin transdermālā plāksteru aplikācijas vieta (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu) un rūpīgi jānovēro plāksteru pielipšana.

*Opioīdu izraisīta hiperalgēzija*

Opioīdu izraisīta hiperalgēzija (OIH) ir paradoksāla atbildes reakcija uz opioīdu, kurā, neskatoties uz stabilu vai palielinātu opioīdu iedarbību, palielinās sāpju uztvere. Tā atšķiras no tolerances, kad ir nepieciešamas lielākas opioīdu devas, lai panāktu tādu pašu pretsāpju efektu vai ārstētu atkārtotas sāpes. OIH var izpausties kā paaugstināts sāpju līmenis, vairāk vispārinātas sāpes (t.i., mazāk fokusētas) vai sāpes no parastiem (t.i., nesāpīgiem) stimuliem (alodīnija) bez slimības progresēšanas pazīmēm. Ja ir aizdomas par OIH, opioīda deva, ja iespējams, ir jāsamazina vai jāsamazina drošā veidā bez atcelšanas simptomu izraisīšanas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi***Ar farmakodinamiku saistīta mijiedarbība**Centrālās iedarbības zāles/centrālās nervu sistēmas (CNS) darbību nomācošās zāles, arī etilspirts un CNS darbību nomācošie narkotiskie līdzekļi*

Vienlaicīga Dolforin un citu centrālo nervu sistēmu nomācošu zāļu, arī benzodiazepīnu un citu sedatīvo/miega līdzekļu, opioīdu, vispārējās anestēzijas līdzekļu, fenotiazīnu trankvilizatoru, sedāciju izraisošo prehistamīna līdzekļu, etilspirtu saturošu līdzekļu un CNS darbību nomācošo narkotisko līdzekļu, skeleta miorelaksantu un gabapentinoīdu (gabapentīna un pregabalīna) lietošana var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, ļoti izteiktu sedāciju, komu vai nāves iestāšanos.

Vienlaicīga CNS nomācošu līdzekļu un Dolforin transdermālā plāksteru parakstīšana jārezervē pacientiem, kuriem nav iespējama alternatīva ārstēšana. Jebkurai šo zāļu vienlaikus lietošanai ar Dolforin transdermālo plāksteri, nepieciešama rūpīga uzraudzība un novērošana. Vienlaicīgas lietošanas devai un ilgumam jābūt ierobežotam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Monoamīnoksīdāzes inhibitori (MAOI)*

Dolforin transdermālo plāksteru lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem vienlaikus nepieciešama MAOI lietošana. Lietojot vienlaikus ar MAO inhibitoriem, ziņots par smagu un neparedzamu mijiedarbību, kas ietvēra opioīdu vai serotonīnērgiskās iedarbības pastiprināšanos. Dolforin transdermālos plāksterus nedrīkst lietot 14 dienas pēc ārstēšanas ar MAOI pārtraukšanas.

*Serotonīnērgiskās zāles*

Fentanila lietošana kopā ar tādiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem kā selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI), vai monoamīnoksīdāzes inhibitori (MAOI) var paaugstināt serotonīna sindroma, potenciāli dzīvībai bīstama stāvokļa, risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienlaikus jālieto piesardzīgi. Pacients rūpīgi jānovēro, īpaši ārstēšanas uzsākšanas un devas pielāgošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Vienlaikus lietošana ar jauktiem opioīdu agonistiem/ antagonistiem*

Vienlaikus lietošana ar buprenorfinu, nalbufinu vai pentazocīnu nav ieteicama. Tiem ir augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem un relatīvi neliela īpatnējā aktivitāte, un tādēļ tie daļēji antagonizē fentanila analgētisko iedarbību un pacientiem ar opioīdu atkarību var izraisīt atcelšanas simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ar farmakokinētiku saistīta mijiedarbība**Citohroma P450 3A4 (CYP3A4) inhibitori*

Fentanilu, aktīvo vielu ar augstu klīrensu, strauji un plaši metabolizē galvenokārt CYP3A4. Vienlaikus transdermālo fentanila plāksteru lietošana ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) inhibitoriem var palielināt fentanila koncentrāciju plazmā, kas var palielināt vai pagarināt gan terapeitisko iedarbību, gan blakusparādību ietekmi un var izraisīt nopietnu elpošanas nomākumu. Paredzams, ka mijiedarbības ar stipras iedarbības CYP3A4 inhibitoriem apjoms ir lielāks nekā ar vājas vai vidēji spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoriem. Ir ziņots par nopietna elpošanas nomākuma gadījumiem pēc vienlaicīgas CYP3A4 inhibitoru un transdermālā fentanila lietošanas, ieskaitot letālu gadījumu pēc vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoru. CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana kopā ar Dolforin nav ieteicama, ja vien pacients netiek rūpīgi novērots (skatīt 4.4. apakšpunktu). Piemēri aktīvajām vielām, kas var palielināt fentanila koncentrāciju, ietver: amiodaronu, cimetidīnu, klaritromicīnu, diltiazēmu, eritromicīnu, flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, ritonavīru, verapamilu un vorikonazolu (šis saraksts nav pilnīgs). Pēc vienlaicīgas vājas, vidēji spēcīgas vai spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošanas ar īslaicīgu intravenozu fentanilu fentanila klīrensa samazināšanās parasti bija  $\leq 25\%$ , tomēr ar ritonavīru (spēcīgu CYP3A4 inhibitoru) fentanila klīrenss samazinājās vidēji par 67%. CYP3A4 inhibitoru mijiedarbības pakāpe ar ilgstošas darbības transdermālu fentanila lietošanu nav zināma, bet var būt lielāka nekā ar īslaicīgas darbības intravenozu fentanila lietošanu.

*Citohroma P450 3A4 (CYP3A4) induktori*

Transdermālā fentanila vienlaikus lietošana ar CYP3A4 induktoriem var izraisīt fentanila koncentrācijas samazināšanos plazmā un terapeitiskās iedarbības samazināšanos. Vienlaikus lietojot CYP3A4 induktorus un Dolforin, iesaka ievērot piesardzību. Var būt nepieciešams palielināt Dolforin devu vai pāriet uz citu analgētisku aktīvo vielu. Plānojot vienlaikus ārstēšanas ar CYP3A4 induktoru pārtraukšanu, ir nepieciešama fentanila devas samazināšana un rūpīga novērošana. Induktora iedarbība samazinās pakāpeniski un var izraisīt fentanila koncentrācijas palielināšanos plazmā, kas var pastiprināt vai pagarināt gan tā terapeitisko iedarbību, gan blakusparādību ietekmi un var izraisīt nopietnu elpošanas nomākumu. Līdz stabilas zāļu iedarbības sasniegšanai jāturpina rūpīga novērošana. Aktīvo vielu, kas var samazināt fentanila koncentrācijas asins plazmā, piemēri ietver: karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu un rifampicīnu (šis saraksts nav pilnīgs).

*Pediatriskā populācija*

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par transdermālo plāksteru, kas satur fentanilu, lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda kaut kādu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms, lai gan fentanils kā intravenozs anestēzijas līdzeklis šķērso placentu grūtniecības laikā cilvēkiem. Ir ziņots par neonatālo atcelšanas sindromu jaundzimušiem zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā ilgstoši lietoja Dolforin transdermālos plāksterus. Fentanilu saturošus transdermālos plāksterus grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Dolforin transdermālo plāksteru lietošana dzemdību laikā nav ieteicama, jo to nedrīkst lietot akūtu vai pēcooperācijas sāpju parvaldībā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt tādēļ, ka fentanils šķērso placentu, Dolforin transdermālo plāksteru lietošana dzemdību laikā jaundzimušajam var izraisīt elpošanas nomākumu.

##### Barošana ar krūti

Fentanils izdalās cilvēka mātes pienā un ar krūti barotam zīdaiņim var izraisīt sedāciju/elpošanas nomākumu. Dolforin transdermālo plāksteru ārstēšanas laikā un vismaz 72 stundas pēc plāksteru noņemšanas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

##### Fertilitāte

Dati par fentanila ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Dažos pētījumos ar žurkām ir konstatēta samazināta fertilitāte un paaugstināta embriju mirstība pie mātītēm toksiskām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dolforin transdermālie plāksteri var ietekmēt garīgās un/vai fiziskās spējas, kādas nepieciešamas, lai veiktu tādas potenciāli bīstamas uzdevumus kā transportlīdzekļu vadīšana vai mehānismu apkalpošana.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Transdermālo plāksteru, kas satur fentanilu, drošums tika novērtēts 1 565 pieaugušiem un 289 pediatriem pacientiem, kuri piedalījās 11 klīniskos pētījumos (1 dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 7 atklātos, aktīvi kontrolētos, 3 atklātos, nekontrolētos), ko lieto hroniski ļaundabīgu vai neļaudabīgu sāpju pārvaldībā. Šie pacienti lietoja vismaz vienu devu transdermālā plāksterā, kas satur fentanilu, un sniedza datus par drošumu. Ņemot vērā apkopotos drošuma datus no šiem klīniskajiem pētījumiem, visbiežāk ziņotās (sastopamība >10%) nevēlamās blakusparādības bija: slikta dūša (35,7%), vemšana (23,2%), aizcietējums (23,1%), miegainība (15,0%), reibonis (13,1%) un galvassāpes (11,8%).

No šiem klīniskajiem pētījumiem ziņotās nevēlamās blakusparādības, ieskaitot iepriekš minētās nevēlamās blakusparādības, un no pēcreģistrācijas pieredzes, lietojot transdermālos plāksterus, kas satur fentanilu, uzskaitītas zemāk 5. tabulā.

Norādot biežuma kategorijas, ir izmantoti šādi nosacījumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/1\,000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem klīniskajiem datiem). Blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu grupām, katrā biežuma kategorijā to nopietnības samazinājuma secībā.

| 5. tabula. Nevēlamās blakusparādības pieaugušiem un pediatriem pacientiem |                           |              |       |      |                 |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|-------|------|-----------------|
| Orgānu sistēmas grupa                                                     | Nevēlamās blakusparādības |              |       |      |                 |
|                                                                           | Biežuma kategorija        |              |       |      |                 |
|                                                                           | Ļoti bieži                | Bieži        | Retāk | Reti | Nav zināmi      |
| Imūnās                                                                    |                           | Paaugstināta |       |      | Anafilaktiskais |

|                                                                        |                                    |                                                                      |                                                                                                                                    |                         |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>sistēmas traucējumi</b>                                             |                                    | jutība                                                               |                                                                                                                                    |                         | šoks, anafilaktiskas reakcijas, anafilaktoīdas reakcijas |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>                                  |                                    |                                                                      |                                                                                                                                    |                         | Androgēnu deficīts                                       |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                |                                    | Anoreksija                                                           |                                                                                                                                    |                         |                                                          |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                            |                                    | Bezmiegs, depresija, trauksme, apjukuma stāvoklis, halucinācijas     | Uzbudinājums, dezorientācija, eiforisks garastāvoklis                                                                              |                         | Delīrijs<br>Atkarība                                     |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Miegainība, reibonis, galvassāpes  | Tremors, paraestēzija                                                | Hipoestēzija, krampji (tai skaitā kloniski krampji un <i>grand mal</i> krampji), amnēzija, nomākts apziņas līmenis, samaņas zudums |                         |                                                          |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                                    |                                                                      | Neskaidra redze                                                                                                                    | Mioze                   |                                                          |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                                    | Vertigo                                                              |                                                                                                                                    |                         |                                                          |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                                    | Sirdsklauves, tahikardija                                            | Bradikardija, cianoze                                                                                                              |                         |                                                          |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                                    | Hipertensija                                                         | Hipotensija                                                                                                                        |                         |                                                          |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                    | Aizdusa                                                              | Elpošanas nomākums, respiratorais distress                                                                                         | Apnoja, hipoventilācija | Bradipnoja                                               |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   | Slikta dūša, vemšana, aizcietējums | Caureja, sausa mute, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, dispepsija | Ileuss                                                                                                                             | Subileuss               |                                                          |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                                    | Hiperhidroze, nieze, izsitumi, eritēma                               | Ekzēma, alerģisks dermatīts, ādas bojājumi, dermatīts, kontaktdermatīts                                                            |                         |                                                          |

|                                                            |  |                                                                |                                                                                                                                                                                        |                                                                           |                      |
|------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      |  | Muskuļu spazmas                                                | Muskuļu raustīšanās                                                                                                                                                                    |                                                                           |                      |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>            |  | Urīna aizture                                                  |                                                                                                                                                                                        |                                                                           |                      |
| <b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b> |  |                                                                | Erektīlā disfunkcija, seksuālā disfunkcija                                                                                                                                             |                                                                           |                      |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b> |  | Nogurums, perifēra tūska, astēnija, savārgums, aukstuma sajūta | Reakcija plāksterā uzlikšanas vietā, gripai līdzīga saslimšana, ķermeņa temperatūras maiņas sajūta, paaugstināta jutība plāksterā uzlikšanas vietā, zāļu atcelšanas sindroms, drudzis* | Plāksterā uzlikšanas vietas dermatīts, plāksterā uzlikšanas vietas ekzēma | Tolerance pret zālēm |

\* Piešķirtais biežums (retāk) ir balstīts uz sastopamības analīzi, iekļaujot tikai pieaugušus un pediatrikus klīniskā pētījuma pacientus ar ne-vēža sāpēm.

#### Pediatrikā populācija

289 pediatrikiem pacientiem (līdz 18 gadu vecumam), kas piedalījās 3 klīniskajos pētījumos ļaundabīgas vai ne-ļaundabīgas izcelsmes hronisku vai ilgtermiņa sāpju ārstēšanā, tika novērtēts fentanila saturošu transdermālo plāksteru drošums. Šie pacienti lietoja vismaz vienu devu transdermālā plāksterā, kas satur fentanilu, un sniedza datus par drošumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Drošuma profils bērniem un pusaudžiem, kuri tiek ārstēti ar fentanilu saturošu transdermālo plāksteri, bija līdzīgs tam, kāds tas novērots pieaugušajiem. Bērniem netika atklāts cita veida risks, izņemot risku, kas saistīts ar opioīdu lietošanu nopietnu slimību izraisītu sāpju remdēšanai, un bērniem no 2 gadu vecuma nav nekāda īpaša riska, kas saistīts ar fentanilu saturošu transdermālo plāksteru lietošanu, šīs zāles lietojot atbilstoši norādījumiem.

Ņemot vērā apkopotos drošuma datus no šiem 3 klīniskajiem pētījumiem ar pediatrikiem pacientiem, visbiežāk tika ziņotās (sastopamība >10%) nevēlamās blakusparādības bija: vemšana (33,9%), slikta dūša (23,5%), galvassāpes (16,3%) aizcietējums (13,5%), caureja (12,8%) un nieze (12,8%).

#### Tolerance

Atkārtotas lietošanas gadījumā var attīstīties tolerance.

#### Atkarība no zālēm

Dolforin transdermālā plāksterā atkārtota lietošana var izraisīt atkarību pat terapeitiskās devās.

Atkarības no zālēm risks var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem pēc pāriešanas no iepriekšējās opioīdu analgēzijas uz Dolforin transdermālajiem plāksteriem vai, ja terapija pēkšņi tiek pārtraukta, iespējami opioīdu izraisīti atcelšanas simptomi (tādi kā slikta dūša, vemšana, caureja, trauksme un trīce) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ļoti reti ir ziņots par neonatālo abstinences sindromu jaundzimušiem zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā ilgstoši lietoja fentanila transdermālos plāksterus (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ir ziņots par serotonīna sindroma gadījumiem, ja fentanils ir ievadīts vienlaikus ar augstas iedarbības serotonīnerģiskām zālēm (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

### **4.9. Pārdozēšana**

#### Simptomi un pazīmes

Fentanila pārdozēšanas izpausmes atbilst tā paplašinātai farmakoloģiskajai iedarbībai; visnopietnākā ietekme ir elpošanas nomākums. Fentanila pārdozēšanas gadījumā ir novērota arī toksiska leikoencefalopātija.

#### Ārstēšana

Elpošanas nomākuma pārvaldībai nekavējotī pretpasākumi ietver Dolforin transdermāla plākstera noņemšanu un pacienta fizisku vai verbālu stimulēšanu. Pēc tam var ievadīt tādu specifisku opioīdu antagonistu kā naloksonu. Pārdozēšanas izraisīta elpošanas nomākuma ilgums var pārsniegt opioīdu antagonistu iedarbības ilgumu. Rūpīgi jāizvēlas intervāls starp intravenoza antagonistu devām, jo pēc plākstera noņemšanas iespējama atkārtota narkotizācija; var būt nepieciešama naloksone atkārtota lietošana vai nepārtraukta infūzija. Narkotiskās iedarbības pārtraukšana var izraisīt akūtu sāpju lēkmi un kateholamīnu atbrīvošanos.

Ja klīniskā situācija to prasa, jānodrošina un jāuztur pacienta elpceļu caurlaidība, iespējams orofaringeālas elpceļu vai endotraheālas intubācijas veidā un jāpievada skābeklis, un, ja nepieciešams, manuāla vai kontrolēta ventilācija. Jāuztur atbilstoša ķermeņa temperatūra un šķidruma uzņemšana.

Smagas vai nepārejošas hipotensijas gadījumā jāapsver hipovolēmijas iespēja, un stāvokli iespējams kupēt, izmantojot piemērotu parenterāli ievadāmu šķidruma terapiju.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, opioīdi; fenilpiperidīna atvasinājumi, ATĶ kods; N02AB03

#### Darbības mehānisms

Fentanils ir analgētiska opioīdu grupas viela, kas mijiedarbojas galvenokārt ar  $\mu$  opioīdu receptoriem. Tā galvenā terapeitiskā iedarbība ir analgēzija un sedācija.

#### Pediatriskā populācija

Transdermālo plāksteru, kas satur fentanilu, drošums tika vērtēts trīs atklātos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 289 pediatriski pacienti ar hroniskām sāpēm vecumā no 2 līdz 17 gadiem, ieskaitot. Astoņdesmit bērnu bija vecumā no 2 līdz 6 gadiem, ieskaitot. No 289 šajos trīs pētījumos iekļautajiem pacientiem 110 pacientiem tika uzsākta ārstēšana ar fentanilu saturošu transdermālo plāksteri devā 12  $\mu\text{g/h}$ . No šiem 110 pacientiem 23 (20,9%) bija agrāk saņēmuši <30 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā, 66 (60,0%) bija saņēmuši 30 līdz 44 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā un 12 (10,9%) bija saņēmuši vismaz 45 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā (nav pieejami dati par 9 [8,2%] pacientu). Pārējiem 179 pacientiem tika lietotas sākuma devas 25  $\mu\text{g/stunda}$  un lielākas, no tiem 174 (97,2%) saņemtās opioīdu devas bija vismaz 45 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā. Starp



atlikušajiem 5 pacientiem ar sākuma devu vismaz 25 µg/stundā, kuru iepriekšējās opioīdu devas bija <45 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā, 1 (0,6%) bija iepriekš saņēmis <30 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā un 4 (2,2%) bija saņēmuši 30 līdz 44 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

72 stundu lietošanas laikā fentanilu saturošs transdermālais plāksteris nodrošina nepārtrauktu sistēmisku fentanila izdalīšanos. Pēc Dolforin transdermālā plākstera pielīmēšanas āda zem sistēmas absorbē fentanilu, un fentanila “depo” koncentrējas virsējos ādas slāņos. Tad fentanils iekļūst sistēmiskajā asinsritē. Polimēra matrica un fentanila difūzija caur ādas slāņiem nodrošina relatīvi konstantu atbrīvošanās ātrumu. Zāļu atbrīvošanu veicina koncentrācijas gradients starp sistēmu un mazāku koncentrāciju ādā. Fentanila vidējā biopieejamība pēc transdermālā plākstera uzlikšanas ir 92%.

Pēc pirmā Dolforin transdermālā plākstera uzlikšanas fentanila koncentrācija serumā pieaug pakāpeniski; parasti tā stabilizējas 12 līdz 24 stundu laikā un 72stundas ilgā plākstera lietošanas laika perioda atlikušajā daļā saglabājas relatīvi nemainīga. Otrā 72 stundu plākstera lietošanas beigās tiek sasniegta stabila līdzsvara koncentrācija serumā un tā saglabājas nākamo tā paša izmēra plāksteru lietošanas laikā. Uzkrāšanās dēļ AUC (*Area under curve*; laukums zem līknes) un  $C_{max}$  vērtības visā devu lietošanas intervālā stabilā līdzsvara stāvoklī ir par aptuveni 40% lielākas nekā pēc vienreizējas lietošanas. Pacienti sasniedz un saglabā stabili līdzsvara koncentrāciju serumā, ko nosaka ādas caurlaidības un ķermeņa fentanila klīrensa individuālās atšķirības. Starp pētījuma pacientiem ir novērota augsta plazmas koncentrāciju variabilitāte.

Farmakokinētikas modelis liecina, ka fentanila koncentrāciju serumā var palielināt par 14% (robežās no 0-26%), ja jaunu plāksteri uzliek pēc 24 stundām, nevis ieteicāmām 72 stundām.

Ādas temperatūras paaugstināšanās var pastiprināt transdermāli lietota fentanila uzsūkšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ādas temperatūras paaugstināšanās, virs Dolforin sistēmas izmantojot sildošu spilventiņu zemos iestatījumos, pirmo 10 stundu laikā vienā lietošanas reizē vidējo fentanila AUC vērtību palielināja 2,2 reizes un vidējo koncentrāciju sildīšanas beigās par 61 %.

### Izkliede

Fentanils strauji izkļiedējas dažādos audos un orgānos, kā norāda lielais izkļiedes tilpums (pacientiem pēc intravenozas ievadīšanas 3-10 l/kg). Fentanils uzkrājas skeleta muskuļos un taukaudos un lēnām izdalās asinīs.

Pētījumā ar transdermālu fentanilu ārstētiem vēža pacientiem saistīšanās ar plazmas olbaltumiem bija vidēji 95% (diapazonā no 77 līdz 100%). Fentanils viegli šķērso hematoencefālo barjeru. Tas šķērso arī placentu un izdalās cilvēka pienā.

### Biotransformācija

Fentanils ir aktīvā viela ar augstu klīrensu un tas ātri un plaši metabolizējas aknās galvenokārt ar CYP3A4 starpniecību. Galvenais metabolīts, norfentanils, un citi metabolīti ir neaktīvi. Šķiet, ka transdermāli ievadīts fentanils, ādā nemetabolizējas. Tas tika konstatēts cilvēka keratinocītu šūnu analīzē un klīniskajos pētījumos, kuros 92% no sistēmas ievadītās devas veidoja neizmainīts fentanils, kas nonāca sistēmiskā asinsritē.

### Eliminācija

Pēc 72 stundu plākstera lietošanas vidējais fentanila eliminācijas pusperiods ir 20–27 stundas. Pēc plākstera noņemšanas un fentanila ilgstošas uzsūkšanās no depo ādas fentanila eliminācijas pusperiods transdermālas lietošanas rezultātā ir 2-3 reizes ilgāks nekā pēc intravenozas ievadīšanas.

Pēc intravenozas ievadīšanas fentanila kopējā klīrensa vidējās vērtības visos pētījumos parasti bija diapazonā no 34 līdz 66 l/st.

72 stundu laikā pēc fentanila intravenozas lietošanas aptuveni 75% devas izdalījās urīnā un aptuveni 9% devas – izkārnījumos. Izdalīšanās galvenokārt notiek metabolītu veidā ar mazāk nekā 10% devas izdalīšanos neizmainītas aktīvās vielas veidā.

#### Linearitāte/nelinearitāte

Sasniegtā fentanila koncentrācija serumā bija proporcionāla Dolforin transdermālā plāksterā izmēram. Transdermāli ievadīta fentanila farmakokinētiskās īpašības pēc vairākkārtējas lietošanas nemainās.

#### Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Pastāv augsts no pētāmajām personām atkarīgs fentanila farmakokinētisko īpašību mainīgums, ko nosaka attiecības starp fentanila koncentrācijas rādītājiem, terapeitisko un nevēlamo blakusparādību iedarbību un toleranci pret opioīdiem. Fentanila minimālā efektīvā koncentrācija ir atkarīga no sāpju intensitātes un iepriekšējās izmantotās opioīdu terapijas. Paaugstinoties tolerancei, paaugstinās gan minimālā efektīvā koncentrācija, gan toksiskā koncentrācija. Tāpēc optimālo fentanila terapeitiskās koncentrācijas diapazonu nevar noteikt. Individuālās fentanila devas pielāgošanai jābalstās uz pacienta atbildes reakciju un tolerances līmeni. Jāņem vērā 12-24 stundu aizkavēšanās laiks pēc pirmā plāksterā uzlikšanas un pēc devas palielināšanas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Fentanila intravenozas ievades pētījumu dati liecina, ka gados vecākiem pacientiem var būt samazināts klīrenss, pagarināts eliminācijas pusperiods, un viņi var būt jutīgāki pret zālēm nekā gados jaunieki. Pētījumā ar transdermālajiem plāksteriem, kas satur fentanilu, gados vecākiem veselīgiem cilvēkiem fentanila farmakokinētika būtiski neatšķīrās no jauniem veselīgiem cilvēkiem, lai gan maksimālā koncentrācija serumā sliecās būt mazāka un vidējās eliminācijas pusperioda vērtības bija pagarinātas aptuveni līdz 34 stundām. Gados vecāki pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz fentanila toksicitāti un, ja nepieciešams, jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Paredzams, ka nieru darbības traucējumu ietekme uz fentanila farmakokinētiskajām īpašībām būs ierobežota, jo fentanila izdalīšanās urīnā neizmainītā veidā ir mazāka nekā 10% un nav datu par aktīva metabolīta izvadīšanu caur nierēm. Taču, tā kā nieru darbības traucējumu ietekme uz fentanila farmakokinētiskajām īpašībām nav novērtēta, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas fentanila toksicitātes pazīmes, un, ja nepieciešams, jāsamazina fentanila deva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanas ar transdermālu fentanila ievadīšanu dati par pētāmajām personām ar aknu cirozi un simulētie dati par pētāmajām personām ar dažādu stadiju aknu darbības traucējumiem liecina, ka fentanila koncentrācija var paaugstināties un tā klīrenss var samazināties, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu funkciju. Veikto simulāciju dati liecina, ka pacientu ar aknu slimības B pakāpi pēc *Child Pugh* klasifikācijas (8 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC vērtība līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 1,36 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (A pakāpe; 5,5 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Pacientu ar aknu slimības C pakāpi pēc *Child Pugh* klasifikācijas (12,5 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) rezultāti liecina par fentanila koncentrācija uzkrāšanos pēc katras lietošanas, radot šiem pacientiem aptuveni 3,72 reizes lielāku AUC vērtību līdzsvara stāvoklī.

##### *Pediatriskā populācija*

Fentanila koncentrācija tika noteikta vairāk nekā 250 no 2 līdz 17 gadus veciem bērniem, kam lietoja fentanila plāksterus devas diapazonā no 12,5 līdz 300 µg/st. Pielāgojot devu atbilstoši ķermeņa masai, klīrenss (l/st./kg) aptuveni par 80% augstāks bija 2-5 gadus veciem bērniem un par 25 % augstāks 6-10 gadus veciem bērniem, salīdzinot ar 11-16 gadus veciem bērniem, kam sagaidāmi līdzīgi klīrensa

rādītāji kā pieaugušajiem. Šīs atrades tika ņemtas vērā, nosakot pediatriem pacientiem ieteicamo devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Ir veikti standartpētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, izmantojot parenterāli ievadāmu fentanilu. Pētījumā ar žurkām fentanils neietekmēja žurku tēviņu auglību. Dažos pētījumos ar žurku mātītēm tika konstatēta samazināta auglība un paaugstināta embrionālā mirstība.

Ietekme uz embrijiem bija saistīta ar mātītes toksicitāti, bet ne ar tiešu vielas ietekmi uz embrionālo attīstību. Pētījumos ar divām sugām (žurkām un trušiem) netika konstatēta teratogēna ietekme. Pētījumā par pirmsatnešana un pēcātnešana attīstību izdzīvojušo pēcnācēju skaits būtiski samazinājās, lietojot devas, kas nedaudz samazināja mātītes ķermeņa masu. Šādu ietekmi varēja radīt vai nu izmaiņas mātītes aprūpē, vai tieša fentanila iedarbība uz mazuliem. Ietekme uz pēcnācēju somātisko attīstību un uzvedību netika novērota.

Mutagēneses testos ar baktērijām un grauzējiem konstatēja negatīvus rezultātus. Fentanils izraisīja mutagēnu iedarbību zīdītāju šūnās *in vitro*, salīdzinot ar citiem opioīdu grupas analgētiskiem līdzekļiem. Tā kā šāda iedarbība tika novērota tikai lielās koncentrācijās, terapeitisku devu lietošanas mutagēnais risks šķiet maz ticams.

Kancerogenitātes pētījums (fentanila hidrohlorīda subkutānas injekcijas katru dienu divus gadus *Sprague Dawley* žurkām) nesniedza nekādas norādes, kas liecinātu par onkogēnu potenciālu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

*Lipīgais slānis:* poli (2-etilheksilakrilāts, vinilacetāts) (50:50), poli[2-etilheksil)akrilāt-ko-metilakrilāt-ko-akrilskābes-ko(2,3-epoksipropil) metilakrilāts] (61,5:33:5,5:0,02), 1-dodekanols

*Aktīvo vielu atbrīvojošais slānis:* ar silikonu apstrādāta poliestera plēve

*Pamatnes slānis:* poliestera/etilēnvilacetāta plēve, apdrukas tinte

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrs transdermālais plāksteris ir iesaiņots papīra/polietilēna tereftalāta plēves/alumīnija/poliakrilonitrila kopolimēra maisījumā.

Iepakojuma lielumi:

iekpakojums ar 5 transdermālajiem plāksteriem,

iepakojums ar 10 transdermālajiem plāksteriem,  
iepakojums ar 20 transdermālajiem plāksteriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Norādījumi par likvidēšanu

Izlietotie plāksteri jāsaloka tā, lai līpošās plākstera puses pielīp viena otrai, un pēc tam tie jālikvidē drošā veidā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungārija

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|                                                          |         |
|----------------------------------------------------------|---------|
| Dolforin 25 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris  | 07-0379 |
| Dolforin 50 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris  | 07-0380 |
| Dolforin 75 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris  | 07-0381 |
| Dolforin 100 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris | 07-0382 |

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 17. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 25. aprīlis

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

05/2023