

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DOLFEN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

- Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο DOLFEN® 25 µg/h περιέχει 2,75 mg φαιντανύλη. Το ποσό απελευθέρωσης είναι περίπου 25 µg/h και η δραστική επιφάνεια είναι 10 cm².
- Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο DOLFEN® 50 µg/h περιέχει 5,5 mg φαιντανύλη. Το ποσό απελευθέρωσης είναι περίπου 50 µg/h και η δραστική επιφάνεια είναι 20 cm².
- Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο DOLFEN® 75 µg/h περιέχει 8,25 mg φαιντανύλη. Το ποσό απελευθέρωσης είναι περίπου 75 µg/h και η δραστική επιφάνεια είναι 30 cm².
- Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο DOLFEN® 100 µg/h περιέχει 11,0 mg φαιντανύλη. Το ποσό απελευθέρωσης είναι περίπου 100 µg/h και η δραστική επιφάνεια είναι 40 cm².

Για τα έκδοχα βλέπε 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαδερμικό έμπλαστρο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Το DOLFEN® ενδείκνυται στη θεραπεία του χρόνιου και ανθεκτικού πόνου, για τον οποίο απαιτείται συνεχής χορήγηση οπιοειδών για ένα εκτεταμένο χρονικό διάστημα, εφόσον όλα τα άλλα μη οπιούχα αναλγητικά δεν είχαν αποτέλεσμα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι δόσεις του DOLFEN® πρέπει να εξατομικεύονται βάσει της κατάστασης του ασθενούς και πρέπει να αξιολογούνται σε κανονικά διαστήματα μετά την έναρξη της θεραπείας. Τα διαδερμικά έμπλαστρα είναι σχεδιασμένα να απελευθερώνουν περίπου 25, 50, 75, 100 µg/h φαιντανύλη στη συστηματική κυκλοφορία, τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου 0,6, 1,2, 1,8, και 2,4 mg ανά ημέρα (βλέπε Παράγραφο 2, Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση), αντίστοιχα. Το DOLFEN® πρέπει να τοποθετείται σε μη ερεθισμένο δέρμα, όπου δεν έχει προηγηθεί χρήση ακτινοβολίας, σε μια επίπεδη επιφάνεια του κορμού ή του άνω μέρους του βραχίονα. Σε μικρά παιδιά, προτιμάται το πάνω μέρος της πλάτης για να τοποθετηθεί το έμπλαστρο, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αφαίρεσης του έμπλαστρου από το παιδί. Τρίχες στο μέρος όπου θα τοποθετηθεί (προτιμάται περιοχή χωρίς τρίχες) πρέπει να αφαιρεθούν με ψαλίδι (να μη

ξυριστούν) πριν την τοποθέτηση. Αν η περιοχή στην οποία θα τοποθετηθεί το DOLFEN® πρέπει να καθαριστεί πριν την τοποθέτηση του συστήματος, αυτό πρέπει να γίνει με καθαρό νερό. Σαπούνι, λιπαρές ουσίες, λοσιόν και άλλοι παράγοντες που μπορούν να ερεθίσουν το δέρμα ή να αλλάξουν τα χαρακτηριστικά του δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται. Πριν την τοποθέτηση του διαδερμικού έμπλαστρου, το δέρμα πρέπει να είναι εντελώς στεγνό. Το DOLFEN® πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αφαίρεσή του από τη σφραγισμένη συσκευασία.

Οδηγίες Χρήσης:

Μετά την αφαίρεση και των δύο διάφανων προστατευτικών, το διαδερμικό έμπλαστρο πρέπει να πιεστεί σταθερά στη θέση του με την παλάμη για 30 περίπου δευτερόλεπτα, πιέζοντας αρχικά στο κέντρο και μετά προς τις εξωτερικές πλευρές, εξασφαλίζοντας ότι η επαφή είναι πλήρης, ιδιαίτερα γύρω από τα άκρα.

Το προστατευτικό υλικό που έχει αφαιρεθεί μπορεί να απορριφθεί με τα οικιακά απορρίμματα.

Το DOLFEN® μπορεί να παραμείνει στο σώμα για 72 συνεχόμενες ώρες. Ένα νέο διαδερμικό έμπλαστρο πρέπει να τοποθετηθεί σε ένα διαφορετικό σημείο του δέρματος μετά την αφαίρεση του προηγούμενου διαδερμικού έμπλαστρου. Πρέπει να περάσουν αρκετές μέρες μέχρι να τοποθετηθεί ένα καινούργιο διαδερμικό έμπλαστρο στην ίδια περιοχή του δέρματος.

Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται περιοδικά.

Επιλογή της αρχικής δοσολογίας

Η κατάλληλη αρχική δόση του DOLFEN® πρέπει να βασίζεται στην τρέχουσα χρήση οπιοειδών από τον ασθενή. Συνιστάται να χρησιμοποιείται το DOLFEN® σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ανοχή στα οπιοειδή. Άλλοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι η τρέχουσα γενική και κλινική κατάσταση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων του μεγέθους του σώματος, της ηλικίας και της έκτασης της εξασθένησης, καθώς και του βαθμού ανοχής στα οπιοειδή.

Ενήλικες

Ασθενείς με ανοχή στα οπιοειδή:

Η αρχική δόση πρέπει να βασίζεται στις ανάγκες για χρήση αναλγητικών ανά 24 ώρες. Για να γίνει αλλαγή από τα παρεντερικά ή από του στόματος οπιοειδή στο DOLFEN®, ανατρέξτε στη συνέχεια στη μετατροπή ίσης αναλγητικής δόσης στον πίνακα 1 καθώς και στη συνιστώμενη δόση DOLFEN® βασισμένη στην ημερήσια δόση μορφίνης (Πίνακας 2). Η δοσολογία μπορεί στη συνέχεια να τιτλοποιείται προς τα πάνω ή προς τα κάτω, εάν απαιτείται, με σταδιακές αυξήσεις της δόσης είτε κατά 12 είτε κατά 25 μg/h για να επιτευχθεί η ελάχιστη κατάλληλη δόση του DOLFEN®, η οποία εξαρτάται από την ανταπόκριση και από τις ανάγκες για συμπληρωματική αναλγησία.

Ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί σε οπιοειδή στο παρελθόν

Η κλινική εμπειρία με το DOLFEN®, είναι περιορισμένη **σε ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί σε οπιοειδή στο παρελθόν**. Στην περίπτωση κατά την οποία η θεραπεία με DOLFEN® κρίνεται κατάλληλη για **ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί σε οπιοειδή στο παρελθόν**, συνιστάται οι ασθενείς αυτοί να τιτλοποιούνται με χαμηλές δόσεις οπιοειδών για να επιτύχουν ίση αναλγητική δόση με το DOLFEN® 25 μg/h. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να γίνει η μετατροπή σε DOLFEN® 25 μg/h. Η δοσολογία μπορεί στη συνέχεια να τιτλοποιείται προς τα πάνω ή προς τα κάτω, εάν απαιτείται, με σταδιακές αυξήσεις της δόσης είτε κατά 12 είτε κατά 25 μg/h για να επιτευχθεί η ελάχιστη κατάλληλη δόση του DOLFEN®, η οποία εξαρτάται από την ανταπόκριση και από τις ανάγκες για συμπληρωματική αναλγησία. (Βλέπε Πίνακες 1 και 2 στην Παράγραφο 4.2: Δοσολογία και τρόπος χορήγησης) (Βλέπε επίσης Παράγραφο 4.4: Ιδιαίτερες

προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση: Καταστάσεις που δεν υπάρχει έκθεση σε οπιοειδή στο παρελθόν και μη ανοχής στα οπιοειδή.)

Παιδιατρική δοσολογία

Το DOLFEN® πρέπει να χορηγείται μόνο **σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανοχή στα οπιοειδή (ηλικίας 2 έως 16 ετών)** που λαμβάνουν ήδη τουλάχιστον 30 mg μορφίνης την ημέρα χορηγούμενη από το στόμα. Σε παιδιατρικούς ασθενείς για να γίνει η μετατροπή από τα παρεντερικά ή από του στόματος οπιοειδή σε DOLFEN® ανατρέξτε στη συνέχεια στη μετατροπή ίσης αναλγητικής δόσης (Πίνακας 1) και στη συνιστώμενη δόση DOLFEN® βασιζόμενη στην ημερήσια δόση μορφίνης (Πίνακας 2).

Ένα συνιστώμενο σχήμα μετατροπής από τη μορφίνη χορηγούμενης από του στόματος προς DOLFEN® δίνεται στον Πίνακα 2 παρακάτω.

Μετατροπή αντίστοιχης αναλγητικής δόσης

1. Υπολογίστε τις ανάγκες για χρήση αναλγητικών ανά 24 ώρες.
2. Μετατρέψτε αυτό το ποσό στην ισάξια αναλγητική δόση μορφίνης χορηγούμενης από του στόματος, χρησιμοποιώντας τον πίνακα 1. Όλες οι ενδομυϊκές και από του στόματος δόσεις σε αυτόν τον πίνακα θεωρούνται ισάξιες της αναλγητικής δράσης 10mg μορφίνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως.
3. Ο πίνακας 2 εμφανίζει το εύρος των δόσεων της μορφίνης χορηγούμενης από του στόματος για 24 ώρες, που συνιστώνται για μετατροπή σε κάθε δόση του DOLFEN®. Χρησιμοποιήστε αυτόν τον πίνακα για να εξάγετε από την υπολογισθείσα δόση μορφίνης για ένα 24ωρο την αντίστοιχη δόση DOLFEN®.

Πίνακας 1. Μετατροπή αντίστοιχης αναλγητικής δόσης

Όνομα φαρμάκου	Ανάλογη αναλγητική δόση (mg)	
	Ενδομυϊκά *	Από το στόμα
Μορφίνη	10	30 (υποθετική επαναλαμβανόμενη χορήγηση)** 60 (υποθετική απλή ή διακοπτόμενη χορήγηση)
Υδρομορφόνη	1,5	7,5
Μεθαδόνη	10	20
Οξυκωδόνη	15	30
Λεβορφανάλη	2	4
Οξυμορφόνη	1	10 (δια του ορθού)
Διαμορφίνη	5	60
Πεθιδίνη	75	-
Κωδεΐνη	130	200
Βουπρενορφίνη	0,4	0,8 (υπογλωσσίως)

* Βάσει μελετών απλής χορήγησης στις οποίες μια ενδομυϊκή δόση κάθε αναφερόμενου φαρμάκου συγκρίθηκε με τη μορφίνη για να εκτιμηθεί η σχετική ισχύς. Οι από του στόματος δόσεις είναι αυτές οι οποίες συνιστώνται όταν αλλάζει κανείς από παρεντερική χορήγηση σε χορήγηση από το στόμα.

** Η από το στόμα / ενδομυϊκή ισχύς για την μορφίνη βασίζεται σε κλινική εμπειρία σε ασθενείς με χρόνιο πόνο.

Βιβλιογραφική αναφορά: Προσαρμοσμένο από Foley KM. Η θεραπεία του πόνου στους καρκινοπαθείς. NEJM 1985; 313(2):84-95.

Πίνακας 2. Συνιστώμενη δόση DOLFEN® βασισμένη στην ημερήσια δόση μορφίνης χορηγούμενης από του στόματος*¹

Μορφίνη από το στόμα ανά 24 ώρες (mg/ημέρα)	Δόση Φαιντανύλης (μg/h)
30-44 (για παιδιά) ²	12
< 135 (για ενήλικες)	25
45-134 (για παιδιά) ²	25
135 – 224	50
225 – 314	75
315 – 404	100
405 – 494	125
495 – 584	150
585 – 674	175
675 – 764	200
765 – 854	225
855 – 944	250
945 – 1034	275
1035 – 1124	300

*¹ Σε κλινικές δομικές, αυτές οι τιμές των ημερησίων δόσεων μορφίνης από του στόματος χρησιμοποιήθηκαν σαν βάση για την μετατροπή στο DOLFEN®.

² Η μετατροπή προς DOLFEN® σε δόσεις μεγαλύτερες από 25 μg/h είναι ίδια για ενήλικες και παιδιά.

Τόσο σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει οπιοειδή στο παρελθόν όσο και σε ασθενείς με ανοχή στα οπιοειδή, η αρχική εκτίμηση της μέγιστης αναλγητικής δράσης του DOLFEN® δεν μπορεί να γίνει πριν το διαδερμικό έμπλαστρο έχει χρησιμοποιηθεί για 24 ώρες. Η καθυστέρηση αυτή οφείλεται στη σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης της φαιντανύλης στον ορό στις 24 ώρες που ακολουθούν την αρχική τοποθέτηση του διαδερμικού έμπλαστρου. Προηγηθείσα αναλγητική θεραπεία πρέπει συνεπώς να διακοπεί σταδιακά μετά την τοποθέτηση της πρώτης δόσης μέχρι να επιτευχθεί αναλγητική δράση με το DOLFEN®.

Για παιδιά που λαμβάνουν περισσότερα από 90 mg μορφίνης χορηγούμενης από του στόματος την ημέρα, μόνο περιορισμένες πληροφορίες είναι επί του παρόντος διαθέσιμες από κλινικές μελέτες. Στις μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς, η απαιτούμενη δόση διαδερμικού σκευάσματος φαιντανύλης υπολογίστηκε συντηρητικά: 30 mg με 45 mg μορφίνης χορηγούμενης από του στόματος την ημέρα ή η ισοδύναμη της δόσης οπιοειδούς αντικαταστάθηκε από ένα διαδερμικό έμπλαστρο φαιντανύλης 12 μg/h. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό το σχήμα μετατροπής για τα παιδιά εφαρμόζεται μόνο στην αλλαγή από την μορφίνη χορηγούμενη από του στόματος (ή του ισοδύναμού της) σε διαδερμικά έμπλαστρα DOLFEN®. Ο πίνακας μετατροπής δε πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μετατροπή από DOLFEN® προς άλλα οπιοειδή, επειδή μπορεί να παρουσιαστεί υπερδοσολογία.

Η αναλγητική δράση της πρώτης δόσης των διαδερμικών εμπλάστρων DOLFEN® δεν θα είναι η βέλτιστη εντός των πρώτων 24 ωρών. Για το λόγο αυτό, κατά τις πρώτες 12 ώρες μετά από την αλλαγή σε DOLFEN® πρέπει να δίνεται στον ασθενή η προηγούμενη κανονική δόση αναλγητικών. Στις επόμενες 12 ώρες, αυτά τα αναλγητικά πρέπει να παρέχονται με βάση την

κλινική ανάγκη.

Καθώς τα μέγιστα επίπεδα της φαιτανύλης παρουσιάζονται μετά από 12 έως 24 ώρες θεραπείας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για ανεπιθύμητα περιστατικά, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν υποαερισμό, για τουλάχιστον 48 ώρες μετά από την έναρξη της θεραπείας με DOLFEN® ή την τιτλοποίηση προς μεγαλύτερη δόση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4, Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση).

Σταδιακή αύξηση της δόσης και θεραπεία συντήρησης

Η περιεκτικότητα των 12 μg/h είναι περίπου ίση με 45 mg από του στόματος χορηγούμενης μορφίνης ανά ημέρα και είναι διαθέσιμη για τιτλοποίηση δόσης. Το διαδερμικό έμπλαστρο DOLFEN® πρέπει να αντικαθίσταται κάθε 72 ώρες. Πρέπει να γίνεται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί αναλγητικό αποτέλεσμα. Αν το αναλγητικό αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό μετά την πρώτη τοποθέτηση, η δόση μπορεί να αυξηθεί μετά από 3 ημέρες. Η σταδιακή αύξηση της δόσης μπορεί να γίνεται κατά 12 μg/h ή 25μg/h λαμβάνοντας υπόψη τις συμπληρωματικές ανάγκες του ασθενούς για αναλγητικά (45/90mg μορφίνη από το στόμα/ημέρα ~ Φαιτανύλη 12/25 μg/h) καθώς επίσης και την εξέλιξη του πόνου. Για δόσεις μεγαλύτερες από 100 μg/h μπορούν να τοποθετούνται περισσότερα από ένα διαδερμικά έμπλαστρα DOLFEN®. Οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται περιοδικές συμπληρωματικές δόσεις ενός αναλγητικού με σύντομη διάρκεια δράσης για οξείες εξάρσεις του πόνου. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επιπρόσθετες ή εναλλακτικές μεθόδους χορήγησης οπιοειδών όταν η δόση υπερβεί τα 300 μg/h.

Εάν η αναλγητική δράση του DOLFEN® είναι ανεπαρκής, πρέπει να χορηγείται συμπληρωματικά μορφίνη ή κάποιο άλλο βραχείας δράσης οπιοειδές. Ανάλογα με τις επιπρόσθετες ανάγκες για αναλγητικό και τη κατάσταση πόνου του παιδιού, μπορεί να αποφασιστεί να χρησιμοποιηθούν περισσότερα διαδερμικά έμπλαστρα. Οι ρυθμίσεις της δόσης πρέπει να γίνουν με βήματα των 12 μg/h.

Διακοπή χρήσης του DOLFEN®

Αν είναι αναγκαία η διακοπή της χρήσης του DOLFEN®, η αντικατάσταση με άλλα οπιοειδή πρέπει να είναι σταδιακή, αρχίζοντας από μια χαμηλή δόση και αυξάνοντας με αργό ρυθμό. Αυτό γίνεται επειδή τα επίπεδα της φαιτανύλης μειώνονται σταδιακά μετά την απομάκρυνση του DOLFEN®. Απαιτούνται 17 ώρες ή και περισσότερο για να μειωθούν τα επίπεδα της φαιτανύλης στον ορό κατά 50%. Γενικά η διακοπή της αναλγησίας με οπιοειδή πρέπει να γίνεται σταδιακά.

Ορίζεται ως Μέγιστη Ημερήσια Δόση για τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν την ουσία Φαιτανύλη υπό μορφή διαδερμικών εμπλάστρων τα 300μg/h. Τα ανωτέρω φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα δύνανται με ευθύνη του ιατρού να χορηγούνται με Ειδική Συνταγή Ναρκωτικών σε ποσότητα που αντιστοιχεί στη Μέγιστη Ημερήσια Δόση και για θεραπεία δεκαπέντε (15) ημερών.

Σε περίπτωση καρκινοπαθών που η Μέγιστη Ημερήσια Δόση δεν επαρκεί, θα πρέπει να χορηγείται άλλο φάρμακο ή συμπληρωματική αγωγή κατόπιν αδείας της Δ/νσεως Υγείας της οικείας Νομαρχίας, η οποία έχει ισχύ για ένα μήνα.

4.3 Αντενδείξεις

Το DOLFEN® αντενδεικνύεται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη φαιτανύλη ή στην κολλητική ουσία που υπάρχει στο διαδερμικό έμπλαστρο.

Βάσει εγκυκλίου υπ' αριθμ. 61880/15-09-10, με θέμα: «Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό Φαιτανύλη σε φαρμακοτεχνική μορφή 'διαδερμικόέμπλαστρο'»

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

«ΤΟ DOLFEN® ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΟΣ Ή ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΕΠΕΙΔΗ ΔΕ ΔΙΝΕΤΑΙ Η ΕΥΚΑΙΡΙΑ ΣΤΑΔΙΑΚΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΕΙΔΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΡΟΚΛΗΘΕΙ ΣΟΒΑΡΟΣ Ή ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΣ».

«ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΑΝ ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΜΕΧΡΙ ΚΑΙ 24 ΩΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΥ DOLFEN® ΕΠΕΙΔΗ ΟΙ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΑΙΝΤΑΝΥΛΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΕΛΑΤΤΩΝΟΝΤΑΙ ΣΤΑΔΙΑΚΑ ΠΕΡΙΠΟΥ ΚΑΤΑ 50% 17 (ΕΥΡΟΣ 13 – 22) ΩΡΕΣ ΑΡΓΟΤΕΡΑ».

Σε ασθενείς με χρόνια πόνο που δεν έχουν εκτεθεί σε οπιοειδή στο παρελθόν η κανονική αρχική δόση DOLFEN® δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 μg/h. Η δόση μπορεί στη συνέχεια να αυξηθεί ή να μειωθεί σταδιακά, αν απαιτείται, κατά 12 ή 25 μg/h ανάλογα με την ανταπόκριση και τις ανάγκες για συμπληρωματική αναλγησία.

Δεν είναι δυνατό να διασφαλισθεί η εναλλαγή μεταξύ διαφορετικών εμπορικών σκευασμάτων διαδερμικής φαιντανύλης σε μεμονωμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, πρέπει να τονίζεται ότι οι ασθενείς, από τη στιγμή που θα τιτλοποιηθούν σε μια αποτελεσματική δόση, δεν πρέπει να αλλάζουν από το DOLFEN® έμπλαστρο σε άλλα προϊόντα διαδερμικής φαιντανύλης ή σε άλλα ισχυρά ναρκωτικά διαδερμικά έμπλαστρα χωρίς επανατιτλοποίηση και κλινική εκτίμηση.

Το DOLFEN® πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη απρόσιτα από τα παιδιά, πριν και μετά από τη χρήση. Τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρα μπορεί να περιέχουν σημαντικές υπολειμματικές ποσότητες της δραστικής ουσίας. Συνεπώς, μετά την αφαίρεση, τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρα πρέπει να διπλωθούν με τρόπο που οι κολλητικές επιφάνειες του διαδερμικού έμπλαστρου να κολλήσουν μεταξύ τους και μετά πρέπει να πεταχτούν.

Τα διαδερμικά έμπλαστρα DOLFEN® δεν πρέπει να χωρίζονται, κόβονται ή να καταστρέφονται με οποιονδήποτε τρόπο, λόγω της ανεξέλεγκτης αποδέσμευσης φαιντανύλης.

- Καταστάσεις που δεν υπάρχει έκθεση σε οπιοειδή στο παρελθόν και μη ανοχής στα οπιοειδή

Η χρήση του διαδερμικού έμπλαστρου DOLFEN® σε ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί στα οπιοειδή στο παρελθόν έχει συσχετισθεί με πολύ σπάνιες περιπτώσεις σημαντικής αναπνευστικής καταστολής και/ή θανάτου, όταν χρησιμοποιήθηκε ως αρχική θεραπεία με οπιοειδή. Η πιθανότητα σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή υποαερισμού υπάρχει ακόμα και όταν χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση του διαδερμικού έμπλαστρου DOLFEN® για την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί στα οπιοειδή στο παρελθόν. Συνιστάται να χρησιμοποιείται το DOLFEN® σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ανοχή στα οπιοειδή. (Βλέπε Παράγραφο 4.2: Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: επιλογή της αρχικής δοσολογίας, Ενήλικες και Παιδιατρική δοσολογία).

- Καταστολή του αναπνευστικού

Όπως και με όλα τα ισχυρά οπιοειδή, μερικοί ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν σημαντική καταστολή του αναπνευστικού με το DOLFEN®. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυτές τις επιδράσεις. Η καταστολή του αναπνευστικού μπορεί να παραμείνει και μετά την

απομάκρυνση του διαδερμικού έμπλαστρου DOLFEN®. Η συχνότητα εμφάνισης και ο βαθμός της καταστολής του αναπνευστικού αυξάνει όσο αυξάνεται και η δόση του DOLFEN®. Δείτε επίσης παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία, το μέρος που αφορά στην καταστολή του αναπνευστικού. Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ μπορεί ν' αυξήσουν την καταστολή του αναπνευστικού (δείτε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

- Χρόνια πνευμονοπάθεια

Το DOLFEN® μπορεί να έχει πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική ή άλλου τύπου πνευμονοπάθεια. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα οπιοειδή μπορεί να μειώσουν τον αναπνευστικό ρυθμό και ν' αυξήσουν την αντίσταση των αεραγωγών.

- Φαρμακευτική εξάρτηση

Ανοχή, όπως σωματική εξάρτηση και ψυχολογική εξάρτηση μπορεί ν' αναπτυχθούν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών. Ιατρογενής εθισμός μετά από χορήγηση οπιοειδών είναι σπάνιος.

- Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση

Το DOLFEN® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε ενδοκρανιακές επιδράσεις της κατακράτησης CO₂, όπως, για παράδειγμα, οι ασθενείς με ιστορικό αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, διαταραχής της συνείδησης ή κώμα. Το DOLFEN® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς πάσχοντες από εγκεφαλικούς όγκους.

- Καρδιοπάθειες

Η φαιτανύλη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία και, για το λόγο αυτό, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς πάσχοντες από βραδυκαρδίες.

- Ηπατοπάθειες

Επειδή η φαιτανύλη μεταβολίζεται σε μη δραστικούς μεταβολίτες στο ήπαρ, οι ηπατοπάθειες μπορεί να καθυστερήσουν την αποβολή της. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ χορήγησης DOLFEN® δε μεταβλήθηκε, παρόλο που οι συγκεντρώσεις στον ορό έτειναν να είναι υψηλότερες σε αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία τοξικότητας από τη φαιτανύλη και η δόση της φαιτανύλης πρέπει να μειωθεί, αν είναι αναγκαίο.

- Νεφροπαθείς

Λιγότερο από το 10% της φαιτανύλης αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς και σε αντίθεση από τη μορφίνη, δεν υπάρχουν γνωστοί μεταβολίτες οι οποίοι αποβάλλονται από τους νεφρούς. Στοιχεία τα οποία έχουν συλλεγεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φαιτανύλης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, υποδεικνύουν ότι ο όγκος κατανομής της φαιτανύλης μπορεί να αλλάξει με την αιμοκάθαρση. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις στον ορό. Αν οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λάβουν DOLFEN®, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας από φαιτανύλη και η δόση πρέπει να μειωθεί, αν κριθεί αναγκαίο.

- Χρήση από ηλικιωμένα άτομα

Στοιχεία τα οποία έχουν συλλεγεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φαιτανύλης σε ηλικιωμένους ασθενείς, υποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη κάθαρση, παρατεταμένο χρόνο ημιζωής και ότι μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στο φάρμακο παρά οι νεότεροι ασθενείς. Σε μελέτες με DOLFEN® η φαρμακοκινητική των ηλικιωμένων δε διέφερε

σημαντικά από αυτή των νεαρών ατόμων, παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στον ορό είχαν την τάση να είναι υψηλότερες. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας από φαιτανύλη και η δόση πρέπει να μειωθεί αν αυτό κριθεί αναγκαίο.

- Χρήση σε παιδιά

Το DOLFEN® δεν πρέπει να χορηγείται **σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί σε οπιοειδή στο παρελθόν** (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Η πιθανότητα για σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή υποαερισμό υπάρχει ανεξάρτητα από τη δόση του διαδερμικού συστήματος DOLFEN® που χρησιμοποιείται (βλέπε Πίνακες 1 και 2, στην παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Το DOLFEN® δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά κάτω των 2 ετών. Το DOLFEN® πρέπει να χορηγείται μόνο σε παιδιά ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερα με ανοχή στα οπιοειδή (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Το DOLFEN® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Για να προστατεύσετε τα παιδιά από τη συμπτωματική κατάποση, διαλέξτε με προσοχή την περιοχή εφαρμογής του DOLFEN® (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης) και παρακολουθήστε στενά την προσκόλληση του διαδερμικού έμπλαστρου.

- Υπερθερμία/Εξωτερική εστία θερμότητας – Εφαρμογή συστήματος

Σύμφωνα με ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο οι συγκεντρώσεις της φαιτανύλης στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά ένα τρίτο περίπου αν η θερμοκρασία του δέρματος αυξηθεί σε 40°C. Συνεπώς, ασθενείς με πυρετό πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες οπιοειδών και η δόση του DOLFEN® πρέπει ν' αναπροσαρμοστεί, αν είναι αναγκαίο. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν ώστε να μην εκθέτουν το σημείο του σώματος που έχει τοποθετηθεί το διαδερμικό έμπλαστρο απ' ευθείας σε εξωτερική εστία θερμότητας, όπως θερμοφόρες, ηλεκτρικές κουβέρτες, θερμαινόμενα κρεβάτια νερού, ζεστές λάμπες, εντατική ηλιοθεραπεία, ζεστά μπουκάλια με νερό, σάουνα και θερμαινόμενα λουτρά σε πισίνες με περιδίνηση νερού.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση του DOLFEN® με αναστολείς του 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4) (π.χ. ριτοναβίρη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, troleandomycin, κλαριθρομυκίνη, νεφινναβίρη, νεφαζοδόνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη και αμιωδαρόνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της φαιτανύλης, το οποίο μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τόσο τη θεραπευτική δράση όσο και τις ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αναπνευστική καταστολή. Σε αυτή την περίπτωση, χρειάζονται ειδική φροντίδα και παρακολούθηση του ασθενούς. Για το λόγο αυτό, δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της διαδερμικής φαιτανύλης και αναστολέων του CYP3A4 εκτός και εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς, ειδικότερα εκείνοι που λαμβάνουν DOLFEN® και αναστολείς του CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αναπνευστικής καταστολής και πρέπει να γίνονται ρυθμίσεις της δοσολογίας, εάν δικαιολογούνται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση άλλων κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων και των οπιοειδών, των ηρεμιστικών, υπνωτικών, γενικών αναισθητικών, φαινοθειαζινών, ηρεμιστικών, μυοχαλαρωτικών, κατασταλτικών αντισταμινικών και αλκοολούχων ποτών μπορεί να προκαλέσει αθροιστικές κατασταλτικές δράσεις, υποαερισμό, υπόταση, μπορεί δε, να συμβεί έντονη καταστολή, κόμα ή θάνατος. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση όλων των παραπάνω αναφερόμενων φαρμάκων με DOLFEN® απαιτεί ειδική προσοχή και έλεγχο.

Η φαιτανύλη στον άνθρωπο μεταβολίζεται εκτεταμένα και ταχύτατα κυρίως μέσω του ενζυμικού συστήματος CYP3A4.

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων CYP3A4, όπως αντιβιοτικά μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη), αντιμυκητιασικοί παράγοντες τύπου αζολών (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) και αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη) με DOLFEN® μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της φαιτανύλης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή καταστολή του αναπνευστικού. Σε αυτή την περίπτωση χρειάζεται ειδική φροντίδα του ασθενή και παρακολούθηση.

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A4 και DOLFEN® δε συνιστάται, εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά. (Βλέπε επίσης Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση, Παράγραφος 4.4).

Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO):

Το DOLFEN® δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση ενός αναστολέα MAO. Σοβαρές και απρόβλεπτες αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς MAO, που περιλάμβαναν την ενίσχυση των οπιοειδών δράσεων ή την ενίσχυση των σεροτονονεργικών δράσεων, έχουν αναφερθεί.

Οι επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, επάγουν το μεταβολισμό και για το λόγο αυτό μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη κάθαρση της φαιτανύλης. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα DOLFEN® με αυτά τα φάρμακα και, εάν χρειάζεται, πρέπει να γίνουν οι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση του DOLFEN® σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει κάποια αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3, προκλινικά στοιχεία ασφάλειας). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Το DOLFEN® δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Δε συνιστάται η χρήση του DOLFEN® κατά τον τοκετό, επειδή η φαιτανύλη διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού στο νεογέννητο.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Η φαιτανύλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει νάρκωση ή καταστολή του αναπνευστικού στο βρέφος. Για τον λόγο αυτό το DOLFEN® δε συνιστάται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το DOLFEN® μπορεί να επηρεάσει τη διανοητική ή τη σωματική ικανότητα που απαιτείται για την εκτέλεση δυνητικά επικίνδυνων εργασιών, όπως η οδήγηση αυτοκινήτου ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη DOLFEN® κατά τη διάρκεια των Βάσει εγκυκλίου υπ' αριθμ. 61880/15-09-10, με θέμα: «Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό Φαιτανύλη σε φαρμακοτεχνική μορφή 'διαδερμικόεμπλαστρο'»

κλινικών μελετών σε ενήλικες και παιδιά, δίνονται στη συνέχεια:

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (σε συχνότητα $\geq 1\%$) Ενήλικες (N=153) και Παιδιά (N=291) Εμπειρία κατά τη διάρκεια Κλινικών Μελετών		
<i>Κατηγορία Οργάνου συστήματος</i>	<i>Ενήλικες</i>	<i>Παιδιά</i>
<i>Σύνολο του σώματος</i>	<i>Κοιλιακό άλγος*, κεφαλαλγία*</i>	<i>Άλγος*, κεφαλαλγία*, πυρετός, λιποθυμία, κοιλιακό άλγος, αλλεργική αντίδραση, έζαψη</i>
<i>Καρδιαγγειακό</i>	<i>Αρρυθμία, θωρακικό άλγος</i>	<i>Υπέρταση, ταχυκαρδία</i>
<i>Γαστρεντερικό</i>	<i>Ναυτία**, έμετος**, δυσκοιλιότητα**, ξηροστομία**, ανορεξία*, διάρροια*, δυσπεψία*, μετεωρισμός</i>	<i>Ναυτία**, έμετος**, δυσκοιλιότητα*, ξηροστομία, διάρροια</i>
<i>Νευρικό</i>	<i>Υπνηλία**, σύγχυση**, αδυναμία**, ζάλη*, νευρικότητα*, ψευδαισθήσεις*, άγχος*, κατάθλιψη*, ευφορία*, τρόμος, μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχή λόγου, σκέψη μη φυσιολογική, βάδισμα μη φυσιολογικό, όνειρα μη φυσιολογικά, διέγερση, παραισθησία, αμνησία, συγκοπή, παρανοϊκή αντίδραση</i>	<i>Υπνηλία*, νευρικότητα*, αϋπνία*, αδυναμία*, ψευδαισθήσεις, άγχος, κατάθλιψη, σπασμοί, ζάλη, τρόμος, διαταραχή του λόγου, διέγερση, λήθαργος, σύγχυση, παρανοϊκή αντίδραση</i>
<i>Αναπνευστικό</i>	<i>Δύσπνοια*, υποαερισμός*, αιμόπτυση, φαρυγγίτιδα, λόξιγκας</i>	<i>Δύσπνοια, καταστολή του αναπνευστικού, ρινίτιδα, βήχας</i>
<i>Δέρμα και εξαρτήματα</i>	<i>Εφίδρωση**, κνησμός*, εξάνθημα, αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής-ερύθημα, βλατίδες, κνησμός, οίδημα</i>	<i>Κνησμός*, αντίδραση της θέσης εφαρμογής*, αυξημένη εφίδρωση, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, τοπικές δερματικές αντιδράσεις</i>
<i>Ουρογεννητικό</i>	<i>Κατακράτηση ούρων*</i>	<i>Κατακράτηση ούρων</i>

* Αντιδράσεις που εμφανίστηκαν σε συχνότητα 3%-10% των ασθενών που ελάμβαναν DOLFEN®.

** Αντιδράσεις που εμφανίστηκαν σε συχνότητα 10% ή περισσότερο των ασθενών που ελάμβαναν DOLFEN®.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε παιδιά και εφήβους που ακολούθησαν θεραπεία με DOLFEN® ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Δεν αναγνωρίστηκε κανένας κίνδυνος στον παιδιατρικό πληθυσμό πέραν του αναμενόμενου που σχετίζεται με τη χρήση οπιοειδών για την ανακούφιση του πόνου που συνδυάζεται με σοβαρές νόσους. Η χρήση της φαιτανύλης, σύμφωνα με τις οδηγίες, σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, δεν εμφανίζει κάποιον, ειδικό για τα παιδιά, κίνδυνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε παιδιά ήταν πυρετός, έμετος και ναυτία. Όπως και με τα άλλα οπιοειδή αναλγητικά, μπορεί να αναπτυχθεί ανοχή, όπως και σωματική και ψυχολογική εξάρτηση κατά την επαναλαμβανόμενη χρήση

DOLFEN®.

Τα συμπτώματα στέρησης οπιοειδών (όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, ανησυχία και ρίγη) είναι πιθανό να εμφανισθούν σε μερικούς ασθενείς μετά τη μετατροπή από την προηγούμενη αναλγητική θεραπεία προς DOLFEN® ή εάν η θεραπεία σταματήσει ξαφνικά. Σταδιακή μείωση της δόσης μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων στέρησης.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οι εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας της φαιντανύλης είναι μια επέκταση των φαρμακολογικών της δράσεων με πιο σοβαρή δράση την καταστολή του αναπνευστικού..

Θεραπεία

Στα άμεσα μέτρα για την αντιμετώπιση της καταστολή του αναπνευστικού συμπεριλαμβάνονται η απομάκρυνση του DOLFEN® και η διέγερση του ασθενή με σωματικά μέσα ή με την ομιλία. Οι δράσεις αυτές μπορεί να συνεχισθούν από τη χορήγηση ενός ειδικού ανταγωνιστή οπιοειδών όπως η ναλοξόνη. Η καταστολή του αναπνευστικού μετά από υπερδοσολογία μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από τη διάρκεια δράσης των ανταγωνιστών των οπιοειδών. Τα διαστήματα μεταξύ των χορηγήσεων των ενδοφλεβίως χορηγούμενων ανταγωνιστών πρέπει να εκλεγούν προσεκτικά εξαιτίας της δυνατότητας επανανάγκωσης μετά την αφαίρεση του διαδερμικού έμπλαστρου. Μπορεί να καταστεί αναγκαία η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ή συνεχής έγχυση ναλοξόνης. Αναίρεση της ναρκωτικής δράσης μπορεί να καταλήξει σε οξεία διέγερση του πόνου και σε απελευθέρωση κατεχολαμινών. Εάν το επιβάλλει η κλινική κατάσταση, πρέπει να εξασφαλισθεί η βατότητα της αναπνευστικής οδού, πιθανότατα με στοματοφαρυγγική ή ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αν αυτό κρίνεται αναγκαίο. Η θερμοκρασία του σώματος και η λήψη υγρών πρέπει να διατηρηθούν σε κανονικά επίπεδα. Αν επέλθει σοβαρή ή επιμένουσα υπόταση, πρέπει να ληφθεί υπόψη η περίπτωση ύπαρξης ελαττωμένου όγκου αίματος και η κατάσταση αυτή πρέπει να αντιμετωπισθεί με κατάλληλη παρεντερική χορήγηση υγρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: N02AB03

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φαιντανύλη (Fentanyl: $-N$ -phenyl- N -[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide) είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό που αλληλεπιδρά κυρίως με τους μ -οπιοειδείς υποδοχείς. Οι κύριες φαρμακολογικές του δράσεις είναι αναλγησία και καταπραυντική ενέργεια. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις φαιντανύλης με αναλγητική δράση στο αίμα κυμαίνονται, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί σε οπιοειδή στο παρελθόν, από 0,3 ως 1,5 ng/ml. Η συχνότητα των παρενεργειών αυξάνεται σε επίπεδα ορού πάνω από 2ng/ml. Η συγκέντρωση στην οποία εμφανίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η έκθεση του ασθενούς στο φάρμακο. Το ποσοστό ανάπτυξης ανοχής διαφέρει πολύ μεταξύ των διαφόρων ατόμων.

Η ασφάλεια της φαιντανύλης εκτιμήθηκε σε τρεις ανοικτού σχεδιασμού μελέτες σε 293 παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιο πόνο, ηλικίας από 2 έως 18 ετών, από τους οποίους 66 παιδιά ήταν ηλικίας 2 έως 6 ετών. Σε αυτές τις μελέτες, 30 mg έως 45 mg μορφίνης χορηγούμενης από Βάσει εγκυκλίου υπ' αριθμ. 61880/15-09-10, με θέμα: «Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό Φαιντανύλη σε φαρμακοτεχνική μορφή 'διαδερμικόέμπλαστρο'»

το στόμα αντικαταστάθηκαν από ένα διαδερμικό έμπλαστρο φαιντανύλης 12 μg. Εναρκτήριες δόσεις των 25 μg/h και υψηλότερες χρησιμοποιήθηκαν σε 181 ασθενείς που ήταν σε προηγούμενες ημερήσιες δόσεις οπιοειδών τουλάχιστον των 45 mg ανά δόση της χορηγούμενης από του στόματος μορφίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το DOLFEN® προσφέρει συνεχή συστηματική απελευθέρωση φαιντανύλης κατά τη διάρκεια των 72 ωρών της τοποθέτησής του. Η φαιντανύλη απελευθερώνεται με ένα σχετικά σταθερό ρυθμό που καθορίζεται από τη μεμβράνη απελευθέρωσης που αποτελείται από πολυμερές και από τη διαπερατότητα της φαιντανύλης μέσω των στρωμάτων του δέρματος. Μετά από την πρώτη τοποθέτηση DOLFEN®, οι συγκεντρώσεις της φαιντανύλης στον ορό αυξάνονται σταδιακά, επιτυγχάνοντας ικανοποιητικά επίπεδα σε 12 ως 24 ώρες και παραμένουν σχετικά σταθερά για το υπόλοιπο των 72 ωρών της περιόδου εφαρμογής. Μέγιστα επίπεδα φαιντανύλης στον ορό επιτυγχάνονται γενικά μεταξύ 24 και 72 ωρών μετά την πρώτη τοποθέτηση. Οι συγκεντρώσεις της φαιντανύλης είναι ανάλογες του μεγέθους του διαδερμικού έμπλαστρου DOLFEN®. Μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις διάρκειας 72 ωρών επιτυγχάνονται σταθερά επίπεδα ορού τα οποία διατηρούνται κατά τη διάρκεια των επόμενων τοποθετήσεων διαδερμικού έμπλαστρου του ίδιου μεγέθους. Μετά την αφαίρεση του DOLFEN®, τα επίπεδα φαιντανύλης στον ορό μειώνονται σταδιακά περίπου κατά 50% σε περίπου 17 (εύρος 13-22) ώρες μετά από 24ώρη εφαρμογή. Η συνεχιζόμενη απορρόφηση του φαρμάκου από το δέρμα είναι η αιτία της βραδύτερης απομάκρυνσης του φαρμάκου από τον ορό σε σύγκριση με την ενδοφλέβια έγχυση. Ηλικιωμένοι, καχεκτικοί ή εξασθενημένοι ασθενείς, μπορεί να έχουν μειωμένη κάθαρση φαιντανύλης και για το λόγο αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει παρατεταμένο τελικό χρόνο ημιζωής σε αυτούς τους ασθενείς.

Μετά την προσαρμογή του σωματικού βάρους, η κάθαρση (L/hr/Kg) σε παιδιατρικούς ασθενείς, φαίνεται να είναι κατά 82% υψηλότερη σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών και κατά 25% υψηλότερη σε παιδιά ηλικίας 6 έως 10 ετών, όταν συγκρίνονται με παιδιά ηλικίας 11 έως 16 ετών, που είναι πιθανό να έχουν την ίδια κάθαρση με τους ενήλικες. Αυτά τα ευρήματα ελήφθησαν υπόψη στον καθορισμό των δοσολογικών συστάσεων για παιδιατρικούς ασθενείς.

Η φαιντανύλη είναι ένα φάρμακο με υψηλή κάθαρση και μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένα κυρίως από το CYP3A4 στο ήπαρ. Το 75% περίπου της φαιντανύλης αποβάλλεται στα ούρα, σε μεγαλύτερο ποσοστό σαν μεταβολίτες. Λιγότερο από το 10% αποβάλλεται σαν αμετάβλητο φάρμακο. Περίπου 9% της δόσης ανευρίσκεται στα κόπρανα κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών. Οι μέσες τιμές για το μη συνδεδεμένο ποσοστό της φαιντανύλης στο πλάσμα, υπολογίζεται ότι είναι μεταξύ 13% και 21%.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Όπως και άλλα οπιοειδή, η φαιντανύλη παρουσίασε μεταλλαξιγόνο δράση *in vitro* σε κύτταρα θηλαστικών, μόνο σε κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις και μαζί με μεταβολική ενεργοποίηση. Η φαιντανύλη δεν παρουσίασε στοιχεία μεταλλαξιογένεσης όταν μελετήθηκε *in vivo* σε μελέτες τρωκτικών και βακτηριδιακές δοκιμασίες. Δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για να διερευνηθεί η δυνατότητα καρκινογένεσης της φαιντανύλης.

Μερικές δοκιμασίες σε θηλυκούς μύες έδειξαν μειωμένη γονιμότητα, όπως επίσης και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Αυτά τα ευρήματα σχετίστηκαν με τη μητρική τοξικότητα και όχι με την άμεση επίδραση του φαρμάκου στο έμβryo. Δεν υπήρξαν στοιχεία τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Scotchpak 1022, Pigmented Scotchpak 9733 PET/EVA, 7-4301 Silicone adhesive BIO-PSA (70% solids), 360 medical fluid 350 CST, Cotran 9716 Membrane (EVA FILM).

6.2 (Α)συμβατότητες

Για την αποφυγή επίδρασης με τις κολλητικές ικανότητες του DOLFEN®, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κρέμες, λιπαρές ουσίες, λοσιόν ή σκόνες στην περιοχή του δέρματος που είναι τοποθετημένο το DOLFEN®.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσονται σφραγισμένα σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο συσκευάζεται σε θερμοκολλημένο φακελίδιο από πολυαιθυλένιο τερεφθαλάτης (PET), χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE), αλουμίνιο και ιονομερές χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

Τα φακελίδια συσκευάζονται σε χάρτινο κουτί (BT x 5 φακελ.)

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Βλέπε παράγραφο 4.2.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και φαρμακοκινητικά δεδομένα για άλλες θέσεις εφαρμογής.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Pfizer Hellas A.E., Λ, Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό. Τηλ.: 210 6785800

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- 25μg/h: 69203/29-10-08
- 50μg/h: 69204/29-10-08
- 75μg/h: 69206/29-10-08
- 100μg/h: 69207/29-10-08

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

29-10-2008

Βάσει εγκυκλίου υπ' αριθμ. 61880/15-09-10, με θέμα: «Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό Φαιντανύλη σε φαρμακοτεχνική μορφή 'διαδερμικόέμπλαστρο'»

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15-09-2010.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το DOLFEN® υπάγεται στον Πίνακα Γ της παραγράφου 2 του άρθρου 1 του Ν.3459/06.