

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲ §

Victanyl[®], 25 mikrograma/h, transdermalni flaster

▲ §

Victanyl[®], 50 mikrograma/h, transdermalni flaster

▲ §

Victanyl[®], 75 mikrograma/h, transdermalni flaster

▲ §

Victanyl[®], 100 mikrograma/h, transdermalni flaster

INN:fentanil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Victanyl, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 4,125 mg fentanila.

Površina flastera je 7,5 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 25 mikrograma/h).

Victanyl, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 8,25 mg fentanila.

Površina flastera je 15,0 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 50 mikrograma/h).

Victanyl, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 12,375 mg fentanila.

Površina flastera je 22,5 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 75 mikrograma/h).

Victanyl, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 16,5 mg fentanila.

Površina flastera je 30,0 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 100 mikrograma/h).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

Victanyl, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Transparentan, bezbojan flaster oblika pravougaonika, sa odštampanom oznakom plave boje „fentanyl 25 µg/h” sa zadnje strane.

Victanyl, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Transparentan, bezbojan flaster oblika pravougaonika, sa odštampanom oznakom plave boje „fentanyl 50 µg/h” sa zadnje strane.

Victanyl, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Transparentan, bezbojan flaster oblika pravougaonika, sa odštampanom oznakom plave boje „fentanyl 75 µg/h” sa zadnje strane.

Victanyl, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Victanyl je transparentan, bezbojan flaster oblika pravougaonika, sa odštampanom oznakom plave boje „fentanyl 100 µg/h” sa zadnje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Lek Victanyl je indikovano za terapiju jakog, hroničnog bola koji zahteva kontinuiranu dugotrajnu primenu opioida.

Deca

Dugotrajna terapija jakog hroničnog bola kod dece starije od 2 godine koja primaju opioidnu terapiju..

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Dozu leka Victanyl treba individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta i treba ih procenjivati u redovnim intervalima nakon primene. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu. Flasteri su dizajnirani tako da otpuštaju približno 25, 50, 75 i 100 mikrograma /h fentanila u sistemsku cirkulaciju, što predstavlja otprilike 0,6, 1,2, 1,8, i 2,4 mg dnevno.

Izbor početne doze

Izbor odgovarajuće početne doze leka Victanyl treba izvršiti na osnovu uvida u opioidne analgetike koje pacijent trenutno koristi. Preporučuje se upotreba leka Victanyl kod pacijenata kod kojih je utvrđena tolerancija na opioide.. Ostali faktori koje treba razmotriti jesu opšte stanje i istorija bolesti pacijenata, uključujući veličinu tela, godine, stepen slabosti kao i stepen tolerancije na opioide.

Odrasli

Pacijenti koji su razvili toleranciju na opioide

Za konvertovanje sa terapije oralnim ili parenteralnim opioidima na terapiju lekom Victanyl kod pacijenata sa utvrđenom tolerancijom na opioide, konsultovati deo *Konverzija ekvivalentne aktivnosti* (u nastavku). Ukoliko je potrebno, doza se potom može titrirati ka višim ili nižim za po 12 ili 25 mikrograma/h do postizanja najniže odgovarajuće doze leka Victanyl u zavisnosti od odgovora i dodatnih analgetskih zahteva.

Pacijenti koji prethodno nisu koristili opioidne analgetike

Uopšteno, transdermalni put primene leka se ne preporučuje kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide analgetike. U ovom slučaju potrebno je razmotriti mogućnost alternativnog puta primene leka (oralno, parenteralno). Da bi se sprečilo predoziranje, preporučuje se da pacijenti koji prethodno nisu primali opioide primaju niske doze opioida sa trenutnim oslobađanjem (npr. morfijum, hidromorfon, oksikodon, tramadol i kodein) koje je potrebno titrirati dok se ne postigne analgetska doza ekvivalentna transdermalnom fentanilu sa stopom oslobađanja od 12 mikrograma/h ili 25 mikrograma/h. Pacijenti se onda mogu prebaciti na Victanyl.

U okolnostima u kojima se početak sa oralnim opijatima ne smatra mogućim i smatra se da je transdermalni fentanil jedina odgovarajuća opcija lečenja za pacijente koji prethodno nisu primali opioide, samo najnižu početnu dozu (tj. 12 mikrograma/h) treba uzeti u obzir. U takvim okolnostima, stanje pacijenta se mora pažljivo pratiti. Ozbiljna ili životno ugrožavajuća hipoventilacija je moguća čak i kada se najniža doza transdermalnog fentanila koristi za započinjanje terapije kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide (videti odeljke 4.4 i 4.9).

Konverzija ekvianalgetske aktivnosti

Kod pacijenata koji trenutno uzimaju opioidne analgetike, početna doza leka Victanyl treba da se zasniva na dnevnoj dozi prethodno primenjenog opijata. Da biste izračunali odgovarajuću početnu dozu leka Victanyl, sledite korake u nastavku.

1. Izračunati 24-časovnu dozu (mg/dan) opijata koji se trenutno koristi.
2. Konvertovati tu količinu u ekvianalgetsku 24-časovnu dozu oralnog morfina koristeći faktore množenja u Tabeli 1 za odgovarajući put primene.
3. Za dobijanje doze leka Victanyl koja odgovara izračunatoj 24-časovnoj, ekvianalgetskoj dozi morfina koristiti Tabelu 2 ili 3 za konverziju doza u skladu sa:
 - a. Tabela 2 se koristi za odrasle pacijente kojima je potrebna rotacija opijata ili koji su manje klinički stabilni (odnos konverzije oralnog morfina na transdermalni fentanil iznosi približno 150: 1).
 - b. Tabela 3 se koristi za odrasle pacijente koji su na stabilnoj opioidnoj terapiji koju dobro podnose (odnos konverzije oralnog morfina na transdermalni fentanil iznosi približno 100: 1).

Tabela1: Tabela konverzije _Faktori množenja za konverziju dnevne doze prethodnog opioida u ekvianalgetsku 24- časovnu dozu oralnog morfina (mg/dan prethodnog opijata x faktor = ekvianalgetska 24-časovna oralna doza morfina)

Prethodni opioid	Put primene	Faktor množenja
morfin	oralno	1 ^a
	parenteralno	3
buprenorfin	sublingvalno	75
	parenteralno	100
kodein	oralno	0,15
	parenteralno	0,23 ^b
diamorfin	oralno	0,5
	parenteralno	6 ^b
fentanil	oralno	-
	parenteralno	300
hidromorfon	oralno	4
	parenteralno	20 ^b
ketobemidon	oralno	1
	parenteralno	3
levorfanol	oralno	7,5
	parenteralno	15 ^b
metadon	oralno	1,5
	parenteralno	3 ^b
oksikodon	oralno	1,5
	parenteralno	3
oksimorfon	oralno	3
	parenteralno	30 ^b
petidin	oralno	-
	parenteralno	0,4 ^b
tapentadol	oralno	0,4
	parenteralno	-
tramadol	oralno	0,25
	parenteralno	0,3

a. Oralno/i.m delovanje morfina bazirano je na kliničkom iskustvu kod pacijenata sa hroničnim bolom.

b. Zasnovano na studijama pojedinačnih doza u kojima su i.m. doze svake navedene aktivne supstance poredene sa morfinom kako bi se utvrdila relativna potentnost. Oralne doze su preporučene doze pri promeni sa parenteralnog na oralni način primene.

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

Tabela 2: Preporučene početne doze leka Victanyl zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina (za odrasle pacijente kojima je potrebna zamena opijata ili za klinički manje stabilne pacijente: odnos konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 150: 1).¹

Oralna 24-časovna doza morfina (mg/dan)	Transdermalna doza fentanila (mikrograma/h)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹U kliničkim studijama navedeni rasponi vrednosti dnevnih doza oralnog morfina su korišćene kao osnova za konverziju na transdermalni fentanil.

Tabela 3: Preporučene početne doze transdermalno primenjenog fentanila zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina¹ (za pacijente koji su duži period na stabilnom opioidnom režimu i imaju dobru podnošljivost: odnos konverzije oralnog morfina na transdermalni fentanil iznosi približno 100: 1).

Oralna 24-časovna doza morfina (mg/dan)	Transdermalna doza fentanila (mikrograma/h)
≤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

Inicijalna procena maksimalnog analgetskog dejstva leka Victanyl ne može se izvršiti pre nego što se flaster nosi tokom 24 časa. Ovo odlaganje je zbog postepenog povećanja koncentracije fentanila u serumu u okviru 24 časa posle prve primene flastera.

Prethodnu analgetsku terapiju treba postepeno ukidati nakon primene prve doze do postizanja analgetske efikasnosti leka Victanyl.

Titriranje doze i terapija održavanja

Victanyl flaster se menja svaka 72 sata.

Dozu treba titrirati individualno na osnovu prosečne dnevne upotrebe dodatnih analgetika, sve do postizanja ravnoteže između analgetske efikasnosti i podnošljivosti.

Titracija doze se obično treba vršiti u koracima od 12 mikrograma/h ili 25 mikrograma/h, mada treba uzeti u obzir i zahteve za dodatnim analgeticima (45/90 mg oralnog morfina dnevno \approx transdermalni fentanil 12/25 mikrograma/h), kao i status bola kod pacijenta. Posle povećanja doze, može proći i do 6 dana dok pacijent postigne ravnotežu na novom nivou doze. Zbog toga, nakon povećanja doze potrebno je da pacijent nosi flaster sa većom dozom tokom 72 sata, pre bilo kakvog daljeg povećanja nivoa doze.

Može se upotrebiti više od jednog flastera leka *Victanyl* za doze veće od 100 mikrograma/h. Pacijentima može biti povremeno potrebna dopunska doza kratkodelujućeg analgetika, za „probojni“ bol. Kod nekih pacijenata mogu biti potrebne dodatne, odgovarajuće metode primene opioida, ukoliko potrebna doza fentanila pređe preko 300 mikrograma/h.

Ukoliko je analgezija nedovoljna samo tokom prve primene, flaster leka *Victanyl* se može zameniti već nakon 48 sati flasterom iste doze, doza može biti povećana posle 72 sata.

Ukoliko se flaster mora zameniti (npr. flaster otpadne) pre isteka 72 sata, flaster iste jačine se mora zalepiti na drugo mesto na koži. To može dovesti do povećanih koncentracija u serumu (videti odeljak 5.2), te se stanje pacijenta treba pažljivo pratiti.

Prestanak primene leka Victanyl

Ukoliko je neophodno prekinuti primenu leka *Victanyl*, uvođenje drugog opioidnog analgetika treba vršiti postepeno. Počinje se sa manjim dozama drugog leka koje se zatim postepeno povećavaju. Ovaj postupak je neophodan, jer koncentracije fentanila postepeno opadaju posle uklanjanja leka transdermalnog fentanila. Može biti potrebno 20 ili više sati da bi se koncentracija fentanila u serumu smanjila za 50%. Uopšte, obustavljanje primene opioidnih analgetika mora biti postepeno, da bi se izbegla pojava simptoma obustave leka (videti odeljak 4.8).

Kod nekih pacijenata, nakon konverzije ili prilagođavanja doze, mogu se javiti simptomi obustave leka.

Tabele 1, 2 i 3 treba koristiti isključivo za konverziju sa drugih opioida na transdermalni fentanil, a ne sa transdermalnog fentanila na terapiju drugim analgeticima, kako bi se izbeglo pogrešno preračunavanje doze novog analgetika i izbeglo potencijalno predoziranje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Stanje starijih pacijenata treba pažljivo pratiti i dozu treba individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta (videti odeljak 4.4 i 5.2). Kod starijih pacijenata koji prethodno nisu primali opioide, terapiju treba uzeti u obzir samo ako koristi nadmašuju rizike. U ovim slučajevima, za započinjanje terapije treba primeniti samo dozu od 12 mikrograma/h transdermalnog fentanila.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Stanje pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre treba pažljivo pratiti i dozu treba individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre koji prethodno nisu primali opioide, terapiju treba uzeti u obzir samo ako koristi nadmašuju rizike. U ovim slučajevima za započinjanje terapije treba primeniti samo dozu od 12 mikrograma/h transdermalnog fentanila.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta 16 godina i starija

Pratiti doziranje kod odraslih pacijenata

Deca uzrasta između 2 i 16 godina

Lek Victanyl treba primenjivati samo kod pedijatrijskih pacijenata tolerantnih na opioide (uzrasta između 2 i 16 godina) i koji već primaju najmanje 30 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno. Za konverziju sa oralnih ili parenteralnih opioida na lek Victanyl, kod pedijatrijskih pacijenata, koristiti Tabelu 1 (Konverzija ekvivalentske aktivnosti) i Tabelu 4 (preporučene doze leka Victanyl zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina).

Tabela 4: Preporučene doze transdermalnog fentanila za pedijatrijske pacijente¹ zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina²

Oralna 24-časovna doza morfina (mg/dan)	Transdermalna doza fentanila (mikrograma/h)
30-44	12
45-134	25

¹Konverzija na transdermalne doze fentanila veće od 25 mikrograma/h je ista za pedijatrijske i odrasle pacijente (videti Tabelu 2).

²U kliničkim studijama je raspon dnevnih doza oralnog morfina korišćen kao osnova za prelazak na transdermalne flastere fentanila

U dve studije na pedijatrijskoj populaciji, potrebna doza fentanila iz transdermalnog flastera izračunata je konzervativno: 30 mg do 44 mg oralnog morfina dnevno ili ekvivalentna doza opioida je zamenjena jednim transdermalnim flasterom fentanila od 12 mikrograma/h. Treba naglasiti da se ovaj način konverzije kod dece koristi jedino pri prelasku sa terapije oralnim morfinom (ili njegovog ekvivalenta) na terapiju fentanil flasterima. Tabelu za konverziju ne treba koristiti za konverziju sa terapije transdermalnim fentanilom na terapiju drugim opioidima, kako bi se izbeglo potencijalno predoziranje.

Analgetičko dejstvo prve doze fentanil flastera neće biti dovoljan u toku prvih 24 časa. Zbog toga, tokom prvih 12 sati nakon konverzije na lek Victanyl, pacijentu treba dati prethodnu redovnu dozu analgetika. U toku narednih 12 sati, ove analgetike treba davati na osnovu kliničke potrebe.

Preporučuje se praćenje pojave neželjenih događaja kod pacijenata, koje mogu uključivati hipoventilaciju, najmanje 48 sati od primene inicijalne terapije lekom Victanyl ili titracije na višu dozu (videti odeljak 4.4).

Lek Victanyl ne treba koristiti kod dece mlađe od 2 godine, zato što bezbednost i efikasnost još uvek nisu utvrđene.

Titracija i održavanje doze kod dece

Flaster leka Victanyl treba zameniti svaka 72 sata. Dozu treba titrirati individualno do postizanja ravnoteže između analgetске efikasnosti i podnošljivosti leka. Doza se ne sme povećavati u intervalima kraćim od 72 sata.

Ukoliko je analgetsko dejstvo leka Victanyl nedovoljno, treba primeniti morfin ili neki drugi kratkodelujući opioid. U zavisnosti od potrebe za dodatnim analgetikom i statusa bola kod deteta, može se odlučiti da se poveća doza. Povećanje doze se vrši postepeno sa po 12 mikrograma/h.

Način primene

Lek Victanyl je za transdermalnu upotrebu.

Lek Victanyl treba da se primeni na neiritiranu i neozračenu kožu, na ravnoj površini trupa ili nadlaktica.

Kod male dece, poželjno je primeniti flaster na gornjem delu leđa, kako bi se smanjila mogućnost da dete ukloni flaster.

Malje na mestu primene (poželjno je područje koje nije maljav) treba potkratiti (ne obrijati) pre primene. Ukoliko mesto primene leka Victanyl zahteva čišćenje pre primene flastera, to treba učiniti čistom vodom. Ne treba da se koriste sapuni, ulja, losioni, ili bilo koji drugi agensi koji bi mogli da iritiraju kožu ili izmene

njena svojstva Koža treba da bude potpuno suva pre aplikacije flastera. Transdermalni flaster, pre primene, treba pregledati. Ukoliko je flaster presečen, podeljen ili oštećen, ne treba ga koristiti.

Lek Victanyl treba primeniti odmah nakon vađenja iz zapečaćenog pakovanja. Lek Victanyl treba najpre izvaditi iz zaštitne kesice, pažljivo otvarajući je po rubu, na mestu zareza (koji je obeležen strelicom na nalepnici kesice). Ukoliko se za otvaranje koriste makaze, zaštitnu kesicu treba iseći što bliže zavarenoj ivici, kako se ne bi oštetio flaster. Zaštitna prevlaka flastera je prerezana. Savijte flaster na sredini i uklonite svaku polovinu prevlake odvojeno. Izbegavajte dodirivanje lepljive strane flastera. Nakon uklanjanja oba dela zaštitnog sloja sa poledine, transdermalni flaster, na mestu primene, treba blago pritisnuti dlanom ruke otprilike 30 sekundi, nakon čega treba proveriti da li su ivice dobro zalepljene. Nakon primene ruke oprati čistom vodom.

Flaster leka Victanyl se može nositi neprekidno neprekidno 72 sata.

Novi flaster treba primeniti na drugo mesto na koži nakon uklanjanja prethodnog transdermalnog flastera..

Do ponovne primene flastera na isto mesto na koži, treba da prođe nekoliko dana.

Kako je flaster zaštićen spoljnim vodootpornim filmom, može se nositi i pri tuširanju.

Povremeno, može biti potrebno da se flaster dodatno pričvrsti.

Tragovi transdermalnog flastera koji se zadrže na koži nakon što se on ukloni, mogu se očistiti obilnom korišćenjem sapuna i vode. Ne treba koristiti alkohol ili druge rastvarače za čišćenje jer mogu penetrirati u kožu usled dejstva flastera.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Akutni ili postoperativni bol zbog toga što ne postoji mogućnost za titiranje doze tokom kratkotrajne primene kao i zbog moguće pojave ozbiljne ili životno-ugrožavajuće hipoventilacije.

Teška respiratorna depresija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Stanje pacijenata koji su imali ozbiljne neželjene događaje potrebno je pratiti najmanje 24 sata nakon uklanjanja fentanil transdermalnog flastera ili duže u zavisnosti od kliničkih simptoma, jer koncentracija fentanila u serumu postepeno opada i smanjuje se za približno 50% nakon 20 do 27 sati.

Pacijente i njihove staratelje treba informisati da lek Victanyl sadrži aktivnu supstancu u količini koja može biti fatalna, posebno za dete. Zato, sve flastere pre i posle upotrebe, moraju čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Stanja pacijenata koji prethodno nisu primali opioide i pacijenata koji nisu razvili toleranciju na opioide.

Primena fentanil transdermalnog flastera kod pacijenata koji ranije nisu primali opioide bila je povezana sa vrlo retkim slučajevima značajne respiratorne depresije i/ili fatalnim ishodom kada je korišćen kao inicijalna opioidna terapija, naročito kod pacijenata sa ne-kancerskim bolom. Mogućnost nastanka ozbiljne ili životno ugrožavajuće hipoventilacije postoji čak i kada se najmanja doza transdermalnog fentanila primenjuje kao inicijalna terapija kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide, naročito kod starijih ili pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Tendencija za razvojem tolerancije široko varira između pojedinaca. Preporučljivo je koristiti lek Victanyl kod pacijenata koji su pokazali toleranciju na opioide (videti odeljak 4.2.).

Respiratorna depresija

Kod nekih pacijenata se može javiti značajna respiratorna depresija pri upotrebi leka Victanyl transdermalnog flastera: pacijenti se moraju pažljivo posmatrati kako bi se uočila pojava ovih dejstava. Respiratorna depresija može trajati i posle uklanjanja flastera leka Victanyl. Incidenca pojave respiratorne depresije raste sa povećanjem doze transdermalnog fentanila (videti odeljak 4.9). Depresori centralnog nervnog sistema (CNS) mogu pojačati respiratornu depresiju (videti odeljak 4.5)

Rizik od istovremene upotrebe sedativnih lekova kao što su benzodiazepini i srodni lekovi

Istovremena upotreba fentanila i sedativnih lekova kao što su benzodiazepini i srodni lekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog navedenih rizika, propisivanje fentanila istovremeno sa sedativnim lekovima treba da bude rezervisano za pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. Ako se donese odluka za propisivanje fentanila istovremeno sa sedativnim lekovima, treba koristiti najnižu efektivnu dozu i trajanje lečenja treba da bude najkraće moguće.

Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zato se strogo preporučuje informisanje pacijenata i njihovih staratelja da budu svesni ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Hronična oboljenja pluća

Lek Victanyl može izazvati ozbiljnija neželjena dejstva kod pacijenata sa hroničnim opstruktivnim ili drugim oboljenjima pluća. Kod takvih pacijenata, opijati mogu smanjiti respiratornu funkciju i povećati otpor u disajnim putevima.

Zavisnost od leka i mogućnost zloupotrebe

Prilikom ponovljene primene opioida može se razviti tolerancija, fizička i psihička zavisnost.

Fentanil se može zloupotrebiti na način sličan drugim opioidnim agonistima. Zloupotreba ili namerna pogrešna upotreba mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Pacijenti koji su bili zavisnici od lekova ili su zloupotrebljavali alkohol, izloženi su većem riziku razvoja zavisnosti i zloupotrebe tokom lečenja opioidima. Pacijenti sa povećanim rizikom od zloupotrebe opioida se ipak mogu na odgovarajući način lečiti formulacijama opioida sa modifikovanim oslobađanjem, međutim kod ovih pacijenata je potrebno obezbediti praćenje pojave znakova pogrešne primene leka, zloupotrebe ili zavisnosti

Centralni nervni sistem uključujući povećanje intrakranijalnog pritiska

Lek Victanyl transdermalni flaster se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su posebno osetljivi na intrakranijalna dejstva retencije CO₂, kao što su pacijenti sa povećanim intrakranijalnim pritiskom, poremećajem svesti ili u komi. Lek Victanyl transdermalni flaster se mora sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa tumorom mozga.

Srčana oboljenja

Fentanil može prouzrokovati bradikardiju i zbog toga se mora sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa bradiaritmijama.

Hipotenzija

Opijati mogu izazvati hipotenziju, naročito kod pacijenata sa akutnom hipovolemijom. Pre početka terapije fentanil transdermalnim flasterom treba korigovati simptome postojeće hipotenzije i/ili hipovolemije.

Oštećenje funkcije jetre

Pošto se fentanil metaboliše do inaktivnog metabolita u jetri, oštećenja jetre mogu usporiti njegovu eliminaciju. Ako pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre dobijaju lek Victanyl, treba ih pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci toksičnosti fentanila i ukoliko je neophodno, smanjila doza leka Victanyl (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne očekuje da oštećenje funkcije bubrega utiče na eliminaciju fentanila u klinički relevantnoj meri, oprez se savetuje, jer farmakokinetika fentanila nije procenjivana u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2). Ukoliko pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega dobijaju lek Victanyl, njihovo stanje treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci toksičnosti fentanila i ukoliko je neophodno, smanjila doza. Dodatna ograničenja važe za pacijente koji prethodno nisu primali opioide, a imaju oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

Povišena telesna temperatura/ primena spoljašnjeg izvora toplote

Koncentracija fentanila može se povećati ako se poveća temperatura kože (videti odeljak 5.2). Zbog toga je potrebno pratiti pacijente sa povišenom telesnom temperaturom zbog moguće pojave neželjenih dejstava, a posledično ukoliko je potrebno treba prilagoditi dozu leka Victanyl.

Postoji mogućnost za temperaturno zavisno povećano oslobađanje fentanila što može dovesti do predoziranja i smrti.

Sve pacijente treba savetovati da mesta na kojima je aplikovan Victanyl transdermalni flaster ne izlažu direktnom spoljašnjem izvoru toplote kao što su grejni jastuci/podloge, električni pokrivači, zagrejani vodeni kreveti, lampe za grejanje ili sunčanje, termofori, dugotrajne tople kupke, saune i vruće spa kupke..

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kada se lek Victanyl primenjuje istovremeno sa lekovima koji utiču na serotoninski neurotransmiterski sistem.

Može doći do razvoja potencijalno životno ugrožavajućeg serotoninskog sindroma pri istovremenoj primeni serotonergičkih aktivnih supstanci, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), i sa aktivnim supstancama koje narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoamino oksidaze (MAO inhibitori)). Ovo se može dogoditi u okviru preporučenih doza.

Serotoninski sindrom uključuje promene mentalnog stanja (npr. uznemirenost, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilan krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordinacija, rigiditet) i/ili gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, dijareja).

Ukoliko se sumnja na serotoninski sindrom, treba prekinuti terapiju lekom Victanyl.

Interakcije sa drugim lekovima

CYP3A4 inhibitori

Istovremena upotreba leka Victanyl transdermalnog flastera sa inhibitorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može dovesti do povećanja koncentracije fentanila u plazmi, što može da poveća ili prolongira i terapijska i neželjena dejstva i da prouzrokuje ozbiljnu respiratornu depresiju. Zbog toga se istovremena upotreba flastera leka Victanyl i CYP3A4 inhibitora ne preporučuje, osim ukoliko koristi prevazilaze povećan rizik od neželjenih dejstava. Generalno, pacijent treba da sačeka 2 dana posle prekida terapije CYP3A4 inhibitorom pre primene prvog flastera leka Victanyl. Međutim, trajanje inhibicije varira i kod nekih inhibitora CYP3A4 sa dugim poluvremenom eliminacije, kao što je amiodaron, ili kod vremenski-zavisnih inhibitora poput eritromicina, idelalisiba, nikardipina i ritonavira, ovaj period će možda morati da bude duži. Zbog toga, pre prve primene transdermalnog flastera leka Victanyl mora se konsultovati Sažetak karakteristika leka inhibitora CYP3A4 za poluvreme eliminacije aktivne supstance i trajanje inhibitornog dejstva

Pacijent koji je lečen lekom Victanyl treba da sačeka najmanje 1 nedelju posle uklanjanja poslednjeg flastera pre početka terapije inhibitorom CYP3A4.

Ukoliko se ne može izbeći istovremena primena leka Victanyl i inhibitora CYP3A4, opravdano je pažljivo praćenje pojave znakova ili simptoma povećanih ili produženih terapijskih dejstava i neželjenih dejstava fentanila (naročito respiratorne depresije), i doziranje leka Victanyl se mora smanjiti ili obustaviti, kako se smatra neophodnim (videti odeljak 4.5).

Slučajna izloženost prenosom flastera

Slučajni prenos flastera fentanila na kožu osobe kojoj nije namenjen (naročito deteta), prilikom deljenja kreveta ili pri bliskom fizičkom kontaktu sa osobom koja nosi flaster, može dovesti do predoziranja opioidom osobe kojoj nije namenjen. Pacijente treba savetovati da ukoliko se desi slučajni prenos flastera, zalepljeni flaster se mora odmah ukloniti sa kože osobe kojoj flaster nije namenjen (videti odeljak 4.9).

Primena kod starijih pacijenata

Podaci dobijeni ispitivanjem sa fentanilom koji je primenjen intravenskim putem pokazuju da kod starijih pacijenata može biti smanjen klirens i produženo poluvreme eliminacije, pa zato mogu biti osetljiviji na aktivnu supstancu nego mlađi pacijenti. Ukoliko stariji pacijenti počnu da primaju lek Victanyl potrebno ih je pratiti u slučaju da dođe do pojave znakova toksičnosti fentanila i ukoliko je potrebno smanji doza (videti odeljak 5.2).

Gastrointestinalni trakt

Opioidi povećavaju tonus i smanjuju propulzivne kontrakcije glatkih mišića gastrointestinalnog trakta. Produženo vreme prolaska kroz gastrointestinalni trakt može biti uzrok konstipacije uzrokovane fentanilom. Pacijente treba savetovati o merama za prevenciju konstipacije i treba razmotriti profilaktičku upotrebu laksativa. Poseban oprez se zahteva kod pacijenata sa hroničnom konstipacijom. Ukoliko je prisutan ili se sumnja na paralitički ileus, treba prestati sa terapijom lekom Victanyl.

Pacijenti sa mijastenijom gravis

Mogu se javiti ne-epileptičke (mio)klonične reakcije. Potreban je oprez prilikom lečenja pacijenata sa mijastenijom gravis.

Istovremena primena opioidnih agonista/antagonista

Istovremena primena buprenorfina, nalbufina ili pentazocina se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Skeniranje magnetnom rezonancom

Fentanil transdermalni flaster sadrži metal. Flaster treba ukloniti pre skeniranja magnetnom rezonancom jer se može pregrejati za vreme trajanja skeniranja i izazvati opekotine kože na mestu aplikacije.

Primena kod pedijatrijske populacije

Fentanil transdermalni flaster ne treba upotrebljavati kod pedijatrijskih pacijenata koji nisu ranije primali opioide (videti odeljak 4.2.). Mogućnost nastanka ozbiljne ili životno ugrožavajuće hipoventilacije postoji nezavisno od primenjene doze transdermalnog sistema leka Victanyl.

Primena leka Victanyl nije ispitivana kod dece mlađe od 2 godine. Lek Victanyl treba koristiti samo kod dece uzrasta 2 godine ili starije koji su pokazali toleranciju na opioide (videti odeljak 4.2.).

Kako bi se sprečilo slučajno gutanje flastera kod dece, pažljivo izaberite mesto primene leka Victanyl (videti odeljak 4.2 i 6.6) i pažljivo pratite adheziju flastera.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane sa farmakodinamikom

Lekovi sa centralnim dejstvom i alkohol

Istovremena upotreba drugih depresora centralnog nervnog sistema (CNS) (uključujući opioide, sedative kao što su benzodiazepini i srodni lekovi, hipnotike, opšte anestetike, fenotiazine, trankilizere, antihistaminike sa sedativnim dejstvom i alkoholna pića) i relaksanasa skeletnih mišića, može nesrazmerno povećati dejstva CNS depresora, kao što su: hipoventilacija, hipotenzija, duboka sedacija, koma ili smrt. Zato primena bilo kog od ovih lekova istovremeno sa lekom Victanyl zahteva posebnu brigu o pacijentu i praćenje. Doza i dužina istovremene primene treba da budu ograničeni (videti odeljak 4.4).

Inhibitori monoaminoxidaze (engl. „Monoamine Oxidase Inhibitors“ MAOI)

Primena flastera leka Victanyl se ne preporučuje kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu inhibitora MAO. Zapažene su ozbiljne i nepredvidive interakcije sa MAOI, uključujući potenciranje dejstava opijata ili potenciranje serotonergičkih dejstava. Zbog toga, lek Victanyl ne treba primenjivati najmanje 14 dana nakon prekida terapije MAOI.

Serotonergički lekovi

Istovremena primena fentanila sa lekovima kao što su lekovi koji selektivno inhibiraju preuzimanje serotonina (SSRI), lekovi koji inhibiraju prezimanje serotonina i norepinefrina (SNRIs) i lekovi koji su inhibitori monoaminoxidaze (MAO inhibitori) može povećati rizik od nastanka serotoninskog sindroma, stanje koje potencijalno može ugroziti život.

Istovremena upotreba mešovutih agonista/antagonista

Istovremena primena buprenorfina, nalbufina ili pentazocina se ne preporučuje. Oni imaju visoki afinitet za opioidne receptore sa relativno malom intrinzičkom aktivnošću i zato delimično antagonizuju analgetičko dejstvo fentanila i mogu indukovati pojavu simptoma obustave leka kod pacijenata koji su zavisni od opioida (videti takođe odeljak 4.4).

Interakcije povezane sa farmakokinetikom

CYP3A4 inhibitori

Fentanil, aktivna supstanca sa visokim klirensom, se brzo i ekstenzivno metaboliše uglavnom putem CYP3A4.

Istovremena upotreba transdermalnog fentanila sa inhibitorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može dovesti do povećanja koncentracije fentanila u plazmi, što može da poveća ili prolongira i terapijska i neželjena dejstva i da prouzrokuje ozbiljnu respiratornu depresiju. Očekuje se da će stepen interakcije sa jakim inhibitorima CYP3A4 biti veći nego sa slabim ili umerenim inhibitorima CYP3A4. Slučajevi ozbiljne respiratorne depresije posle istovremene primene inhibitora CYP3A4 i transdermalnog fentanila su prijavljeni, uključujući slučaj sa smrtnim ishodom posle istovremene primene sa umerenim inhibitorom CYP3A4. Istovremena primena CYP3A4 inhibitora, i transdermalnog fentanila se ne preporučuje, osim ukoliko ako se stanje pacijenta pažljivo prati (videti odeljak 4.4). Primeri aktivnih supstanci koje mogu povećati koncentraciju fentanila su: amiodaron, cimetidin, klaritromicin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil i vorionazol (ova lista nije konačna).

Nakon istovremene primene slabih, umerenih ili jakih inhibitora CYP3A4 i kratkoročnom intravenskom primenom fentanila, smanjenje klirensa fentanila je uglavnom iznosilo $\leq 25\%$, međutim sa ritonavinom (jakim CYP3A4 inhibitorom), klirens fentanila je smanjen na prosečno 67%. Obim interakcija inhibitora CYP3A4 sa dugoročnom transdermalnom primenom fentanila nije poznat, ali može biti veća nego kod kratkoročne intravenske primene.

CYP3A4 induktori

Istovremena primena transdermalnog fentanila sa CYP3A4 induktorima može rezultirati smanjenjem koncentracije fentanila u plazmi, smanjenim terapijskim dejstvom. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni CYP3 A4 induktora i leka Victanyl. Možda će biti potrebno povećati dozu leka Victanyla ili preći na drugu analgetički aktivnu supstancu. Smanjenje doze fentanila i pažljivo praćenje je opravdano u očekivanju prekida istovremenog lečenja sa CYP3A4 induktorom. Dejstva induktora se smanjuju postepeno i može doći do povećanih koncentracija fentanila u plazmi, što može povećati ili produžiti i terapijska i neželjena dejstva i može izazvati ozbiljnu respiratornu depresiju. Pažljivo praćenje treba nastaviti sve do postizanja stabilnih dejstava leka. Primeri aktivnih supstanci koje mogu da smanje koncentracije fentanila u plazmi uključuju: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i rifampicin (ovaj spisak nije sveobuhvatan).

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su sprovedene samo na populaciji odraslih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni transdermalnog fentanila kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazale reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3.). Nije poznat eventualni rizik za čoveka, mada je otkriveno da fentanil kao intravenski anestetik prolazi kroz placentu u trudnoći kod ljudi. Kod novorođenčadi čije su majke hronično upotrebljavale transdermalni fentanil, prijavljen je neonatalni sindrom obustave. Lek Victanyl se ne sme koristiti u trudnoći osim ukoliko to nije zaista neophodno.

Upotreba leka Victanyl u toku porođaja se ne preporučuje zato što se ne sme koristiti za terapiju akutnog ili postoperativnog bola (videti deo 4.3.). Fentanil prolazi placentu i može da prouzrokuje respiratornu depresiju kod novorođenčeta.

Dojenje

Fentanil se izlučuje u majčino mleko i može izazvati sedaciju/respiratornu depresiju kod dojenog odojčeta. Potrebno je prekinuti dojenje tokom terapije lekom Victanyl i ne započinjati ga još najmanje 72 sata nakon uklanjanja flastera.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju fentanila na plodnost. U nekim studijama na pacovima je otkrivena smanjena plodnost i povećana smrtnost embriona pri dozama toksičnim po majku (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Victanyl ima uticaj na mentalne i fizičke sposobnosti. Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama su zabranjeni tokom terapije lekom Victanyl.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost transdermalnog fentanila je utvrđena kod 1565 odraslih i 289 pedijatrijskih pacijenata koji su učestvovali u 11 kliničkih studija (1 dvostruko slepa, placebom kontrolisana; 7 otvorenih ispitivanja sa aktivnom kontrolom; 3 otvorene studije bez kontrole) korišćenog u terapiji hroničnog bola kod maligniteta i terapiji hroničnog bola koji nije posledica maligniteta.

Ovi ispitanici su uzeli bar jednu dozu transdermalnog fentanila pri čemu su dobijani podaci o bezbednosti leka. Na osnovu zbirnih bezbednosnih podataka dobijenih iz ovih kliničkih studija, najčešće prijavljena neželjena dejstva (tj. incidenca $\geq 10\%$) su: mučnina (35,7%), povraćajne (23,2%), konstipacija (23,1%), pospanost (15,0%), vrtoglavica (13,1%) i glavobolja (11,8%).

Neželjene reakcije koje su prijavljene prilikom primene transdermalnog fentanila u ovim kliničkim studijama, uključujući i napred navedena neželjena dejstva, kao i post-marketinškim praćenjem leka su navedena u Tabeli 5.

Prikazane kategorije učestalosti definisane su na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije su prikazane po klasi sistema organa i po redu opadajuće ozbiljnosti u okviru svake kategorije učestalosti.

Tabela 5: Neželjene reakcije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata	
Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti

	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema		hipersenzitivnost			anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
Endokrini poremećaji					androgena deficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, depresija, anksioznost, stanje konfuzije, halucinacije	agitacija, dezorijentacija, euforično raspoloženje		delirijum
Poremećaji nervnog sistema	pospanost, vrtoglavica, glavobolja	tremor, parestezija	hipoestezija, konvulzije (uključujući kloničke i grand mal konvulzije), amnezija, smanjen nivo svesti, gubitak svesti		
Poremećaji oka			zamagljen vid	mioza	
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica			
Kardiološki poremećaji		palpitacija, tahikardija	bradikardija, cijanoza		
Vaskularni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispnea	respiratorna depresija, respiratorni distres	apnea, hipoventilacija	bradipnea
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje, konstipacija	dijareja, suvoća usta, abdominalni bol, bol u gornjem delu abdomena, dispepsija	ileus	subileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza, pruritis, osip, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, poremećaji kože, dermatitis, kontaktni dermatitis		

Poremećaji koštano-mišićnog i vezivnog tkiva		spazam mišića	trzaji mišića		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		retencija urina			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			erektalna disfunkcija, seksualna disfunkcija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		umor, periferni edemi, astenija, slabost, osećaj hladnoće	reakcije na mestu primene, oboljenje slično gripu, osećaj promene telesne temperature, hiposenzitivnost na mestu primene, sindrom obustave leka, pireksija*	dermatitis na mestu primene, ekcem na mestu primene	

* dodeljena učestalost (povremeno) se zasniva na analizi incidence koja je uključivala samo odrasle i pedijatrijske ispitanike sa nekancerskim bolom iz kliničkih studija.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost transdermalnog fentanila procenjivana je kod 289 pedijatrijskih ispitanika (<18 godina) koji su učestvovali u tri kliničke studije terapije honičnog ili kontinuiranog bola malignog ili nemalignog porekla. Ovi ispitanici su primili najmanje jednu dozu leka fentanil kako bi se obezbedili podaci o bezbednosti (videti odeljak 5.1.).

Bezbednosni profil kod dece i adolescenata lečenih transdermalnim fentanilom je sličan onom primećenim kod odraslih. Nije identifikovan rizik u pedijatrijskoj populaciji, izvan onog očekivanog prilikom upotrebe opioida za olakšanje bola povezanog sa ozbiljnom bolešću, i ne postoji ni jedan specifičan rizik vezan za pedijatrijske pacijente povezan sa primenom leka Victanyl kod dece uzrasta od 2 godine, kada se primenjuje prema preporučenom režimu.

Na osnovu prikupljenih zbirnih bezbednosnih podataka iz ova 3 klinička ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata, najčešće su prijavljivane (tj. incidenca $\geq 10\%$) sledeće neželjene reakcije : povraćanje (33,9%), mučnina (23,5%), glavobolja (16,3%), konstipacija (13,5%), dijareja (12,8%) i pruritis (12,8%).

Tolerancija, fizička i psihološka zavisnost se može razviti kod ponavljane primene transdermalnog fentanila (videti odeljak 4.4.) .

Sindromi obustave leka (kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, anksioznost i drhtavica) se mogu pojaviti kod nekih pacijenata nakon konverzije sa prethodnog opioidnog analgetika na Victanyl ili ukoliko se terapija prekine naglo (videti odeljak 4.2) .

Neonatalni sindrom obustave leka je veoma retko prijavljivan kod novoronenčadi čije su majke tokom trudnoće hronično uzimale lek Victanyl (videto odeljak 4.6.).

Slučajevi serotoninškog sindroma prijavljeni su kada je fentanil primenjen istovremeno sa visoko serotoninškim lekovima (videti odeljak 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Simptomi predoziranja fentanilom predstavljaju zapravo ekstenziju njegovih farmakoloških dejstava. Najozbiljniji simptom predoziranja fentanilom je respiratorna depresija.

Terapija

U slučaju respiratorne depresije hitne kontramere uključuju ukljanjanje Victanyl flastera sa kože i fizički i verbalno stimulisanje pacijenta. Sem ovih postupaka može se primeniti specifični antagonist opioida kao što je nalokson. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati duže od dužine delovanja opioidnog antagoniste. Treba pažljivo odmeriti interval između intravenske primene odgovarajućih doza antagonista jer postoji mogućnost re-narkotizacije nakon što je flaster uklonjen; ponavljana primena ili kontinuirana infuzija naloksona može biti neophodna. Prekid narkotičkih dejstava može dovesti do akutne pojave bola i oslobađanja kateholamina.

Ukoliko kliničko stanje zahteva, potrebno je osigurati i održavati prohodnost disajnih puteva, po mogućstvu pomoću orofaringealnog ili endotrahealnog tubusa i treba primeniti kiseonik i asistirati ili kontrolisati respiraciju, prema potrebi. Takođe, potrebno je održavati normalnu telesnu temperaturu i odgovarajući unos tečnosti.

Ukoliko dođe do teške i uporne hipotenzije, treba imati u vidu i hipovolemiju, i stanje treba lečiti odgovarajućim parenteralnim unosom tečnosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; derivati fenilpiperidina.

ATC šifra: N02AB03

Mehanizam dejstva

Fentanil je opioidni analgetik, koji uglavnom ulazi u interakcije sa μ -opioidnim receptorima. Njegova primarna terapijska dejstva su analgezija i sedacija.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene leka fentanil transdermalni flaster procenjena je u 3 otvorene studije kod 289 pedijatrijskih ispitanika uzrasta od 2 do 17 godina sa hroničnim bolom. Osamdesetoro dece je bilo uzrasta 2 do 6 godina. Od 289 ispitanika uključenih u ove tri studije, 110 je započelo terapiju transdermalnim

fentanilom dozom od 12 mikrograma/h. Od ovih 110 ispitanika, 23 (20,9%) prethodno je primalo <30 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno, 66 (60,0%) je primalo 30 do 44 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno i 12 (10,9%) je primalo najmanje 45 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno (nedostaju podaci za 9 [8,2%] subjekata).

Početne doze od 25 mikrograma/h i više, korišćene su kod preostalih 179 ispitanika, od kojih je 174 (97,2%) bilo na 45 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno. Među preostalim pet subjekata koji su bili na početnoj dozi od najmanje 25 mikrograma/h, čija je prethodna doza opioida iznosila <45 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno, 1 (0,6%) je ranije primao <30 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno, a 4 (2,2%) je primalo 30 to 44 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno (videti odeljak 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Transdermalni fentanil omogućava kontinuirano sistemsko snabdevanje fentanilom tokom 72 sata od primene flastera. Nakon primene transdermalnog fentanila, koža ispod sistema resorbuje fentanil i depo fentanila se koncentriše u gornjim slojevima kože. Fentanil tada postaje dostupan sistemskoj cirkulaciji. Polimerni matriks i difuzija fentanila kroz slojeve kože obezbeđuju da se fentanil oslobađa relativno konstantnom brzinom. Postoji koncentracijski gradijent između sistema i nižih koncentracija u koži što dovodi do oslobađanja leka. Prosečna bioraspoloživost fentanila nakon aplikacije transdermalnog flastera je 92%.

Nakon prve primene transdermalnog flastera, koncentracija fentanila u serumu postepeno raste, dostižući terapijski nivo između 12 i 24 h od početka primene i ostaje relativno konstantna tokom preostalog vremena do isteka 72 h od primene. Do kraja druge 72-časovne primene, koncentracija u serumu postiže stanje ravnoteže i održava se tokom narednih primena flastera iste veličine. Zbog akumulacije leka vrednosti PIK i C_{max} u stanju ravnoteže tokom intervala doziranja su približno 40% više u odnosu na vrednosti pri pojedinačnoj primeni. Pacijenti dostižu i održavaju stanje ravnoteže u skladu sa individualnim varijacijama u propustljivosti kože i brzini eliminacije fentanila iz organizma. Zapažen je visok stepen varijabilnosti u plazma koncentraciji fentanila kod ispitanika.

Farmakokinetički model ukazuje da se serumske koncentracije fentanila mogu povećati za 14% (raspon 0-26%) ukoliko se novi flaster primeni nakon 24 h, umesto nakon preporučenih 72 h.

Povećanje temperature kože može povećati resorpciju nakon transdermalno primenjenog fentanila (videti odeljak 4.4.). Povećanje temperature kože putem primene grejnih jastuka/podloga na niskom stepenu rada preko sistema transdermalnog fentanila tokom prvih 10 sati jednokratne primene povećalo je srednju vrednost PIK-a fentanila 2,2 puta i srednje koncentracije na kraju izlaganja toploti za 61%.

Distribucija

Fentanil se brzo distribuira u različita tkiva i organe, što pokazuje veliki volumen distribucije (3 do 10 L/kg nakon intravenskog doziranja kod pacijenata). Fentanil se akumulira u skeletnim mišićima i masnom tkivu i odatle se polako oslobađa u krv. U studiji kod pacijenata sa kancerom lečenih transdermalnim fentanilom, vezivanje za proteine plazme je u proseku iznosilo 95% (raspon 77-100%). Fentanil lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Takođe prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčinom mleku.

Biotransformacija

Fentanil je aktivna supstanca sa visokim klirensom i brzo se i u velikoj meri metaboliše preko CYP3A4 enzima u jetri. Glavni metabolit, norfentail, i ostali metaboliti su neaktivni. Koža ne metaboliše fentanil primenjen transdermalno. Ovo je utvrđeno pri ispitivanju na ljudskim keratinocima i u kliničkim studijama u kojima je 92% doze oslobođene iz transdermalnog sistema iznosio nepromenjeni fentanil koji se pojavio u sistemskoj cirkulaciji.

Eliminacija

Nakon 72-časovne primene flastera, poluvreme eliminacije fentanila varira između 20 i 27 sati. Kao rezultat kontinuirane resorpcije fentanila iz depoa u koži nakon uklanjanja flastera, poluvreme eliminacije fentanila nakon transdermalne primene je otprilike 2 do 3 puta duže nego kod intravenske primene.

Nakon intravenske primene, srednja vrednost klirensa fentanila prema podacima iz studija iznosi između 34 i 66 L/h.

U roku od 72 sata od intravenske primene fentanila, približno 75% doze izlučuje se putem urina, i 9% putem fecesa. Izlučivanje je primarno u obliku metabolita, sa manje od 10% doze ekskretovane u obliku nepromenjene aktivne supstance.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracija fentanila u serumu proporcionalna je veličini flastera.

Farmakokinetika transdermalno primenjenog fentanila se ne menja pri ponovljenoj primeni.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Među pojedincima postoji velika varijabilnost u farmakokinetici fentanila, u odnosima između koncentracije fentanila, terapijskih i neželjenih dejstava, i u toleranciji na opioide. Minimalna efektivna koncentracija fentanila zavisi od intenziteta bola i prethodne upotrebe opioidne terapije. I minimalna efektivna koncentracija i toksična koncentracija se povećavaju sa tolerancijom. Zbog toga se ne može ustanoviti optimalna terapijska koncentracija. Individualno doziranje se zbog toga mora bazirati na odgovoru pacijenta i stepenu tolerancije. Vreme do početka dejstva (t_{lag}) od 12 do 24 sati nakon nanošenja prvog flastera i posle povećanja doze mora se uzeti u obzir.

Posebne populacije

Stariji

Podaci iz studija sa intravenski primenjenim fentanilom pokazuju da kod starijih pacijenata može doći do smanjenog klirensa, produženog poluvremena eliminacije, pa tako ti pacijenti mogu biti osetljiviji na lek nego mlađi pacijenti. U studiji sa transdermalnim fentanilom, farmakokinetika se kod zdravih starijih pacijenata nije značajno razlikovala od one kod zdravih mlađih ispitanika, iako je maksimalna koncentracija u serumu bila manja i srednje poluvreme eliminacije je bilo produženo na približno 34 sata. Starije pacijente treba pažljivo pratiti i obratiti pažnju na pojavu znakova toksičnosti i ukoliko je potrebno smanjiti dozu (videti odeljak 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega Očekuje se ograničen uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku fentanila jer urinarna ekskrecija nepromenjenog fentanila iznosi manje od 10% i nisu poznati aktivni metaboliti koji se eliminišu putem bubrega. Budući da uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku fentanila nije ispitan, preporučuje se oprez (videti odeljke 4.2. i 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijente sa oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo pratiti zbog znakova toksičnosti fentanila i dozu transdermalnog fentanila treba smanjiti ako je potrebno (vidi odeljak 4.4).

Podaci kod ispitanika sa cirozom i simulirani podaci kod ispitanika sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre, lečenih transdermalnim fentanilom, ukazuju da se koncentracija fentanila može povećati, a fentanil klirens smanjiti u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre. Simulacije ukazuju da bi PIK u stanju ravnoteže kod pacijenata sa oboljenjem jetre Child-Pugh klase B (*Child-Pugh* skor = 8) bila oko 1,36 puta veća u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre (Stepen A; *Child-Pugh* skor = 5,5). Što se tiče pacijenata sa bolešću jetre stepena C (*Child-Pugh* skor = 12,5), rezultati ukazuju da se koncentracija fentanila akumulira sa svakom primenom, vodeći do toga da ovi pacijenti imaju oko 3,72 puta veću PIK u stanju ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Koncentracija fentanila je određivana kod više od 250 dece uzrasta 2 do 17 godina kojoj su primenjeni flasteri fentanila u opsegu doza od 12,5 do 300 mikrograma/h.. Uz prilagođavanje telesnoj masi, izgleda da je klirens (L/h/kg) oko 80% veći kod dece uzrasta 2 do 5 godina i 25% veći kod dece uzrasta 6 do 10 godina u poređenju sa decom uzrasta 11 do 16 godina, za koju se očekuje da imaju sličan klirens kao odrasli. Ovi nalazi su uzeti u obzir prilikom određivanja preporuka za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude, na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza.

Uobičajene studije reproduktivne i razvojne toksičnosti su sprovedene korišćenjem parenteralne primene fentanila.. U studijama sprovedenim na pacovima, fentanil nije uticao na mušku plodnost. Neke studije na ženama pacova ukazale su na smanjenje plodnosti i pojačanu smrtnost embriona

Dejstva na embrion je posledica toksičnog delovanja na majku, a ne direktnog dejstva fentanila na razvoj embriona. Nije bilo naznaka teratogenog uticaja u studijama sprovedenim na dvema vrstama (pacovi i kunići). U studiji o pre- i postnatalnom razvoju stopa preživljavanja potomstva je bila značajno smanjena u dozama koje su neznatno smanjile masu majke. Ovo dejstvo može biti posledica izmenjene brige majke ili direktna posledica fentanila na mladunčad. Uticaj na somatski razvoj i ponašanje potomstva nisu uočeni.

Ispitivanje mutagenosti na bakterijama i glodarima je dalo negativne rezultate. Fentanil je indukovao mutagena dejstva u ćelijama sisara *in vitro*, uporediva sa drugim opioidnim analgeticima. Mutageni rizik u toku primene terapijskih doza je malo verovatan, budući da se ovo dejstvo pojavljuje samo kod primene velikih koncentracija.

Studija karcinogenosti (dnevne supkutane injekcije fentanil hidrohlorida tokom dve godine kod *Sprague Dawley* pacova) nisu dale nikakve zaključke koji ukazuju na onkogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Poliakrilatni adhezivni sloj Durotak 387-2510;

Zadnji sloj PP folija 40 mikrometara;

PET folija silikonizovana 100 mikrometara;

Mastilo, plavo:

Metil-etil keton;

Metilizobutil keton;

Vinil kopolimer vezivno sredstvo (Hostaflex CM131) 5;

Plavi pigment (Pig Blue 60) u vinilnom vezivnom sredstvu;

KSCN (kalijum-tiocijanid CAS# 333-20-0).

6.2. Inkompatibilnost

Kreme, ulja, losione ili puder ne treba primenjivati na površini kože na koju se aplicira transdermalni flaster, kako bi se sprečila interferencija sa adhezivnim slojem Victanyl transdermalnog flastera.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Victanyl, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Unutrašnje pakovanje je kesica (zapečaćena) koja se sastoji iz 4 sloja: obloženi papir, polietilen niske gustine, aluminijska folija, surlyn-Coex i sadrži jedan transdermalni flaster.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 kesica i Uputstvo za lek.

Victanyl, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Unutrašnje pakovanje je kesica (zapečaćena) koja se sastoji iz 4 sloja: obloženi papir, polietilen niske gustine, aluminijska folija, surlyn-Coex i sadrži jedan transdermalni flaster.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 kesica i Uputstvo za lek.

Victanyl, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Unutrašnje pakovanje je kesica (zapečaćena) koja se sastoji iz 4 sloja: obloženi papir, polietilen niske gustine, aluminijska folija, surlyn-Coex i sadrži jedan transdermalni flaster.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 kesica i Uputstvo za lek.

Victanyl, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Unutrašnje pakovanje je kesica (zapečaćena) koja se sastoji iz 4 sloja: obloženi papir, polietilen niske gustine, aluminijska folija, surlyn-Coex i sadrži jedan transdermalni flaster.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 kesica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Pogledati i deo 4.2 vezano za instrukcije o primeni transdermalnog flastera. Nema bezbednosnih niti farmakokinetičkih podataka o aplikaciji leka na drugim mestima primene.

Nakon uklanjanja, iskorišćeni flaster treba presaviti na pola, sa lepljivom stranom okrenutom ka unutra, vratiti u originalnu zaštitnu kesicu i zatim odložiti na mesto koje nije dostupno deci.

Nakon primene ili uklanjanja flastera ruke treba oprati vodom.

Pre upotrebe pažljivo pregledati flaster.

Lek sadrži aktivnu supstancu koja pripada grupi opojnih droga.

OPOJNA DROGA (obavezno propisivanje recepta u duplikatu, vođenje evidencije o propisivanju i izdavanju, duplikat recepta mora biti označen sa „kopija”).

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD

Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Victanyl, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster:

515-01-00223-19-002

Victanyl, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster:

515-01-00224-19-002

Victanyl, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster:

515-01-00225-19-002

Victanyl, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster:
515-01-00226-19-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.3.2009

Datum poslednje obnove dozvole: 13.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2019.