

1. IME ZDRAVILA

Victanyl 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Victanyl 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Victanyl 75 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Victanyl 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Victanyl 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži
En transdermalni obliž zagotavlja sproščanje 25 mikrogramov fentanila/uro. En transdermalni obliž s 7,5 cm² aktivne površine vsebuje 4,125 mg fentanila.

Victanyl 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži
En transdermalni obliž zagotavlja sproščanje 50 mikrogramov fentanila/uro. En transdermalni obliž s 15 cm² aktivne površine vsebuje 8,25 mg fentanila.

Victanyl 75 mikrogramov/uro transdermalni obliži
En transdermalni obliž zagotavlja sproščanje 75 mikrogramov fentanila/uro. En transdermalni obliž s 22,5 cm² aktivne površine vsebuje 12,375 mg fentanila.

Victanyl 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži
En transdermalni obliž zagotavlja sproščanje 100 mikrogramov fentanila/uro. En transdermalni obliž s 30 cm² aktivne površine vsebuje 16,5 mg fentanila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Victanyl 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Prosojen in brezbarven transdermalni obliž, z modrim napisom "victanyl 25 µg/h" na hrbtni foliji.

Victanyl 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Prosojen in brezbarven transdermalni obliž, z modrim napisom "victanyl 50 µg/h" na hrbtni foliji.

Victanyl 75 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Prosojen in brezbarven transdermalni obliž, z modrim napisom "victanyl 75 µg/h" na hrbtni foliji.

Victanyl 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Prosojen in brezbarven transdermalni obliž, z modrim napisom "victanyl 100 µg/h" na hrbtni foliji.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Zdravilo Victanyl je indicirano za obvladovanje hude kronične bolečine, ki zahteva kontinuirano dolgotrajno zdravljenje z opioidi.

Otroci:

Dolgoročno zdravljenje hude kronične bolečine pri otrocih starih 2 leti ali več, ki že prejemajo zdravljenje z opiodi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Victanyl je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej, glede na njegovo stanje in po namestitvi obliža v rednih intervalih ocenjevati njegovo ustreznost. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Obliži so zasnovani tako, da v sistemski krvni obtok sproščajo približno 25, 50, 75 in 100 mikrogramov fentanila/h, kar pomeni približno 0,6, 1,2, 1,8, in 2,4 mg/dan.

Izbira začetnega odmerka

Primeren začetni odmerek zdravila Victanyl mora biti določen na podlagi trenutne uporabe opiodov pri bolniku. Priporočljivo je, da zdravilo Victanyl uporabljajo bolniki, ki so že razvili toleranco na opioide. Upoštevati je treba tudi trenutno splošno in zdravstveno stanje bolnika, vključno z velikostjo, starostjo, obsegom prizadetosti kot tudi stopnjo tolerance na opioide.

Odrasli

Bolniki, pri katerih se je že razvila toleranca na opioide

Pri zamenjavi peroralnega ali parenteralnega zdravljenja z opiodi z zdravilom Victanyl glejte spodnji odstavek »Pretvorba v odgovarjajoči analgetični odmerek«. Odmerek lahko nato povečamo ali zmanjšamo, če je potrebno, v odmerkih po 12 ali 25 mikrogramov/h, dokler ne dosežemo najmanjšega primerne odmerka zdravila Victanyl, odvisno od bolnikovega odziva in dodatnih potreb po analgetiku.

Bolniki, ki še niso prejeli opiodov

Na splošno transdermalna uporaba pri bolnikih, ki še niso prejeli opiodov, ni priporočljiva. Razmisliti je treba o drugih načinih uporabe (peroralna, parenteralna). Da bi preprečili preveliko odmerjanje, je pri bolnikih, ki še niso prejeli opiodov, priporočljivo titrirati odmerek z majhnimi odmerki opiodov s takojšnjim sproščanjem (npr. morfin, hidromorfon, oksikodon, tramadol in kodein), dokler ne dosežemo ekvivalenčnega odmerka transdermalnega fentanila s stopnjo sproščanja 12 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h. Nato lahko bolniki preidejo na zdravilo Victanyl. Na trgu so na voljo transdermalni obliži s stopnjo sproščanja fentanila 12 mikrogramov/h, ki jih je potrebno uporabiti za začetno odmerjanje.

Kadar ocenimo, da pri bolnikih, ki še niso prejeli opiodov, uvedba peroralnih opiodov ni možna in je za zdravljenje primeren le transdermalni fentanil, ga je treba uvesti z najmanjšim odmerkom (to je 12 mikrogramov/h). V tem primeru je treba bolnika skrbno spremljati. Kljub uvedbi najmanjšega odmerka transdermalnega fentanila pri teh bolnikih še vedno obstaja možnost pojava resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Pretvorba v odgovarjajoči analgetični odmerek

Pri bolnikih, ki že prejemajo opiodne analgetike, mora začetni odmerek zdravila Victanyl temeljiti na dnevnem odmerku opioda, ki ga je bolnik prejel pred tem. Pri izračunu primerne odmerka zdravila Victanyl upoštevajte naslednje korake:

1. Izračunajte količino analgetika (opiod, ki ga bolnik trenutno jemlje), ki je bila potrebna v zadnjih 24-ih urah (mg/dan).
2. Dobljeno vrednost pretvorite v odgovarjajočo 24-urno vrednost za peroralno uporabo morfina. Pri pretvorbi si pomagajte s preglednico 1 (ustrezen multiplikator glede na pot uporabe).
3. Za pretvorbo 24-urnega ekvivalenčnega odmerka morfina v ustrezen odmerek zdravila Victanyl uporabite preglednico 2 ali 3 kot sledi:

- a. Preglednica 2 je namenjena odraslim bolnikom, pri katerih je potrebno menjavanje opioidov ali za klinično manj stabilne bolnike (razmerje za pretvorbo peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno enaka 150:1).
- b. Preglednica 3 je namenjena odraslim bolnikom, ki prejemajo stabilen odmerek opioida in ga dobro prenašajo (razmerje za pretvorbo peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno enak 100:1).

Preglednica 1: Pretvorbena preglednica – multiplikator pretvorbe dnevnega odmerka predhodnega opioida v 24-urni ekvivalenčni odmerek morfina (predhodni opioid (mg/dan) x multiplikator = ekvivalenčni 24-urni odmerek peroralnega morfina)

Predhodni opioid	Pot uporabe	Multiplikator
morfina	peroralna	1 ^a
	parenteralna	3
buprenorfin	sublingvalna	75
	parenteralna	100
kodein	peroralna	0,15
	parenteralna	0,23
diamorfin	peroralna	0,5
	parenteralna	6 ^b
fentanil	peroralna	-
	parenteralna	300
hidromorfon	peroralna	4
	parenteralna	20 ^b
ketobemidon	peroralna	1
	parenteralna	3
levorfanol	peroralna	7,5
	parenteralna	15 ^b
metadon	peroralna	1,5
	parenteralna	3 ^b
oksikodon	peroralna	1,5
	parenteralna	3
oksimorfon	rektalna	3
	parenteralna	30 ^b
petidin	peroralna	-
	parenteralna	0,4 ^b
tapentadol	peroralna	0,4
	parenteralna	-
tramadol	peroralna	0,25
	parenteralna	0,3

^a Učinkovitost peroralnega/i.m.morfina temelji na osnovi kliničnih izkušenj pri bolnikih s kronično bolečino.

^b Na osnovi študij z enkratnim odmerkom, pri katerih so primerjali i.m. odmerek vsakega od naštetih zdravil z morfinom, da bi ocenili relativno učinkovitost. Peroralni odmerki so tisti priporočeni, pri zamenjavi parenteralnega s peroralnim načinom zdravljenja.

Referenci: povzeto po 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 in 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.

Preglednica 2: Priporočeni začetni odmerek transdermalnega fentanila, glede na dnevni peroralni odmerek morfina (za bolnike, pri katerih je potrebno menjavanje opioidov ali za

klinično manj stabilne bolnike: pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno enaka 150:1)¹

Peroralni 24-urni odmerek morfina, (mg/dan)	Odmerek transdermalnega fentanila (mikrogrami/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
1.035-1.124	300

¹ V kliničnih študijah so uporabili zgoraj navedene dnevne peroralne odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek transdermalnega fentanila.

Preglednica 3: Priporočeni začetni odmerek transdermalnega fentanila, glede na dnevni peroralni odmerek morfina (za bolnike, ki prejemajo stalen odmerek opioida in ga dobro prenašajo: pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 100:1)

Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)	Odmerek transdermalnega fentanila (mikrogramov/uro)
< 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

Maksimalnega analgetičnega učinka zdravila Victanyl ne moremo ovrednotiti, dokler bolnik ne nosi obliža 24 ur. Razlog je v postopnem večanju koncentracije fentanila v prvih 24-ih urah po prvi aplikaciji obliža.

Predhodno analgetično terapijo zato ukinjamo postopno, v času od prve uporabe obliža do doseženega analgetičnega učinka z zdravilom Victanyl.

Titriranje odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Transdermalni obliž Victanyl je treba zamenjati vsakih 72 ur.

Odmerek je treba prilagajati individualno in upoštevati povprečni dnevni odmerek dodatnega analgetičnega zdravljenja, dokler ne dosežemo ravnovesja med analgetično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila. Navadno je treba odmerek prilagajati v korakih po 12 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h, vseeno pa moramo upoštevati dodatne potrebe po analgetikih (peroralni morfin 45/90 mg/dan \approx transdermalni fentanil 12/25 mikrogramov/h) in jakost bolečine pri bolniku. Po povečanju

odmerka lahko traja do 6 dni, da bolnik na novem odmerku doseže ravnovesje. Zato mora bolnik pred morebitnim naslednjim povečanjem odmerka obliž uporabljati dve 72-urni obdobji.

Pri odmerkih večjih od 100 mikrogramov/h lahko uporabljamo več obližev Victanyl hkrati. Lahko se zgodi, da bodo bolniki za lajšanje prebijajoče bolečine potrebovali dodatni kratko delujoči analgetik. Če odmerek zdravila Victanyl preseže 300 mikrogramov/h, bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatne ali druge metode analgezije.

Če analgezija med prvo namestitvijo ni zadostna, lahko transdermalni obliž Victanyl zamenjate po 48 urah z obližem enake jakosti ali pa odmerek povečate po 72 urah.

Če je treba obliž zamenjati (npr. če se odlepi) v manj kot 72 urah, je treba obliž enake jakosti namestiti na drugo mesto na koži. To lahko privede do zvečanja serumskih koncentracij (glejte poglavje 5.2), zato je treba bolnika skrbno spremljati.

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Victanyl

Če je treba zdravljenje z zdravilom Victanyl prekiniti, mora biti nadomeščanje z drugimi opioidi postopno; začnemo z majhnimi odmerki, ki jih postopno povečujemo. Serumske koncentracije fentanila po odstranitvi transdermalnega fentanila namreč padajo postopno. Za zmanjšanje serumske koncentracije fentanila za 50% je potrebno 20 ur ali več. Splošno velja, da mora biti za preprečitev pojava odtegnitvenih simptomov ukinitvev opioidne analgezije postopna (glejte poglavje 4.8).

Opioidni odtegnitveni simptomi so pri nekaterih bolnikih možni po zamenjavi zdravila ali prilagoditvi odmerka.

Preglednice 1, 2 in 3 se sme uporabljati le za prehod z drugih opioidov na transdermalni fentanil, ne pa s transdermalnega fentanila na druga zdravila, da ne bi precenili odmerka novega analgetika in tako povzročili preveliko odmerjanje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starejše bolnike je treba skrbno spremljati in odmerek glede na status bolnika prilagoditi vsakemu bolniku posebej (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

O zdravljenju starejših bolnikov, ki opioidov še niso uporabljali, se sme razmisliti le, kadar prednosti zdravljenja odtehtajo tveganja. V takih primerih se za uvedbo zdravljenja uporablja le jakost transdermalnega fentanila 12 mikrogramov/h.

Okvara ledvic in jeter

Bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba skrbno spremljati, odmerek pa glede na status prilagoditi vsakemu bolniku posebej (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

O zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic ali jeter, ki opioidov še niso uporabljali, se sme razmisliti le, kadar prednosti zdravljenja odtehtajo tveganja. V takih primerih se za uvedbo zdravljenja uporablja le transdermalni fentanil 12 mikrogramov/h.

Pediatrična populacija

Otroci stari 16 let in starejši

Upoštevajte odmerjanje za odrasle.

Otroci stari od 2 do 16 let:

Zdravilo Victanyl se sme uporabiti samo pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let), ki dobro prenašajo opioide in že prejemajo odmerek opioida, ki ustreza vsaj 30 mg peroralnega morfina na dan. Pri zamenjavi peroralnega ali parenteralnega zdravljenja z opioidi z zdravilom Victanyl glejte

Pretvorbena preglednico (preglednica 1) in Priporočeni odmerek zdravila Victanyl glede na dnevni peroralni odmerek morfina (preglednica 4).

Preglednica 4: Priporočeni odmerek transdermalnega fentanila pri pediatričnih bolnikih¹, glede na dnevni peroralni odmerek morfina²

Peroralni 24-urni odmerek morfina, (mg/dan)	Odmerek transdermalnega fentanila (mikrogrami/h)
30-44	12
45-134	25

¹ Pretvorba v odgovarjajoči odmerek fentanila v transdermalnih obližih pri odmerkih, večjih od 25 mikrogramov/h, je za pediatrične in odrasle bolnike enaka (glejte preglednico 2).

² V kliničnih študijah so uporabili zgoraj navedene dnevne peroralne odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek fentanil transdermalnih obližev.

V dveh pediatričnih študijah je bil ustrezen odmerek transdermalnega fentanila preračunan previdno: od 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan ali enakovredni odmerek opioida so zamenjali z enim transdermalnim obližem fentanila 12 mikrogramov/uro. Upoštevati je treba, da ta shema preračunavanja za otroke velja le v primeru prehoda s peroralnega morfina (ali njegovega ekvivalenta) na transdermalni fentanil. Sheme za preračunavanje se ne sme uporabljati za prehod s transdermalnega fentanila na druge opioide, ker lahko pride do prevelikega odmerjanja.

Analgetični učinek prvega odmerka fentanila v obližih v prvih 24 urah ne bo optimalen, zato mora bolnik v prvih 12 urah po prehodu na zdravilo Victanyl še vedno dobivati predhodne analgetike v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah je treba te analgetike dajati glede na klinične potrebe.

Spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov, ki lahko vključujejo hipoventilacijo, je priporočljivo vsaj 48 ur po začetku zdravljenja z zdravilom Victanyl ali po zvečanju odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Victanyl se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ker varnost in učinkovitost še nista bili dokazani.

Titriranje in vzdrževanje odmerka pri otrocih

Transdermalni obliž Victanyl je treba zamenjati vsakih 72 ur. Odmerek je treba prilagajati individualno, dokler ne dosežemo ravnovesja med analgetično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila. Odmerka se ne sme povečevati v intervalih, krajših od 72 ur. Če analgetični učinek zdravila Victanyl ni zadosten, je treba bolniku dodatno dati morfin ali drug kratkodelujoči opioid. Odvisno od dodatnih potreb po analgeziji in izraženosti bolečine pri otroku se je mogoče odločiti za povečanje odmerka. Odmerek je treba prilagajati v korakih po 12 mikrogramov/uro.

Način uporabe

Zdravilo Victanyl je za transdermalno uporabo.

Zdravilo Victanyl je treba pilepiti na nerazdraženo in neobsevano kožo, na ravno površino trupa ali nadlakti.

Pri majhnih otrocih se priporoča aplikacija na zgornji del hrbta, da kar se da zmanjšamo možnost, da si otrok sam odstrani obliž.

Pred aplikacijo obliža je treba dlake na mestu aplikacije (po možnosti je treba izbrati del kože, kjer ni dlak) porezati (ne obriti). Če je treba kožo pred namestitvijo zdravila Victanyl očistiti, to naredimo s čisto vodo. Mila, olj, losjonov ali drugih sredstev, ki bi lahko razdražila kožo in spremenila njene lastnosti, se ne sme uporabiti. Pred uporabo obliža mora biti koža popolnoma suha. Obliže je treba pred uporabo pregledati. Razdeljenega, prerezanega ali kakorkoli poškodovanega obliža ne smemo uporabiti.

Zdravilo Victanyl je treba nalepiti na kožo takoj, ko ga vzamemo iz zavarjene vrečice. Obliž je treba vzeti iz zaščitne vrečice tako, da najprej prepognemo zarezo (ki je tik ob vrhu puščice na nalepki

vrečice) in nato previdno pretrgamo. Če za odpiranje vrečice uporabite škarje, jih uporabite blizu zalepljenega roba, da ne boste poškodovali obliža v vrečici. Zaščitna plast na obližu je prerezana. Obliž po sredini upognemo in odstranimo vsako polovico zaščitne plasti posebej. Izogibamo se dotikanju lepljive plasti. Obliž prilepimo na kožo tako, da ga z dlanjo rahlo pritiskamo na kožo približno 30 sekund. Preverimo, da so tudi robovi obliža dobro prilepljeni. Po namestitvi obliža si roke operemo z vodo.

Zdravilo Victanyl se lahko neprekinjeno nosi 72 ur. Po odstranitvi starega transdermalnega obliža, novega prilepimo na drugo mesto. Šele po nekaj dneh lahko obliž zopet prilepimo na isto mesto.

Ker je transdermalni obliž zaščiten z zunanjo, vodoodporno zaščitno prevleko, ga ima lahko bolnik nameščenega tudi med prhanjem.

Včasih je treba obliž še dodatno prilepiti.

Če po odstranitvi transdermalnega obliža na koži ostanejo njegove sledi, jih je treba očistiti z veliko količino mila in vode. Za čiščenje se ne sme uporabljati alkohola ali drugih topil, ker lahko zaradi učinka obliža prodrejo v kožo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna ali pooperativna bolečina, ker med kratkotrajno uporabo prilagajanje odmerka ni mogoče, kar lahko vodi do resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije.

Huda depresija dihanja

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike, pri katerih so se pojavili resni neželeni učinki, moramo opazovati najmanj 24 ur po odstranitvi zdravila Victanyl ali več, odvisno od kliničnih simptomov, ker serumske koncentracije fentanila upadajo postopoma in se v 20 do 27 urah zmanjšajo za približno 50%.

Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da zdravilo Victanyl vsebuje zdravilno učinkovino v količini, ki je lahko smrtna, predvsem to velja za otroke. Zato je treba vse obliže (neuporabljene in uporabljene) shranjevati nedosegljivo otrokom.

Bolniki, ki še niso jemali opioidov ali jih ne prenašajo

Uporaba transdermalnega fentanila pri bolnikih, ki še niso jemali opioidov, je povezana z zelo redkimi primeri resne depresije dihanja in/ali smrti, kadar se je uporabljal kot začetno opioidno zdravljenje, posebej pri bolnikih z bolečino, ki ni rakavega izvora. Verjetnost za pojav resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije obstaja celo pri uvajanju transdermalnega fentanila v najmanjšem odmerku bolnikom, ki še niso jemali opioidov, še posebej starejšim bolnikom in bolnikom z okvaro jeter ali ledvic. Nagnjenost k razvoju tolerance je med posamezniki zelo različna. Zdravilo Victanyl je priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki so že razvili toleranco na opioide (glejte poglavje 4.2).

Depresija dihanja

Pri nekaterih bolnikih se med uporabo zdravila Victanyl lahko pojavi resna depresija dihanja, zato je treba bolnike skrbno spremljati. Depresija dihanja lahko traja še po odstranitvi transdermalnega obliža Victanyl. Pojavnost depresije dihanja se povečuje s povečevanjem odmerka transdermalnega fentanila (glejte poglavje 4.9). Zdravila z depresivnim delovanjem na osrednje živčevje lahko povečajo depresijo dihanja (glejte poglavje 4.5).

Kronična pljučna bolezen

Neželeni učinki zdravila Victanyl pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali drugimi boleznimi pljuč so lahko resnejši. Pri takšnih bolnikih lahko opioidi zmanjšajo dražljaj za dihanje in povečajo upor v dihalnih poteh.

Odvisnost od zdravila in možnost zlorabe

Po večkratni uporabi opioidov se lahko pojavi telesna in duševna odvisnost.

Fentanil je možno zlorabiti na podoben način kot ostale opioidne agoniste. Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Victanyl lahko vodi v prekomerno odmerjanje in/ali smrt. Pri bolnikih z anamnezo odvisnosti od prepovedanih drog/alkohola je tveganje za razvoj odvisnosti in zlorabe pri zdravljenju z opioidi večje. Bolnike, ki imajo večje tveganje zlorabe opioidov, je kljub temu mogoče ustrezno zdraviti z oblikami opioidov s prirejenim sproščanjem, vendar je takšne bolnike treba kontrolirati glede znakov napačne uporabe, zlorabe ali odvisnosti.

Bolezni osrednjega živčevja, vključno z zvišanim intrakranialnim tlakom

Zdravilo Victanyl je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so lahko posebej dovzetni za intrakranialne učinke retence CO₂, npr. pri bolnikih z zvišanim intrakranialnim tlakom, zmanjšano zavestjo ali komo. Zdravilo Victanyl je treba previdno uporabljati pri bolnikih z možganskimi tumorji.

Srčne bolezni

Fentanil lahko povzroči bradikardijo, zato ga je treba pri bolnikih z bradikardnimi motnjami srčnega ritma uporabljati previdno.

Hipotenzija

Opioidi lahko povzročijo hipotenzijo, zlasti pri bolnikih z akutno hipovolemijo. Obstoječo, simptomatsko hipotenzijo in/ali hipovolemijo je treba korigirati pred uvedbo zdravljenja s transdermalnimi obliži fentanila.

Okvara jeter

Fentanil se v jetrih presnovi v neaktivne presnovke, zato lahko okvara jeter upočasni njegovo odstranjevanje. Če bolniki z okvaro jeter dobijo zdravilo Victanyl, jih je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnih učinkov fentanila in jim odmerek zdravila Victanyl zmanjšati, če je treba (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Čeprav naj okvara ledvic ne bi vplivala na izločanje fentanila v klinično pomembnem obsegu, je priporočljiva previdnost, ker farmakokinetike fentanila v tej populaciji bolnikov niso ocenjevali (glejte poglavje 5.2). Če bolniki z okvaro ledvic dobijo zdravilo Victanyl, jih je treba natančno opazovati glede znakov toksičnih učinkov fentanila in jim odmerek zmanjšati, če je treba. Dodatne omejitve je treba upoštevati pri bolnikih z okvaro ledvic, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2).

Zvišana telesna temperatura/zunanje gretje:

Koncentracija fentanila se lahko poveča, če se zviša temperatura kože (glejte poglavje 5.2). Bolnike s zvišano telesno temperaturo je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov opioidov in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila Victanyl. Obstaja možnost povečanega sproščanja fentanila iz sistema zaradi zvišane temperature, kar lahko vodi v preveliko odmerjanje in smrt.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj mesta aplikacije zdravila Victanyl, ne izpostavljajo direktnim zunanjim virom toplote (grelne blazine, električne odeje, ogrevane vodne postelje, toplotne luči ali luči za umetno porjavitev, sončenje, termoforji, dolgotrajne vroče kopeli, savna, vroče masažne kopeli).

Serotoninski sindrom

Pri predpisovanju zdravila Victanyl sočasno z zdravili, ki vplivajo na serotoninergični neurotransmiterski sistem, je potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI-Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors), zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI-Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) in učinkovinami, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminoooksidaze (MAO)), se lahko pojavi potencialno življenjsko nevaren serotoninski sindrom. To se lahko pojavi tudi pri jemanju priporočenega odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, hipertermijo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije, rigidnost) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko).

Če obstaja sum za serotoninski sindrom, je potrebno zdravljenje z zdravilom Victanyl prekiniti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila Victanyl z zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko poveča koncentracijo fentanila v plazmi. To lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek fentanila in neželene učinke in lahko povzroči resno depresijo dihanja. Sočasna uporaba zdravila Victanyl in zaviralcev CYP3A4 ni priporočljiva, razen kadar koristi odtehtajo zvečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Na splošno smejo bolniki namestiti prvi transdermalni obliž Victanyl šele 2 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralci CYP3A4. Vendar pa zaviranje traja različno dolgo in je pri nekaterih zaviralcih CYP3A4 z dolgim razpolovnim časom izločanja, kot je amiodaron, ali od časa odvisnih zaviralcih, kot so eritromicin, idelalizib, nikardipin in ritonavir, lahko to obdobje daljše. Zato je treba pred prvo namestitvijo obliža Victanyl prebrati informacije o zdravilu zaviralca CYP3A4 glede razpolovnega časa ter čas trajanja zaviranja. Bolnik, ki se zdravi z zdravilom Victanyl, mora po odstranitvi zadnjega obliža počakati vsaj 1 teden, preden lahko začne zdravljenje z zaviralcem CYP3A4. Če se sočasno jemlje zdravila Victanyl z zaviralcem CYP3A4 ne moremo izogniti, je treba biti posebej pozoren na znake ali simptome povečanega ali podaljšanega terapevtskega učinka in pojava neželenih učinkov fentanila (predvsem na depresijo dihanja), odmerek zdravila Victanyl pa po potrebi zmanjšati ali pa zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.5).

Nenamerna izpostavljenost zaradi prenosa obliža na drugo osebo

Nenamerni prenos obliža s fentanilom na kožo osebe, ki zdravila ne uporablja (predvsem na otroka) med souporabo postelje ali pri tesnem fizičnem stiku z osebo, ki nosi obliž, lahko pri osebi, ki obliža ne uporablja, vodi v prevelik odmerek opioida. Bolnikom svetujte, naj v primeru nenamernega prenosa obliž takoj odstranijo s kože osebe, ki zdravila ne uporablja (glejte poglavje 4.9).

Uporaba pri starejših bolnikih

Podatki študij o intravenski uporabi fentanila kažejo, da imajo lahko starejši bolniki manjši očistek in daljši razpolovni čas. Zato so lahko za učinkovino občutljivejši kot mlajši bolniki. Če starejši bolniki dobijo zdravilo Victanyl, jih je treba natančno opazovati glede znakov toksičnih učinkov fentanila in jim odmerek zdravila zmanjšati, če je treba (glejte poglavje 5.2).

Prebavila

Opioidi povečajo tonus in zmanjšajo propulzivna krčenja gladkega mišičja v prebavilih. Posledično se gastrointestinalni čas prehoda podaljša, kar je lahko vzrok za zaprtje zaradi fentanila. Bolnikom je treba svetovati, kako preprečiti zaprtje, premisliti pa je potrebno tudi o preventivni uporabi odvajal. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s kroničnim zaprtjem. Če je prisoten paralitični ileus ali sum nanj, je potrebno zdravljenje z zdravilom Victanyl prekiniti.

Bolniki z miastenijo gravis

Lahko se pojavijo (mio)klonične reakcije, ki niso posledica epilepsije. Pri zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba z mešanimi opioidnimi agonisti/antagonisti

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Magnetnoresonančno (MR) slikanje

Transdermalni obliž s fentanilom vsebuje kovino. Obliž je treba pred MR-slikanjem odstraniti, ker se med takšnim slikanjem lahko pregreje in povzroči opekline kože v neposrednem predelu obliža.

Pediatrična populacija

Zdravila Victanyl ne smete uporabljati pri otrocih, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2). Obstaja možnost pojava resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije, neodvisno od odmerka zdravila Victanyl.

Fentanil transdermalnega obliža niso preučevali pri otrocih, mlajših od 2 let. Zdravilo Victanyl lahko prejemajo samo otroci, stari 2 leti ali več, pri katerih se je že razvila toleranca na opioide (glejte poglavje 4.2).

Da bi pri otrocih preprečili, da bi po nesreči zaužili zdravilo, je potrebna posebna previdnost pri izbiri mesta namestitve zdravila Victanyl (glejte poglavji 4.2 in 6.6) ter redno spremljanje prilepljenosti obliža.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane s farmakodinamiko

Zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem in alkohol

Sočasna uporaba drugih zdravil z zaviralnim učinkom na osrednji živčni sistem (vključno z opioidi, sedativi, hipnotiki, splošnimi anestetiki, fenotiazini, trankvilizanti, sedativnimi antihistaminiki in alkoholnimi pijačami), in relaksanti skeletnih mišic ima lahko dodatne zaviralne učinke; pojavijo se lahko hipoventilacija, hipotenzija, globoka sedacija, koma ali smrt. Zato uporaba katerega koli od teh zdravil sočasno z zdravilom Victanyl zahteva posebno nego in opazovanje bolnika.

Zaviralci monoaminooksidaze (MAO):

Zdravila Victanyl ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zaviralci MAO. Poročani so bili primeri hudih in nepredvidljivih interakcij z zaviralci MAO, vključno s povečanimi opioidnimi ali serotoninergičnimi učinki. Zato se zdravila Victanyl ne sme uporabljati še 14 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralci MAO.

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba fentanila in serotoninergičnih zdravil kot so SSRI, SNRI ali zaviralci MAO lahko poveča tveganje za pojav potencialno življenjsko nevarnega serotoninškega sindroma.

Sočasna uporaba mešanih opioidnih agonistov/antagonistov

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva. Te učinkovine imajo veliko afiniteto za opioidne receptorje s sorazmerno nizko intrinzično aktivnostjo, zato lahko delno zmanjšajo analgetični učinek fentanila in lahko povzročijo nastanek odtegnitvenih simptomov pri bolnikih odvisnih od opioidov (glejte tudi poglavje 4.4).

Interakcije, povezane s farmakokinetiko

Zaviralci CYP3A4

Fentanil je aktivna učinkovina z velikim očistkom, ki se hitro in izdatno presnavlja, predvsem preko encima CYP3A4.

Sočasna uporaba transdermalnega fentanila z zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko povzroči povečanje koncentracije fentanila v plazmi. To lahko zveča ali podaljša terapevtski učinek fentanila in neželene učinke ter povzroči resno depresijo dihanja. Pričakovati je večji obseg interakcij z močnimi zaviralci CYP3A4 kot s šibkimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi zaviralcev

CYP3A4 in transdermalnega fentanila so poročali o primerih resne depresije dihanja, vključno s smrtnim primerom pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4. Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 in transdermalnega fentanila ni priporočljiva, razen če je bolnik pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4). Primeri zdravil, ki lahko zvečajo koncentracijo fentanila, vključujejo: amiodaron, cimetidin, klaritromicin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil in vorikonazol (seznam ni popoln). Po sočasnem dajanju šibkih, zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 in kratkotrajne intravenozne uporabe fentanila se je očistek fentanila na splošno zmanjšal za $\leq 25\%$, z ritonavirjem (močen zaviralec CYP3A4) pa se je očistek fentanila v povprečju zmanjšal za 67%. Obseg interakcij zaviralcev CYP3A4 z dolgotrajno transdermalno uporabo fentanila ni znan, je pa lahko večji kot pri kratkotrajni intravenski aplikaciji.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba transdermalnega fentanila in induktorjev CYP3A4 lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije fentanila in terapevtskega učinka. Pri sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 in zdravila Victanyl je priporočljiva previdnost. Morda bo treba prilagoditi odmere zdravila Victanyl ali preiti na zdravljenje z drugim analgetikom. Ob predvideni ukinitvi sočasnega zdravljenja z induktorji CYP3A4 je potrebno zmanjšati odmerek fentanila in skrbno spremljati bolnika. Učinki induktorja postopoma upadajo in lahko povzročijo zvečanje plazemskih koncentracij fentanila, to pa lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek in neželene učinke ter povzroči hudo depresijo dihanja. Dokler se ne doseže stabilnega učinka zdravila, je potrebno nadaljnje skrbno spremljanje. Primeri zdravil, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije fentanila vključujejo: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in rimfapicin (ta seznam ni popoln).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi transdermalnega fentanila med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale nekatere reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, čeprav je bilo pri uporabi fentanila, kot i.v. anestetika med nosečnostjo ugotovljeno, da prehaja skozi placento. Pri novorojencih žensk, ki so med nosečnostjo dolgotrajno prejemale transdermalni fentanil, so poročali o neonatalnem odtegnitvenem sindromu. Zdravila Victanyl se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno.

Uporaba zdravila Victanyl med porodom ni priporočljiva, ker fentanil ni primeren za zdravljenje akutne ali pooperativne bolečine (glejte poglavje 4.3). Ker fentanil prehaja skozi placento, bi uporaba zdravila Victanyl med porodom lahko povzročila depresijo dihanja pri novorojencu.

Dojenje

Fentanil se izloča v materino mleko in lahko pri dojenem otroku povzroči sedacijo/ depresijo dihanja. Med zdravljenjem z zdravilom Victanyl in vsaj še 72 ur po odstranitvi obliža je dojenje potrebno prekiniti.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu fentanila na plodnost ni. Nekaj študij pri podganah je pokazalo zmanjšano plodnost in povečano umrljivost zarodkov pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Victanyl lahko vpliva na mentalne in/ali psihofizične sposobnosti posameznika za opravljanje nalog, ki so lahko nevarne, kot sta vožnja in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost transdermalnega fentanila so ocenili pri 1.565 odraslih in 289 pediatričnih preiskovancih, ki so sodelovali v 11 kliničnih študijah (1 dvojno slepa, nadzorovana s placebom, 7 odprtih, nadzorovanih z učinkovino, 3 odprte, nenadzorovane) za obvladovanje kronične maligne ali nemaligne bolečine. Ti preiskovanci so prejeli najmanj 1 odmerek transdermalnega fentanila in so posredovali podatke o varnosti. Na osnovi združenih podatkov o varnosti iz teh kliničnih študij so bili najpogosteje opisani neželeni učinki (tj. pojavnost $\geq 10\%$): navzea (35,7 %), bruhanje (23,2 %), zaprtje (23,1 %), zaspanost (15,0 %), omotica (13,1 %) in glavobol (11,8 %).

V preglednici 5 so navedeni neželeni učinki med uporabo transdermalnega fentanila v teh kliničnih študijah (vključno z zgoraj naštetimi neželenimi učinki) in v obdobju trženja.

V skladu z dogovorom so neželeni učinki opredeljeni po pogostnosti kot: zelo pogosti: ($\geq 1/10$), pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki: ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi kliničnih podatkov, ki so na voljo). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in padajoči resnosti znotraj vsake kategorije pogostnosti.

Organski sistem	Preglednica 5: Neželeni učinki pri odraslih in pediatričnih bolnikih				
	Kategorija pogostnosti				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost			anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			
Psihiatrične motnje		nespečnost, depresija, anksioznost, stanje zmedenosti, halucinacije	agitacija, dezorientiranost, evforično razpoloženje		
Bolezni živčevja	zaspanost, omotica, glavobol	tremor, parestezija	hipestezija, konvulzije (vključno s kloničnimi napadi in napadi grand mal), amnezija, zmanjšana stopnja zavesti, izguba zavesti.		
Očesne bolezni			zamegljen vid	mioza	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica			
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija	bradikardija, cianoza		
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	depresija dihanja, dihalna stiska	apneja, hipoventilacija	bradipneja
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, zaprtje	driska, suhost ust, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija	ileus	subileus	

Organski sistem	Preglednica 5: Neželeni učinki pri odraslih in pediatričnih bolnikih				
	Kategorija pogostnosti				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza, srbenje, izpuščaj, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, bolezni kože, dermatitis, kontaktni dermatitis		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	trzanje mišic		
Bolezni sečil		zastoj urina			
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija, spolna disfunkcija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, periferni edemi, astenija, splošno slabo počutje občutek hladu	reakcija na mestu namestitve, gripi podobni simptomi, občutek spremenjene telesne temperature, preobčutljivost na mestu namestitve, sindrom odtegnitve zdravila, pireksija*	dermatitis na mestu namestitve, ekcem na mestu namestitve	

*dodeljena pogostnost (občasni) temelji na analizi pogostnosti, v katero so vključili samo odrasle in pediatrične preiskovance z bolečinami, ki niso bile povezane z rakavimi obolenji.

Pediatrična populacija

Varnost transdermalnega fentanila so ocenili pri 289 pediatričnih preiskovancih (< 18 let), ki so sodelovali v 3 kliničnih študijah obvladovanja kronične ali neprestane bolečine rakavega ali nerakavega izvora. Ti preiskovanci so prejeli najmanj en odmerek transdermalnega fentanila in posredovali podatke o varnosti (glejte poglavje 5.1).

Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z transdermalnim fentanilom, je bil varnostni profil neželenih učinkov podoben kot pri odraslih. Razen pričakovanega tveganja ob uporabi opioidov za lajšanje bolečin, povezanih z resno boleznijo, v pediatrični populaciji niso opazili nobenega drugega tveganja. Pri predpisani uporabi transdermalnega fentanila pri otrocih, starejših od 2 let, ni nobenih specifičnih tveganj, povezanih s pediatrično populacijo.

Na osnovi združenih podatkov o varnosti iz teh 3 kliničnih študij pri pediatričnih preiskovancih, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavnost $\geq 10\%$) bruhanje (33,9 %), navzea (23,5 %), glavobol (16,3 %), zaprtje (13,5 %), driska (12,8 %) in srbenje (12,8 %).

Pri dolgotrajni uporabi transdermalnega fentanila se lahko pojavijo toleranca, telesna odvisnost in duševna odvisnost (glejte poglavje 4.4).

Simptomi odtegnitve opioidov (kot so navzea, bruhanje, driska, anksioznost, drgetanje) se lahko pojavijo pri posameznih bolnikih, ki preidejo s prejšnjega opioidnega analgetika na zdravilo Victanyl ali če zdravljenje nenadno prekinemo (glejte poglavje 4.2).

Če so matere med nosečnostjo dolgo časa jemale transdermalni fentanil, so pri novorojencih zelo redko poročali o odtegnitvenem sindromu (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasni uporabi fentanila in močno serotoninergičnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5) so poročali o primerih serotoninškega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Znaki prevelikega odmerka fentanila so nadaljevanje njegovih farmakoloških učinkov; najresnejši učinki je depresija dihanja.

Zdravljenje

Za obvladovanje depresije dihanja je potrebno takojšnje ukrepanje, kar vključuje odstranitev obliža zdravila Victanyl in telesno ali besedno stimulacijo bolnika. Tem ukrepom lahko sledi uporaba specifičnega opioidnega antagonist, npr. naloksona. Depresija dihanja lahko po prevelikem odmerjanju traja dalj časa kot delovanje opioidnega antagonist. Presledek med odmerki intravenskega antagonist je treba skrbno izbrati, ker obstaja možnost renarkotizacije po odstranitvi obliža. Potrebni je lahko več injekcij ali stalna infuzija naloksona. Odprava narkotičnega učinka lahko povzroči akuten pojav bolečin sproščanje kateholaminov.

Če klinične okoliščine zahtevajo, je treba zagotoviti in vzdrževati prehodnost dihalnih poti, lahko z orofaringealnim ali endotrahealnim tubusom; dati je treba kisik in zagotoviti asistirano ali kontrolirano ventilacijo, kot je ustrezno. Vzdrževati je treba ustrezno telesno temperaturo in vnos tekočin.

Če se pojavi huda ali trdovratna hipotenzija, je treba upoštevati možnost hipovolemije in stanje obvladati z ustreznim parenteralnim dovajanjem tekočin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opioidi; derivati fenilpiperidina
Oznaka ATC: N02AB03

Mehanizem delovanja

Fentanil je opioidni analgetik, ki se veže predvsem na μ -opioidne receptorje. Njegova glavna terapevtska učinka sta analgezija in sedacija.

Pediatrična populacija

Varnost fentanil transdermalnega obliža so ocenili v 3 odprtih študijah pri 289 pediatričnih preiskovancih s kroničnimi bolečinami, starih od 2 do 17 let. Osemdeset otrok je bilo starih 2 do 6 let. Izmed 289 vključenih preiskovancev, vključenih v te 3 študije, je 110 preiskovancev zdravljenje začelo s transdermalnim fentanilom v odmerku 12 mikrogramov/h. Od teh 110 bolnikov jih je 23 (20,9 %) predhodno prejelo odmerek opioida, ki ustreza < 30 mg peroralnega morfina na dan, 66 (60 %) jih je prejelo odmerek opioida, ki ustreza 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan in 12 (10,9 %) jih je prejelo odmerek opioida, ki ustreza najmanj 45 mg peroralnega morfina na dan (za 9 [8,2 %] preiskovancev pa ni dostopnih podatkov). Ostalih 179 preiskovancev je prejelo začetne odmerke 25 mikrogramov/h ali večje, 174 (97,2 %) jih je predhodno prejelo odmerek opioida, ki ustreza vsaj 45 mg peroralnega morfina na dan. Izmed ostalih 5 preiskovancev z začetnim odmerkom vsaj 25 mikrogramov/h, ki so predhodno prejeli odmerek opioida, ki ustreza < 45 mg peroralnega morfina na dan, je 1 (0,6%) predhodno prejel odmerek opioida, ki ustreza < 30 mg peroralnega morfina na dan, 4 (2,2%) pa so prejeli odmerek opioida, ki ustreza 30 do 40 mg peroralnega morfina na dan (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Transdermalni fentanil zagotavlja 72-urno kontinuirano sistemsko preskrbo s fentanilom. Po namestitvi transdermalnega fentanila koža pod njim absorbira fentanil in depo fentanila je koncentriran v zgornjih plasteh kože. Takrat postane fentanil dostopen sistemskemu krvnemu obtoku. Polimerni matriks in difuzija fentanila skozi kožo omogočata sproščanje z razmeroma enakomerno hitrostjo. Koncentracijski gradient med sistemom obliža in manjšo koncentracijo v koži povzroči sproščanje učinkovine. Povprečna biološka uporabnost fentanila po aplikaciji transdermalnega obliža je 92%.

Po začetni aplikaciji transdermalnega fentanila koncentracija fentanila v serumu postopoma narašča, se po približno 12 do 24 urah ustali in ostane razmeroma stalna preostali čas 72-urne obdobja. Do konca druge 72-urne aplikacije je doseženo dinamično ravnovesje serumske koncentracije, ki se nato vzdržuje pri nadaljnjih uporabah obližev enake velikosti. Zaradi akumulacije sta vrednosti AUC in C_{max} med celotnim intervalom odmerjanja v dinamičnem ravnovesju približno za 40% večji kot po enkratni aplikaciji. Bolniki dosežejo in obdržijo serumske koncentracije v dinamičnem ravnovesju, ki so določene z individualno variabilnostjo v prepustnosti kože in telesnim očistkom fentanila. Opažali so velike razlike v plazemskih koncentracijah med posamezniki.

Farmakokinetični model je pokazal, da se serumske koncentracije fentanila lahko zvečajo za 14 % (v razponu 0-26 %), če se nov obliž namesti po 24 urah in ne po 72 urah, kot je priporočljivo.

Porast temperature v koži lahko zveča absorpcijo transdermalno uporabljenega fentanila (glejte poglavje 4.4). Zvišanje temperature v koži zaradi ogrevalne blazine (na nizki jakosti) na mestu sistema transdermalnega fentanila v prvih 10 urah po enkratni aplikaciji zveča povprečno AUC fentanila za 2,2-krat, povprečne koncentracije ob koncu aplikacije toplote pa za 61 %.

Porazdelitev

Fentanil se hitro porazdeli med različna tkiva in organe, kar kaže velik volumen porazdelitve (3 do 10 l/kg pri bolnikih po intravenskem odmerjanju). Fentanil se akumulira v skeletnih mišicah in maščobi ter se počasi sprošča v kri.

V študiji pri bolnikih z rakom, ki so prejeli transdermalni fentanil, je bila povprečna vezava na plazemske beljakovine 95 % (od 77 do 100 %). Fentanil zlahka prehaja skozi krvno-možgansko bariero. Prehaja tudi skozi placento in se izloča z materinim mlekom.

Biotransformacija

Fentanil ima velik očistek, se hitro in obsežno presnavlja v jetrih, predvsem s CYP3A4. Glavni presnovek norfentanil in ostali presnovki niso aktivni. Transdermalno vnešeni fentanil se v koži ne presnavlja. To so

ugotovili v testu na humanih keratinocitih in v kliničnih študijah, v katerih je 92% odmerka, sproščenega iz obliža v sistemski krvni obtok, predstavljal nespremenjeni fentanil.

Izločanje

Po 72 urni aplikaciji je povprečni razpolovni čas 20-27 ur. Zaradi kontinuirane absorbcije fentanila skozi depo v koži je po odstranitvi obliža razpolovni čas fentanila (transdermalna uporaba) okrog 2- do 3-krat daljši v primerjavi z intravenskim injiciranjem.

Po intravenskem injiciranju so bile skupne povprečne vrednosti očistka fentanila med študijami v splošnem med 34 in 66 l/h.

Znotraj 72 ur po i.v. injiciranju fentanila, se približno 75 % odmerka fentanila izloči z urinom in približno 9 % z blatom. Sekrecija poteka predvsem v obliki presnovkov, manj kot 10% učinkovine se izloči nespremenjene.

Linearnost/nelinearnost

Serumske koncentracije fentanila so proporcionalne velikosti transdermalnega obliža fentanila. Farmakokinetika transdermalnega fentanila se s ponavljajočimi aplikacijami ne spremeni.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V farmakokinetiki fentanila, v razmerju med koncentracijami fentanila ter terapevtskimi in neželenimi učinki in v toleranci na opioide so velike razlike med preiskovanci. Minimalne učinkovite koncentracije fentanila so odvisne od intenzitete bolečine in predhodne uporabe opioidov. Tako minimalna učinkovita koncentracija kot tudi toksična koncentracija s toleranco naraščata. Zaradi tega optimalne terapevtske koncentracije ne moremo določiti. Prilagajanje odmerka fentanila pri vsakem posameznem bolniku mora temeljiti na njegovem odzivu in stopnji tolerance. Po aplikaciji prvega obliža in po zvečanju odmerka je treba upoštevati 12- do 24-urni čas do nastopa polnega učinka.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Podatki iz študij z intravensko injiciranim fentanilom kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in so lahko bolj občutljivi na zdravilo v primerjavi z mlajšimi bolniki. Študija s uporabo transdermalnega fentanila je pokazala, da v farmakokinetiki fentanila pri zdravih starejših in zdravih mlajših preiskovancih ni statistično značilnih razlik, kljub temu, da so največje serumske koncentracije fentanila pri starejših manjše in povprečni razpolovni čas podaljšan na približno 34 ur. Starejše bolnike je treba skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila in po potrebi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko fentanila je majhen, ker se nespremenjen fentanil izloča z urinom v manj kot 10%, aktivni presnovki, ki bi se izločali preko ledvic, pa niso znani. Ker pa vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko fentanila niso ocenili, je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti fentanila in, če je potrebno, zmanjšati odmerek transdermalnega fentanila (glejte poglavje 4.4). Podatki o bolnikih s cirozo in simulirani podatki pri preiskovancih z različnimi stopnjami okvare jeter, zdravljenih s transdermalnim fentanilom, kažejo, da so lahko koncentracije fentanila zvečane, očistek fentanila pa zmanjšan v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Simulacije kažejo, da bi bila AUC bolnikov z okvaro jeter Child-Pugh razreda B (stopnja Child-Pugh = 8) v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,36-krat večja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (razred A, stopnja Child-Pugh = 5,5). Kot velja za bolnike z okvaro jeter razreda C (stopnja Child-Pugh = 12,5), rezultati kažejo, da se koncentracije fentanila akumulirajo z vsako aplikacijo, tako da imajo ti bolniki približno 3,72-krat večjo AUC v stanju dinamičnega ravnovesja.

Pediatrična populacija

Koncentracije fentanila so merili pri več kot 250 otrocih, starih od 2 do 17 let, katerim so namestili obliže s fentanilom v jakostih od 12,5 do 300 mikrogramov/h. Očistek (l/h/kg), ob upoštevanju telesne mase, je približno 80% večji pri otrocih, starih 2 do 5 let, in za 25% večji pri otrocih, starih 6 do 10 let, kot pri otrocih, starih 11 do 16 let, pri katerih se pričakuje podoben očistek kot pri odraslih. Ta ugotovitev je bila upoštevana pri določanju priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Standardne študije reproduktivne in razvojne toksičnosti so opravili s parenteralnim dajanjem fentanila. V študiji na podganah fentanil ni vplival na plodnost samcev. Nekatere študije na podganjih samicah so pokazale zmanjšano plodnost in povečano umrljivost zarodkov.

Učinki na zarodek so nastopili zaradi toksičnosti za mater, torej ni šlo za neposredne učinke na razvijajoči se zarodek. V študijah na dveh živalskih vrstah (podgane in kunci) ni bilo nobenih znakov teratogenih učinkov. V študiji pre- in postnatalnega razvoja je bila stopnja preživetja mladičev pomembno zmanjšana pri odmerkih, ki so nekoliko zmanjšali telesno maso samice. Ta učinek bi lahko bil posledica spremenjene nege mladičev s strani samice ali neposrednega učinka fentanila na mladiče. Vpliva na somatski razvoj in vedenje potomcev niso opazili.

Rezultati testiranja mutagenosti na bakterijah in glodavcih so bili negativni. Fentanil je povzročil mutagene učinke na sesalskih celicah in vitro, podobno kot drugi opioidni analgetiki. Tveganje mutagenih učinkov se zdi pri uporabi terapevtskih odmerkov malo verjetno, saj so se učinki pojavili samo pri velikih koncentracijah.

V študiji kancerogenosti (dnevne podkožne injekcije fentanilijevega klorida v obdobju dveh let pri podganah Sprague Dawley) ni bilo ugotovitev, ki bi kazale na onkogeni potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Adhezivna plast

poliakrilatna lepljiva plast

Krovna plast

polipropilenska folija
modro črnino

Zaščitna plast

folija iz polietilentereftalata (silikonizirana)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak transdermalni obliž je pakiran v posamični vrečici. Sestavljena folija vsebuje od zunaj navznoter naslednje plasti: prekriti Kraft papir, folijo iz polietilena majhne gostote, aluminjsko folijo, Surlyn.

pakiranje s 3 transdermalnimi obliži
pakiranje s 4 transdermalnimi obliži
pakiranje s 5 transdermalnimi obliži
pakiranje z 8 transdermalnimi obliži
pakiranje z 10 transdermalnimi obliži
pakiranje s 16 transdermalnimi obliži
pakiranje z 20 transdermalnimi obliži

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

V transdermalnem obližu tudi po uporabi še ostane velika količina fentanila. Uporabljene obliže je treba najprej prepogniti, tako da se lepilna plast zlepi in šele nato varno zavreči izven dosega otrok. Vsako neporabljeno zdravilo je treba vrniti v lekarno (bolnico).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/09/01638/001-007 (za jakost 25 mikrogramov/uro)
H/09/01638/008-14 (za jakost 50 mikrogramov/uro)
H/09/01638/015-21 (za jakost 75 mikrogramov/uro)
H/09/01638/022-28 (za jakost 100 mikrogramov/uro)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

27. 5. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 3. 2017