

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080127/28/29/30
Разрешение №	70532-5 19-11-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Виктанил 25 микрограма/час трансдермален пластир
Victanyl 25 micrograms/h transdermal patch

Виктанил 50 микрограма/час трансдермален пластир
Victanyl 50 micrograms/h transdermal patch

Виктанил 75 микрограма/час трансдермален пластир
Victanyl 75 micrograms/h transdermal patch

Виктанил 100 микрограма/час трансдермален пластир
Victanyl 100 micrograms/h transdermal patch

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Виктанил 25 микрограма/час трансдермален пластир
Всеки пластир освобождава 25 микрограма фентанил на час. Всеки пластир с повърхност от 7,5 cm² съдържа 4,125 mg фентанил (fentanyl).

Виктанил 50 микрограма/час трансдермален пластир
Всеки пластир освобождава 50 микрограма фентанил на час. Всеки пластир с повърхност от 15 cm² съдържа 8,25 mg фентанил (fentanyl).

Виктанил 75 микрограма/час трансдермален пластир
Всеки пластир освобождава 75 микрограма фентанил на час. Всеки пластир с повърхност от 22,5 cm² съдържа 12,375 mg фентанил (fentanyl).

Виктанил 100 микрограма/час трансдермален пластир
Всеки пластир освобождава 100 микрограма фентанил на час. Всеки пластир с повърхност от 30 cm² съдържа 16,5 mg фентанил (fentanyl).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир

Всеки пластир: Прозрачен и безцветен със син постоянен надпис на поддържащото фолио: "фентанил 25 µg/час", "фентанил 50 µg/час", "фентанил 75 µg/час", "фентанил 100 µg/час".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

Виктанил се използва за овладяване на силна хронична болка, при която е необходимо непрекъснато продължително приложение на опиоидни аналгетици.

Деца:

За продължително лечение на силна хронична болка при деца на възраст от 2 години, при които се провежда опиоидна терапия.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на Виктанил трябва да се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента и трябва да се преоценява на определени интервали след прилагане. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Пластирите са предназначени да доставят приблизително 25, 50, 75 и 100 mcg/час фентанил в централното кръвообращение, което представлява съответно около 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 mg на ден.

Определяне на началната доза

Подходящата начална доза на Виктанил трябва да се основава на използваната от пациента понастоящем опиоидна доза. Препоръчва се Виктанил да се използва при пациенти, които имат опиоидна поносимост. Други фактори, които трябва да се отчитат са общото състояние в момента и медицинския статус на пациента, включително ръст, тегло, възраст и степен на увреждане, както и степен на опиоидна поносимост.

Възрастни

Пациенти с толерантност към опиоиди

Вижте дадената по-долу таблица за преобразуване на еквивалентната аналгетична доза при преминаване на пациенти с толерантност към опиоиди от перорални или парентерални опиоиди към Виктанил. Дозата може в последствие да се титрира към покачване или намаляване, ако е необходимо, на стъпки от 12 или 25 микрограма/час до достигане на най-ниската подходяща доза на Виктанил в зависимост от отговора и нуждата от допълнителна аналгезия

Пациенти, неупотребявали опиоиди

Обикновено трансдермалният път не е препоръчителен при пациенти, неупотребявали опиоидни аналгетици. Трябва да се разгледат други алтернативни пътища на приложение (перорален, парентерален). За да се избегне предозиране е препоръчително пациентите, неупотребявали опиоидни аналгетици да приемат ниски дози опиоиди с незабавно освобождаване (напр. морфин, хидроморфон, оксикодон, трамадол и кодеин), които да бъдат титрирани до достигане на еквивалентната аналгетична доза като тази на Виктанил с освобождаване на доза от 12 микрограма/час или 25 микрограма/час. След което пациентите могат да бъдат включени на лечение с Виктанил.

При наличие на обстоятелства, при които започването на лечение с опиоиди за перорално приложение не е възможно и Виктанил се счита за подходящо средство за лечение на пациенти, неупотребявали опиоидни аналгетици, трябва да се прилага единствено най-ниската начална доза (т.е. 12 микрограма/час). При подобни обстоятелства пациентът трябва да се следи внимателно. Съществува опасност от сериозна или животозастрашаваща хиповентиляция дори и при използване на най-ниската доза Виктанил като начална терапия при пациенти, неупотребявали опиоидни аналгетици (вж. точки 4.4 и 4.9).

Преобразуване на еквивалентната аналгетична доза

При пациентите, които в момента използват или приемат опиоидни аналгетици началната доза на Виктанил трябва да се базира на дневната доза на предишния опиоид. За да изчислите правилната начална доза за Виктанил, следвайте стъпките, посочени по-долу.

1. Изчислете 24-часовата доза (mg/ден) на използвания в момента опиоид.
2. Преобразувайте това количество в еквивалентната 24-часова доза морфин за перорално приложение с помощта на коефициентите в таблица 1 за подходящия път на приложение.
3. За да получите дозировката на Виктанил, съответстваща на изчислената 24-часова еквивалентна дозировка на морфин, използвайте таблица 2 или 3 за преобразуване на дозировката, както следва:
 - а. Таблица 2 се отнася за възрастни пациенти, при които се налага промяна на опиоидното лекарство или които са в по-нестабилно клинично състояние.



(коэффициент на преобразуване на морфин за перорално приложение в трансдермален фентанил, приблизително равен на 150:1).

- б. Таблица 3 се отнася за възрастни пациенти, които са на постоянна схема с опиоиди, която се понася добре (коэффициент на преобразуване на морфин за орален прием в трансдермален фентанил, приблизително равен на 100:1).

Таблица 1: Таблица за преобразуване – множители за преобразуване на дневната доза на използвани досега опиоиди в еквивалентни 24-часови дози морфин за перорално приложение (mg/ден предишен опиоид x коэффициент = еквивалентна 24-часова доза морфин за перорално приложение)

Предишен опиоид	Път на приложение	Коефициент
морфин	перорално	1 ^a
	парентерално	3
бупренорфин	сублингвално	75
	парентерално	100
кодеин	перорално	0.15
	парентерално	0.23 ^b
диаморфин	перорално	0.5
	парентерално	6 ^b
фентанил	перорално	-
	парентерално	300
хидроморфон	перорално	4
	парентерално	20 ^b
кетобемидон	перорално	1
	парентерално	3
леворфанол	перорално	7.5
	парентерално	15 ^b
метадон	перорално	1.5
	парентерално	3 ^b
оксикодон	перорално	1.5
	парентерално	3
оксиморфон	ректално	3
	парентерално	30 ^b
петидин	перорално	-
	парентерално	0.4 ^b
тапентадол	перорално	0.4
	парентерално	-
трамадол	перорално	0.25
	парентерално	0.3

^a Съотношението перорална/i.m. доза за морфин е определено на базата на клиничния опит с пациенти с хронична болка.

^b Данните се основават на проучвания с единични дози, при които посочената за всяко доза активно вещество, приложена i.m., е сравнена с морфин, за да се установи относителната ефикасност. Пероралните дози са тези, които се препоръчват при преминаване от парентерален към перорален път на приложение на лекарствения продукт.

Референция: Адаптирано от 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 и 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.



Таблица 2: Препоръчителна начална доза Виктанил, определена въз основа на дневната перорална доза морфин (за пациенти, при които се налага промяна на опиоидното лекарство или които са в по-нестабилно клинично състояние: коефициентът на преобразуване на морфин за перорално приложение в трансдермален фентанил е приблизително равен на 150:1)

Перорална 24-часова доза морфин, (mg/ден)	Доза трансдермален фентанил (микрограма/час)
< 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
945-1 034	275
1 035-1 124	300

¹ При клиничните изпитвания тези граници на пероралните дневни дози морфин са използвани като база за преминаване към трансдермален фентанил.

Таблица 3. Препоръчителна първоначална доза трансдермален фентанил, изчислена на база перорална дневна доза морфин (за стабилни пациенти, които добре понасят опиоидното лечение: коефициентът на преобразуване на морфин за перорален прием в трансдермален фентанил е приблизително равен на 100:1)

Перорална 24-часова доза морфин (mg/ден)	Доза на трансдермален фентанил (микрограма /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

Първоначална оценка на максималния аналгетичен ефект на Виктанил не може да бъде направена преди да са изминали 24 часа от поставянето на пластира. Това отлагане се дължи на постепенното повишаване на серумните концентрации на фентанил през първите 24 часа след първоначалното поставяне на пластир.

Ето защо предхождащата аналгетична терапия трябва да се преустанови постепенно след началното прилагане на първия пластир до достигане на обезболяваща ефикасност с Виктанил.

Титриране на дозата и поддържаща терапия

Пластирът Виктанил трябва да се подменя на всеки 72 часа.



Дозата трябва да се титрира индивидуално на базата на средната дневна употреба на допълнителни аналгетици до постигане на баланс между аналгетична ефикасност и поносимост. Титрирането на дозировката обикновено трябва да се извършва с увеличаване от 12 микрограма/час или 25 микрограма/час, въпреки че трябва да се отчита и нуждата от допълнителна аналгезия (45/90 mg/ден морфин перорално $\approx$ трансдермален фентанил 12/25 микрограма/час), както и нивото на болката, която изпитва пациентът. След повишаване на дозата може да са необходими до 6 дни, докато се постигне баланс при новата доза. Ето защо след повишаване на дозата пациентите трябва да използват пластири с по-високата доза в рамките на две 72-часови приложения преди да се извърши следващото повишаване.

За дози по-високи от 100 микрограма/час може да бъде използван повече от един пластир Виктанил. Пациентите могат да се нуждаят от периодични допълнителни дози краткодействащ аналгетик при „междинни пристъпи“ на болка. При някои пациенти може да са необходими допълнителни или алтернативни методи на опиоидна терапия, когато дозите на Виктанил надвишават 300 микрограма/час.

При липса на адекватен контрол на болката трябва да се има предвид възможността за хипералгезия, поносимост и прогресия на подлежащото заболяване (вж. точка 4.4).

Ако аналгезията е недостатъчна само при първото приложение, пластирът Виктанил може да бъде сменен след 48 часа с друг пластир със същата доза или дозата може да бъде повишена след 72 часа.

Ако се налага пластирът да бъде сменен (напр. ако падне) преди да са изминали 72 часа, трябва да се постави пластир със същата доза, но на друго място. Това може да доведе до повишена серумна концентрация (вж. точка 5.2), ето защо пациентът трябва да се наблюдава внимателно.

Продължителност и цели на лечението

Преди започване на лечение с Виктанил с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечението, включително продължителност и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се обмисли възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Прекратяване на прилагането на Виктанил

Ако се налага прекратяване на лечението с Виктанил, заместването с други опиоиди трябва да се извършва постепенно, като се започва с ниски дози, които бавно се повишават. Това се налага, тъй като концентрациите на фентанил се понижават постепенно след отстраняване на трансдермалния фентанил. Може да са необходими 20 часа или повече, за да се понижи серумната концентрация на фентанил с 50%. По принцип, прекратяването на опиоидната аналгезия трябва да се извършва постепенно, за да се избегнат симптомите на абстиненция (вж. точки 4.4 и 4.8). Има съобщения, че бързото спиране на опиоидните аналгетици при пациенти, които са физически зависими от опиоиди води до сериозни симптоми на отнемане и неконтролируема болка. Намаляването трябва да се основава на индивидуалната доза, продължителността на лечението и повлияването на пациента по отношение на болката и симптомите на отнемане. Пациентите на продължително лечение може да се нуждаят от по-постепенно намаляване. За пациенти, които са били лекувани за кратък период от време, може да се обмисли по-бърза схема за намаляване.

При някои пациенти след промяна на аналгетика или дозата могат да възникнат симптоми на опиоидна абстиненция.

Таблицы 1, 2 и 3 трябва да се използват единствено за преминаване от други опиоиди към трансдермален фентанил, а не от трансдермален фентанил към други терапии, за да се избегне завишаване на дозата на новия аналгетик, което може да предизвика предозиране.



Специални популации

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст трябва да се наблюдават внимателно, като дозата се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти в старческа възраст, неупотребявали опиоидни аналгетици, лечението трябва да се провежда единствено, ако ползите надвишават рисковете. В тези случаи за първоначално лечение трябва да се прилага единствено доза от 12 микрограма/час трансдермален фентанил.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане трябва да се наблюдават внимателно, като дозата се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, които не са употребявали опиоидни аналгетици, лечението трябва да се провежда единствено, ако ползите надвишават рисковете. В тези случаи за първоначално лечение трябва да се прилага единствено доза от 12 микрограма/час трансдермален фентанил.

Педиатрична популация

Деца на 16 и повече години:

Дозата е както при възрастни.

Деца между 2 и 16 години:

Виктанил трябва да се прилага само на онези педиатрични пациенти (на възраст между 2 и 16 години), които имат добра поносимост към опиоиди, които вече са приемали дневна доза, еквивалентна на не по-малко от 30 mg морфин перорално. За преизчисляване на дозата при педиатрични пациенти за превключване от перорално или парентерално лечение с опиоиди към Виктанил направете справка за преобразуване с еквивалентната аналгетична доза (Таблица 1) и препоръчителната доза Виктанил, изчислена съгласно пероралната дневна доза морфин (Таблица 4).

Таблица 4. Препоръчителна доза на трансдермален фентанил за педиатрични пациенти², изчислена съгласно пероралната дневна доза на морфин²

Перорална доза морфин за 24 часа, (mg/ден)	Доза на трансдермален фентанил (микрограма/час)
30 - 44	12
45 - 134	25

¹ Преминаването към дози, по-високи от 25 микрограма/час трансдермален фентанил при педиатрични пациенти е същото, както това при възрастни пациенти (вж. таблица 2).

² При клиничните изпитвания тези граници на пероралните дневни дози морфин са използвани като база за преминаване към трансдермални пластири фентанил.

При две проучвания с деца необходимата доза фентанил трансдермални пластири е изчислена консервативно: дневна доза от 30 mg до 44 mg морфин перорално или неговата еквивалентна опиоидна доза се заместват с един трансдермален пластир фентанил от 12 микрограма/час. Тази схема се прилага при деца само при преминаване от перорален морфин (или неговите еквиваленти) към пластири фентанил. Схемата не трябва да се използва за конвертиране на трансдермален фентанил към други опиоиди, тъй като е възможно да се наблюдава предозиране.

След прилагане на първата доза аналгетичният ефект през първите 24 часа може да не бъде оптимален. Ето защо по време на първите 12 часа след преминаване към Виктанил на пациентите е необходимо да се прилагат предишните установени дози аналгетици. В следващите 12 часа тези аналгетици трябва да се приемат при клинична необходимост.



Препоръчва се мониториране на пациентите поне 48 часа след инициране на терапията с Виктанил или до титриране на дозата за поява на нежелани лекарствени реакции, които могат да включват хиповентиляция (вж. точка 4.4).

Виктанил не трябва да се употребява при деца на възраст под 2 години, тъй като безопасността и ефикасността не са установени.

Титриране на дозата и поддържаща терапия при деца

Пластирът Виктанил трябва да се сменя на всеки 72 часа. Дозата трябва да се титрира индивидуално до постигане на баланс между аналгетична ефикасност и поносимост. Дозата не трябва да се увеличава през интервали по-кратки от 72 часа. Ако аналгетичният ефект на Виктанил е недостатъчен, е необходимо да се приложат допълнително морфин или други кратко действащи опиоиди. В зависимост от допълнителните нужди от аналгетик и състоянието на болката при детето е възможно да се наложи повишаване на дозата. Адаптирането на дозата се извършва постепенно с 12 микрограма/час.

Начин на приложение

Виктанил е предназначен за трансдермално приложение.

Виктанил се прилага върху плоската нераздразнена и необлъчена кожна повърхност на торса или горната част на ръката.

При малки деца като локация се предпочита кожата на горната част на гърба, за да се минимизира възможността за отстраняването му.

Окосмяването от мястото за прилагане се отстранява (предпочитат се неокосмени участъци), като се използва ножица, а не самобръсначка. Ако е необходимо преди прилагането на пластира мястото на приложение се почиства с помощта на чиста вода. Не трябва да се използват сапуни, масла, лосиони или други вещества, които могат да раздразнят кожата или да променят нейните характеристики. Кожата трябва да бъде напълно суха преди да се постави пластирът. Преди прилагане пластирите трябва да се огледат. Пластири, които са нарязани, разделени или увредени не трябва да се прилагат.

Виктанил трябва да се използва непосредствено след изваждане от запечатаната опаковка. Пластирът трябва да се извади от защитното саше, в което се съхранява, като първо се прегъне по направените прорези (които се намират близо до стрелката върху етикета на сашето) и след това внимателно се скъса обвивката на сашето. Ако се използва ножица за да се отвори сашето срязването трябва да се извърши близо до запечатания ръб, за да не се увреди пластирът отвътре. Разрязва се защитното фолио на пластира. Прегънете пластира по средата и отстранете двете половини от фолиото поотделно. Трябва да се избягва допир с адхезивната част на пластира. Пластирът се поставя върху кожата и се притиска леко с длан в продължение на около 30 секунди. Трябва да е сигурно, че ръбовете на пластира са добре залепени. Ръцете се измиват с чиста вода.

Виктанил може да се носи непрекъснато в продължение на 72 часа. След отстраняване на предходния трансдермален пластир, новият пластир трябва да се постави на друго място върху кожата. Трябва да изминат няколко дни преди да се постави нов пластир върху същата кожна повърхност.

Тъй като пластирът е защитен от външен водонепроницаем покриващ филм, той може също да се носи по време на къпане.

Понякога може да се наложи пластирът да се прилепи допълнително.

Ако след отстраняването на пластира останат следи от него, те трябва да се изчистят с обилно количество вода и сапун. За почистването не трябва да се използва алкохол или други разтворители, тъй като те могат да преминат през кожата, поради ефекта на пластира.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра или следоперативна болка, тъй като не е възможно да се извърши титриране на дозата при краткосрочна употреба и това би могло да доведе до поява на тежка или животозастрашаваща хиповентиляция.

Тежка респираторна депресия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, които са получили сериозни нежелани реакции, трябва да бъдат наблюдавани най-малко 24 часа след отстраняване на Виктанил или повече, в зависимост от клиничните симптоми, тъй като плазмените концентрации на фентанил се понижават постепенно и 20-27 часа по-късно са намалени с около 50%.

Пациентите и техните болногледачи трябва да бъдат инструктирани, че Виктанил съдържа активно вещество в количество, което може да причини фатални последици, особено при деца. Следователно всички пластири както преди, така и след използването им трябва да се съхраняват на места, недостъпни за деца.

Поради рисковете, включително от фатален изход, свързани със случайно използване или поглъщане, неправилна употреба и злоупотреба, пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат посъветвани да съхраняват Виктанил на безопасно и сигурно място, недостъпно за други.

Пациенти, неупотребявали опиоиди и състояния без толерантност към опиоиди

При пациенти, които не са употребявали опиоидни аналгетици употребата на трансдермален фентанил като начална опиоидна терапия е свързана с много редки случаи на тежка респираторна депресия и/или смърт, особено при пациенти, чиято болка не е с карциномна етиология. При пациенти, които не са употребявали опиоидни аналгетици съществува потенциална възможност за поява на сериозна или животозастрашаваща хиповентиляция, дори при прилагане на най-ниските дози трансдермален фентанил като начална терапия, особено при пациенти в старческа възраст или такива с чернодробно или бъбречно увреждане. Тенденцията за развитие на толерантност варира силно между различните пациенти. Препоръчва се Виктанил да се прилага при пациенти, които имат поносимост към опиоиди (вж. точка 4.2).

Респираторна депресия

Някои пациенти могат да получат значителна респираторна депресия след приложение на Виктанил; пациентите трябва да бъдат наблюдавани за проява на тези признаци. Респираторната депресия може да персистира и след отстраняването на пластира Виктанил. Честотата на инциденти с потискане на дишането нараства успоредно с увеличаването на дозата на фентанил (вж. точка 4.9).

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия по време на сън. Употребата на опиоиди повишава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациенти с прояви на ЦСА да се обмисли понижаване на общата доза опиоиди.

Риск при съпътстваща употреба на вещества, потискащи ЦНС, включително седативи, като бензодиазепини или подобни лекарства, алкохол и наркотични вещества, потискащи ЦНС
Едновременната употреба на фентанил и седативи, като бензодиазепини или подобни лекарства, алкохол или наркотични вещества, потискащи ЦНС може да доведе до сериозна респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното предписване със седативи трябва да бъде запазено за пациенти, при които не са възможни алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение за предписване на фентанил едновременно със



седативи, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. Във връзка с това, се препоръчва настоятелно да се информират пациентите и грижещите се за тях (когато е приложимо), за да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Хронични белодробни заболявания

При пациенти с хронични обструктивни или други белодробни заболявания Виктанил може да предизвика по-тежки нежелани лекарствени реакции. При такива пациенти е възможно опиоидите да потиснат дихателната функция и да увеличат съпротивлението на дихателните пътища.

Дългосрочни лечебни ефекти и поносимост

При всички пациенти може да се развие поносимост към аналгетичните ефекти, хипералгезия, физическа зависимост и психологическа зависимост при многократно приложение на опиоиди, докато непълна поносимост се развива за някои нежелани реакции като запек, предизвикан от опиоиди. По-специално при пациенти с хронична неракова болка, се съобщава, че те може да не получат значимо подобрене на интензитета на болката от продължително лечение с опиоиди в дългосрочен план. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението (вж. точка 4.2). Когато се прецени, че няма полза от продължаване на лечението, трябва да се извърши титриране с постепенно понижаване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.

Не спирайте рязко Виктанил при пациент, който е физически зависим от опиоиди. При внезапно прекратяване на терапията или понижаване на дозата може да възникне синдром на отнемане на лекарството.

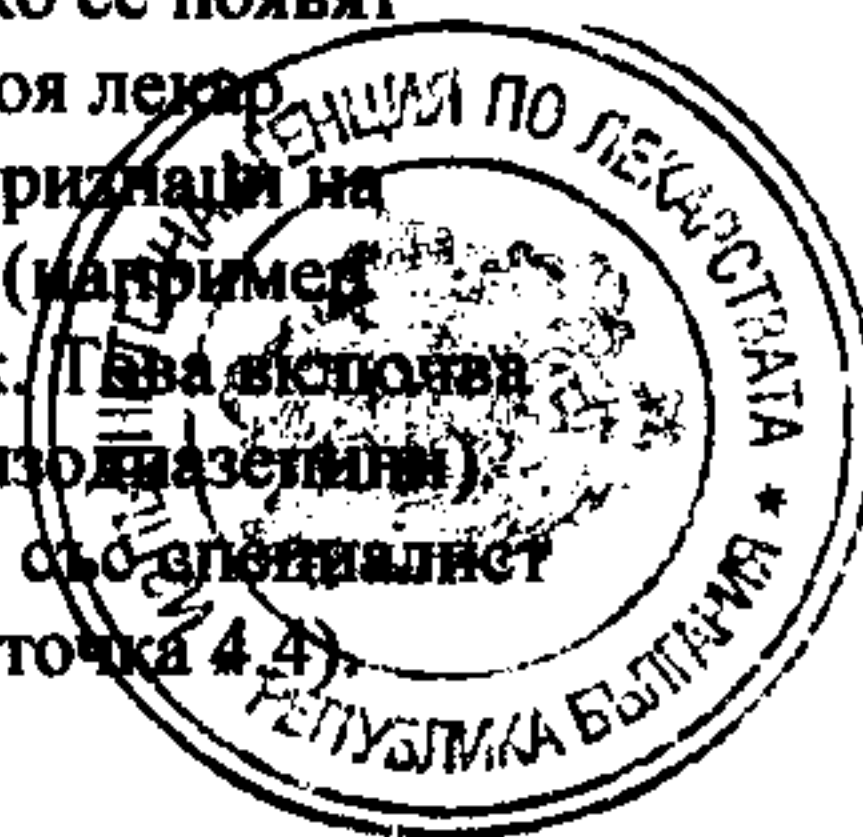
Има съобщения, че бързото понижаване на Виктанил при пациент с физически зависим от опиоиди, може да доведе до сериозни симптоми на отнемане и неконтролируема болка (вж. точки 4.2 и точка 4.8). Когато пациентът вече не се нуждае от терапия е препоръчително постепенно понижаване на дозата, за да сведат до минимум симптомите на отнемане.

Понижаването от висока доза може да отнеме седмици до месеци.

Синдромът на отнемане на опиоидни лекарства се характеризира с някои или всички от следните симптоми: безпокойство, сълзене, ринорея, прозяване, изпотяване, втрисане, мигалгия, мидриаза и сърцебиене. Могат да се развият и други симптоми, включително раздразнителност, възбуда, тревожност, хиперкинезия, тремор, слабост, безсъние, анорексия, коремни спазми, гадене, повръщане, диария, повишено кръвно налягане, повишена дихателна или сърдечна честота.

Разстройства, свързани с употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Многократната употреба на Виктанил може да доведе до поява на разстройства, свързани с употреба на опиоиди (OUD). По-висока доза и по-голяма продължителност на опиоидната терапия могат да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата или умишлената неправилна употреба на Виктанил могат да доведат до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за нарушения, свързани с употребата на вещества (включително разстройство, свързано с употребата на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и личностни разстройства). Преди започване на лечение с Виктанил и по време на лечението с пациента трябва се обсъдят целите на лечението и схема за преустановяване (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва да бъде информиран и за рисковете и признаците на OUD. Ако се появят такива признаци, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар. Пациентите, лекувани с опиоидни лекарства, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на OUD, като например поведение, свързано със засилено търсене на лекарството (например твърде ранно желание за повторна доза), особено при пациенти с повишен риск. Това включва преглед на съпътстващо лечение с опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). За пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости. Ако се налага лечението с опиоиди трябва да се прекрати (вж. точка 4.4).



Заболявания на Централната нервна система, включително повишено вътречерепно налягане
Виктанил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са особено чувствителни към интракраниалните ефекти на задържането на CO₂, като например тези с данни за повишено вътречерепно налягане, нарушено съзнание или кома. Виктанил трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с мозъчни тумори.

Сърдечни заболявания

Фентанил може да предизвика брадикардия. Поради това Виктанил трябва да се прилага с внимание на пациенти с брадиаритмия.

Хипотония

Опиоидите могат да предизвикат хипотония, особено при пациенти с остра хиповолемия. Преди започване на терапия с трансдермални пластири на фентанил симптоматичните хипотензия и/или хиповолемия трябва да бъдат коригирани.

Чернодробно увреждане

Тъй като фентанил се метаболизира до неактивни метаболити в черния дроб, чернодробното увреждане може да забави елиминирането му. Ако пациенти с чернодробно увреждане приемат Виктанил те трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност от страна на фентанил и ако е необходимо дозите на Виктанил се понижават (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Въпреки, че не се очаква увредената бъбречна функция да засегне елиминирането на фентанил в клинично значима степен, се препоръчва повишено внимание, тъй като при тази популация пациенти фармакокинетичните параметри на фентанил не са оценявани (вж. точка 5.2). Лечение може да се обмисли само ако ползата надвишава рисковете. Ако пациенти с бъбречно увреждане приемат Виктанил, те трябва да бъдат наблюдавани много внимателно за поява на признаци на токсичност от фентанил, и ако е необходимо, дозата трябва да се понижи. При пациенти с бъбречно увреждане, които не са употребявали опиоиди, се прилагат допълнителни ограничения (вж. точка 4.2).

Пациенти с треска/преки източници на външна топлина

Концентрациите на фентанил могат да се повишат, ако се повиши температурата на кожата (вж. точка 5.2.). Поради това пациенти с треска, трябва да бъдат наблюдавани за опиоидни нежелани лекарствени реакции и при необходимост дозата на Виктанил трябва да се понижи. Възможно е плазмените концентрации на фентанил да се повишат в зависимост от температурата, което да доведе до предозиране и смърт.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да избягват излагането на мястото на поставяне на Виктанил на преки източници на външна топлина (напр. загряващи възглавници, електрически одеяла, отоплени водни легла, лампи за нагриване или солариум, слънчеви бани, бутилки с топла вода, сауна, продължителни горещи бани, или спа-процедури в джакузи с топла вода).

Серотонинов синдром

Препоръчва се повишено внимание, когато фентанил се прилага едновременно с лекарства, които оказват влияние върху серотонинергичните невротрансмитерни системи.

Появата на серотонинов синдром, който е потенциално животозастрашаващо състояние, може да настъпи при едновременната употреба на серотонинергични лекарствени продукти, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрина (SNRIs) и с лекарства, които нарушават метаболизма на серотонина (включително инхибитори на моноаминооксидазата [MAO-инхибитори]). Това може да се наблюдава и в рамките на препоръчителната доза (вж. точка 4.5).



Серотониновият синдром може да включва промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на вегетативната нервна система (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни аномалии (напр. хиперрефлексия, некоординираност, ригидност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Ако се подозира серотонинов синдром, лечението с фентанил трябва да се преустанови.
Взаимодействия с други лекарствени продукти

Инхибитори на CYP3A4

Едновременното прилагане на Виктанил с инхибитори на цитохром P450 (CYP3A4) може да доведе до повишени плазмени концентрации на фентанил, което от своя страна да доведе до повишен или удължен терапевтичен ефект или повишена честота на нежелани лекарствени реакции и до поява на тежка респираторна депресия. Следователно едновременната употреба на Виктанил и инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва, освен ако ползите надвишават повишения риск от нежелани реакции. Обикновено пациентът трябва да изчака 2 дни след прекратяване на лечението с CYP3A4 инхибитор преди да приложи първия пластир Виктанил. Все пак продължителността на инхибиране варира и за някои CYP3A4 инхибитори с дълъг елиминационен полуживот, като например амиодарон или за зависими от времето инхибитори като еритромицин, иделализиб, никардипин и ритонавир, може да е необходимо този период да бъде по-дълъг. Следователно, преди да се постави първият пластир Виктанил трябва да се направи справка с продуктова информация за CYP3A4 инхибитора относно периода на елиминиране на активното вещество и продължителността на инхибиращото действие. Пациент, който се лекува с Виктанил трябва да изчака поне 1 седмица след отстраняване на последния пластир преди да започне лечение с CYP3A4 инхибитор. Ако не може да се избегне едновременна употреба на Виктанил с CYP3A4 инхибитор, е оправдано внимателно проследяване за признаци или симптоми на засилени или удължени терапевтични ефекти и нежелани реакции на фентанил (в частност респираторна депресия), като при необходимост дозата трябва да се понижи или лечението да се прекрати (вж. точка 4.5).

Случайна експозиция чрез прехвърляне на пластир

Неволното залепване на пластирите от едно лице на друго, което не трябва да употребява фентанил (особено дете), като например при споделяне на легло или при близък контакт може да доведе до предозиране с опиоидния аналгетик при лицето, което не носи пластир. Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако пластирът попадне случайно от едно лице върху друго, той трябва да се отстрани незабавно от кожата на лицето, което не употребява пластир (вж. точка 4.9).

Употреба при пациенти в старческа възраст

Данните от проучвания с интравенозно приложение на фентанил показват, че при пациенти в старческа възраст се наблюдава понижен клирънс, удължено време на полуелиминиране и по-висока чувствителност към активното вещество, в сравнение с млади пациенти. Ако пациенти в старческа възраст се лекуват с Виктанил те трябва да бъдат наблюдавани внимателно за токсични признаци на фентанил и при необходимост дозата да бъде редуцирана (вж. точка 5.2).

Стомашно-чревен тракт

Опиоидите повишават тонуса и намаляват пропульсивните контракции на гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт. Това води до удължаване на времето за преминаване през стомашно-чревния тракт, което може да бъде причина за констипационния ефект на фентанил. Пациентите трябва да бъдат съветвани да предприемат мерки за предотвратяване на запек, като трябва да се обсъди профилактична употреба на лаксативи. При пациенти с хроничен запек фентанил трябва да се прилага с изключително внимание. Лечението с Виктанил трябва да се прекрати, ако се появи или се подозира паралитичен илеус.

Пациенти с миастения гравис

Могат да се наблюдават неепилептични (мио)клонични реакции. Когато се лекуват пациенти с миастения гравис се изисква особено внимание.



Едновременна употреба на смесени опиоидни агонисти/антагонисти

Едновременната употреба с бупренорфин, налбуфин или пентазоцин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

ЯМР

Фентанил трансдермален пластир съдържа метал. Пластирът трябва да се отстрани преди провеждане на ядрено-магнитен резонанс, поради възможност да се нагрее силно и да причини изгаряне на кожата.

Педиатрична популация

Виктанил не трябва да се прилага на педиатрични пациенти, които не са провеждали лечение с опиоиди (вж. точка 4.2). Съществува вероятност за поява на тежка или животозастрашаваща хиповентиляция независимо от приложената доза Виктанил трансдермален пластир.

Не са провеждани проучвания с фентанил трансдермален пластир при деца на възраст под 2 години. Виктанил трансдермален пластир може да се прилага само на деца с опиоиден толеранс на 2 или повече години (вж. точка 4.2).

За да се предпазят децата от случайно използване или поглъщане, е необходимо повишено внимание при избиране на мястото на приложение на Виктанил (вж. точки 4.2 и 6.6) и да се наблюдава стриктно за плътното прилепване на пластира.

Хипералгезия, предизвикана от опиоиди

Индуцираната от опиоиди хипералгезия (Opioid induced hyperalgesia, OIH) е парадоксален отговор към опиоида, при който се наблюдава засилване на усещането за болка въпреки стабилната или повишена експозиция на опиоида. Различава се от толерантността, при която са необходими по-високи дози опиоиди за постигане на същия аналгетичен ефект или за лечение на рецидивираща болка. OIH може да се прояви като повишен праг на болката, по-генерализирана болка (т.е. по-малко фокална) или болка, предизвикана от обикновени (т.е. неболезнени) стимули (алодиния) без доказателства за прогресия на заболяването. При съмнение за OIH, дозата на опиоида трябва да се понижи, ако е възможно.

Ендокринни ефекти

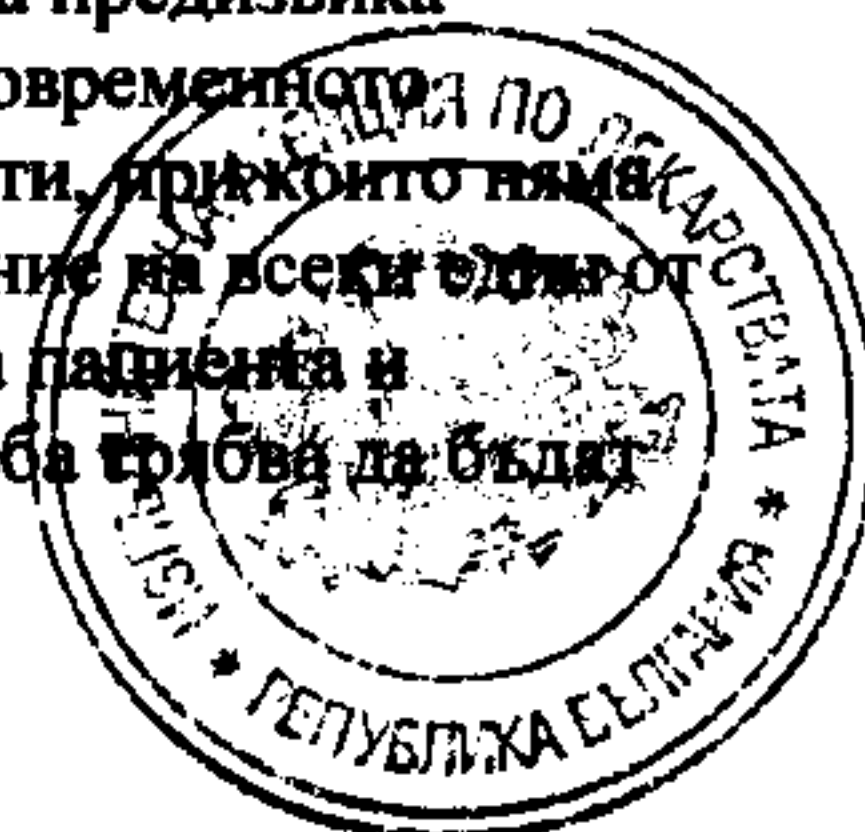
Опиоиди като фентанил могат да повлияят на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната или гонадната ос, особено след продължителна употреба. Някои промени, които могат да се наблюдават, включват повишаване на серумния пролактин и намаляване на плазмения кортизол и тестостерон. Клинични признаци и симптоми могат да се проявят от тези хормонални промени. Ако се подозира ендокринен ефект, като хиперпролактинемия или надбъбречна недостатъчност, се препоръчват подходящи лабораторни изследвания и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Виктанил.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Лекарствени продукти, въздействащи върху централната нервна система (ЦНС)/ЦНС депресанти, включително алкохол и наркотични вещества, потискащи ЦНС

Едновременната употреба на Виктанил с други депресанти на ЦНС (включително бензодиазепини и други седативи/хипнотици, опиоиди, общи анестетици, фенотиазини, транквилизанти, седативни антихистамини, алкохол и наркотични вещества, потискащи ЦНС), мускулни релаксанти и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да предизвика респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или смърт. Едновременното предписване на ЦНС депресанти и Виктанил трябва да се запази за пациенти, при които няма алтернативни възможности за лечение. Поради това съвместното приложение на всеки един от тези лекарствени продукти с Виктанил изисква специално проследяване на пациента и наблюдение. Дозировката и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).



Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори)

Не се препоръчва едновременното приложение на Виктанил с МАО-инхибитори. Наблюдавани са тежки и непредсказуеми взаимодействия с МАО-инхибитори, включително повишаване на опиоидните или серотонинергичните ефекти. МАО-инхибиторите повишават ефекта на наркотичните аналгетици, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност. Поради това, Виктанил не трябва да се използва 14 дни след прекратяване на лечението с МАО-инхибитори.

Серотонинергични лекарствени продукти

Едновременното приложение на фентанил със серотонинергични средства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRI), или инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), може да увеличи риска от серотонинов синдром - потенциално животозастрашаващо състояние. Използвайте едновременно с повишено внимание. Внимателно наблюдавайте пациента, особено в началото на лечението и при коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба на смесени опиоидни агонисти/антагонисти

Не се препоръчва едновременната употреба на фентанил с бупренорфин, налбуфин или пентазоцин. Те имат висок афинитет към опиоидните рецептори с относително ниска специфична активност и поради това частично антагонизират аналгетичния ефект на фентанил и могат да предизвикат абстинентни симптоми при пациенти с опиоидна зависимост (вж. също точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

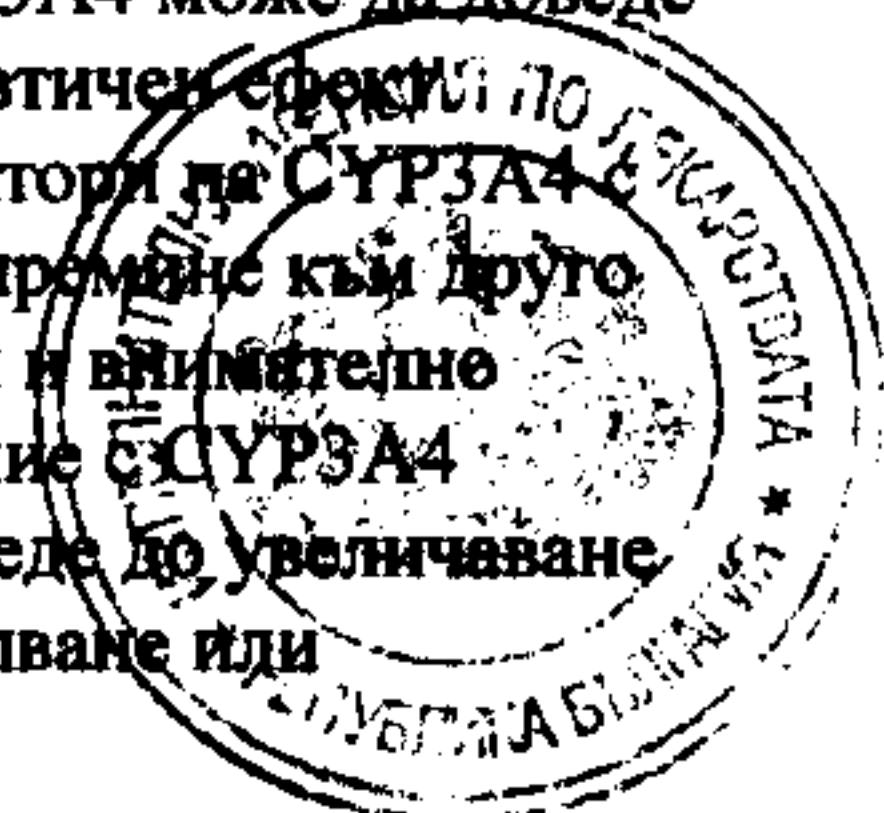
Инхибитори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Фентанил е активно вещество с висок клирънс, и с бърз и екстензивен метаболизъм осъществен предимно чрез CYP3A4.

Едновременната употреба на трансдермален фентанил с цитохром P450 3A4 (CYP3A4) инхибитори може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на фентанил, което би могло да засили или да удължи както терапевтичния ефект, така и нежеланите реакции и да предизвика сериозна респираторна депресия. Степента на взаимодействие със силните CYP3A4 инхибитори се очаква да бъде по-голяма отколкото със слаби или умерени CYP3A4 инхибитори. Съобщавани са случаи на сериозна респираторна депресия след едновременно приложение на CYP3A4 инхибитори с трансдермален фентанил, включително и случай с фатален край след едновременно приложение на умерен CYP3A4 инхибитор. Едновременната употреба на CYP3A4 инхибитори и трансдермален фентанил не се препоръчва, освен ако пациентът не е под внимателно наблюдение (вж. точка 4.4). Примери за активни вещества, които могат да повишат концентрацията на фентанил са: амиодарон, циметидин, кларитромицин, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ритонавир, верапамил и вориконазол (този списък не е изчерпателен). След едновременно прилагане на слаб, умерен или силен CYP3A4 инхибитор с краткосрочно интравенозно приложен фентанил, намалението на клирънса на фентанил обикновено е $\leq 25\%$, докато с ритонавир (силен CYP3A4 инхибитор), клирънсът на фентанил намалява средно с 67%. Степента на взаимодействието на CYP3A4 инхибиторите при дългосрочно трансдермално приложение на фентанил не е известна, но може да е по-значима от този при краткосрочно интравенозно приложение.

Индуктори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Едновременната употреба на трансдермален фентанил с индуктори на CYP3A4 може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на фентанил и намален терапевтичен ефект. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на индуктори на CYP3A4 с Виктанил. Може да се наложи дозата на Виктанил да се повиши или да се премине към друго аналгетизиращо активно вещество. Налага се понижаване на дозата фентанил и внимателно наблюдение, като може да се стигне и до спиране на едновременното лечение с CYP3A4 индуктор. Ефектите на индуктора намалява постепенно и това може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на фентанил, което би могло да причини засилване или



удължаване както на терапевтичния ефект, така и на нежеланите реакции, и да предизвика тежка респираторна депресия. Внимателното проследяване трябва да продължи докато се постигне трайни терапевтични лекарствени ефекти. Примери за активни вещества, които могат да намалят концентрацията на фентанил в плазмата са: карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и рифампицин (този списък не е изчерпателен).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на трансдермален фентанил при бременни жени. При проучвания върху животни има някои данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен, въпреки че е известно, че фентанил приложен като интравенозен анестетик преминава през плацентата при човешка бременност. Неонатален абстинентен синдром е съобщаван при новородени, чиито майки са приемали трансдермален фентанил продължително по време на бременността. Виктанил не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.

Употребата на Виктанил по време на раждане не се препоръчва, тъй като той не трябва да се използва за овладяване на остра или следоперативна болка (вж. точка 4.3). Освен това, тъй като фентанил преминава през плацентата, употребата на Виктанил по време на раждане може да причини потискане на дишането при новороденото (вж. точка 4.3).

Кърмене

Фентанил се екскретира с кърмата при хора и може да предизвика седация и потискане на дишането при кърмачето. Ето защо кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Виктанил и за най-малко 72 часа след отстраняване на пластира (вж. също точка 4.4).

Фертилитет

Няма клинични данни относно въздействието на фентанил върху фертилитета. Някои проучвания при плъхове отчитат намален фертилитет и засилване на ембрионалната смъртност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Виктанил може да увреди психичните и/или физически способности, необходими за изпълнението на потенциално опасни дейности като шофиране на автомобил или работа с машини.

4.8 Нежелани ефекти

Безопасността от прилагането на трансдермален фентанил, използван за лечение на хронична малигнена или немалигнена болка, е оценена при 1 565 възрастни и 289 педиатрични пациенти, участвали в 11 клинични проучвания (1 двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 7 открити, контролирани с активна контрола, 3 открити, неконтролирани). Тези пациенти са приели поне една доза трансдермален фентанил и са предоставили данни за безопасността. Въз основа на обобщените данни за безопасност от тези клинични проучвания най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (с честотата $\geq 10\%$) са: гадене (35,7%), повръщане (23,2%), констипация (23,1%), сомнолентност (15%), световъртеж (13,1%) и главоболие (11,8%).

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при приложението на трансдермален фентанил в тези клинични проучвания, включително описаните по-горе нежелани реакции, както и тези от постмаркетинговия опит са изброени по-долу в Таблица 5..



Показаните категории за честота отговарят на следната конвенция: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
При всяка категория за честота нежеланите реакции са представени по системно-органични класове в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции при възрастни и при педиатрични пациенти				
	Категория по честота				
	Много често	Често	Нечесто	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			Анафилактичен шок, Анафилактични реакции, Анафилктоидни реакции
Ендокринни нарушения					Андрогенен дефицит
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия			
Психични нарушения		Инсомния, Депресия, Раздразнителност, Състояние на обърканост, Халюцинации	Тревожност, Дезориентация, Еуфорични настроения,		Зависимост Делириум
Нарушения на нервната система	Сомнолентност Световъртеж, Главоболне,	Тремор, Парестезии	Хипоестезия, Гърчове (вкл. клонични и grand mal), Амнезия Потиснато ниво на съзнание Загуба на съзнание		
Нарушения на очите			Замъглено зрение	Миоза	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго			
Сърдечни нарушения		Палпитации, Тахикардия	Брадикардия, Цианоза		
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея	Респираторна депресия, Респираторен дистрес	Апнея, Хиповентилация	Брадипнея
Стомашно-чревни нарушения	Повдигане, Повръщане, Констипация	Диария, Сухота в устата, Болка в областта на корема, Болка в горната част на корема, Диспепсия	Илеус, Дисфагия	Субилеус	



Системо-органични класове	Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции при възрастни и при педиатрични пациенти				
	Категория по честота				
	Много често	Често	Нечесто	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза, Пруритус, Обрив, Еритема	Екзема, Алергичен дерматит, Нарушения на кожата, Дерматит, Контактен дерматит,		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми	Потрепвания на мускулите		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Ретенция на урина			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, Сексуална дисфункция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, Периферен оток, Астения, Физическо неразположение, Чувство за студ	Реакции на мястото на прилагане, Грипоподобни заболявания, Усещане за промяна на телесната температура, Хиперчувствителност на мястото на прилагане, Абстинентен синдром Пирексия*	Дерматити на мястото на прилагане, Екзема на мястото на прилагане	Лекарствен толеранс

* посочената честота (нечесто) се базира на анализи на случай в рамките на клинични проучвания с възрастни и педиатрични пациенти с неракова болка.

Педиатрична популация

Безопасността на трансдермалния фентанил е оценена при 289 педиатрични пациенти (<18 години), участвали в 3 клинични проучвания за овладяване на хронична или постоянна болка с малигнен и немалигнен произход. Тези участници са получили поне една доза трансдермален фентанил и са предоставили данни относно безопасността (вж. точка 5.1).

Профилът на безопасност при деца и юноши, лекувани с трансдермален фентанил, е сходен с този, наблюдаван при възрастни. Не е идентифициран риск за педиатричната популация извън очаквания при използване на опиоиди за облекчаване на болка, свързана със сериозни заболявания и не се установява риск, специфичен за педиатричната популация, при използване на трансдермален фентанил от деца на възраст над 2 години при спазване на указанията за приложение.

Въз основа на сборни данни за безопасност от тези 3 клинични проучвания сред педиатрични пациенти най-често съобщаваните (т.е. $\geq 10\%$ честота) нежелани реакции са: повръщане (33,9%), гадене (23,5%), главоболие (16,3%), запек (13,5%), диария (12,8%) и сърбеж (12,8%).



Толеранс

При многократно приложение може да се развие толеранс.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Виктанил може да доведе до лекарствена зависимост дори и в терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на опиоидната терапия (вж. точка 4.4).

Симптоми на опиоидна абстиненция

Симптоми на опиоидна абстиненция (като например гадене, повръщане, диария, безпокойство и треперене) могат да възникнат при някои пациенти след преминаване от предишен опиоиден аналгетик към Виктанил или ако терапията бъде прекратена внезапно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Синдром на неонатална абстиненция

Много рядко се съобщава за новородени, страдащи от синдром на неонатална абстиненция, когато майките са използвали продължително трансдермален фентанил по време на бременността (вж. точка 4.6).

Серотонинов синдром

Съобщава се за случаи на серотонинов синдром, когато фентанил е прилаган заедно със серотонергични лекарства със силно действие (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Проявите на предозиране с фентанил са удължаване на фармакологично му действие; най-сериозният ефект е респираторна депресия. При предозиране на фентанил е наблюдавана и токсична левкоенцефалопатия.

Лечение

За овладяване на респираторната депресия трябва да бъдат предприети незабавни мерки, включващи отстраняване на пластира Виктанил и физическо или словесно стимулиране на пациента. Тези действия могат да бъдат последвани от прилагането на специфичен опиоиден антагонист, като налоксон. Респираторната депресия вследствие на предозиране може да продължи по-дълго от действието на опиоидния антагонист. Интервалът между дозите на интравенозния антагонист трябва да бъде внимателно избран, поради възможност от повторна наркотизация след отстраняване на пластира. Може да се наложи повторно прилагане или продължителна инфузия на налоксон. Противоедействието на наркотичния ефект може да доведе до остра поява на болка и освобождаване на катехоламини.

Ако се наблюдава влошаване на клиничната картина дихателните пътища се поддържат или орофарингеално или чрез ендотрахеална тръба, прилагат се кислород и дишането е контролирано или асистирано в зависимост от ситуацията. Поддържат се адекватна телесна температура и адекватен прием на течности.

При тежка или продължителна хипотония, трябва да се обмисли евентуалното наличие на хиповолемия, състоянието се поддържа с подходяща парентерална флуидна терапия.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Опиоидни аналгетици; фенилпиперидинови производни, АТС код: N02AB03

Механизъм на действие

Фентанил е опиоиден аналгетик, който се свързва предимно с μ -рецепторите. Основните му терапевтични действия са обезболяване и седация.

Педиатрична популация

Безопасността на трансдермалния пластир с фентанил е оценена в 3 открити изпитвания при 289 педиатрични пациенти, страдащи от хронична болка на възраст от 2 до 17 години, включително. Осемдесет от децата са на възраст от 2 до 6 години включително. От всички 289 пациенти, участвали в тези 3 проучвания, 110 са започнали лечение с трансдермален фентанил с доза от 12 микрограма/час. От тези 110 участници, 23 (20,9%) преди това са приемали дневна доза еквивалентна на <30 mg морфин за перорално приложение, 66 (60,0%) са приемали дневна доза, еквивалентна на 30 до 44 mg морфин за перорално приложение, а 12 (10,9%) са приемали дневна доза, еквивалентна на поне 45 mg перорален морфин (няма данни за 9 [8,2%] субекта). Начални дози от 25 микрограма/час и по-високи са използвани от останалите 179 пациенти, като 174 (97,2%) от които са приемали и дневни дози опиоид, еквивалентни на поне 45 mg морфин за перорално приложение. Сред останалите 5 субекта с начална доза от поне 25 микрограма/час, чиито предишни дневни дози опиоид са били еквивалентни на <45 mg морфин за перорално приложение, 1 (0,6%) преди това е приемал дневна доза, еквивалентна на <30 mg морфин за перорално приложение, а 4 (2,2%) са приемали доза, еквивалентна на 30 до 44 mg морфин за перорално приложение на ден (вж. точка 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Трансдермалният фентанил осигурява непрекъснато системно доставяне на фентанил по време на 72-часовия период на прилагане. След прилагане на фентанил трансдермално, кожата под системата абсорбира фентанил и в горните слоеве на кожата се концентрира депо на фентанил, след което фентанил става достъпен за системното кръвообращение. Полимерната матрица и дифузията на фентанил в слоевете на кожата гарантират, че скоростта на освобождаване остава относително постоянна. Съществуващият концентрационен градиент между системата и по-ниската концентрация в кожата задейства освобождаването на лекарството. Средната бионаличност на фентанил след приложение на трансдермален пластир е 92%.

След първото приложение на фентанил трансдермален пластир, плазмените концентрации на фентанил нарастват постепенно, като достигат равновесна концентрация между 12 и 24 час, и остават относително постоянни за остатъка от 72-часовия период на приложение. При всички случаи след второто приложение за 72-часов период, се достига равновесна плазмена концентрация, която се поддържа през време на последващите приложения на пластир със същия размер. Поради кумулиране, стойностите на AUC и C_{max} в рамките на дозовия интервал при равновесна концентрация са около 40% по-високи, отколкото след единично приложение. Пациентите достигат и поддържат стационарна серумна концентрация, която се определя от индивидуалните разлики в пропускливостта на кожата и от телесния клирънс на фентанил. Наблюдава се силна вариабилност на плазмената концентрация между различните индивиди.

Фармакокинетичен модел посочва, че е възможно серумната концентрация на фентанил да се увеличи с 14% (интервал 0-26%), ако бъде поставен нов пластир след 24 часа, вместо след препоръчителните 72 часа.

Увеличението на температурата на кожата може да засили абсорбцията на трансдермално приложения фентанил (вж. точка 4.4). Повишението на температурата на кожата през прилагането на електрическа възглавничка на ниска настройка над системата на



трансдермалния фентанил през първите 10 часа на единично прилагане, увеличава средната стойност на AUC на фентанил 2,2 пъти, както и средната концентрация в края на нагряването с 61%.

Разпределение

Фентанил се разпределя бързо до различни тъкани и органи, както е указано от големия обем на разпределение (3 до 10 l/kg след интравенозно прилагане на пациенти). Фентанил кумулира в скелетните мускули и мазнините и се освобождава бавно в кръвта.

В проучване, проведено сред пациенти с ракови заболявания, лекувани с трансдермален фентанил, свързването с плазмените протеини е средно 95% (диапазон 77-100%). Фентанил преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера. Той също преминава през плацентата и се екскретира в кърмата.

Биотрансформация

Фентанил е активно вещество с висок клирънс и бързо и екстензивно се метаболизира предимно от CYP3A4 в черния дроб. Главният метаболит, норфетанил, и другите метаболити са неактивни. Кожата изглежда не метаболизира фентанил, доставен трансдермално. Това беше установено при анализ на човешки кератиноцитни клетки и в клинични проучвания, в които 92% от дозата, доставена от системата, бяха отчетени като непроменен фентанил, който се появява в централното кръвообращение.

Елиминиране

След приложение на пластира в продължение на 72-часа, средният полуживот на фентанила е в диапазон от 20 до 27 часа. В резултат на продължителна абсорбция на фентанил от кожното депо след отстраняване на пластира, полуживотът на фентанила след трансдермално прилагане е около 2 до 3 пъти по-дълъг, отколкото след интравенозното приложение.

След интравенозно приложение средните стойности на общия клирънс на фентанила във всички проучвания са като цяло в диапазона между 34 и 66 l/ч.

В рамките на 72 часа след интравенозно приложение на фентанил приблизително 75% от дозата се екскретира в урината и приблизително 9% от дозата във фецеса. Екскрецията е предимно под формата на метаболити, като по-малко от 10% от дозата, се екскретират като непроменено активно вещество.

Линейност/нелинейност

Постигнатите концентрации на фентанил в серума са пропорционални на размера на трансдермалния пластир на фентанил. Фармакокинетиката на трансдермалния фентанил не се променя с многократно прилагане.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Съществува висока интериндивидуална вариабилност във фармакокинетиката на фентанил във връзката между концентрациите на фентанил, терапевтичните ефекти и нежеланите реакции и поносимостта към опиоиди. Минималната ефективна концентрация на фентанил зависи от интензитета на болката и от предишната употреба на опиоидна терапия. Както минималната ефективна концентрация, така и токсичната концентрация, се увеличават с толеранса. Поради това не може да се установи диапазон на оптимална терапевтична концентрация на фентанил. Адаптирането на индивидуалната доза фентанил трябва да се основава на повлияването на пациента и нивото на поносимост. Трябва да се вземе под внимание lag time от 12 до 24 часа след приложение на първия пластир и след повишаване на дозата.



Специални популации

Старческа възраст

Данни от проучвания с интравенозно приложение на фентанил сочат, че при пациентите в старческа възраст може да има намален клирънс, удължен полуживот и те може да са по-чувствителни към лекарството, отколкото по-младите пациенти. В проучване, проведено с трансдермален фентанил при здрави участници в старческа възраст фармакокинетиката на фентанил, не се различава значително от фармакокинетиката при здрави млади доброволци, въпреки че максималните плазмени концентрации са показали тенденция към по-ниски стойности и средните стойности на полуживот са удължени до приблизително 34 часа. Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност на фентанил и ако е необходимо дозата трябва да се понижи (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Очаква се влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на фентанил да е ограничено, тъй като екскреция на непроменен фентанил чрез урината е по-малко от 10% и не са известни активни метаболити, които да се елиминират чрез бъбреците. Въпреки това, тъй като влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на фентанил не е оценено; се препоръчва повишено внимание (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност на фентанил и ако е необходимо дозата на трансдермалния фентанил трябва да се понижи (вж. точка 4.4). Данните на лица с цироза и симуирани данни на лица с различни степени на увреждане на функцията на черния дроб, лекувани с трансдермален фентанил, сочат, че в сравнение с лица с нормална функция на черния дроб концентрациите на фентанил могат да се увеличат и клирънсът на фентанил може да се намали. Симулациите показват, че AUC в стационарно състояние на пациенти с чернодробно заболяване със степен В по класификацията на Child-Pugh (Child-Pugh скор = 8) ще бъде приблизително 1,36 пъти по-голяма в сравнение с тази на пациенти с нормална чернодробна функция (Степен А; Child-Pugh скор = 5,5). Що се отнася до пациенти със степен С чернодробно заболяване (Child-Pugh скор = 12,5), резултатите показват, че концентрациите на фентанил кумулират с всяко приложение, което води до приблизително 3,72 пъти по-голяма AUC в стационално състояние при тези пациенти.

Педиатрична популация

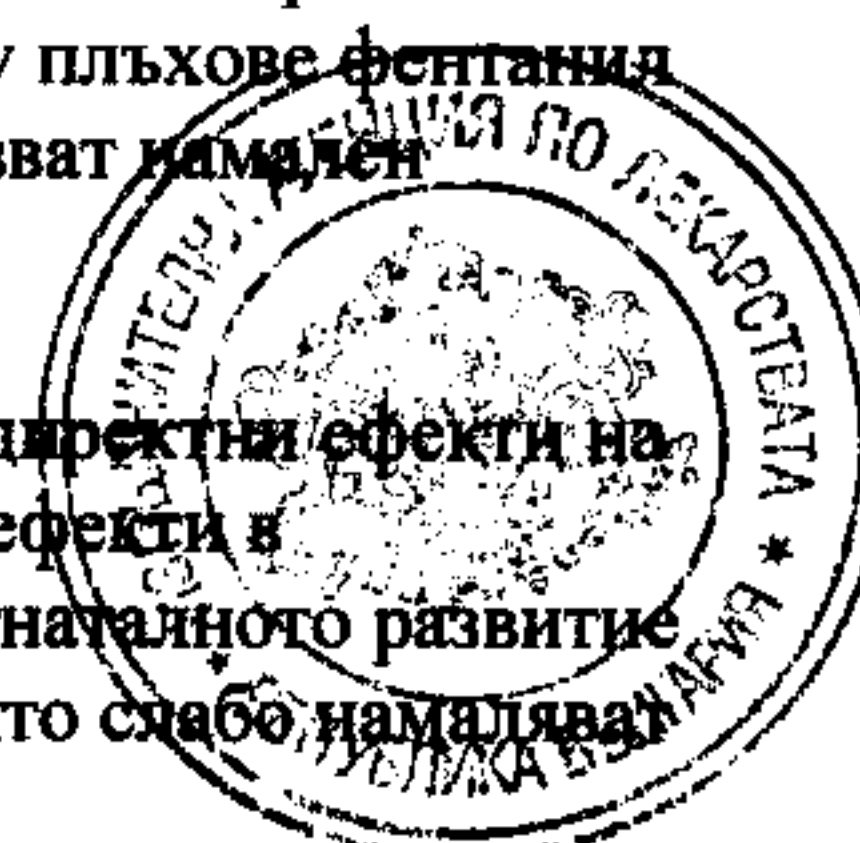
Концентрациите на фентанил са измерени при повече от 250 деца на възраст между 2 и 17 години, на които са приложени пластири с фентанил в дозов диапазон между 12,5 и 300 µg/ч. Адаптиран спрямо телесното тегло клирънсът (l/h/kg) изглежда е с около 80% по-висок при деца между 2 и 5 години и 25% по-висок при деца между 6 и 10 години в сравнение с деца между 11 и 16 години, за които се очаква да имат клирънс, подобен на клирънса при възрастните пациенти. Тези резултати са взети под внимание при определяне на препоръките за дозировка при педиатрични пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват специални рискове за хората на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Проведени са стандартни проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието като е използван парентерално приложен фентанил. В едно проучване върху плъхове фентанил не повлиява мъжкия фертилитет. Някои проучвания с женски плъхове показват намален фертилитет и увеличена смъртност на ембриони.

Ефектите върху ембриона се дължат на майчината токсичност, а не поради директни ефекти на веществото върху развиващия се ембрион. Няма индикации за тератогенни ефекти в проучвания при два вида (плъхове и зайци). В проучване върху пред- и постнаталното развитие процентът на оцеляване на потомството е значително намален при дози, които слабо намаляват



теглото на майката. Този ефект може да се дължи на променените майчини грижи или на директен ефект на фентанил върху новородените. Не са наблюдавани ефекти върху соматичното развитие и поведението на потомството.

Тестовите за мутагенност върху бактериите и върху гризачи показва негативни резултати. Фентанил предизвиква мутагенни ефекти в клетки на бозайници *in vitro*, сравними с тези на други опиоидни аналгетици. Риск за мутагенност при употреба в терапевтични дози изглежда е малко вероятен, тъй като ефектите се наблюдават само при високи концентрации.

Проучване за канцерогенност (ежедневно подкожно инжектиране на фентанил хидрохлорид в продължение на две години при плъхове от порода Sprague Dawley) не дава находки, указващи онкогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Залепващ слой

Полиакрилат адхезивен слой

Покриващ слой

Полипропиленово фолио

Синьо принтерно мастило

Освобождаваща повърхност

Полиетилен-терефталат (силиконизиран).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всеки трансдермален пластир е пакетирен в отделно саше. Обвивното фолио е съставено от следните слоеве, изброени отвън навътре: обвивна Крафт хартия, полиетиленово фолио с ниска плътност, алуминиево фолио, Сурлин

Опаковка съдържаща 3 трансдермални пластира
Опаковка съдържаща 4 трансдермални пластира
Опаковка съдържаща 5 трансдермални пластира
Опаковка съдържаща 8 трансдермални пластира
Опаковка съдържаща 10 трансдермални пластира
Опаковка съдържаща 16 трансдермални пластира
Опаковка съдържаща 20 трансдермални пластира

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Високи количества фентанил остават в трансдермалните пластири дори и след тяхната употреба. Употребените пластири трябва да се сгъват така, че краищата откъм залепващата им повърхност да прилепнат един към друг и впоследствие да се изхвърлят по безопасен начин, далече от досега на деца. Неизползваните пластири трябва да се върнат в аптеката (болничната аптека).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Виктанил 25 микрограма/час трансдермален пластир - рег. № 20080127
Виктанил 50 микрограма/час трансдермален пластир - рег. № 20080128
Виктанил 75 микрограма/час трансдермален пластир - рег. № 20080129
Виктанил 100 микрограма/час трансдермален пластир - рег. № 20080130

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

Дата на първо разрешаване: 18.07.2008 г.
Дата на последно подновяване: 27.09.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

