

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DUROGESIC 12 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC 25 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC 50 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC 75 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC 100 mikrograma/sat transdermalni flaster

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

| | DUROGESIC doza ($\mu\text{g/sat}$) | Veličina flastera (cm^2) | Količina fentanila po flasteru (mg) |
|---------------------------------|--|---|--|
| DUROGESIC 12 $\mu\text{g/sat}$ | 12 ¹ | 5,25 | 2,1 |
| DUROGESIC 25 $\mu\text{g/sat}$ | 25 | 10,5 | 4,2 |
| DUROGESIC 50 $\mu\text{g/sat}$ | 50 | 21,0 | 8,4 |
| DUROGESIC 75 $\mu\text{g/sat}$ | 75 | 31,5 | 12,6 |
| DUROGESIC 100 $\mu\text{g/sat}$ | 100 | 42,0 | 16,8 |

¹ Najniža doza izražena je kao 12 $\mu\text{g/sat}$ (međutim, stvarna doza je 12,5 $\mu\text{g/sat}$) kako bi se razlikovala od doze 125 $\mu\text{g/sat}$ koja se može propisati putem primjene višestrukih flastera.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

DUROGESIC je prozirni transdermalni flaster pravokutnog oblika, sa zaobljenim uglovima. Svaki flaster je označen tintom za tisak u boji kako slijedi:

DUROGESIC 12 $\mu\text{g/sat}$:

Svaki flaster ima 5,25 cm^2 i označen je s rubom i “DUROGESIC 12 μg fentanyl/h” narančastom tintom za tisak.

DUROGESIC 25 $\mu\text{g/sat}$:

Svaki flaster ima 10,5 cm^2 i označen je s rubom i “DUROGESIC 25 μg fentanyl/h” crvenom tintom za tisak.

DUROGESIC 50 $\mu\text{g/sat}$:

Svaki flaster ima 21,0 cm^2 i označen je s rubom i “DUROGESIC 50 μg fentanyl/h” zelenom tintom za tisak.

DUROGESIC 75 $\mu\text{g/sat}$:

Svaki flaster ima 31,5 cm^2 i označen je s rubom i “DUROGESIC 75 μg fentanyl/h” plavom tintom za tisak.

DUROGESIC 100 $\mu\text{g/sat}$:

Svaki flaster ima 42,0 cm^2 i označen je s rubom i “DUROGESIC 100 μg fentanyl/h” sivom tintom za tisak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

DUROGESIC je indiciran za liječenje teške kronične boli koja zahtijeva kontinuiranu dugotrajnu primjenu opioida.

Djeca

Dugotrajno liječenje teške kronične boli kod djece od navršene 2 godine koja primaju terapiju opioidima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze lijeka DUROGESIC treba odrediti za svakog bolesnika pojedinačno na temelju njegova statusa te ih nakon početka primjene treba redovito procjenjivati. Treba primjenjivati najmanju učinkovitu dozu. Flasteri su oblikovani tako da u sistemsku cirkulaciju otpuštaju približno 12, 25, 50, 75 i 100 µg fentanila na sat, što odgovara približno 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 odnosno 2,4 mg na dan.

Odabir početne doze

Odgovarajuću početnu dozu lijeka DUROGESIC treba temeljiti na bolesnikovoj trenutnoj primjeni opioida. Preporučuje se koristiti DUROGESIC kod bolesnika koji su pokazali toleranciju na opioide. Drugi faktori koje treba uzeti u obzir su trenutačno opće stanje i medicinski status bolesnika, što uključuje veličinu tijela, dob i razinu onesposobljenosti kao i stupanj tolerancije na opioide.

Odrasli

Bolesnici s tolerancijom na opioide

Za prebacivanje bolesnika koji pokazuju toleranciju na opioide s peroralnih ili parenteralnih opioida na DUROGESIC, vidjeti odlomak 'Preračunavanje ekvivalentske jačine' u nastavku. Ako je potrebno, doza se naknadno može povećavati ili smanjivati u koracima od 12 ili 25 µg/h kako bi se dosegla najmanja prikladna doza lijeka DUROGESIC u skladu s odgovorom i dodatnim potrebama za analgezijom.

Bolesnici koji prethodno nisu primali opioide

Načelno se transdermalni put primjene ne preporučuje kod bolesnika koji prethodno nisu primali opioide. Treba razmotriti druge moguće putove primjene (peroralnu, parenteralnu). Kako bi se spriječilo predoziranje, preporučuje se da bolesnici koji prethodno nisu primali opioide primaju male doze opioida s trenutnim oslobađanjem (npr. morfina, hidromorfona, oksikodona, tramadola i kodeina), koje treba titrirati dok se ne dosegne analgetska doza koja odgovara lijeku DUROGESIC s brzinom oslobađanja od 12 µg/h ili 25 µg/h. Bolesnici tada mogu prijeći na DUROGESIC.

U okolnostima kada se smatra da nije moguće započeti liječenje oralnim opioidima i DUROGESIC se smatra jedinom prikladnom terapijskom opcijom za bolesnike koji prethodno nisu primali opioide, smije se razmatrati samo najniža početna doza (tj. 12 µg/h). U takvim se okolnostima bolesnika mora pažljivo nadzirati. Mogućnost nastupa ozbiljne ili po život opasne hipoventilacije postoji čak i kada se liječenje bolesnika koji prethodno nisu primali opioide započinje najnižom dozom lijeka DUROGESIC (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Preračunavanje ekvivalentske jačine

Kod bolesnika koji trenutno uzimaju opioidne analgetike, početnu dozu lijeka DUROGESIC treba temeljiti na dnevnoj dozi dotadašnjeg opioida. Za izračun odgovarajuće početne doze lijeka DUROGESIC treba slijediti korake u nastavku:

1. Izračunajte 24-satnu dozu (mg/dan) opioida koji se trenutno koristi.
2. Preračunajte tu dozu u ekvivalentsku 24-satnu dozu oralnog morfina koristeći multiplikacijske faktore u Tablici 1 za odgovarajući put primjene.

3. Da biste dobili dozu lijeka DUROGESIC koja odgovara izračunatoj 24-satnoj ekvivalentskoj dozi morfina, upotrijebite tablicu za preračun doze (Tablica 2 ili Tablica 3) na sljedeći način:
 - a. Tablica 2 odnosi se na odrasle bolesnike kod kojih postoji potreba za promjenom opioida ili koji su manje klinički stabilni (omjer konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 150:1).
 - b. Tablica 3 odnosi se na odrasle bolesnike koji su na stabilnom i dobro podnošljivom režimu liječenja opioidima (omjer konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 100:1).

Tablica 1: Tablica za preračun doze – multiplikacijski faktori za preračun dnevne doze dosadašnjeg opioida u ekvivalentsku 24-satnu dozu oralnog morfina (mg/dan dosadašnjeg opioida x faktor = ekvivalentska 24-satna doza oralnog morfina)

| Dosadašnji opioid | Put primjene | Multiplikacijski faktor |
|--------------------|--------------|-------------------------|
| morfin | peroralni | 1 ^a |
| | parenteralni | 3 |
| buprenorfin | sublingvalni | 75 |
| | parenteralni | 100 |
| kodein | peroralni | 0,15 |
| | parenteralni | 0,23 ^b |
| diamorfin | peroralni | 0,5 |
| | parenteralni | 6 ^b |
| fentanil | peroralni | - |
| | parenteralni | 300 |
| hidromorfon | peroralni | 4 |
| | parenteralni | 20 ^b |
| ketobemidon | peroralni | 1 |
| | parenteralni | 3 |
| levorfanol | peroralni | 7,5 |
| | parenteralni | 15 ^b |
| metadon | peroralni | 1,5 |
| | parenteralni | 3 ^b |
| oksikodon | peroralni | 1,5 |
| | parenteralni | 3 |
| oksimorfon | rektalni | 3 |
| | parenteralni | 30 ^b |
| petidin | peroralni | - |
| | parenteralni | 0,4 ^b |
| tapentadol | peroralni | 0,4 |
| | parenteralni | - |
| tramadol | peroralni | 0,25 |
| | parenteralni | 0,3 |

^a Omjer jačine oralnog i intramuskularnog morfina temelji se na kliničkom iskustvu kod bolesnika s kroničnom boli.

^b Temelji se na ispitivanjima provedenima s jednokratnom dozom, u kojima se intramuskularna doza svake od navedenih djelatnih tvari uspoređivala s morfinom radi određivanja relativne jačine. Peroralne doze su one koje se preporučuju pri prelasku s parenteralnog na peroralni put primjene.

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

Tablica 2: Preporučena početna doza lijeka DUROGESIC koja se temelji na dnevnim dozama oralnog morfina (za bolesnike kod kojih postoji potreba za promjenom opioida ili koji su manje klinički stabilni: omjer konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 150:1)¹

| 24-satna doza oralnog morfina (mg/dan) | Doza lijeka DUROGESIC (µg/h) |
|--|------------------------------|
| < 90 | 12 |
| 90 – 134 | 25 |
| 135 – 224 | 50 |
| 225 – 314 | 75 |
| 315 – 404 | 100 |
| 405 – 494 | 125 |
| 495 – 584 | 150 |
| 585 – 674 | 175 |
| 675 – 764 | 200 |
| 765 – 854 | 225 |
| 855 – 944 | 250 |
| 945 – 1034 | 275 |
| 1035 – 1124 | 300 |

¹ U kliničkim su ispitivanjima ovi rasponi dnevne doze oralnog morfina korišteni kao osnova za preračunavanje u doze lijeka DUROGESIC.

Tablica 3: Preporučena početna doza lijeka DUROGESIC koja se temelji na dnevnim dozama oralnog morfina (za bolesnike koji su na stabilnom i dobro podnošljivom režimu liječenja opioidima: omjer konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 100:1)

| 24-satna doza oralnog morfina (mg/dan) | Doza lijeka DUROGESIC (µg/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 |

Početnu ocjenu maksimalnog analgetskog učinka lijeka DUROGESIC nije moguće provesti prije nego što se flaster nosi 24 sata. To je zato što nakon početne primjene flastera serumske koncentracije fentanila postupno rastu tijekom 24 sata.

Stoga nakon početka primjene lijeka DUROGESIC prethodnu analgetsku terapiju treba postupno ukidati dok DUROGESIC ne postigne svoj analgetski učinak.

Titracija doze i terapija održavanja

DUROGESIC flaster mora se mijenjati svaka 72 sata.

Dozu treba titrirati kod svakog bolesnika pojedinačno na temelju prosječne dnevne doze dodatnih analgetika dok se ne postigne ravnoteža između analgetske djelotvornosti i podnošljivosti. Doza se uobičajeno treba povećavati u koracima od 12 ili 25 µg/h, ali treba uzeti u obzir i dodatne potrebe za analgezijom (oralni morfin 45/90 mg/dan ≈ DUROGESIC 12/25 µg/h) te status boli kod bolesnika. Nakon povećanja doze, može biti potrebno do 6 dana da bolesnik postigne ravnotežu uz novu razinu

doze. Stoga bi bolesnici nakon povećanja doze trebali nositi flaster s većom dozom dva puta po 72 sata prije nego što se doza dodatno povisi.

Za doze veće od 100 µg/h može se koristiti više od jednog DUROGESIC flastera. Bolesnicima mogu povremeno biti potrebne dodatne doze kratkodjelujućih analgetika za „probojnu“ bol. Kada doza lijeka DUROGESIC prijeđe 300 µg/h, nekim bolesnicima može biti potreban i dodatni ili neki drugi način primjene opioida.

Ako se ne postigne odgovarajuća kontrola boli, treba razmotriti mogućnost hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Ako je analgezija nedostatna samo tijekom prve primjene, DUROGESIC flaster može se nakon 48 sati zamijeniti flasterom iste doze ili se doza može povećati nakon 72 sata.

Ako flaster treba zamijeniti (npr. ako otpadne) prije isteka 72 sata, može se primijeniti flaster iste jačine na neko drugo mjesto na koži. To može dovesti do povišenih serumskih koncentracija fentanila (vidjeti dio 5.2), pa bolesnika treba pažljivo nadzirati.

Trajanje i ciljevi liječenja

Prije početka liječenja lijekom DUROGESIC, zajedno s bolesnikom treba dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje i ciljeve liječenja, te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i po potrebi prilagodile doze. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli potrebno je razmotriti mogućnost pojave hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Prekid primjene lijeka DUROGESIC

Ako je potrebno prekinuti primjenu lijeka DUROGESIC, zamjena drugim opioidima mora biti dostupna i započeti niskom dozom koja se zatim polako povećava. To je potrebno zato što se koncentracije fentanila postupno smanjuju nakon odstranjenja lijeka DUROGESIC. Može biti potrebno 20 sati ili dulje da se serumska koncentracija fentanila smanji za 50%. Općenito, prekid opioidne analgezije mora biti postupan kako bi se izbjegla pojava simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Prijavljeni su slučajevi kod kojih je nagli prekid primjene opioidnih analgetika u bolesnika fizički ovisnih o opioidima doveo do razvoja ozbiljnih simptoma ustezanja i nekontrolirane boli. Dozu treba postupno smanjivati na temelju individualne doze, trajanja liječenja i bolesnikova odgovora u smislu boli i simptoma ustezanja. Kod dugotrajno liječenih bolesnika doza će se možda morati smanjivati postupnije. Kod kratkotrajno liječenih bolesnika može se razmotriti brži raspored smanjivanja doze.

Nakon prelaska na drugi lijek ili prilagodbe doze kod nekih se bolesnika mogu javiti simptomi ustezanja od opioida.

Kako bi se izbjeglo precjenjivanje nove analgetske doze i potencijalno predoziranje, Tablice 1, 2 i 3 smiju se koristiti samo pri prelasku s drugih opioida na DUROGESIC, a ne pri prelasku s lijeka DUROGESIC na druge lijekove.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Starije bolesnike treba pažljivo nadzirati, a dozu prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju njegova statusa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kod starijih bolesnika koji prethodno nisu primali opioide, liječenje treba razmotriti samo ako koristi nadmašuju rizike. U tim slučajevima za početno liječenje smije se razmotriti samo doza lijeka DUROGESIC od 12 µg/h.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Bolesnike s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije treba pažljivo nadzirati, a dozu prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju njegova statusa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije koji prethodno nisu primali opioide, liječenje se smije razmotriti samo ako koristi nadmašuju rizike. U tim slučajevima za početno liječenje smije se razmotriti samo doza lijeka DUROGESIC od 12 µg/h.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 16 i više godina

Slijediti doziranje za odrasle.

Djeca u dobi od 2 do 16 godina

DUROGESIC se smije primijeniti isključivo kod pedijatrijskih bolesnika s tolerancijom na opioide (u dobi od 2 do 16 godina) koji već primaju dozu opioida ekvivalentnu najmanje 30 mg oralnog morfina na dan. Za prijelaz s oralnih ili parenteralnih opioida na DUROGESIC kod pedijatrijskih bolesnika koristite tablicu za preračun ekvivalentske jačine (Tablica 1) i tablicu s preporučenim dozama lijeka DUROGESIC koje se temelje na dnevnim dozama oralnog morfina (Tablica 4).

Tablica 4: Preporučena doza lijeka DUROGESIC za pedijatrijske bolesnike¹, koja se temelji na dnevnim dozama oralnog morfina²

| 24-satna doza oralnog morfina (mg/dan) | Doza lijeka DUROGESIC (µg/h) |
|---|---|
| 30 – 44 | 12 |
| 45 – 134 | 25 |

¹ Preračunavanje za doze lijeka DUROGESIC veće od 25 µg/h jednako je za pedijatrijske bolesnike i za odrasle bolesnike (vidjeti Tablicu 2).

² U kliničkim su ispitivanjima ovi rasponi dnevne doze oralnog morfina korišteni kao osnova za preračunavanje u doze lijeka DUROGESIC.

U dva pedijatrijska ispitivanja, potrebna doza fentanila u transdermalnom flasteru preračunata je konzervativno: 30 mg do 44 mg oralnog morfina na dan ili ekvivalentna doza opioida zamijenjena je jednim DUROGESIC 12 µg/h flasterom. Treba imati na umu da se ovakav način preračunavanja doze za djecu odnosi samo na prelazak s oralnog morfina (ili njegova ekvivalenta) na DUROGESIC flastere. Taj se način preračunavanja doze ne smije primijeniti kada se DUROGESIC transdermalni flaster zamjenjuje drugim opioidima jer može doći do predoziranja.

Analgetski učinak prve doze DUROGESIC flastera neće biti optimalan unutar prva 24 sata. Stoga tijekom prvih 12 sati nakon prelaska na DUROGESIC bolesniku treba nastaviti davati i dotadašnju uobičajenu dozu analgetika. Tijekom narednih 12 sati te analgetike treba davati sukladno kliničkoj potrebi.

Zbog moguće pojave nuspojava, koje mogu uključivati hipoventilaciju, preporučuje se nadzirati bolesnike tijekom najmanje 48 sati nakon uvođenja liječenja lijekom DUROGESIC ili nakon povećanja doze (vidjeti dio 4.4).

DUROGESIC se ne smije primjenjivati u djece dobi ispod 2 godine zbog toga što sigurnost i djelotvornost nisu još ustanovljene.

Titracija doze i terapija održavanja kod djece

DUROGESIC flaster mora se mijenjati svaka 72 sata. Dozu treba titrirati kod svakog bolesnika pojedinačno dok se ne postigne ravnoteža između analgetske djelotvornosti i podnošljivosti. Doza se ne smije povećavati u intervalima kraćima od 72 sata. Ako analgetski učinak lijeka DUROGESIC nije dostatan, treba primijeniti dodatne doze morfina ili nekog drugog kratkodjelujućeg opioida. Ovisno o potrebama za dodatnom analgezijom te statusu boli kod djeteta, može se donijeti odluka o povećanju doze. Dozu treba prilagođavati u koracima od 12 µg/h.

Način primjene

DUROGESIC je namijenjen za transdermalnu primjenu.

DUROGESIC treba nanijeti na nenadraženu i neozračenu kožu, na ravnu površinu na trupu ili nadlakticama.

Kod male djece poželjno je flaster staviti na gornji dio leđa kako bi se minimizirala vjerojatnost da će ga dijete skinuti.

Dlake na mjestu primjene (bolje je flaster nanijeti na mjesto gdje nema dlaka) treba prije stavljanja flastera ošišati (ne obrijati). Ako mjesto na koje se nanosi DUROGESIC treba prethodno očistiti, to treba učiniti čistom vodom. Ne smiju se koristiti sapuni, ulja, losioni ili bilo koje druge tvari koje bi mogle nadražiti kožu ili promijeniti njezina svojstva. Koža mora biti potpuno suha prije stavljanja flastera. Flastere treba pregledati prije primjene. Ne smiju se upotrijebiti flasteri koji su razrezani, raspolovljeni ili oštećeni na bilo koji način.

DUROGESIC treba primijeniti odmah nakon vađenja iz zatvorene vrećice. Da bi se flaster izvadio iz zaštitne vrećice, najprije treba pronaći zarez koji se nalazi uz rub zatvorene vrećice (označen strelicom na naljepnici vrećice). Vrećicu treba presavinuti na mjestu zareza i zatim pažljivo otrgnuti preklapljeni dio. Vrećicu zatim treba rastvoriti s obje strane, tako da se otvori poput knjige. Zaštitna folija na flasteru je prerezana napola. Potrebno je presavinuti flaster u sredini i ukloniti svaku polovicu zaštitne folije zasebno. Treba izbjegavati dodirivanje ljepljive strane flastera. Flaster treba zalijepiti na kožu lagano ga pritišćući dlanom tijekom približno 30 sekundi i zatim provjeriti jesu li se rubovi pravilno sljubili uz kožu. Nakon toga treba oprati ruke čistom vodom.

DUROGESIC se može nositi neprekidno tijekom 72 sata. Nakon skidanja prethodnog transdermalnog flastera, novi treba primijeniti na drugo mjesto na koži. Flaster se može ponovno primijeniti na isto područje na koži tek nakon nekoliko dana.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutna ili poslijeoperacijska bol jer nije moguće titrirati dozu tijekom kratkotrajne primjene i moglo bi doći do ozbiljne ili po život opasne hipoventilacije.

Teška depresija disanja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike kod kojih su se javile ozbiljne nuspojave treba nadzirati tijekom najmanje 24 sata ili dulje nakon uklanjanja lijeka DUROGESIC, sukladno kliničkim simptomima, jer serumske koncentracije fentanila opadaju postupno i smanjuju se za približno 50% nakon 20 do 27 sati.

Bolesnicima i njihovim njegovateljima mora se dati informacija o tome da DUROGESIC sadrži djelatnu tvar u količini koja može biti smrtonosna, naročito za dijete. Stoga, sve flastere i prije i poslije primjene moraju čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

S obzirom na rizike, uključujući smrtni ishod, povezane sa slučajnim gutanjem, pogrešnom primjenom i zluporabom ovog lijeka, bolesnike i njihove njegovatelje treba upozoriti da DUROGESIC čuvaju na sigurnom i zaštićenom mjestu koje nije dostupno drugim osobama.

Bolesnici koji prethodno nisu primali opioide i bolesnici koji nisu tolerantni na opioide

Primjena lijeka DUROGESIC kod bolesnika koji prethodno nisu primali opioide u vrlo je rijetkim slučajevima bila povezana sa značajnom depresijom disanja i/ili smrtnim ishodom kada se DUROGESIC koristio kao početna opioidna terapija, osobito u bolesnika s nekarcinomskom boli.

Mogućnost nastupa ozbiljne ili po život opasne hipoventilacije postoji čak i kada se liječenje bolesnika

koji prethodno nisu primali opioide započinje najnižom dozom lijeka DUROGESIC, osobito kod starijih bolesnika te bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije. Sklonost razvoju tolerancije uvelike se razlikuje među pojedinim bolesnicima. Preporučuje se DUROGESIC koristiti kod bolesnika koji su pokazali toleranciju na opioide (vidjeti dio 4.2).

Depresija disanja

Kod nekih bolesnika koji primjenjuju DUROGESIC može se razviti značajna depresija disanja te ih se zbog toga mora pažljivo nadzirati. Depresija disanja može potrajati i nakon uklanjanja DUROGESIC flastera. Incidencija depresije disanja povećava se s povećanjem doze lijeka DUROGESIC (vidjeti dio 4.9).

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja u snu, uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksiju u snu. Primjena opioida povećava rizik od razvoja CSA u mjeri ovisnoj o dozi. U bolesnika kod kojih se javi CSA treba razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Rizik od istodobne primjene depresora središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući sedative poput benzodiazepina ili sličnih lijekova, alkohol i narkotičke lijekove depresore SŽS-a

Istodobna primjena lijeka DUROGESIC i sedativa poput benzodiazepina ili sličnih lijekova, alkohola ili narkotičkih lijekova depresora SŽS-a, može dovesti do sedacije, depresije disanja, kome i smrti. Radi ovih rizika, istodobno propisivanje sa sedativima trebalo bi biti rezervirano samo za bolesnike za koje nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju lijeka DUROGESIC sa sedativnim lijekovima, potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje dužine liječenja trebalo bi biti što je kraće moguće.

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti na znakove i simptome depresije disanja i sedacije. U tom pogledu, snažna je preporuka informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Kronična plućna bolest

DUROGESIC može imati teže nuspojave kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom ili drugom plućnom bolešću. Kod takvih bolesnika opioidi mogu smanjiti respiracijski poticaj i povećati otpor dišnih putova.

Učinci dugotrajnog liječenja i tolerancija

Kod svih bolesnika, kod opetovane primjene opioida mogu se razviti tolerancija na analgetske učinke, hiperalgezija, fizička i psihička ovisnost, dok je nepotpuna tolerancija razvijena za neke nuspojave poput konstipacije inducirane opioidima. Naročito u bolesnika s kroničnom ne-karcinomskom boli, bilo je prijavljeno da ne moraju doživjeti značajnu amelioraciju intenziteta boli putem kontinuiranog dugotrajnog liječenja opioidima. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.2). Kada se odluči da nastavak liječenja ne donosi korist, potrebno je primijeniti postepenu titraciju ukidanja kako bi se pobrinulo za simptome povlačenja.

Primjena lijeka DUROGESIC ne smije se naglo prekinuti u bolesnika koji je fizički ovisan o opioidima. Kod naglog prekida liječenja ili smanjenja doze može doći do razvoja sindroma ustezanja.

Prijavljeno je da naglo smanjenje doze lijeka DUROGESIC u bolesnika fizički ovisnog o opioidima može dovesti do razvoja ozbiljnih simptoma ustezanja i nekontrolirane boli (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Kad bolesniku više nije potrebno liječenje, preporučuje se dozu postupno smanjivati kako bi se minimizirali simptomi ustezanja. Postupno smanjivanje visoke doze može potrajati nekoliko tjedana ili čak nekoliko mjeseci.

Sindrom ustezanja od opioidnih lijekova karakterizira prisutnost svih ili nekih od sljedećih simptoma: nemira, suzenja, rinoreje, zijevanja, znojenja, zimice, mialgije, midrijaze i palpitacija. Mogu se razviti i drugi simptomi, koji uključuju razdražljivost, agitaciju, anksioznost, hiperkineziju, tremor, slabost,

nesanicu, anoreksiju, grčeve u abdomenu, mučninu, povraćanje, proljev, povišen krvni tlak i povećanu brzinu disanja ili srčanu frekvenciju.

Poremećaj primjene opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena lijeka DUROGESIC može dovesti do poremećaja primjene opioida (*engl. opioid use disorder, OUD*). Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka DUROGESIC mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja poremećaja primjene opioida povećan je u bolesnika koji imaju osobnu ili obiteljsku anamnezu (roditelji ili braća i sestre) poremećaja uzimanja supstanci (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), kod trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih mentalnih poremećaja (npr. velika depresija, anksioznost ili poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom DUROGESIC i tijekom liječenja, s bolesnikom je potrebno dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika treba obavijestiti o rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike treba savjetovati da se obrate svojem liječniku.

Bolesnike liječene opioidima potrebno je pratiti na znakove poremećaja primjene opioida, kao što su ponašanja traženja lijeka (npr. prerani zahtjev za ponovnu primjenu), naročito za bolesnike s povećanim rizikom. To uključuje i pregled istodobno primijenjenih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima poremećaja primjene opioida, potrebno je uzeti u obzir konzultaciju sa specijalistom za ovisnosti. Ako treba doći do prekida primjene opioida (vidjeti dio 4.4).

Bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući povišen intrakranijalni tlak

DUROGESIC treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji bi mogli biti posebno osjetljivi na intrakranijalne učinke zadržavanja CO₂, kao što su bolesnici s povišenim intrakranijalnim tlakom, poremećajima svijesti ili bolesnici u komi. DUROGESIC treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika s moždanim tumorima.

Srčana bolest

Fentanil može uzrokovati bradikardiju i stoga ga treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika s bradiaritmijama.

Hipotenzija

Opioidi mogu uzrokovati hipotenziju, osobito kod bolesnika s akutnom hipovolemijom. Podležću simptomatsku hipotenziju i/ili hipovolemiju treba korigirati prije početka liječenja transdermalnim flasterima s fentanilom.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se fentanil metabolizira u neaktivne metabolite u jetri, oštećenje jetrene funkcije može produljiti njegovu eliminaciju. Ako bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije primaju DUROGESIC, treba ih pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti fentanila te po potrebi smanjiti dozu lijeka DUROGESIC (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne očekuje da će oštećenje bubrežne funkcije utjecati na eliminaciju fentanila u klinički značajnoj mjeri, preporučuje se oprez jer se farmakokinetika fentanila nije ocjenjivala u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Liječenje se treba uzeti u obzir jedino ako korist prevladava rizik. Ako se DUROGESIC primjenjuje kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, treba ih pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti fentanila te po potrebi smanjiti dozu. Dodatna ograničenja primjenjuju se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji prethodno nisu primali opioide (vidjeti dio 4.2).

Vrućica/vanjski izvori topline

Koncentracije fentanila mogu se povećati ako poraste temperatura kože (vidjeti dio 5.2). Stoga bolesnike s vrućicom treba nadzirati kako bi se uočile moguće nuspojave opioida i po potrebi

prilagoditi dozu lijeka DUROGESIC. Može doći do temperaturno uvjetovanog porasta količine fentanila koji se otpušta iz sustava, što može dovesti do predoziranja i smrti.

Svim bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju izlaganje mjesta na koje je nanesen DUROGESIC izravnim vanjskim izvorima topline, kao što su jastučići za zagrijavanje, električni pokrivači, zagrijani vodeni kreveti, lampe za grijanje ili sunčanje, sunčanje, termofori, dugotrajne vruće kupke, saune i vruće hidromasažne kade.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijeka DUROGESIC i drugih lijekova koji utječu na sustave serotoninergičkih neuroprijenosnika.

Pri istodobnoj primjeni lijekova koji djeluju na serotoninergički sustav, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI) te lijekova koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoamino oksidaze [MAOI]) može se razviti serotoninski sindrom potencijalno opasan po život. Do toga može doći kod primjene preporučene doze (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestalan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

U slučaju sumnje na serotoninski sindrom, liječenje lijekom DUROGESIC mora se prekinuti.

Interakcije s drugim lijekovima

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena lijeka DUROGESIC i inhibitora izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) može dovesti do povećanja koncentracije fentanila u plazmi, što može pojačati ili produljiti i terapijske učinke i nuspojave te uzrokovati ozbiljnu depresiju disanja. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka DUROGESIC i inhibitora CYP3A4, osim u slučajevima kada koristi nadmašuju povećan rizik od nuspojava. Bolesnik u načelu treba pričekati 2 dana nakon završetka liječenja inhibitorom CYP3A4 prije nego što primijeni prvi DUROGESIC flaster. Međutim, trajanje inhibicije varira, pa će kod nekih inhibitora CYP3A4 s dugim poluvijekom eliminacije, kao što je amiodaron ili za inhibitore ovisne o vremenu poput eritromicina, idelalisiba, nikardipina i ritonavira, to razdoblje možda morati biti i dulje. Stoga se prije primjene prvog DUROGESIC flastera moraju pročitati informacije o lijeku za inhibitor CYP3A4 kako bi se utvrdilo koliki su poluvijek i trajanje inhibicijskog učinka te djelatne tvari. Bolesnik koji se liječi lijekom DUROGESIC treba pričekati najmanje tjedan dana nakon uklanjanja posljednjeg flastera prije nego što započne liječenje inhibitorom CYP3A4. Ako se istodobna primjena lijeka DUROGESIC i inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, potreban je pažljiv nadzor zbog mogućih znakova ili simptoma pojačanih ili produljenih terapijskih učinaka i nuspojava fentanila (osobito depresije disanja), te se doza lijeka DUROGESIC mora smanjiti ili se njegova primjena mora privremeno prekinuti, prema potrebi (vidjeti dio 4.5).

Slučajno izlaganje prijenosom flastera

Slučajnim prijenosom flastera s fentanimom na kožu osobe koja ga inače ne koristi (osobito djeteta) prilikom boravka u istom krevetu ili bliskog fizičkog kontakta s osobom koja koristi flaster, osoba koja ne koristi flaster može se predozirati opioidom. Bolesnike treba upozoriti da se u slučaju slučajnog prijenosa flastera on mora odmah ukloniti s kože osobe koja ga inače ne koristi (vidjeti dio 4.9).

Primjena kod starijih bolesnika

Podaci dobiveni u ispitivanjima fentanila za intravensku primjenu pokazuju da stariji bolesnici mogu imati smanjen klirens i dulji poluvijek lijeka te da mogu biti osjetljiviji na djelatnu tvar nego mlađi bolesnici. Ako stariji bolesnici koriste DUROGESIC, treba ih pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila te po potrebi smanjiti dozu (vidjeti dio 5.2).

Probavni sustav

Opioidi povećavaju tonus i smanjuju propulzivne kontrakcije glatkih mišića probavnog sustava. Posljedica toga je produljenje vremena prolaska kroz probavni sustav, koje bi moglo biti odgovorno za konstipacijski učinak fentanila. Bolesnike treba upoznati s mjerama za sprječavanje konstipacije te treba razmotriti profilaktičku primjenu laksativa. Potreban je dodatan oprez kod bolesnika s kroničnom konstipacijom. U slučaju prisutnosti ili sumnje na paralitički ileus, liječenje lijekom DUROGESIC mora se prekinuti.

Bolesnici s miastenijom gravis

Mogu se javiti neepileptičke (mio)kloničke reakcije. Potreban je oprez kada se liječe bolesnici s miastenijom gravis.

Istodobna primjena miješanih opioidnih agonista/antagonista

Ne preporučuje se istodobna primjena buprenorfina, nalbufina ili pentazocina (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

DUROGESIC se ne smije primjenjivati kod pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu primali opioide (vidjeti dio 4.2). Mogućnost nastupa ozbiljne ili po život opasne hipoventilacije postoji neovisno o primijenjenoj dozi DUROGESIC transdermalnog flastera.

DUROGESIC se nije ispitivao kod djece mlađe od 2 godine. DUROGESIC se smije primjenjivati isključivo kod djece s tolerancijom na opioide u dobi od 2 ili više godina (vidjeti dio 4.2).

Kako bi se dijete zaštitilo od slučajnog gutanja flastera, potreban je oprez pri odabiru mjesta primjene lijeka DUROGESIC (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6) i pažljivo praćenje prianjanja flastera.

Hiperalgezija uzrokovana primjenom opioida

Hiperalgezija uzrokovana primjenom opioida paradoksn je odgovor na opioide kod kojeg dolazi do pojačane percepcije boli unatoč stabilnoj ili povećanoj izloženosti opioidima. Ta se reakcija razlikuje od tolerancije, kod koje su potrebne veće doze opioida da bi se postigao isti analgetički učinak ili liječila rekurentna bol. Hiperalgezija uzrokovana primjenom opioida može se manifestirati kao povišena razina boli, generaliziranija bol (tj. manje žarišna bol) ili bol izazvana uobičajenim podražajima koji inače nisu bolni (alodinija) bez dokaza progresije bolesti. U slučaju sumnje na hiperalgezijsku uzrokovanu primjenom opioida potrebno je smanjiti dozu opioida ili postupno prekinuti njihovu primjenu, ako je to moguće.

Endokrini učinci

Opioidi poput fentanila mogu utjecati na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne ili spolne žlijezde, osobito nakon dugotrajne uporabe. Neke promjene koje se mogu uočiti uključuju povećanje razine prolaktina u serumu i smanjenje razina kortizola i testosterona u plazmi. Zbog ovih hormonalnih promjena mogu se manifestirati klinički znakovi i simptomi. U slučaju sumnje na endokrini učinak kao što su hiperprolaktinemija ili insuficijencija nadbubrežne žlijezde, preporučuje se provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage te treba razmotriti prekid liječenja lijekom DUROGESIC.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s farmakodinamikom

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav/depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući alkohol i narkotičke lijekove depresore SŽS-a

Istodobna primjena lijeka DUROGESIC s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (uključujući benzodiazepine i druge sedative/hipnotike, opioide, opće anestetike, fenotiazine, trankvilizatore, sedirajuće antihistaminike, alkohol i narkotičke lijekove depresore SŽS-a), relaksansima skeletnih mišića i gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može rezultirati s respiratornom depresijom, hipotenzijom, dubokom sedacijom, komom ili smrću. Istodobno

propisivanje depresora SŽS-a i lijeka DUROGESIC trebalo bi biti rezervirano samo za bolesnike za koje nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Primjena bilo kojeg od tih lijekova istodobno s lijekom DUROGESIC zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor bolesnika. Doza i trajanje istodobne primjene treba biti ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori)

Ne preporučuje se primjena lijeka DUROGESIC kod bolesnika kojima je potrebna istodobna primjena MAO inhibitora. Prijavljene su teške i nepredvidljive interakcije s MAO inhibitorima, koje su uključivale potenciranje opijatnih učinaka ili potenciranje serotoninergičkih učinaka. DUROGESIC se ne smije primjenjivati unutar 14 dana nakon završetka liječenja MAO inhibitorima.

Serotoninergički lijekovi

Istodobna primjena fentanila i serotoninergičkih lijekova, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitora monoaminooksidaze (MAOI), može povećati rizik od pojave serotoninskog sindroma, potencijalno po život opasnog stanja. Primjenjujte istodobno uz oprez. Pažljivo pratite bolesnika, naročito pri započinjanju liječenja i kod prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena miješanih opioidnih agonista/antagonista

Ne preporučuje se istodobna primjena buprenorfina, nalbufina ili pentazocina. Oni imaju visok afinitet prema opioidnim receptorima s relativno malom intrizičnom aktivnošću i stoga djelomično antagoniziraju analgetski učinak fentanila i mogu inducirati simptome ustezanja kod bolesnika koji su ovisni o opioidima (vidjeti dio 4.4).

Interakcije povezane s farmakokinetikom

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitori

Fentanil, djelatna tvar s visokim klirensom, brzo se i opsežno metabolizira, prvenstveno putem CYP3A4.

Istodobna primjena lijeka DUROGESIC i inhibitora izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) može dovesti do povećanja koncentracije fentanila u plazmi, što može pojačati ili produljiti i terapijske učinke i nuspojave te uzrokovati ozbiljnu depresiju disanja. Očekuje se da će opseg interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4 biti veći nego kod primjene slabih ili umjerenih inhibitora CYP3A4. Prijavljeni su slučajevi ozbiljne depresije disanja nakon istodobne primjene inhibitora CYP3A4 i transdermalnog fentanila, uključujući smrtni slučaj nakon istodobne primjene s umjerenim inhibitorom CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena inhibitora CYP3A4 i lijeka DUROGESIC, osim u slučajevima kada se bolesnika pažljivo nadzire (vidjeti dio 4.4). Primjeri djelatnih tvari koje bi mogle povećati koncentracije fentanila uključuju amiodaron, cimetidin, klaritromicin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil i vorikonazol (ovaj popis nije konačan). Nakon istodobne primjene slabih, umjerenih ili snažnih inhibitora CYP3A4 s kratkotrajnom intravenskom primjenom fentanila, klirens fentanila općenito se smanjio za $\leq 25\%$; međutim, uz ritonavir (snažan inhibitor CYP3A4), klirens fentanila u prosjeku se smanjio za 67%. Opseg interakcija između inhibitora CYP3A4 i dugotrajne transdermalne primjene fentanila nije poznat, ali mogao bi biti veći od onoga koji nastupa kod kratkotrajne intravenske primjene.

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4) induktori

Istodobna primjena transdermalnog fentanila s induktorima CYP3A4 može dovesti do smanjenja koncentracije fentanila u plazmi i smanjenog terapijskog učinka. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni induktora CYP3A4 i lijeka DUROGESIC. Možda će biti potrebno povećati dozu lijeka DUROGESIC ili prebaciti bolesnika na drugu analgetsku djelatnu tvar. Ako se predviđa prestanak istodobnog liječenja induktorom CYP3A4, potrebno je smanjiti dozu fentanila i pažljivo nadzirati bolesnika. Učinci induktora smanjuju se postupno te mogu dovesti do porasta koncentracija fentanila u plazmi, što može pojačati ili produljiti i terapijske učinke i nuspojave te uzrokovati ozbiljnu depresiju disanja. Bolesnika treba pažljivo nadzirati sve dok se ne postignu stabilni učinci lijeka. Primjeri djelatnih tvari koje mogu smanjiti koncentracije fentanila u plazmi uključuju karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i rifampicin (ovaj popis nije konačan).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka DUROGESIC kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su određen stupanj reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat, iako je utvrđeno da fentanil kao intravenski anestetik prolazi kroz posteljicu tijekom trudnoće kod ljudi. Kod novorođenčadi čije su majke kronično koristile DUROGESIC u trudnoći prijavljen je neonatalni sindrom ustezanja. DUROGESIC se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako to nije posve neophodno.

Ne preporučuje se primjena lijeka DUROGESIC tijekom poroda jer se on ne smije koristiti za liječenje akutne ili poslijeoperacijske boli (vidjeti dio 4.3). Osim toga, fentanil prolazi kroz posteljicu, pa primjena lijeka DUROGESIC tijekom poroda može dovesti do depresije disanja kod novorođenčeta.

Dojenje

Fentanil se izlučuje u majčino mlijeko te može izazvati sedaciju/depresiju disanja kod dojenčeta. Dojenje stoga treba prekinuti tijekom liječenja lijekom DUROGESIC te još najmanje 72 sata nakon uklanjanja flastera.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima fentanila na plodnost. Neka ispitivanja na štakorima ukazala su na smanjenu plodnost i povećanu smrtnost embrija pri dozama koje su bile toksične za majku (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

DUROGESIC može narušiti mentalnu i/ili fizičku sposobnost koja je potrebna za izvođenje potencijalno opasnih zadataka kao što su upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sigurnost lijeka DUROGESIC ocjenjivala se kod 1565 odraslih i 289 pedijatrijskih ispitanika koji su sudjelovali u 11 kliničkih ispitivanja (1 dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom; 7 otvorenih ispitivanja kontroliranih aktivnim lijekom; 3 otvorena nekontrolirana ispitivanja) u kojima se ocjenjivala primjena za liječenje kronične maligne ili nemaligne boli. Ti su ispitanici primili najmanje jednu dozu lijeka DUROGESIC i kod njih su se prikupljali podaci o sigurnosti. Prema objedinjenim podacima o sigurnosti iz tih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave (tj. incidencija $\geq 10\%$) bile su: mučnina (35,7%), povraćanje (23,2%), konstipacija (23,1%), somnolencija (15,0%), omaglica (13,1%) i glavobolja (11,8%).

Nuspojave prijavljene kod primjene lijeka DUROGESIC u navedenim kliničkim ispitivanjima (uključujući i prethodno spomenute nuspojave) i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku, u Tablici 5.

Prikazane kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih kliničkih podataka). Nuspojave su prikazane prema organskim sustavima i u padajućem nizu prema ozbiljnosti unutar svake kategorije učestalosti.

Tablica 5: Nuspojave kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika

| Organski sustav | Kategorija učestalosti | | | | |
|---|------------------------------------|--|---|-------------------------|--|
| | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sustava | | preosjetljivost | | | anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija |
| Endokrini poremećaji | | | | | manjak androgena |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | anoreksija | | | |
| Psihijatrijski poremećaji | | nesanica, depresija, tjeskoba, smeteno stanje, halucinacije | agitacija, dezorijentiranost, euforično raspoloženje | | delirij, ovisnost |
| Poremećaji živčanog sustava | somnolencija, omaglica, glavobolja | tremor, parestezija | hipoestezija, konvulzije (uključujući kloničke i <i>grand mal</i> konvulzije), amnezija, smanjena razina svijesti, gubitak svijesti | | |
| Poremećaji oka | | | zamagljen vid | mioza | |
| Poremećaji uha i labirinta | | vertoglavica | | | |
| Srčani poremećaji | | palpitacije, tahikardija | bradikardija, cijanoza | | |
| Krvožilni poremećaji | | hipertenzija | hipotenzija | | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta | | dispneja | depresija disanja, respiratorni distres | apneja, hipoventilacija | bradipneja |
| Poremećaji probavnog sustava | mučnina, povraćanje, konstipacija | proljevi, suha usta, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija | ileus, disfagija | subileus | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | hiperhidroza, pruritus, osip, eritem | ekcem, alergijski dermatitis, kožni poremećaj, dermatitis, kontaktni dermatitis | | |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | mišićni spazam | mišićni trzaji | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | retencija mokraće | | | |

| | | | | |
|--|---|---|---|-------------------------|
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | erektilna disfunkcija, seksualna disfunkcija | | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | umor, periferni edem, astenija, malaksalost, osjećaj hladnoće | reakcija na mjestu primjene, bolest nalik gripi, osjećaj promjene temperature tijela, preosjetljivost na mjestu primjene, sindrom ustezanja od lijeka, vrućica* | dermatitis na mjestu primjene, ekcem na mjestu primjene | tolerancija na lijekove |

* Dodijeljena učestalost (manje često) temelji se na analizama incidencije koje su uključivale samo odrasle i pedijatrijske ispitanike s nekarcinomskom boli iz kliničkih ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka DUROGESIC ocjenjivala se kod 289 pedijatrijskih ispitanika (< 18 godina) koji su sudjelovali u 3 klinička ispitivanja primjene za liječenje kronične ili neprekidne boli malignog ili nemalignog podrijetla. Ti su ispitanici primili najmanje jednu dozu lijeka DUROGESIC i kod njih su se prikupljali podaci o sigurnosti (vidjeti dio 5.1).

Profil sigurnosti kod djece i adolescenata liječenih lijekom DUROGESIC bio je sličan onom primijećenom kod odraslih. U pedijatrijskoj populaciji nije zabilježen nikakav rizik koji bi odstupao od onoga koji se očekuje kod primjene opioida za ublažavanje boli povezane s ozbiljnim bolestima i čini se da ne postoji nikakav specifičan rizik za pedijatrijsku populaciju kada se DUROGESIC primjenjuje kod djece već od navršene 2 godine u skladu s uputama.

Prema objedinjenim podacima o sigurnosti iz navedena 3 klinička ispitivanja provedena kod pedijatrijskih ispitanika, najčešće prijavljene nuspojave (incidencija $\geq 10\%$) bile su: povraćanje (33,9%), mučnina (23,5%), glavobolja (16,3%), konstipacija (13,5%), proljev (12,8%) i svrbež (12,8%).

Tolerancija

Kod ponavljane primjene može se razviti tolerancija.

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka DUROGESIC može dovesti do ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika u bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidima (vidjeti dio 4.4).

Simptomi ustezanja od opioida

Kod nekih se bolesnika nakon prelaska s dotadašnjih opioidnih analgetika na DUROGESIC ili naglog prekida liječenja mogu javiti simptomi ustezanja od opioida (poput mučnine, povraćanja, proljeva, tjeskobe i drhtanja) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Neonatalni sindrom ustezanja

Kod novorođenčadi čije su majke kronično koristile DUROGESIC tijekom trudnoće vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi neonatalnog sindroma ustezanja (vidjeti dio 4.6).

Serotoninski sindrom

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma kada se fentanil primjenjivao istodobno s lijekovima s jakim serotoninergičkim učinkom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Predoziranje fentanilom manifestira se njegovim izraženijim farmakološkim učincima, od kojih je najozbiljniji depresija disanja. Kod predoziranja fentanilom uočena je i toksična leukoencefalopatija.

Liječenje

Protumjere koje se moraju odmah poduzeti za liječenje depresije disanja uključuju uklanjanje DUROGESIC flastera te fizičku ili verbalnu stimulaciju bolesnika. Nakon tih mjera može se primijeniti specifičan opioidni antagonist, kao što je nalokson. Depresija disanja nastala zbog predoziranja može trajati dulje od djelovanja opioidnog antagonista. Zbog mogućnosti ponovnog nastupa narkotičkih učinaka nakon uklanjanja flastera, potrebno je pažljivo odrediti vremenski razmak između intravenskih doza antagonista; možda će biti potrebna ponovna primjena ili kontinuirana infuzija naloksona. Reverzija narkotičkog učinka može dovesti do naglog nastupa boli i otpuštanja katekolamina.

Ako to zahtijeva klinička situacija, treba uspostaviti i održavati prohodnost dišnih putova, po mogućnosti uz pomoć orofaringealnog ili endotrahealnog tubusa, te po potrebi davati kisik i provoditi asistiranu ili kontroliranu ventilaciju. Treba održavati odgovarajuću tjelesnu temperaturu i unos tekućine.

Ako nastupi teška ili perzistentna hipotenzija, treba razmotriti hipovolemiju i liječiti stanje odgovarajućim parenteralnim unosom tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, opioidi, derivati fenilpiperidina, ATK oznaka: N02AB03

Mehanizam djelovanja

Fentanil je opioidni analgetik koji ulazi u interakcije uglavnom s μ -opioidnim receptorom. Njegovo primarno terapijsko djelovanje su analgezija i sedacija.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka DUROGESIC ocjenjivala se u 3 otvorena klinička ispitivanja provedena kod 289 pedijatrijskih ispitanika s kroničnom boli u dobi između (i uključujući) 2 i 17 godina. Osamdesetero djece bilo je u dobi između (i uključujući) 2 i 6 godina. Od 289 ispitanika uključenih u ta 3 ispitivanja, njih 110 započelo je liječenje lijekom DUROGESIC u dozi od 12 μ g/h. Od tih 110 ispitanika, njih 23 (20,9%) prethodno je primalo dozu opioida ekvivalentnu < 30 mg oralnog morfina na dan, 66 (60,0%) ih je primalo dozu opioida ekvivalentnu 30 do 44 mg oralnog morfina na dan, dok je 12 (10,9%) ispitanika primalo dozu opioida ekvivalentnu najmanje 45 mg oralnog morfina na dan (nisu bili dostupni podaci za 9 [8,2%] ispitanika). Kod preostalih 179 ispitanika primjenjivale su se početne doze od 25 μ g/h i više; 174 (97,2%) od tih ispitanika prethodno su primala doze opioida ekvivalentne najmanje 45 mg oralnog morfina na dan. Među preostalim 5 ispitanika s početnom dozom od najmanje 25 μ g/h koji su prethodno primali doze opioida ekvivalentne < 45 mg oralnog morfina na dan, 1 (0,6%) je ispitanik prethodno primao dozu opioida ekvivalentnu < 30 mg oralnog morfina na dan, dok su njih 4 (2,2%) primala dozu opioida ekvivalentnu 30 do 44 mg oralnog morfina na dan (vidjeti dio 4.8).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

DUROGESIC omogućuje kontinuiranu sistemsku isporuku fentanila tijekom 72-satnog razdoblja primjene. Nakon nanošenja lijeka DUROGESIC, koža ispod sustava apsorbira fentanil te se u gornjim slojevima kože stvara depo koncentrata fentanila. Fentanil zatim postaje dostupan sistemskoj cirkulaciji. Polimerna matrica i difuzija fentanila kroz slojeve kože osiguravaju relativno konstantnu brzinu otpuštanja. Koncentracijski gradijent koji postoji između sustava i niže koncentracije u koži potiče otpuštanje lijeka. Prosječna bioraspoloživost fentanila nakon nanošenja transdermalnog flastera iznosi 92%.

Nakon prve primjene lijeka DUROGESIC, koncentracije fentanila u serumu postupno rastu i načelno se ustaljuju 12 do 24 sata nakon primjene te ostaju relativno konstantne tijekom ostatka 72-satnog razdoblja primjene. Do kraja druge 72-satne primjene, koncentracija u serumu postiže stanje dinamičke ravnoteže, koje se održava daljnjom primjenom flastera iste veličine. Zbog kumulacije, vrijednosti AUC i C_{max} tijekom intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže približno su 40% više nego nakon jednokratne primjene. Koncentraciju u serumu u stanju dinamičke ravnoteže koju bolesnici postižu i održavaju, određuju individualne razlike u propusnosti kože i klirensu fentanila iz tijela. Primijecena je visoka interindividualna varijabilnost plazmatskih koncentracija.

Farmakokinetički model pokazao je da koncentracije fentanila u serumu mogu porasti za 14% (raspon: 0 – 26%), ako se novi flaster primjeni nakon 24 sata, a ne nakon preporučene 72-satne primjene.

Porast temperature kože može pojačati apsorpciju transdermalno primijenjenog fentanila (vidjeti dio 4.4). Povećanje temperature kože do kojega dolazi zbog stavljanja grijanog jastučića namještenog na nisku temperaturu preko DUROGESIC sustava tijekom prvih 10 sati nakon jednokratne primjene, povećao je srednju vrijednost AUC-a fentanila 2,2 puta, a srednju vrijednost koncentracije na kraju zagrijavanja za 61%.

Distribucija

Fentanil se brzo raspođjeljuje u različita tkiva i organe, na što ukazuje velik volumen distribucije (od 3 do 10 l/kg nakon intravenske primjene bolesnicima). Fentanil se kumulira u skeletnim mišićima i masnom tkivu te se polako otpušta u krv.

U ispitivanju provedenom kod bolesnika oboljelih od raka i liječenih transdermalnim fentanilom, vezanje fentanila za proteine u plazmi u prosjeku je iznosilo 95% (raspon: 77 – 100%). Fentanil lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Osim toga, prolazi i kroz posteljicu te se izlučuje u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Fentanil je djelatna tvar s visokim klirensom te se brzo i opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno putem CYP3A4. Glavni metabolit – norfentanil – i ostali metaboliti su neaktivni. Čini se da koža ne metabolizira transdermalno isporučen fentanil. To je utvrđeno u testu na stanicama ljudskih keratinocita i kliničkim ispitivanjima u kojima je 92% doze isporučene iz sustava činio nepromijenjeni fentanil koji se nalazio u sistemskoj cirkulaciji.

Eliminacija

Nakon 72-satne primjene flastera, srednja vrijednost poluvijeka fentanila kreće se u rasponu od 20 do 27 sati. Zbog kontinuirane apsorpcije fentanila iz kožnog depoa nakon uklanjanja flastera, poluvijek fentanila nakon transdermalne primjene približno je 2 do 3 puta dulji nego nakon intravenske primjene.

Nakon intravenske primjene, srednja vrijednost ukupnog klirensa fentanila u svim ispitivanjima načelno se kretala u rasponu od 34 do 66 l/h.

Unutar 72 sata nakon intravenske primjene fentanila, približno 75% doze izluči se u mokraću, a približno 9% u feces. Lijek se prvenstveno izlučuje u obliku metabolita, a manje od 10% doze izlučuje se kao djelatna tvar u nepromijenjenom obliku.

Linearnost/nelinearnost

Postignute koncentracije fentanila u serumu razmjernje su veličini DUROGESIC flastera. Farmakokinetika transdermalnog fentanila ne mijenja se pri ponovljenoj primjeni.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Postoji velika interindividualna varijabilnost s obzirom na farmakokinetiku fentanila, odnose između koncentracija fentanila, terapijskih učinaka i nuspojava te toleranciju na opioide. Minimalna učinkovita koncentracija fentanila ovisi o intenzitetu boli i prethodnoj primjeni opioidne terapije. I minimalna učinkovita koncentracija i toksična koncentracija povećavaju se s tolerancijom. Stoga se ne može odrediti optimalan raspon terapijskih koncentracija za fentanil. Prilagodba individualne doze fentanila mora se temeljiti na bolesnikovu odgovoru i razini tolerancije. Mora se uzeti u obzir vrijeme do nastupa punog učinka od 12 do 24 sata nakon prve primjene flastera i povećanja doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci iz ispitivanja intravenskog fentanila pokazuju da stariji bolesnici mogu imati smanjen klirens, produljen poluvijek i veću osjetljivost na lijek nego mlađi bolesnici. U jednom ispitivanju lijeka DUROGESIC, farmakokinetika fentanila kod zdravih starijih ispitanika nije se značajno razlikovala od one kod zdravih mladih ispitanika, iako su vršne koncentracije u serumu bile manje, dok je srednja vrijednost poluvijeka bila produljena na približno 34 sata. Starije bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila te smanjiti dozu ako je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Očekuje se da će utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku fentanila biti ograničen jer je izlučivanje nepromijenjenog fentanila putem mokraće manje od 10% i nema poznatih aktivnih metabolita koji se izlučuju putem bubrega. Međutim, kako se utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku fentanila nije ocjenjivao, preporučuje se oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila te smanjiti dozu lijeka DUROGESIC ako je potrebno (vidjeti dio 4.4). Podaci prikupljeni kod ispitanika s cirozom i simulirani podaci za ispitanike s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije liječene transdermalnim fentanilom ukazuju na to da koncentracije fentanila mogu biti povišene i da klirens fentanila može biti smanjen u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom. Simulacije pokazuju da bi AUC u stanju dinamičke ravnoteže kod bolesnika s jetrenom bolešću Child-Pugh stadija B (Child-Pugh rezultat = 8) bio približno 1,36 puta veći nego kod bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom (stadij A; Child-Pugh rezultat = 5,5). Kada su u pitanju bolesnici s jetrenom bolešću Child-Pugh stadija C (Child-Pugh rezultat = 12,5), rezultati pokazuju da se koncentracije fentanila kumuliraju sa svakom primjenom, zbog čega je tim bolesnicima AUC u stanju dinamičke ravnoteže približno 3,72 puta veći.

Pedijatrijska populacija

Koncentracije fentanila određivale su se kod više od 250 djece u dobi od 2 do 17 godina kojima su primijenjeni flasteri s fentanilom u dozi od 12,5 do 300 µg/h. Nakon prilagodbe za tjelesnu težinu, čini se da je klirens (l/h/kg) približno 80% veći kod djece u dobi od 2 do 5 godina te 25% veći kod djece u dobi od 6 do 10 godina nego kod djece u dobi od 11 do 16 godina, kod koje se očekuje sličan klirens kao i kod odraslih. Ti su nalazi uzeti u obzir kada su se određivale preporuke za doziranje kod pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Provedena su standardna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti uz parenteralnu primjenu fentanila. U ispitivanju na štakorima, fentanil nije utjecao na plodnost mužjaka. Neka ispitivanja provedena na ženkama štakora pokazala su smanjenu plodnost i povećanu smrtnost embrija.

Učinci na embrij bili su posljedica toksičnih učinaka za majku, a ne izravni učinci tvari na embrij u razvoju. Nije bilo znakova teratogenih učinaka u ispitivanjima provedenima na dvije životinjske vrste (štakorima i kunićima). U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, stopa preživljenja mladunčadi bila je značajno smanjena pri dozama koje su blago smanjile tjelesnu težinu majke. Taj bi učinak mogao biti posljedica promjena majčine skrbi za mladunčad ili izravnog djelovanja fentanila na mladunčad. Nisu primijećeni učinci na somatski razvoj i ponašanje mladunčadi.

Ispitivanje mutagenosti na bakterijama i glodavcima dalo je negativne rezultate. Slično kao i drugi opioidni analgetici, fentanil je inducirao mutagene učinke u stanicama sisavaca *in vitro*. Rizik od mutagenih učinaka kod primjene terapijskih doza čini se malo vjerojatnim jer izgleda da ti učinci nastupaju samo pri visokim koncentracijama.

Ispitivanje kancerogenosti (dvogodišnja svakodnevna primjena supkutanih injekcija fentanilklorida *Sprague Dawley* štakorima) nije dalo nalaze koji bi ukazivali na onkogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Vanjski sloj: film, poliester/etilenvinilacetat kopolimer,
Zaštitni sloj: film, silikonizirani poliester,
Sloj s lijekom: poliakrilatni adheziv.

Tinta (na vanjskom sloju):

DUROGESIC 12 µg/sat

Tinta za tisak, narančasta.

DUROGESIC 25 µg/sat

Tinta za tisak, crvena.

DUROGESIC 50 µg/sat

Tinta za tisak, zelena.

DUROGESIC 75 µg/sat

Tinta za tisak, plava.

DUROGESIC 100 µg/sat

Tinta za tisak, siva.

6.2 Inkompatibilnosti

Kako bi se spriječilo međudjelovanje s adhezivnim svojstvima lijeka DUROGESIC, na području kože na koje će se staviti DUROGESIC, ne bi se smjelo stavljati kreme, ulja, losione ili pudere.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj vrećici radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaki flaster je pakiran u vrećicu zapečaćenu toplinom. Vrećica je izrađena od laminiranog polietilentereftalata (PET), polietilena niske gustoće (LDPE), aluminijske folije, adhezivnog i akrilnitrilnog filma ili od papira, PET-a, adheziva, aluminijske folije i cikličkog olefinskog kopolimera.

DUROGESIC je dostupan u kutijama koje sadrže 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20 ili 30 pojedinačno pakiranih flastera.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za zbrinjavanje:

Upotrijebljene flastere treba presavinuti tako da ljepljiva strana naliježe sama na sebe, a zatim ih treba odložiti na siguran način. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

DUROGESIC 12 mikrograma/sat transdermalni flaster: HR-H-516334089

DUROGESIC 25 mikrograma/sat transdermalni flaster: HR-H-222344953

DUROGESIC 50 mikrograma/sat transdermalni flaster: HR-H-239768718

DUROGESIC 75 mikrograma/sat transdermalni flaster: HR-H-613618293

DUROGESIC 100 mikrograma/sat transdermalni flaster: HR-H-826093753

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

DUROGESIC 12 mikrograma/sat, 75 mikrograma/sat transdermalni flaster:

Datum prvog odobrenja: 09.02.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.02.2017.

DUROGESIC 25 mikrograma/sat, 50 mikrograma/sat, 100 mikrograma/sat transdermalni flaster:

Datum prvog odobrenja: 29.03.2001.

Datum posljednje obnove: 15.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31.10.2024.