

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Fentagesic 25 mikrograma/h transdermalni naljepak  
Fentagesic 50 mikrograma/h transdermalni naljepak  
Fentagesic 75 mikrograma/h transdermalni naljepak  
Fentagesic 100 mikrograma/h transdermalni naljepak

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan Fentagesic 25 mikrograma/h transdermalni naljepak sadrži 4,125 mg fentanila.  
Brzina otpuštanja fentanila je oko 25 mikrograma/h, a aktivna površina naljepka je 7,5 cm<sup>2</sup>.

Jedan Fentagesic 50 mikrograma/h transdermalni naljepak sadrži 8,25 mg fentanila.  
Brzina otpuštanja fentanila je oko 50 mikrograma/h, a aktivna površina naljepka je 15,0 cm<sup>2</sup>.

Jedan Fentagesic 75 mikrograma/h transdermalni naljepak sadrži 12,375 mg fentanila.  
Brzina otpuštanja fentanila je oko 75 mikrograma/h, a aktivna površina naljepka je 22,5 cm<sup>2</sup>.

Jedan Fentagesic 100 mikrograma/h transdermalni naljepak sadržava 16,5 mg fentanila.  
Brzina otpuštanja fentanila je oko 100 mikrograma/h, a aktivna površina naljepka je 30,0 cm<sup>2</sup>.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni naljepak.

Fentagesic 25 mikrograma/h transdermalni naljepak je pravokutni, prozirni naljepak, zaobljenih uglova, veličine oko 30 mm x 26 mm. Na poleđini folije otisnuta je oznaka "fentanyl 25 µg/h" plavom bojom.

Fentagesic 50 mikrograma/h transdermalni naljepak je pravokutni, prozirni naljepak, zaobljenih uglova, veličine oko 30 mm x 51 mm. Na poleđini folije otisnuta je oznaka "fentanyl 50 µg/h" plavom bojom.

Fentagesic 75 mikrograma/h transdermalni naljepak je pravokutni, prozirni naljepak, zaobljenih uglova, veličine oko 47,5 mm x 48 mm. Na poleđini folije otisnuta je oznaka "fentanyl 75 µg/h" plavom bojom.

Fentagesic 100 mikrograma/h transdermalni naljepak je pravokutni, prozirni naljepak, zaobljenih uglova, veličine oko 47,5 mm x 64 mm. Na poleđini folije otisnuta je oznaka "fentanyl 100 µg/h" plavom bojom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Odrasli

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

#### *Odabir početne doze*

Odgovarajuću početnu dozu lijeka Fentagesic treba temeljiti na bolesnikovoj trenutnoj primjeni opioida. Preporučuje se koristiti Fentagesic 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 Fentagesic, vidjeti dio „Preračunavanje ekvianalgetske jačine“ u nastavku. Ako je potrebno, doza se naknadno može povećati ili smanjivati u koracima od 12 ili 25 µg/h kako bi se dosegla najmanja prikladna doza fentanila 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 Fentagesic s brzinom oslobađanja od 25 µg/h. Bolesnici tada mogu prijeći na Fentagesic.

U okolnostima kada se smatra da nije moguće započeti liječenje oralnim opioidima i Fentagesic se smatra jedinom prikladnom terapijskom opcijom za bolesnike koji prethodno nisu primali opioide, smije se razmatrati samo najniža početna doza. 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 Fentagesic (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

##### *Preračunavanje ekvianalgetske jačine*

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

1. Izračunajte 24-satnu dozu (mg/dan) opoida koji se trenutno koristi.
2. Preračunajte tu dozu u ekvianalgetsku 24-satnu dozu oralnog morfina koristeći multiplikacijske faktore u Tablici 1 za odgovarajući put primjene.
3. Da biste dobili dozu lijeka Fentagesic koja odgovara izračunatoj 24-satnoj ekvianalgetskoj dozi morfina, koristite tablicu za preračun doze (Tablicu 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 ekvivalentnu 24-satnu dozu oralnog morfina (mg/dan dosadašnjeg opioida x faktor = ekvivalentna 24-satna doza oralnog morfina)**

Dosadašnji opioid	Put primjene	Multiplikacijski faktor
<b>Morfin</b>	peroralni	1 <sup>a</sup>
	parenteralni	3
<b>Buprenorfin</b>	sublingvalni	75
	parenteralni	100
<b>Kodein</b>	peroralni	0,15
	parenteralni	0,23 <sup>b</sup>
<b>Diamorfin</b>	peroralni	0,5
	parenteralni	6 <sup>b</sup>
<b>Fentanil</b>	peroralni	-
	parenteralni	300
<b>Hidromorfon</b>	peroralni	4
	parenteralni	20 <sup>b</sup>
<b>Ketobemidon</b>	peroralni	1
	parenteralni	3
<b>Levorfanol</b>	peroralni	7,5
	parenteralni	15 <sup>b</sup>
<b>Metadon</b>	peroralni	1,5
	parenteralni	3 <sup>b</sup>
<b>Oksikodon</b>	peroralni	1,5
	parenteralni	3
<b>Oksimorfon</b>	rektalni	3
	parenteralni	30 <sup>b</sup>
<b>Petidin</b>	peroralni	-
	parenteralni	0,4 <sup>b</sup>
<b>Tapentadol</b>	peroralni	0,4
	parenteralni	-
<b>Tramadol</b>	peroralni	0,25
	parenteralni	0,3

<sup>a</sup> Omjer jačine oralnog i intramuskularnog morfina temelji se na kliničkom iskustvu kod bolesnika s kroničnom boli.

<sup>b</sup> 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 Fentagesic 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)<sup>1</sup>**

24-satna doza oralnog morfina (mg/dan)	Doza lijeka Fentagesic (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

<sup>1</sup>U kliničkim su ispitivanjima ovi rasponi dnevne doze oralnog morfina korišteni kao osnova za preračunavanje u doze za transdermalni fentanil.

\* Dozu fentanila od 12 µg/h nije moguće postići dostupnim Fentagesic transdermalnim naljepcima.

**Tablica 3: Preporučena početna doza lijeka Fentagesic 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 Fentagesic (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

\* Dozu fentanila od 12 µg/h nije moguće postići dostupnim Fentagesic transdermalnim naljepcima.

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

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

#### Titracija doze i terapija održavanja

Fentagesic transdermalni naljepak mora se mijenjati svaka 72 sata.

Dozu je potrebno 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 90 mg/dan ≈ Fentagesic 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 naljepak 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 Fentagesic naljepka. Bolesnicima mogu povremeno biti potrebne dodatne doze kratkodjelujućih analgetika za „probojnu“ bol. Kada doza lijeka Fentagesic 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, Fentagesic naljepak može se nakon 48 sati zamijeniti naljepkom iste doze ili se doza može povećati nakon 72 sata.

Ako naljepak treba zamijeniti (npr. ako otpadne) prije isteka 72 sata, može se primijeniti naljepak 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 Fentagesic naljepkom, 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 Fentagesic

Ako je potrebno prekinuti primjenu lijeka Fentagesic, zamjena drugim opioidom mora biti postupna i započeti malom dozom koja se zatim polako povećava. To je potrebno zato što se koncentracije fentanila postupno smanjuju nakon odstranjenja lijeka Fentagesic. 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 Fentagesic, a ne pri prelasku s lijeka Fentagesic 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 fentanila od 12 µg/h. Dozu fentanila od 12 µg/h nije moguće postići dostupnim Fentagesic transdermalnim naljepcima.

### *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 fentanila od 12 µg/h. Dozu fentanila od 12 µg/h nije moguće postići dostupnim Fentagesic transdermalnim naljepcima.

## Pedijatrijska populacija

### *Djeca u dobi od 16 i više godina*

Slijediti doziranje za odrasle.

### *Djeca u dobi od 2 do 16 godina*

Fentagesic 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 opioida ili parenteralnih opioida na Fentagesic kod pedijatrijskih bolesnika koristite tablicu za preračun ekvivalentske jačine (Tablica 1) i tablicu s preporučenim dozama lijeka Fentagesic koje se temelje na dnevnim dozama oralnog morfina (Tablica 4).

**Tablica 4: Preporučena doze lijeka Fentagesic za pedijatrijske bolesnike<sup>1</sup> koja se temelji na dnevnim dozama oralnog morfina<sup>2</sup>**

<b>24-satna doza oralnog morfina (mg/dan)</b>	<b>Doza lijeka Fentagesic (µg/h)</b>
30 – 44	12*
45 – 134	25

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

<sup>2</sup> U kliničkim su ispitivanjima ovi rasponi dnevne doze oralnog morfina korišteni kao osnova za preračunavanje u doze za transdermalni fentanil.

\* Dozu fentanila od 12 µg/h nije moguće postići dostupnim Fentagesic transdermalnim naljepcima.

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

Analgetski učinak prve doze lijeka Fentagesic neće biti optimalan unutar prva 24 sata. Stoga tijekom prvih 12 sati nakon prelaska na Fentagesic 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 Fentagesic ili nakon povećanja doze (vidjeti dio 4.4).

Fentagesic 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*

Fentagesic naljepak 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 Fentagesic 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

Fentagesic je namijenjen za transdermalnu primjenu.

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

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

Dlake na mjestu primjene (bolje je naljepak nanijeti na mjesto gdje nema dlaka) treba prije stavljanja naljepka ošišati (ne obrijati). Ako mjesto na koje se nanosi Fentagesic 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 naljepka. Naljepke treba pregledati prije primjene. Ne smiju se upotrijebiti naljepci koji su razrezani, raspolovljeni ili oštećeni na bilo koji način.

Fentagesic treba primijeniti odmah nakon vađenja iz zatvorene vrećice. Da bi se naljepak izvadio iz zaštitne vrećice, najprije treba pronaći zarez koji se nalazi uz rub zatvorene vrećice (označen strelicom na naljepnici vrećice). Vrećicu treba presaviti na mjestu zarez a i zatim pažljivo otrgnuti preklopljeni dio. Vrećicu zatim treba rastvoriti s obje strane, tako da se otvori poput knjige. Zaštitna folija na naljepku je prerezana napola. Potrebno je presaviti naljepak u sredini i ukloniti svaku polovicu zaštitne folije zasebno. Treba izbjegavati dodirivanje ljepljive strane naljepka. Naljepak 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.

Fentagesic se može nositi neprekidno tijekom 72 sata. Nakon skidanja prethodnog transdermalnog naljepka, novi treba primijeniti na drugo mjesto na koži. Naljepak 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 Fentagesic, 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 Fentagesic sadrži djelatnu tvar u količini koja može biti smrtonosna, naročito za dijete. Stoga, sve naljepke i prije i poslije primjene moraju čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Zbog rizika, uključujući smrtni ishod, povezanih sa slučajnim gutanjem, pogrešnom primjenom i zlouporabom, bolesnicima i njihovim njegovateljima mora se savjetovati da Fentagesic transdermalni naljepak čuvaju na sigurnom i zaštićenom mjestu, koje drugima nije dostupno.

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

Primjena lijeka Fentagesic kod bolesnika koji prethodno nisu primali opioide u vrlo je rijetkim slučajevima bila povezana sa značajnom depresijom disanja i/ili smrtnim ishodom kada se Fentagesic 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 Fentagesic, osobito kod starijih bolesnika te bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije. Sklonost razvoju tolerancije uvelike se razlikuje među pojedinim bolesnicima. Preporučuje se Fentagesic koristiti kod bolesnika koji su pokazali toleranciju na opioide (vidjeti dio 4.2).

##### Depresija disanja

Kod nekih bolesnika koji primjenjuju Fentagesic može se razviti značajna depresija disanja te ih se zbog toga mora pažljivo nadzirati. Depresija disanja može potrajati i nakon uklanjanja Fentagesic naljepka. Incidencija depresije disanja povećava se s povećanjem doze lijeka Fentagesic (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 (SZS), uključujući sedative poput benzodiazepina ili sličnih lijekova, alkohol i narkotičke lijekove depresore SZS-a

Istodobna primjena lijeka Fentagesic i sedativa poput benzodiazepina ili sličnih lijekova, alkohola ili narkotičkih lijekova depresora SZS-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 Fentagesic 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 njegovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

##### Kronična plućna bolest

Fentagesic 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 Fentagesic 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 Fentagesic 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 Fentagesic 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 Fentagesic mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a 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 Fentanil transdermalnim naljepkom 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 kako bi se uočili znakovi OUD-a, kao što je ponašanje koje se odnosi na traženja lijeka (npr. preuranjeni zahtjev za novim izdavanjem lijeka), naročito u bolesnika s povećanim rizikom. To uključuje i preispitivanje istodobne primjene opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti konzultaciju sa specijalistom za ovisnosti. Ako treba doći do prekida primjene opioida (vidjeti dio 4.4).

#### Bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući povišen intrakranijalni tlak

Fentagesic treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji bi mogli biti posebno osjetljivi na intrakranijalne učinke zadržavanja CO<sub>2</sub>, kao što su bolesnici s povišenim intrakranijalnim tlakom, poremećajima svijesti ili bolesnici u komi. Fentagesic 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 naljepcima 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 Fentagesic, treba ih pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti fentanila te po potrebi smanjiti dozu lijeka Fentagesic (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 Fentagesic 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 Fentagesic. 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 Fentagesic 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 Fentagesic 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 monoamin 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. povraćanje, mučninu, proljev).

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

### Interakcije s drugim lijekovima:

#### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena lijeka Fentagesic 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 istovremena primjena lijeka Fentagesic 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 Fentagesic naljepak. 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 Fentagesic naljepka 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 Fentagesic treba pričekati najmanje tjedan dana nakon uklanjanja posljednjeg naljepka prije nego što započne liječenje inhibitorom CYP3A4. Ako se istodobna primjena lijeka Fentagesic 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 Fentagesic mora smanjiti ili se njegova primjena mora privremeno prekinuti, prema potrebi (vidjeti dio 4.5.).

#### Slučajno izlaganje prijenosom naljepka

Slučajnim prijenosom naljepka s fentanilom na kožu osobe koja ga inače ne koristi (osobito djeteta), prilikom boravka u istom krevetu ili bliskog fizičkog kontakta s osobom koja koristi naljepak, osoba koja ne koristi naljepak može se predozirati opioidom. Bolesnike treba upozoriti da se u slučaju slučajnog prijenosa naljepka 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 Fentagesic, 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 dodatni oprez kod bolesnika s kroničnom konstipacijom. U slučaju prisutnosti ili sumnje na paralitički ileus, liječenje lijekom Fentagesic 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 i dio 4.5).

#### Pedijatrijska populacija

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

Fentagesic se nije ispitivao kod djece mlađe od 2 godine. Fentagesic 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 naljepka, potreban je oprez pri odabiru mjesta primjene lijeka Fenatgesic (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6) i pažljivo praćenje prijanjanja naljepaka.

#### Hiperalgizija uzrokovana primjenom opioida

Hiperalgizija 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. Hiperalgizija 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 hiperalgeziju uzrokovanu primjenom opioida potrebno je smanjiti dozu opioida ili postupno prekinuti njihovu primjenu, ako je to moguće.

#### **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 Fentagesic 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 smrti. Istodobno propisivanje depresora SŽS-a i lijeka Fentagesic trebalo bi biti rezervirano samo za bolesnike za koje nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Primjena bilo kojega od tih lijekova istodobno s lijekom Fentagesic zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor bolesnika.

Doza i trajanje istodobne primjene treba biti ograničeno (vidjeti dio 4.4).

###### Inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori)

Ne preporučuje se primjena lijeka Fentagesic 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. Stoga se Fentagesic 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 monoamino oksidaze (MAOI), može povećati rizik od pojave serotoninetskog 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 intrinzičnom aktivnošću i stoga djelomično antagoniziraju analgetski učinak fentanila i mogu inducirati simptome ustezanja kod bolesnika koji su ovisni o opioidima (vidjeti i 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 Fentagesic 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 Fentagesic, 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 Fentagesic. Možda će biti potrebno povećati dozu lijeka Fentagesic 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 Fentagesic 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 Fentagesic u trudnoći prijavljen je neonatalni sindrom ustezanja. Fentagesic se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno.

Ne preporučuje se primjena lijeka Fentagesic tijekom poroda jer se on ne smije koristiti za liječenje akutne ili postoperativne boli (vidjeti dio 4.3.). Osim toga, fentanil prolazi kroz posteljicu, pa primjena lijeka Fentagesic 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 treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Fentagesic te još najmanje 72 sata nakon uklanjanja naljepka.

#### 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**

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

### **4.8. Nuspojave**

Sigurnost lijeka Fentagesic 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 si ispitanici primili najmanje jednu dozu Fentagesic i kod njih su se prikupljali podaci o sigurnosti. Prema objedinjenim podacima o sigurnosti iz

tih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave (incidencija  $\geq 10\%$ ) bile su: mučnina (35,7%), povraćanje (23,2%), konstipacija (23,1%), somnolencija (15,0%), omaglica (13,1%), glavobolja (11,8%).

Nuspojave prijavljene kod primjene lijeka Fentagesic 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 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, smetenost, halucinacije	agitacija, dezorijentiranost, euforično raspoloženje		delirij, ovisnost
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija, omaglica, glavobolja	tremor, parestezije	hipoestezija, konvulzije (uključujući kloničke i <i>grand mal</i> konvulzije) amnezija, smanjena razina svijesti, gubitak svijesti		
Poremećaji oka			zamagljeni vid	mioza	
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica			
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija	bradikardija, cijanoza		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja	depresija disanja, respiratorni distres	apneja, hipoveilacija	bradipneja
Poremećaji	mučnina,	proljevi, suha	ileus	subileus	

<b>probavnog sustava</b>	povraćanje, konstipacija	usta, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, dispepsija			
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		hiperhidroza, pruritus, osip, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, poremećaj kože, dermatitis, kontaktni dermatitis		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		mišićni spazam	mišićni trzaji		
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		retencija mokraće			
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i bolesti dojki</b>			erektilna disfunkcija, seksualna disfunkcija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor, periferni edemi, astenija, malaksalost, osjećaj hladnoće	reakcija na mjestu primjene, simptomi nalik gripi, osjećaj promjene tjelesne temperature, 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 Fentagesic 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 porijekla. Ti su ispitanici primili najmanje jednu dozu lijeka Fentagesic i kod njih su se prikupljali podaci o sigurnosti (vidjeti dio 5.1.).

Profil sigurnosti kod djece i adolescenata liječenih lijekom Fentagesic 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 Fentagesic 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 Fentagesic transdermalnog naljepka 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).

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

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

Prijavljeni su slučajevi serotoninškog 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 se traži 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 Fentagesic transdermalnog naljepka 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 naljepka, 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  $\mu$ -opioidnim receptorom. Njegovo primarno terapijsko djelovanje su analgezija i sedacija.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Fentagesic ocjenjivala se u 3 otvorena klinička ispitivanja provedena kod 293 pedijatrijska 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 Fentagesic u dozi od 12  $\mu\text{g/h}$ . 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 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  $\mu\text{g/h}$  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  $\mu\text{g/h}$  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

Fentagesic omogućuje kontinuiranu sistemsku isporuku fentanila tijekom 72-satnog razdoblja primjene. Nakon nanošenja lijeka Fentagesic, 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 između sustava i niže koncentracije u koži potiče otpuštanje lijeka. Prosječna bioraspodjeljivost fentanila nakon nanošenja transdermalnog naljepka iznosi 92%.

Nakon prve primjene Fentagesic naljepka, 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 naljepka iste veličine. Zbog kumulacije, vrijednosti AUC ( od engl. *area under the curve-površina ispod krivulje*) i  $C_{\text{max}}$  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. Primijećena 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 naljepak 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 Fentagesic 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 raspodjeljuje 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 sistemske cirkulaciji.

#### Eliminacija

Nakon 72-satne primjene naljepka, srednja vrijednost poluvijeka fentanila kreće se u rasponu od 20 do 27 sati. Zbog kontinuirane apsorpcije fentanila iz kožnog depoa nakon uklanjanja naljepka, 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 razmjerne su veličini Fentagesic naljepka. 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 naljepka 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 Fentagesic, farmakokinetika fentanila kod zdravih starijih ispitanika nije se značajno razlikovala od one kod zdravih mlađih 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 Fentagesic 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 naljepci 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**

poliakrilatni adhezivni sloj  
polipropilen (PP) - folija  
silikonizirani polietilentereftalat (PET) - folija  
plava tinta za tisak

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Kako bi se izbjeglo međudjelovanje s prijanjajućim svojstvima lijeka Fentagesic, na područje kože na koje će se staviti naljepak, ne bi trebalo stavljati kreme, ulja, losione ili puder.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Svaki naljepak pakiran je u zaštitnoj vrećici (obloženi papir/PE/Al/surlyn-Coex) Fentagesic je dostupan u kutiji koja sadrži 5 pojedinačno pakiranih naljepaka.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Upute za zbrinjavanje:

Upotrijebljene naljepke treba presaviti tako da ljepljiva strana naliže 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**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

Fentagesic 25 mikrograma/h transdermalni naljepak: HR-H-533253911  
Fentagesic 50 mikrograma/h transdermalni naljepak: HR-H-673858231  
Fentagesic 75 mikrograma/h transdermalni naljepak: HR-H-504170802  
Fentagesic 100 mikrograma/h transdermalni naljepak: HR-H-242945985

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15.rujna 2008.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. travnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. travnja 2023.