

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Durogesic®, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster



Durogesic®, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster



Durogesic®, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster



Durogesic®, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster

INN: fentanil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster: Jedan flaster sadrži 4,2 mg fentanila. Površina flastera je 10,5 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 25 mikrograma/h).

Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster: Jedan flaster sadrži 8,4 mg fentanila. Površina flastera je 21,0 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 50 mikrograma/h).

Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster: Jedan flaster sadrži 12,6 mg fentanila. Površina flastera je 31,5 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 75 mikrograma/h).

Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster: Jedan flaster sadrži 16,8 mg fentanila. Površina flastera je 42,0 cm² (brzina otpuštanja fentanila je 100 mikrograma/h).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster: poluprovidan transdermalni flaster, oblika pravougaonika sa zaobljenim ivicama na kome su ime leka, jačina leka i ivice flastera obojene crvenom bojom.

Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster: poluprovidan transdermalni flaster, oblika pravougaonika sa zaobljenim ivicama na kome su ime leka, jačina leka i ivice flastera obojene zelenom bojom.

Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster: poluprovidan transdermalni flaster, oblika pravougaonika sa zaobljenim ivicama na kome su ime leka, jačina leka i ivice flastera obojene plavom bojom.

Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster: poluprovidan transdermalni flaster, oblika pravougaonika sa zaobljenim ivicama na kome su ime leka, jačina leka i ivice flastera obojene sivom bojom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Lek Durogesic je indikovano u terapiji jakog hroničnog bola koji zahteva kontinuiranu dugoročnu primenu opioida.

Deca

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Potrebno je doze leka Durogesic individualno odrediti na osnovu stanja pacijenta i procenjivati u redovnim intervalima nakon početka primene. Koristiti najmanju efektivnu dozu. Flasteri su dizajnirani tako da otpuštaju približno 25, 50, 75 i 100 mikrograma/h fentanila u sistemsku cirkulaciju, što predstavlja oko 0,6; 1,2; 1,8; odnosno 2,4 mg po danu.

Izbor početnog doziranja

Izbor odgovarajuće početne doze leka Durogesic treba izvršiti na osnovu uvida u opioidne analgetike koje pacijent trenutno koristi. Preporučuje se primena leka Durogesic kod pacijenata kod kojih je utvrđena tolerancija na opioide. Ostali faktori koji se razmatraju su trenutno opšte stanje i medicinski status pacijenta, uključujući veličinu tela, starosnu dob, stepen slabosti kao i stepen tolerancije na opioide.

Odrasli

Pacijenti sa utvrđenom tolerancijom na opioide

Za konvertovanje sa terapije oralnim ili parenteralnim opioidima na terapiju lekom Durogesic kod pacijenata sa utvrđenom tolerancijom na opioide, videti odeljak „Konverzija ekvivalentske aktivnosti“ (u nastavku teksta). Ukoliko je potrebno, doza se potom može titrirati ka većim ili manjim za 25 mikrograma/h (ili 12 mikrograma/h, kada je dostupna jačina leka kojom je moguće postići pomenuto doziranje) do postizanja najmanjeg odgovarajućeg doziranja leka Durogesic u zavisnosti od odgovora i dodatnih analgetskih zahteva.

Pacijenti koji prethodno nisu primali opioide

Generalno, transdermalni način primene se ne preporučuje kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide. Potrebno je razmotriti druge načine primene (oralno, parenteralno). Da bi se sprečilo predoziranje, preporučuje se da pacijenti koji prethodno nisu primali opioide, dobijaju male doze opioida sa trenutnim oslobađanjem (npr. morfina, hidromorfona, oksikodona, tramadola i kodeina), koje se titriraju dok se ne postigne analgetska doza ekvivalentna leku Durogesic brzine otpuštanja fentanila 25 mikrograma/h. Pacijenti se onda mogu prevesti na lek Durogesic.

U okolnostima u kojima se početak terapije oralnim opioidima ne smatra mogućim i smatra se da je lek Durogesic jedina odgovarajuća terapijska opcija za pacijente koji prethodno nisu dobijali opioide, samo primena najmanje početne doze od 12 mikrograma/h može se uzeti u obzir. U takvim okolnostima pacijent se mora pažljivo pratiti. Ozbiljna ili životno ugrožavajuća hipoventilacija je moguća čak i kada se najmanja doza leka Durogesic koristi za započinjanje terapije kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide (videti odeljke 4.4 i 4.9).

Lek Durogesic u jačinama registrovanim u Republici Srbiji nije namenjen za primenu kod pacijenata koji nisu prethodno primali opioide, s obzirom na to da lek Durogesic brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h, nije registrovan u Republici Srbiji, što onemogućava adekvatno doziranje kod ovih pacijenata.

Konverzija ekvivalentske aktivnosti

Kod pacijenata koji trenutno uzimaju opioidne analgetike, potrebno je da se početna doza leka Durogesic zasniva na dnevnoj dozi do tada primenivanog opioida. Da bi se izračunala odgovarajuća početna doza leka Durogesic, slediti korake u nastavku teksta.

1. Izračunati 24-satnu dozu (mg/dan) opioida koji se trenutno koristi.
2. Konvertovati je u ekvivalentsku 24-satnu oralnu dozu morfina koristeći faktore množenja u Tabeli 1 za odgovarajući način primene.
3. Za dobijanje doze leka Durogesic koja odgovara izračunatoj 24-satnu, ekvivalentskoj dozi morfina, koristiti Tabelu 2 ili 3 za konverziju doza na sledeći način:
 - a) Tabela 2 se koristi za odrasle pacijente kojima je potrebna promena opioida ili koji su manje klinički stabilni (odnos konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 150:1).
 - b) Tabela 3 se koristi za odrasle pacijente koji su na stabilnom opioidnom režimu sa dobrom podnošljivošću (odnos konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 100:1).

Tabela 1: Tabela konverzije – Faktori množenja za konverziju dnevne doze prethodnog opioida u ekvivalentsku 24-satnu oralnu dozu morfina (mg/dan prethodnog opioida x faktor = ekvivalentska 24-satna oralna doza morfina)

Prethodni opioid	Način primene	Faktor množenja
Morfin	oralno	1 ^a
	parenteralno	3
Buprenorfin	sublingvalno	75
	parenteralno	100
Kodein	oralno	0,15
	parenteralno	0,23 ^b
Diamorfin	oralno	0,5
	parenteralno	6 ^b
Fentanil	oralno	-
	parenteralno	300
Hidromorfon	oralno	4
	parenteralno	20 ^b
Ketobemidon	oralno	1
	parenteralno	3
Levorfanol	oralno	7,5
	parenteralno	15 ^b
Metadon	oralno	1,5
	parenteralno	3 ^b
Oksikodon	oralno	1,5
	parenteralno	3
Oksimorfon	rektalno	3
	parenteralno	30 ^b
Petidin	oralno	-
	parenteralno	0,4 ^b
Tapentadol	oralno	0,4
	parenteralno	-
Tramadol	oralno	0,25
	parenteralno	0,3

^a Oralna/i.m. potentnost morfina je zasnovana na kliničkom iskustvu kod pacijenata sa hroničnim bolom.

^b Zasnovano na studijama pojedinačnih doza u kojima su i.m. doze svake navedene aktivne supstance poređene sa morfinom kako bi se utvrdila relativna potentnost. Oralne doze su one koje su preporučene kada se prelazi sa parenteralnog na oralni put primene.

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

Tabela 2: Preporučene početne doze leka Durogesic zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina (za pacijente koji imaju potrebu za zamenom opioida ili za klinički manje stabilne pacijente: odnos konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 150:1)¹

Oralna 24-satna doza morfina (mg/dan)	Doziranje leka Durogesic (mikrograma/h)
< 90	12 ²
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹U kliničkim studijama su opsezi dnevnih oralnih doza morfina korišćeni kao osnova za prelazak na lek Durogesic.

² Lek Durogesic, brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h, nije registrovan u Republici Srbiji.

Tabela 3: Preporučene početne doze leka Durogesic zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina (za pacijente koji su na stabilnom opioidnom režimu sa dobrom podnošljivošću: odnos konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 100:1)

Oralna 24-satna doza morfina (mg/dan)	Doziranje leka Durogesic (mikrograma/h)
≤ 44	12 ¹
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

¹ Lek Durogesic, brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h, nije registrovan u Republici Srbiji.

Inicijalna procena maksimalnog analgetskog dejstva leka Durogesic ne može se izvršiti pre nego što se flaster nosi tokom 24 sata, a zbog postepenog povećanja koncentracije fentanila u serumu u okviru 24 sata nakon prve primene flastera.

Prethodnu analgetsku terapiju, stoga, potrebno je postepeno ukidati nakon primene prve doze do postizanja analgetske efikasnosti leka Durogesic.

Titriranje doze i terapija održavanja

Flaster leka Durogesic se menja svaka 72 sata.

Dozu je potrebno titrirati individualno na osnovu prosečne dnevne upotrebe dodatnih analgetika, sve do postizanja ravnoteže između analgetske efikasnosti i podnošljivosti. Titraciju doze treba uobičajeno vršiti u koracima od 25 mikrograma/h (odnosno 12 mikrograma/h, kada je dostupna jačina leka kojom je moguće postići pomenuto doziranje), mada je potrebno uzeti u obzir i zahteve za dodatnim analgeticima (90 mg oralnog morfina dnevno $\approx$ Durogesic 25 mikrograma/h, odnosno 45 mg oralnog morfina dnevno $\approx$ Durogesic 12 mikrograma/h), kao i status bola kod pacijenta. Posle povećanja doze, može proći i do 6 dana dok pacijent postigne ravnotežu na novom doznom nivou. Zato posle povećanja doze, pacijent treba da nosi flaster sa većom dozom tokom dve 72-satne primene pre bilo kakvog daljeg povećanja nivoa doze.

Više od jednog flastera leka Durogesic koristi se za doziranje veće od 100 mikrograma/h. Pacijentima može biti povremeno potrebna dopunska doza kratkodelujućeg analgetika za „proboj bola”. Nekim pacijentima mogu biti potrebne dodatne ili alternativne metode primene opioda kada doziranje lekom Durogesic pređe dozu 300 mikrograma/h.

U slučaju da se ne postigne adekvatna kontrola bola treba razmotriti mogućnost hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (videti odeljak 4.4.).

Ako je analgezija nedovoljna samo tokom prve primene, flaster leka Durogesic se može zameniti nakon 48 sati flasterom iste doze, ili doza može biti povećana posle 72 sata.

Ukoliko je flaster potrebno zameniti (npr. flaster otpadne) pre 72 sata, flaster iste jačine se primenjuje na drugo mesto na koži. To može dovesti do povećanih koncentracija u serumu (videti odeljak 5.2) i pacijenta je potrebno pažljivo pratiti.

Trajanje i ciljevi terapije

Pre početka terapije lekom Durogesic, potrebno je zajedno sa pacijentom dogovoriti strategiju terapije, uključujući trajanje i ciljeve terapije, kao i plan za završetak terapije, u skladu sa smernicama za lečenje bola. Tokom terapije, potrebno je da postoji čest kontakt između lekara i pacijenta kako bi se procenila potreba za nastavkom terapije, razmotrio prekid terapije i po potrebi prilagodile doze. U slučaju da se ne postigne adekvatna kontrola bola, treba razmotriti mogućnost pojave hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (videti odeljak 4.4).

Prekid primene leka Durogesic

Ukoliko je neophodno prekinuti primenu leka Durogesic, uvođenje drugog opiodnog analgetika treba vršiti postepeno. Počinje se sa manjom dozom drugog leka koja se zatim postepeno povećava. Ovaj postupak je neophodan jer koncentracije fentanila postepeno opadaju posle uklanjanja leka Durogesic. Može biti potrebno 20 ili više sati kako bi se koncentracija fentanila u serumu smanjila 50%. Uopšteno, obustavljanje primene opiodnih analgetika mora biti postepeno da bi se izbegla pojava simptoma obustave leka (videti odeljke 4.4. i 4.8). Prijavljeni su slučajevi gde je nagli prekid primene opiodnih analgetika kod pacijenata sa fizičkom zavisnošću od opioda doveo do razvoja ozbiljnih simptoma obustave i nekontrolisanih bolova. Potrebno je postepeno smanjivati dozu na osnovu individualne doze, trajanja terapije i odgovora pacijenta u pogledu bola i simptoma obustave. Kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji možda će biti neophodno smanjivanje doze još postepenije. Kod pacijenata koji su bili kratko na terapiji može se razmotriti kraći interval smanjivanja doza.

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

Tabele 1, 2 i 3 koristiti samo za konverziju sa drugih opioida na lek Durogesic, a ne za konverziju sa leka Durogesic na terapiju drugim analgeticima da bi se izbeglo pogrešno preračunavanje doze novog analgetika i izbeglo potencijalno predoziranje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Starije pacijente je potrebno pažljivo pratiti i dozu individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Durogesic u jačinama registrovanim u Republici Srbiji nije namenjen za primenu kod starijih pacijenata koji nisu prethodno primali opioide s obzirom na to da lek Durogesic brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h nije registrovan u Republici Srbiji, a da se kod pomenutih pacijenata terapija uzima u obzir samo ako koristi nadmašuje rizike i u tim slučajevima, samo doziranje 12 mikrograma/h može se razmotriti za početak terapije.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pažljivo pratiti i dozu individualno određivati na osnovu stanja pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Durogesic u jačinama registrovanim u Republici Srbiji nije namenjen za primenu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre koji nisu prethodno primali opioide, s obzirom na to da lek Durogesic brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h nije registrovan u Republici Srbiji, a da se kod pomenutih pacijenata terapija uzima u obzir samo ako koristi nadmašuju rizike i u ovim slučajevima, samo doziranje 12 mikrograma/h može se razmotriti za početak terapije.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta 16 godina i starija

Pratiti doziranje kod odraslih pacijenata.

Deca uzrasta između 2 i 16 godina

Lek Durogesic se primenjuje samo kod pedijatrijskih pacijenata tolerantnih na opioide (uzrasta između 2 i 16 godina) koji već primaju dozu opioida ekvivalentnu dozi najmanje 30 mg oralnog morfina dnevno, ukoliko je dostupna jačina 12 mikrograma/h, odnosno dozu opioida ekvivalentnu najmanje 45 mg oralnog morfina dnevno za lek Durogesic u jačinama registrovanim u Republici Srbiji. Za prelazak sa oralnih ili parenteralnih opioida na lek Durogesic, kod pedijatrijskih pacijenata, koristiti konverziju ekvivalentske aktivnosti iz Tabele 1 i preporučene doze leka Durogesic zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina iz Tabele 4.

Tabela 4: Preporučene doze leka Durogesic za pedijatrijske pacijente¹ zasnovane na dnevnoj oralnoj dozi morfina²

Oralna 24-satna doza morfina (mg/dan)	Doza leka Durogesic (mikrograma/h)
30 – 44	12 ³
45 – 134	25

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

²U kliničkim studijama su navedeni opsezi dnevnih doza oralnog morfina korišćeni kao osnova za prelazak na lek Durogesic.

³Lek Durogesic brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h nije registrovan u Republici Srbiji.

U dve pedijatrijske studije, potrebna doza fentanila iz transdermalnog flastera izračunata je konzervativno: 30 mg do 44 mg oralnog morfina dnevno ili ekvivalentna doza opioida je zamenjena jednim flasterom leka Durogesic brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h. Potrebno je istaći da se

ovaj način konverzije kod dece koristi jedino pri prelasku sa terapije oralnim morfinom (ili njegovog ekvivalenta) na terapiju flasterima leka Durogesic. Tabelu 4 ne koristiti za konverziju leka Durogesic na terapiju drugim opioidnim analgeticima, kako bi se izbeglo potencijalno predoziranje.

Analgetski efekat prve doze leka Durogesic flastera neće biti optimalan u toku prvih 24 sata. Zbog toga, tokom prvih 12 sati nakon prelaska na lek Durogesic, potrebno je pacijentu dati prethodnu redovnu dozu analgetika. U toku narednih 12 sati, ove analgetike primeniti na osnovu kliničke potrebe.

Preporučuje se praćenje pojave neželjenih događaja kod pacijenata, koje mogu uključivati hipoventilaciju, najmanje 48 sati od primene inicijalne terapije lekom Durogesic ili povećanja doze (videti odeljak 4.4).

Deca mlađa od 2 godine

Lek Durogesic ne treba primenjivati kod dece mlađe od 2 godine jer bezbednost i efikasnost još uvek nisu utvrđene.

Titracija i održavanje doze kod dece

Flaster leka Durogesic zameniti na svaka 72 sata. Dozu je potrebno titrirati individualno do postizanja ravnoteže između analgetske efikasnosti i podnošljivosti. Doza ne sme biti povećavana u intervalima kraćim od 72 sata. Ukoliko je analgetski efekat leka Durogesic nedovoljan, treba primeniti dodatni morfin ili neki drugi kratkodelujući opioid. U zavisnosti od potrebe za dodatnim analgetikom i statusa bola kod deteta, može se doneti odluka o povećanju doze, ukoliko su dostupne odgovarajuće jačine. Prilagođavanje doziranja vrši se po 12 mikrograma/h.

Lek Durogesic, transdermalni flaster, brzine otpuštanja fentanila 12 mikrograma/h, nije registrovan u Republici Srbiji. (brzina otpuštanja fentanila zapravo iznosi 12,5 mikrograma/h, ali kako ne bi došlo do zabune sa dozom 125 mikrograma/h koja se može postići primenom više flastera, brzina otpuštanja je navođena kao 12 mikrograma/h).

Način primene

Lek Durogesic je namenjen za transdermalnu primenu.

Lek Durogesic se primenjuje na neiritiranu i neozračenu kožu, na ravnoj površini trupa ili nadlaktica.

Kod male dece, gornji deo leđa je poželjnije područje, kako bi se smanjila mogućnost da dete ukloni flaster.

Malje na mestu primene (poželjno je područje koje nije maljav) treba potkratiti (ne obrijati) pre primene. Ako mesto primene leka Durogesic zahteva čišćenje pre primene flastera, to treba učiniti čistom vodom. Ne koristiti sapune, ulja, losione, ili bilo koji drugi agens koji bi mogao da iritira kožu ili izmeni njena svojstva. Potrebno je da koža bude potpuno suva pre nego što se flaster primeni. Flastere pregledati pre upotrebe. **Flastere koji su isečeni, podeljeni, ili oštećeni na bilo koji način, ne treba koristiti.**

Lek Durogesic treba primeniti odmah nakon vađenja iz zapečaćenog pakovanja. Da bi se izvadio flaster iz zaštitne kesice, pronaći zarez (označen strelicom na nalepnici flastera) pri rubu zapečaćenja. Savijte kesicu kod zareza, a zatim pažljivo pocepaite materijal kesice. Dalje otvorite kesicu duž obe strane, savijajući kesicu tako da se otvori kao knjiga. Zaštitna prevlaka flastera je prorezana. Savijte flaster na sredini i uklonite svaku polovinu prevlake odvojeno. Izbegavajte dodirivanje lepljive strane flastera. Primените flaster na kožu laganim pritiskom dlana ruke tokom otprilike 30 sekundi. Uverite se da ivice flastera pravilno prijanjaju. Zatim operite ruke čistom vodom.

Flaster leka Durogesic se može nositi u kontinuitetu tokom 72 sata. Potrebno je da novi flaster bude primenjen na drugo mesto na koži nakon uklanjanja prethodnog transdermalnog flastera. Nekoliko dana treba da prođe pre nego što se novi flaster primeni na istom području na koži.

4.3. Kontraindikacije

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

Akutni ili postoperativni bol zbog toga što ne postoji mogućnost za titriranje doze tokom kratkotrajne primene i zbog toga što može doći do ozbiljne ili životno-ugrožavajuće hipoventilacije.

Teška respiratorna depresija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijente koji su imali ozbiljne neželjene događaje potrebno je pratiti najmanje 24 sata nakon uklanjanja leka Durogesic ili više u zavisnosti od kliničkih simptoma, jer koncentracija fentanila u serumu postepeno opada i smanji se za približno 50% nakon 20 do 27 sati.

Pacijenti i njihovi staratelji moraju biti informisani da lek Durogesic sadrži aktivnu supstancu u količini koja može biti fatalna, posebno za dete. Stoga, sve flastere pre i posle upotrebe, moraju držati izvan vidokruga i domašaja dece.

Zbog rizika povezanih sa slučajnim unosom, pogrešnom upotrebom ili zloupotrebom, koji uključuju i rizik od smrtnog ishoda, pacijentima i njihovim negovateljima se mora savetovati da lek Durogesic čuvaju na bezbednom i obezbeđenom mestu koje nije dostupno drugima.

Pacijenti koji prethodno nisu primali opioide i sa tolerancijom na opioide

Primena leka Durogesic kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide bila je povezana sa veoma retkim slučajevima značajne respiratorne depresije i/ili smrtnim ishodom kada je korišćen kao početna opioidna terapija, naročito kod pacijenata sa bolom koji nije izazvan kancerom. Mogućnost nastanka ozbiljne ili životno ugrožavajuće hipoventilacije postoji čak i kada se najmanja doza leka Durogesic primenjuje kao početna terapija kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide, naročito kod starijih ili pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Tendencija za razvojem tolerancije široko varira između pojedinaca. Preporučljivo je koristiti lek Durogesic kod pacijenata sa utvrđenom tolerancijom na opioide (videti odeljak 4.2).

Respiratorna depresija

Kod nekih pacijenata se može javiti značajna respiratorna depresija pri upotrebi leka Durogesic, pa se pacijenti moraju pratiti kako bi se uočila pojava ovih efekata. Respiratorna depresija može trajati i nakon uklanjanja Durogesic flastera. Učestalost pojave respiratorne depresije raste sa povećanjem doze leka Durogesic (videti odeljak 4.9).

Opioidi mogu prouzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnoea – CSA*) i hipoksiju povezanu sa spavanjem. Primena opioida povećava rizik od CSA na dozno zavisani način. Kod pacijenata kod kojih se javila CSA treba razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Rizik prilikom istovremene upotrebe depresora centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući sedative poput benzodiazepina ili sličnih lekova, alkohola i narkotičkih lekova koji su depresori CNS-a

Istovremena upotreba leka Durogesic sa sedativima poput benzodiazepina ili sličnih lekova, alkoholom, ili lekovima depresorima centralnog nervnog sistema (CNS), može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika istovremenu upotrebu sa sedativnim lekovima treba propisivati samo pacijentima kod kojih nije moguće primeniti drugu terapijsku opciju. Ukoliko je odlučeno da se propiše istovremena primena leka Durogesic sa sedativnim lekovima, treba koristiti najmanju efektivnu dozu, a trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće.

Pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U skladu sa time, strogo se preporučuje da se pacijenti i njihovi staratelji informišu kako bi bili svesni ovih simptoma (videti odeljak 4.5.).

Hronična plućna oboljenja

Lek Durogesic može izazvati ozbiljnija neželjena dejstva kod pacijenata sa hroničnim opstruktivnim ili drugim oboljenjem pluća. Kod tih pacijenata, opioidi mogu smanjiti respiraciju i povećati otpor u disajnim putevima.

Dugoročni efekti terapije i tolerancija

Kod svih pacijenata nakon ponovljene primene opioida može doći do razvoja tolerancije na analgetička dejstva, hiperalgezije, fizičke zavisnosti i psihološke zavisnosti, dok se na neke neželjene efekte izazvane opioidima poput konstipacije razvija delimična tolerancija. Prijavljeni su slučajevi da dugoročna kontinuirana terapija opioidima nije dovela do značajnog poboljšanja u vezi sa intenzitetom bola, naročito kod pacijenata sa hroničnim bolom koji nije uzrokovan kancerom. Tokom lečenja, potrebno je da postoji čest kontakt između lekara i pacijenta kako bi se procenila potreba za nastavkom lečenja (videti odeljak 4.2). Kada se donese odluka da nema koristi od nastavka terapije, dozu treba postepeno smanjivati kako bi se smanjili simptomi obustave.

Ne treba naglo obustaviti primenu leka Durogesic kod pacijenata koji su fizički zavisni od opioida. Simptomi obustave leka se mogu javiti nakon naglog prekida terapije ili smanjenja doze. Prijavljeni su slučajevi gde brzi prekid primene leka Durogesic kod pacijenata koji su fizički zavisni od opioida može dovesti do ozbiljnih simptoma obustave i nekontrolisanog bola (videti odeljak 4.2 i odeljak 4.8). Kada pacijentu terapija više nije potrebna, preporučljivo je postepeno smanjivanje doze radi minimizacije simptoma obustave. Smanjivanje velike doze može trajati nedeljama ili mesecima. Sindrom obustave opioidnog leka se karakteriše nekim ili svim od sledećih simptoma: nemir, lakrimacija, rinoreja, zevanje, znojenje, drhtavica, mialgija, midrijaza i palpitacije. Drugi simptomi se takođe mogu javiti uključujući iritabilnost, agitaciju, anksioznost, hiperkineziju, tremor, slabost, insomniju, anoreksiju, abdominalne grčeve, mučninu, povraćanje, dijareju, povišen krvni pritisak, povećanu brzinu disanja ili rada srca.

Poremećaj u primeni opioida (zloupotreba i zavisnost)

Prilikom ponovljene primene leka Durogesic može se razviti poremećaj u primeni opioida (engl. *Opioid use disorder – OUD*). Veća doza i duže trajanje terapije opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zloupotreba ili namerna pogrešna primena leka Durogesic može da dovede do predoziranja i/ili smrti. Pacijenti sa prethodnom ličnom ili porodičnom (roditelji ili rođena braća i sestre) istorijom zloupotrebe supstanci (uključujući zloupotrebu alkohola), pušači ili pacijenti sa ličnom istorijom drugih mentalnih zdravstvenih poremećaja (na primer velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti) su u većem riziku od razvoja poremećaja u primeni opioida.

Pre početka terapije lekom Durogesic, potrebno je zajedno sa pacijentom dogovoriti strategiju terapije, uključujući trajanje i ciljeve terapije, kao i plan za završetak terapije (videti odeljak 4.2). Takođe, pre i tokom terapije pacijent treba da bude obavešten o rizicima i znacima OUD. Ukoliko se ovi znaci pojave, pacijente treba savetovati da se obrate svom lekaru.

Pacijente koji su na terapiji opioidnim lekovima treba pratiti radi uočavanja znakova OUD, kao što je ponašanje karakteristično za traženje leka (na primer prerano zahtevanje ponovnog propisivanja), naročito kod pacijenata sa povećanim rizikom. To uključuje pregled istovremene primene opioida i psihoaktivnih lekova (kao što su benzodiazepini). Kada su u pitanju pacijenti sa znacima i simptomima OUD, treba razmotriti konsultaciju sa specijalistom za bolesti zavisnosti. Ukoliko je potreban prekid primene opioida (videti odeljak 4.4).

Bolesti centralnog nervnog sistema uključujući povećanje intrakranijalnog pritiska

Lek Durogesic treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji mogu biti posebno osetljivi na intrakranijalne efekte retencije CO₂, kao što su pacijenti sa povišenim intrakranijalnim pritiskom, poremećajem svesti ili u komi. Lek Durogesic treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa tumorom mozga.

Bolesti srca

Fentanil može izazvati bradikardiju zbog čega se lek Durogesic mora primenjivati oprezno kod pacijenata sa bradiaritmijama.

Hipotenzija

Opioidi mogu uzrokovati hipotenziju, posebno kod pacijenata sa akutnom hipovolemijom. Postojeću, simptomatsku hipotenziju i/ili hipovolemiju treba korigovati pre započinjanja terapije fentanil transdermalnim flasterima.

Oštećenje funkcije jetre

Fentanil se metabolize u jetri do neaktivnih metabolita, i zato oštećenje funkcije jetre može usporiti njegovu eliminaciju. Ako se pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre leče lekom Durogesic, treba ih pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci toksičnosti fentanila i ukoliko je neophodno, smanjila doza leka Durogesic (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne očekuje da oštećenje funkcije bubrega utiče na eliminaciju fentanila u klinički značajnoj meri, oprez se savetuje jer farmakokinetika fentanila nije procenjivana u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2). Terapiju treba razmotriti samo ukoliko korist nadmašuje rizike. Ukoliko se pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega leče lekom Durogesic, treba ih pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci toksičnosti fentanila i ukoliko je neophodno, smanjila doza. Dodatna ograničenja važe za pacijente koji prethodno nisu primali opioide sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

Groznica (povišena telesna temperatura)/ primena spoljašnjeg izvora toplote

Koncentracije fentanila se mogu povećati ukoliko se poveća temperatura kože (videti odeljak 5.2). Zbog toga kod pacijenata sa groznicom treba pratiti pojavu opioidnih neželjenih dejstava i ako je potrebno prilagoditi dozu leka Durogesic.

Postoji mogućnost da dođe do temperaturno zavisnog povećanja otpuštanja fentanila iz sistema što može dovesti do predoziranja i smrti.

Svim pacijentima treba savetovati da izbegavaju da mesto na kome je primenjen lek Durogesic izlažu direktnom spoljašnjem izvoru toplote, kao što su grejni jastuci/podloge, električni pokrivači, zagrejani vodeni kreveti, lampe za grejanje ili sunčanje, sunčanje, termofori, dugotrajne tople kupke, saune i vruće spa kupke.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kada se lek Durogesic primenjuje istovremeno sa lekovima koji utiču na serotonergički neurotransmiterski sistem.

Može doći do razvoja potencijalno životno ugrožavajućeg serotoninskog sindroma pri istovremenoj primeni serotonergičkih aktivnih supstanci, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI), i sa aktivnim supstancama koje narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitori)). Ovo se može dogoditi u okviru preporučenih doza (videti odeljak 4.5).

Serotoninski sindrom može uključivati promene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilan krvni pritisak, hipertermiju), neuromuskularne abnormalnosti (npr. hiperrefleksiju, nekoordinaciju, rigidnost), i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, dijareju).

Ukoliko se posumnja na serotoninski sindrom, treba prekinuti terapiju lekom Durogesic.

Interakcije sa drugim lekovima

CYP3A4 inhibitori

Istovremena upotreba leka Durogesic i inhibitora citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može dovesti do povećanja koncentracije fentanila u plazmi, što može da poveća ili prolongira i terapijska i neželjena dejstva i da prouzrokuje ozbiljnu respiratornu depresiju. Stoga se istovremena upotreba leka Durogesic i CYP3A4 inhibitora ne preporučuje osim ukoliko koristi prevazilaze povećan rizik od neželjenih dejstava. Generalno, pacijent treba da sačeka 2 dana posle prekida terapije CYP3A4 inhibitorom pre primene prvog flastera leka Durogesic. Međutim, trajanje inhibicije varira i kod nekih inhibitora CYP3A4 sa dugim poluvremenom eliminacije, kao što je amjodaron, ili kod vremenski-zavisnih inhibitora poput eritromicina, idelalisiba, nikardipina i ritonavira, ovaj period će možda morati da bude duži. Stoga se mora konsultovati Sažetak karakteristika leka inhibitora CYP3A4 za poluvreme eliminacije aktivne supstance i trajanje inhibitornog efekta pre primene prvog flastera leka Durogesic. Pacijent koji je lečen lekom Durogesic treba da sačeka najmanje 1 nedelju posle uklanjanja poslednjeg flastera pre početka terapije inhibitorom CYP3A4. Ako se ne može izbeći istovremena primena leka Durogesic i inhibitora CYP3A4, opravdano je pažljivo praćenje pojave znakova ili simptoma povećanih ili produženih terapijskih dejstava i neželjenih dejstava fentanila (naročito respiratorne depresije), i doziranje leka Durogesic se mora smanjiti ili prekinuti, kako se smatra neophodnim (videti odeljak 4.5).

Slučajna izloženost prenosom flastera

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

Primena kod starijih pacijenata

Podaci dobijeni ispitivanjem sa fentanilom koji je primenjen intravenski pokazuju da kod starijih pacijenata može biti smanjen klirens i produženo poluvreme eliminacije, pa stoga mogu biti osetljiviji na aktivnu supstancu nego mlađi pacijenti. Ukoliko stariji pacijenti primaju lek Durogesic, potrebno je da se pažljivo prate znaci toksičnosti fentanila i da se, ukoliko je potrebno, smanji doza leka (videti odeljak 5.2).

Gastrointestinalni trakt

Opioidi povećavaju tonus i smanjuju propulzivne kontrakcije glatkih mišića gastrointestinalnog trakta. Produženo vreme prolaska kroz gastrointestinalni trakt može biti uzrok konstipacije uzrokovane fentanilom. Pacijente treba savetovati o merama za prevenciju konstipacije i treba razmotriti

profilaktičku upotrebu laksativa. Posebno treba biti oprezan pri upotrebi kod pacijenata sa hroničnom konstipacijom. Ukoliko je prisutan ili se sumnja na paralitički ileus, treba obustaviti terapiju lekom Durogesic.

Pacijenti sa mijastenijom gravis

Mogu se javiti ne-epileptičke (mio)klonične reakcije. Treba biti oprezan prilikom lečenja pacijenata sa mijastenijom gravis.

Istovremena primena mešovitih opioidnih agonista/antagonista

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

Pedijatrijska populacija

Lek Durogesic ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu primali opioide (videti odeljak 4.2). Mogućnost nastanka ozbiljne ili životno ugrožavajuće hipoventilacije postoji nezavisno od primenjene doze transdermalnog sistema leka Durogesic.

Primena leka Durogesic nije ispitivana kod dece mlađe od 2 godine. Lek Durogesic treba koristiti samo kod dece uzrasta 2 godine ili starije sa tolerancijom na opioide (videti odeljak 4.2).

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

Hiperalgezija indukovana opioidom

Hiperalgezija indukovana opioidom (engl. *Opioid induced hyperalgesia* – OIH) je paradoksalni odgovor na opioid kada je percepcija bola povećana uprkos stabilnoj ili povećanoj izloženosti opioidu. Razlikuje se od tolerancije gde je veća doza opioida potrebna da bi se postigao isti analgetski efekat ili lečio ponavljajući bol. OIH se može manifestovati kao povećanje nivoa bola, bol koji je više generalizovan (tj. manje fokusiran), ili kao bol kod uobičajenih (bezbolnih) stimulusa (alodinija) bez dokaza o progresiji bolesti. Kada se sumnja na OIH, dozu opioida treba smanjiti ili postepeno ukidati ako je moguće.

Dejstvo na endokrini sistem

Opioidi kao što je fentanil mogu uticati na hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežnu osovinu ili gonade, posebno nakon dugotrajne upotrebe. Neke od promena koje se mogu javiti uključuju povećane vrednosti prolaktina u serumu i smanjene vrednosti kortizola i testosterona u plazmi. Usled ovih hormonskih promena, mogu se manifestovati klinički znaci i simptomi. Ukoliko se posumnja na dejstvo na endokrini sistem, kao što je hiperprolaktinemija ili insuficijencija nadbubrežne žlezde, preporučuju se odgovarajuća laboratorijska ispitivanja i treba razmotriti obustavljanje terapije lekom Durogesic.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane sa farmakodinamikom

Centralno delujući lekovi/ Depresori centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući alkohol i opioidne lekove depresore CNS-a

Istovremena upotreba leka Durogesic i drugih depresora centralnog nervnog sistema (uključujući benzodiazepine i druge sedative/hipnotike, opioide, opšte anestetike, fenotiazine, trankilizere, antihistaminike sa sedativnim dejstvom, alkohol i opioidne lekove depresore CNS-a), relaksanasa skeletnih mišića i gabapentinoide (gabapentin i pregabalin), može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti. Istovremenu primenu depresora CNS-a i leka Durogesic treba propisivati samo pacijentima kod kojih nije moguće primeniti drugu terapijsku opciju. Upotreba bilo kog od ovih lekova zajedno sa lekom Durogesic zahteva pažljivo praćenje i posmatranje. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI)

Primena leka Durogesic se ne preporučuje kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu inhibitora MAO. Uočene su ozbiljne i nepredvidive interakcije sa MAOI, uključujući potenciranje efekata opioida ili potenciranje serotoninergičkih efekata. Lek Durogesic ne treba upotrebljavati 14 dana nakon prekida terapije lekovima iz grupe MAOI.

Serotonergički lekovi

Istovremena primena fentanila i serotonergičkih lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotoninina (SSRI) ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotoninina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitori monoaminoooksidaze (MAO inhibitori), može povećati rizik od serotonininskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja. Potreban je oprez prilikom istovremene primene. Potrebno je pažljivo posmatrati pacijenta, naročito tokom započinjanja terapije i prilikom prilagođavanja doze (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena mešovutih agonista/antagonista

Ispovremena primena buprenorfina, nalbufina ili pentazocina se ne preporučuje. Oni imaju visok afinitet za opioidne receptore sa relativno slabom intrinzičkom aktivnošću i na taj način parcijalno antagonizuju analgetsko dejstvo fentanila i mogu indukovati pojavu simptoma obustave leka kod pacijenata koji su zavisni od opioida (videti odeljak 4.4).

Interakcije povezane sa farmakokinetikom

Citohrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitori

Fentanil, aktivna supstanca velikog klirensa, se brzo i u velikoj meri metaboliše uglavnom preko CYP3A4.

Istovremena upotreba leka Durogesic sa inhibitorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može dovesti do porasta koncentracije fentanila u plazmi, što može da poveća ili prolongira i terapijska i neželjena dejstva, i da prouzrokuje ozbiljnu respiratornu depresiju. Očekuje se da stepen interakcije sa jakim inhibitorima CYP3A4 bude veći nego sa slabim ili umerenim inhibitorima CYP3A4. Slučajevi ozbiljne respiratorne depresije posle istovremene primene inhibitora CYP3A4 i transdermalnog fentanila su prijavljeni, uključujući slučaj sa smrtnim ishodom posle istovremene primene sa umerenim inhibitorom CYP3A4. Ne preporučuje se istovremena primena inhibitora CYP3A4 i leka Durogesic, osim ako se pacijent pažljivo prati (videti odeljak 4.4). Primeri aktivnih supstanci koje mogu povećati koncentraciju fentanila uključuju: amjodaron, cimetidin, klaritromicin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil i vorikonazol (ovaj spisak nije sveobuhvatan). Nakon istovremene primene slabih, umerenih ili jakih inhibitora CYP3A4 sa kratkoročnom intravenskom primenom fentanila, smanjenje klirensa fentanila je uglavnom iznosilo $\leq 25\%$, međutim sa ritonavinom (jakim CYP3A4 inhibitorom), klirens fentanila je smanjen na prosečno 67%. Obim interakcija inhibitora CYP3A4 sa dugoročnom transdermalnom primenom fentanila nije poznat, ali može biti veći nego kod kratkoročne intravenske primene.

Citohrom P450 3A4 (CYP3A4) induktori

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Durogesic kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat eventualni rizik kod ljudi, mada je otkriveno da fentanil kao intravenski anestetik prolazi kroz placentu trudnica. Kod novorođenčadi čije su majke hronično upotrebljavale lek Durogesic tokom trudnoće, prijavljen je neonatalni sindrom obustave. Lek Durogesic se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ukoliko je to neophodno.

Upotreba leka Durogesic tokom porođaja se ne preporučuje jer nije namenjen u terapiji akutnog ili postoperativnog bola (videti odeljak 4.3). Sem toga, fentanil prolazi kroz placentu i upotreba leka Durogesic tokom porođaja može da izazove respiratornu depresiju novorođenčeta.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Durogesic ima uticaj na mentalne i fizičke sposobnosti potrebne za obavljanje potencijalno opasnih aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost primene leka Durogesic je procenjena kod 1565 odrasla i 289 pedijatrijska ispitanika koji su učestvovali u 11 kliničkih ispitivanja (1 dvostruko slepo, placebo kontrolisano; 7 otvorenih, sa aktivnom kontrolnom grupom; 3 otvorena, bez kontrolne grupe) u terapiji hroničnog bola malignog ili nemalignog porekla. Ovi ispitanici su uzimali najmanje jednu dozu leka Durogesic, pri čemu su dobijani podaci o bezbednosti leka. Na osnovu prikupljenih bezbednosnih podataka iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće su prijavljivane (tj. učestalost $\geq 10\%$) sledeće neželjene reakcije: mučnina (35,7%), povraćanje (23,2%), konstipacija (23,1%), somnolencija (15,0%), vrtoglavica (13,1%), i glavobolja (11,8%).

Neželjene reakcije prijavljene prilikom upotrebe leka Durogesic u navedenim kliničkim ispitivanjima, uključujući prethodno navedene neželjene reakcije, kao i u postmarketinškom periodu, prikazane su u tabeli 5.

Prikazane kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Neželjene reakcije su prikazane po klasi sistema organa i po opadajućoj ozbiljnosti u okviru svake kategorije učestalosti.

Tabela 5: Neželjene reakcije na lek kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata					
Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti				
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost

Poremećaji imunskog sistema		hipersenzitivnost			anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
Endokrini poremećaji					nedostatak androgenih hormona
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, depresija, anksioznost, stanje konfuzije, halucinacije	agitacija, dezorijentacija, euforično raspoloženje		delirijum, zavisnost
Poremećaji nervnog sistema	somnolencija, vrtoglavica, glavobolja	tremor, parestezija	hipoestezija, konvulzije (uključujući klonične konvulzije i grand mal konvulzije), amnezija, smanjen nivo svesti, gubitak svesti		
Poremećaji oka			zamagljen vid	mioza	
Poremećaji uha i labirinta		vertigo			
Kardiološki poremećaji		palpitacije, tahikardija	bradikardija, cijanoza		
Vaskularni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispnea	respiratorna depresija, respiratorni distress	apnea, hipoventilacija	bradipnea
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje, konstipacija	dijareja, suva usta, abdominalni bol, bol u gornjem delu abdomena, dispepsija	ileus, disfagija	subileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza, pruritus, osip, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, oboljenja kože, dermatitis, kontaktni		

			dermatitis		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		spazmi mišića	trzanje mišića		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		retencija urina			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			erektilna disfunkcija, seksualna disfunkcija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		zamor, periferni edem, astenija, slabost, osećaj hladnoće	reakcija na mestu primene, oboljenje slično gripu, osećaj promene telesne temperature, hipersenzitivnost na mestu primene, sindrom obustave leka, pireksija*	dermatitis na mestu primene leka, ekcem na mestu primene leka	tolerancija na lekove

*Dodeljena učestalost (povremeno) se zasniva na analizi učestalosti koja je uključivala samo odrasle i pedijatrijske ispitanike sa bolom koji nije izazvan kancerom iz kliničkih studija.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost leka Durogesic je procenjivana kod 289 pedijatrijskih ispitanika (uzrasta < 18 godina) koji su učestvovali u 3 klinička ispitivanja terapije hroničnog ili kontinuiranog bola malignog ili nemalignog porekla. Ovi ispitanici su primili najmanje jednu dozu leka Durogesic i na osnovu toga su dobijeni podaci o bezbednosti (videti odeljak 5.1).

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

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

Tolerancija

Tolerancija se može razviti pri ponavljanoj upotrebi.

Zavisnost od leka

Ponavljana upotreba leka Durogesic može dovesti do zavisnosti od leka, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od zavisnosti od leka može da varira u zavisnosti od individualnih faktora rizika pacijenta, doze i trajanja terapije opioidima (videti odeljak 4.4).

Simptomi obustave leka

Simptomi obustave leka (kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, anksioznost i drhtavica) se mogu pojaviti kod nekih pacijenata nakon prevođenja sa prethodnog opioidnog analgetika na lek Durogesic ili ukoliko se terapija prekine naglo (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Neonatalni sindrom obustave

Neonatalni sindrom obustave je prijavljen veoma retko kod novorođenčadi čije su majke tokom trudnoće hronično uzimale lek Durogesic (videti odeljak 4.6).

Serotoninski sindrom

Slučajevi serotoninskog sindroma su prijavljeni kada je fentanil primenjivan istovremeno sa visoko serotonergičkim lekovima (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Simptomi predoziranja fentanilom predstavljaju zapravo ekstenziju njegovih farmakoloških dejstava, od kojih je najozbiljniji respiratorna depresija. Kod predoziranja fentanilom, uočena je i toksična leukoencefalopatija.

Terapija

Za lečenje respiratorne depresije, potrebno je preduzeti hitne terapijske mere koje podrazumevaju uklanjanje Durogesic flastera i fizičku i verbalnu stimulaciju pacijenta. Nakon ovih mera može se primeniti specifični antagonist opioida, kao što je nalokson. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati duže od dužine delovanja opioidnog antagoniste. Zbog mogućnosti ponovnog nastupa narkotičkog dejstva nakon uklanjanja flastera, potrebno je pažljivo odrediti interval između intravenskih doza antagonista; možda će biti neophodna ponovna primena ili kontinuirana infuzija naloksona. Prekid narkotičkih efekata može dovesti do akutne pojave bola i oslobađanja kateholamina.

Ako to zahteva klinička situacija, potrebno je uspostaviti i održavati prohodnost disajnih puteva, po mogućstvu pomoću orofaringealnog ili endotrahealnog tubusa i po potrebi treba primenjivati kiseonik, a respiracija treba da bude asistirana ili kontrolisana. Treba održavati odgovarajuću telesnu temperaturu i unos tečnosti.

Ukoliko dođe do teške i uporne hipotenzije, treba imati u vidu i hipovolemiju, i stanje treba lečiti odgovarajućom parenteralnom primenom tečnosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; derivati fenilpiperidina

ATC kod: N02AB03

Mehanizam dejstva

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene leka Durogesic je procenjena u 3 otvorena klinička ispitivanja sprovedena kod 289 pedijatrijska ispitanika uzrasta od 2 do 17 godina (uključujući 17-tu godinu) sa hroničnim bolom. 80-oro dece je bilo uzrasta od 2 do 6 godina (uključujući 6-tu godinu). Od 289 ispitanika uključenih u ove 3 studije, 110 je započelo terapiju lekom Durogesic sa dozom 12 mikrograma/h. Od ovih 110 ispitanika, 23 (20,9%) je prethodno primalo <30 mg ekvivalenata oralnog morfina dnevno, 66 (60,0%) je primalo 30 do 44 mg ekvivalenata oralnog morfina dnevno i 12 (10,9%) je primalo najmanje 45 mg ekvivalenata oralnog morfina dnevno (podaci nisu dostupni za 9 (8,2%) ispitanika). Početne doze od 25 mikrograma/h i više su primenjene kod preostalih 179 ispitanika, od kojih je 174 (97,2%) bilo na opioidnim dozama od najmanje 45 mg ekvivalenata oralnog morfina dnevno. Među preostalih 5 ispitanika sa početnom dozom od najmanje 25 mikrograma/h čije su prethodne doze opioida bile < 45 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno, 1 (0,6%) je prethodno primao < 30 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno i 4 (2,2%) je prethodno primalo 30 do 44 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno (videti odeljak 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lek Durogesic obezbeđuje kontinuirano sistemsko otpuštanje fentanila tokom 72 sata od primene. Nakon primene leka Durogesic, koža ispod sistema resorbuje fentanil, i depo fentanila se koncentriše u gornjim slojevima kože. Fentanil onda postaje dostupan u sistemskoj cirkulaciji. Polimerni matriks i difuzija fentanila kroz slojeve kože osiguravaju da stepen otpuštanja bude relativno konstantan. Postoji razlika u koncentraciji između sistema i manjih koncentracija u koži što dovodi do otpuštanja leka. Prosečna bioraspoloživost fentanila nakon primene transdermalnog flastera je 92%.

Nakon prve primene leka Durogesic, koncentracije fentanila u serumu se postepeno povećavaju, između 12 i 24 sata se generalno izjednačavaju i ostaju relativno konstantne u preostalom periodu primene od 72 sata. Do kraja druge 72-satne primene, koncentracija u serumu postiže stanje ravnoteže i održava se tokom narednih primena flastera iste veličine. Zbog akumulacije, vrednosti PIK i C_{max} tokom intervala doziranja u stanju ravnoteže su približno 40% više nego nakon pojedinačne primene. Pacijenti dostižu i održavaju koncentracije u serumu u stanju ravnoteže koje su određene individualnim variranjem u permeabilnosti kože i klirensu fentanila iz organizma. Zapažena je veća interpersonalna varijabilnost u plazma koncentracijama.

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

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

Distribucija

Fentanil se brzo distribuira u različita tkiva i organe, što pokazuje veliki volumen distribucije (3 do 10 L/kg nakon intravenskog doziranja kod pacijenata). Fentanil se akumulira u skeletnim mišićima i masti i polako oslobađa u krv.

U studiji sprovedenoj kod pacijenata sa kancerom lečenih transdermalnim fentanilom, vezivanje za proteine plazme je u proseku iznosilo 95% (raspon 77-100%). Fentanil lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Takođe prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčinom mleku.

Biotransformacija

Fentanil je aktivna supstanca sa velikim klirensom koja se brzo i obimno metaboliše primarno preko CYP3A4 enzima u jetri. Glavni metabolit, norfentanil, i drugi metaboliti su neaktivni. Koža ne metaboliše fentanil primenjen transdermalno. Ovo je utvrđeno pri ispitivanju na ljudskim keratinocitima u kliničkim studijama, u kojima se 92% otpuštene doze iz sistema (flastera) pojavilo kao nepromenjeni fentanil u sistemske cirkulaciji.

Eliminacija

Nakon 72-satne primene flastera, srednje poluvreme eliminacije fentanila iznosi od 20 do 27 sati. Kao rezultat kontinuirane resorpcije fentanila iz depoa u koži nakon uklanjanja flastera, poluvreme eliminacije fentanila nakon transdermalne primene je oko 2 do 3 puta duže nego kod intravenske primene.

Nakon intravenske primene, vrednosti srednjeg ukupnog klirensa fentanila u ispitivanjima su obično bile u rasponu između 34 i 66 L/h.

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

Linearnost / nelinearnost

Dostignute koncentracije fentanila u serumu su proporcionalne veličini flastera leka Durogesic. Farmakokinetika transdermalnog fentanila se ne menja pri ponovljenoj primeni.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Među pojedincima postoje velike razlike u farmakokinetici fentanila, u odnosima između koncentracije fentanila, terapijskih i neželjenih dejstava, i u toleranciji na opioide. Minimalna efektivna koncentracija fentanila zavisi od intenziteta bola i prethodne upotrebe opioidne terapije. I minimalna efektivna koncentracija i toksična koncentracija se povećavaju sa tolerancijom. Optimalni opseg terapijskih koncentracija fentanila se stoga ne može utvrditi. Podešavanje individualne doze fentanila mora biti zasnovano na odgovoru pacijenta i nivou tolerancije. Vreme do početka dejstva (t_{lag}) od 12 do 24 sati nakon nanošenja prvog flastera i posle povećanja doze mora se uzeti u obzir.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Podaci iz studija sa intravenski primenjenim fentanilom ukazuju da stariji pacijenti mogu imati smanjen klirens, produženo poluvreme eliminacije i mogu biti osetljiviji na lek nego mlađi pacijenti. U studijama sa lekom Durogesic, farmakokinetika fentanila kod zdravih starijih ispitanika se nije značajno razlikovala od farmakokinetike kod zdravih mlađih ispitanika, iako su maksimalne koncentracije u serumu težile ka manjim vrednostima i vrednosti srednjeg poluvremena eliminacije produžene na približno 34 sata. Kod starijih pacijenata potrebno je pažljivo pratiti znake toksičnosti fentanila i smanjiti dozu ukoliko je neophodno (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Očekuje se ograničen uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku fentanila jer izlučivanje putem urina nepromenjenog fentanila iznosi manje od 10% i nisu poznati aktivni metaboliti koji se

eliminiraju putem bubrega. Međutim, obzirom da nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku fentanila, savetuje se oprez (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijente sa oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova toksičnosti fentanila i dozu leka Durogesic treba smanjiti ako je neophodno (videti odeljak 4.4). Podaci dobijeni kod ispitanika sa cirozom i simulirani podaci kod ispitanika sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre lečenih transdermalnim fentanilom ukazuju da koncentracije fentanila mogu biti povećane, a klirens fentanila može biti smanjen u odnosu na ispitanike sa očuvanom funkcijom jetre. Simulacije ukazuju da bi vrednost PIK u stanju ravnoteže kod pacijenata sa oboljenjem jetre Child-Pugh klase B (Child-Pugh skor = 8) bila oko 1,36 puta veća u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom jetre (Stepen A; Child-Pugh skor = 5,5). Što se tiče pacijenata sa bolešću jetre stepena C (Child-Pugh skor = 12,5), rezultati ukazuju da se koncentracija fentanila akumulira sa svakom primenom, vodeći do toga da ovi pacijenti imaju oko 3,72 puta veću vrednost PIK u stanju ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Koncentracije fentanila su merene kod više od 250-oro dece uzrasta 2 do 17 godina kojoj su primenjeni flasteri fentanila u opsegu doza od 12,5 do 300 mikrograma/h. Uz prilagođavanje telesnoj masi, izgleda da je klirens (L/h/kg) oko 80% veći kod dece uzrasta 2 do 5 godina i 25% veći kod dece uzrasta 6 do 10 godina u poređenju sa decom uzrasta 11 do 16 godina, za koju se očekuje da imaju sličan klirens kao odrasli. Ova otkrića su uzeta u obzir prilikom određivanja preporuke doziranja za pedijatrijske pacijente (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza.

Uobičajene studije reproduktivne i razvojne toksičnosti su sprovedene korišćenjem parenteralne primene fentanila. U studiji sprovedenoj na pacovima fentanil nije uticao na mušku plodnost. Neke studije sa ženama pacova otkrile su smanjenu plodnost i pojačanu smrtnost embriona.

Dejstva na embrion su bila zbog toksičnosti po majku, a ne zbog direktnih dejstava supstance na embrion u razvoju. Nije bilo pokazatelja teratogenih dejstava u studijama na dve vrste (pacovi i zečevi). U studiji o pre- i postnatalnom razvoju stopa preživljavanja potomstva je bila značajno smanjena u dozama koje su neznatno smanjile majčinu telesnu masu. Ovaj efekat bi mogao da bude ili zbog promenjenog staranja majke ili direktno dejstvo fentanila na mladunčad. Efekti na somatski razvoj i ponašanje potomstva nisu uočeni.

Ispitivanje mutagenosti na bakterijama i glodarima je dalo negativne rezultate. Fentanil je indukovao mutagena dejstva u ćelijama sisara *in vitro*, uporediva sa drugim opioidnim analgeticima. Mutageni rizik pri korišćenju terapijskih doza izgleda malo verovatan obzirom da su se ti efekti pojavili samo pri velikim koncentracijama.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster

Poleđina flastera: Film, poliestar/etilenvinilacetat kopolimer

Sloj sa lekom: Poliakrilatni adheziv

Zaštitni sloj: Film, silikonski poliester
Mastilo, crveno

Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster

Poledina flastera: Film, poliester/etilenvinilacetat kopolimer
Sloj sa lekom: Poliakrilatni adheziv
Zaštitni sloj: Film, silikonski poliester
Mastilo, zeleno

Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster

Poledina flastera: Film, poliester/etilenvinilacetat kopolimer
Sloj sa lekom: Poliakrilatni adheziv
Zaštitni sloj: Film, silikonski poliester
Mastilo, plavo

Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster

Poledina flastera: Film, poliester/etilenvinilacetat kopolimer
Sloj sa lekom: Poliakrilatni adheziv
Zaštitni sloj: Film, silikonski poliester
Mastilo, sivo

6.2. Inkompatibilnost

Kreme, ulje, losion ili puder ne smeju se primenjivati na površini kože na koju se aplicira Durogesic transdermalni flaster, kako bi se sprečio njihov uticaj na adhezivna svojstva leka Durogesic.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnoj kesici, radi zaštite od svetlosti.
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Jedan Durogesic flaster je upakovan u zapečaćenu kesicu sastavljenju od polietilentereftalata (PET), polietilena niske gustine (LDPE), aluminijumske folije, adheziva i akrilonitril filma ili papira, polietilentereftalata (PET), adheziva, aluminijumske folije i cikličnog olefinskog kopolimera. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 kesica sa po jednim transdermalnim flasterom (ukupno 5 transdermalnih flastera) i Uputstvo za lek.

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

Instrukcije za odlaganje:

Iskorišćene flastere treba saviti tako da se adhezivna strana flastera zalepi sama za sebe i nakon toga se mogu bezbedno baciti. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.
Lek sadrži aktivnu supstancu koja pripada grupi opojnih droga.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster: 000714593 2024
Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster: 000714921 2024
Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster: 515-01-02227-21-002
Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster: 000716066 2024

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

Datum prve dozvole:

<i>Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	04.12.2003.
<i>Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	04.12.2003.
<i>Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	25.05.2006.
<i>Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	04.12.2003.

Datum poslednje obnove dozvole:

<i>Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	07.02.2025.
<i>Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	07.02.2025.
<i>Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	28.07.2022.
<i>Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster:</i>	07.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2025.