

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,  
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 12 микрограма/час трансдермален пластир

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 25 микрограма/час трансдермален пластир

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 50 микрограма/час трансдермален пластир

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 75 микрограма/час трансдермален пластир

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 микрограма/час трансдермален пластир

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

ДЮРОГЕЗИК се използва за овладяване на силни хронични болки, при които е необходимо непрекъснато продължително приложение на опиоидни аналгетици.

#### Деца

Продължително лечение на силни хронични болки при деца на възраст над 2 години, които са на опиоидна терапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Дозата ДЮРОГЕЗИК трябва да се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента и трябва да се преоценява на определени интервали след прилагане. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Пластирите са предназначени да доставят приблизително 12, 25, 50, 75 и 100  $\mu\text{g}$ /час фентанил в централното кръвообращение, което представлява съответно около 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 mg на ден.

#### Определяне на началната доза

Подходящата начална доза на ДЮРОГЕЗИК трябва да се базира на опиоидната доза на пациента, използвана в момента. Препоръчва се ДЮРОГЕЗИК да се прилага при пациенти, демонстриращи толерантност към опиоиди. Други фактори, които трябва да се вземат под внимание са общото състояние в момента и медицинският статус на пациента, включително ръст, възраст, и степен на увреждане, както и степен на опиоидна толерантност.

## Възрастни

### Пациенти с толерантност към опиоиди

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

### Пациенти, неупотребявали опиоиди

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

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

### Преобразуване на еквивалентната аналгетична доза

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

1. Изчислете 24-часовата доза (mg/ден) на използвания в момента опиоид.
2. Преобразувайте това количество в еквивалентната 24-часова доза морфин за перорално приложение с помощта на коефициентите в таблица 1 за подходящия път на приложение.
3. За да получите дозировката на ДЮРОГЕЗИК, съответстваща на изчислената 24-часова еквивалентна дозировка на морфин, използвайте таблица 2 или 3 за преобразуване на дозировката, както следва:
  - а. Таблица 2 се отнася за възрастни пациенти, при които се налага промяна на опиоидното лекарство или които са в по-нестабилно клинично състояние (коефициент на преобразуване на морфин за перорално приложение в трансдермален фентанил, приблизително равен на 150:1).
  - б. Таблица 3 се отнася за възрастни пациенти, които са на постоянна схема с опиоиди, която се понася добре (коефициент на преобразуване на морфин за перорален прием в трансдермален фентанил, приблизително равен на 100:1).

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

| Предшшен опиоид | Път на приложение | Коефициент     |
|-----------------|-------------------|----------------|
| морфин          | перорално         | 1 <sup>a</sup> |
|                 | параентерално     | 3              |
| бупренорфин     | сублингвално      | 75             |

|                    |               |                   |
|--------------------|---------------|-------------------|
|                    | параентерално | 100               |
| <b>кодеин</b>      | перорално     | 0,15              |
|                    | параентерално | 0,23 <sup>b</sup> |
| <b>диаморфин</b>   | перорално     | 0,5               |
|                    | параентерално | 6 <sup>b</sup>    |
| <b>фентанил</b>    | перорално     | -                 |
|                    | параентерално | 300               |
| <b>хидромофрон</b> | перорално     | 4                 |
|                    | параентерално | 20 <sup>b</sup>   |
| <b>кетобемидон</b> | перорално     | 1                 |
|                    | параентерално | 3                 |
| <b>леворфанол</b>  | перорално     | 7,5               |
|                    | параентерално | 15 <sup>b</sup>   |
| <b>метадон</b>     | перорално     | 1,5               |
|                    | параентерално | 3 <sup>b</sup>    |
| <b>оксикодон</b>   | перорално     | 1,5               |
|                    | параентерално | 3                 |
| <b>оксиморфон</b>  | ректално      | 3                 |
|                    | параентерално | 30 <sup>b</sup>   |
| <b>петидин</b>     | перорално     | -                 |
|                    | параентерално | 0,4 <sup>b</sup>  |
| <b>тапентадол</b>  | перорално     | 0,4               |
|                    | параентерално | -                 |
| <b>трамадол</b>    | перорално     | 0,25              |
|                    | параентерално | 0,3               |

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

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

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

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

| Перорална 24-часова доза морфин<br>(mg/ден) | ДЮРОГЕЗИК<br>Дозировка<br>(микрограма/час) |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <90                                         | 12                                         |
| 90-134                                      | 25                                         |
| 135-224                                     | 50                                         |
| 225-314                                     | 75                                         |
| 315-404                                     | 100                                        |
| 405-494                                     | 125                                        |
| 495-584                                     | 150                                        |
| 585-674                                     | 175                                        |
| 675-764                                     | 200                                        |
| 765-854                                     | 225                                        |
| 855-944                                     | 250                                        |

<sup>1</sup> При клиничните изпитвания тези граници на пероралните дневни дози морфин са използвани като база за преминаване към ДЮРОГЕЗИК

Таблица 3: Препоръчителна начална доза ДЮРОГЕЗИК, определена въз основа на дневната перорална доза морфин (на които се прилага постоянна опиоидна терапия, която се понася добре: коефициентът на преобразуване на морфин за орален прием в трансдермален фентанил е приблизително равен на 100:1)

| 4. Перорална 24-часова доза морфин<br>(mg/ден) | 5. ДЮРОГЕЗИК<br>Дозировка<br>(микрограма/час) |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| ≤ 44                                           | 12                                            |
| 45-89                                          | 25                                            |
| 90-149                                         | 50                                            |
| 150-209                                        | 75                                            |
| 210-269                                        | 100                                           |
| 270-329                                        | 125                                           |
| 330-389                                        | 150                                           |
| 390-449                                        | 175                                           |
| 450-509                                        | 200                                           |
| 510-569                                        | 225                                           |
| 570-629                                        | 250                                           |
| 630-689                                        | 275                                           |
| 690-749                                        | 300                                           |

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

Следователно, предхождащата аналгетична терапия трябва постепенно да бъде преустановена след прилагане на първоначалната доза ДЮРОГЕЗИК, докато се достигне аналгетичната му ефикасност.

#### Титриране на дозите и поддържаща терапия

Пластирът ДЮРОГЕЗИК трябва да се сменя на всеки 72 часа.

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

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

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

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

#### Прекратяване на прилагането на ДЮРОГЕЗИК

Ако се налага прекратяване на прилагането на ДЮРОГЕЗИК, заместването с други опиоиди трябва да става постепенно, като се започне с ниска доза, която да се увеличава бавно. Това се дължи на постепенното спадане на концентрацията на фентанил след премахване на пластирите ДЮРОГЕЗИК. Ето защо може да са необходими 20 часа или повече, за да се понижи серумната концентрация на фентанил с 50%. По принцип, прекратяването на опиоидната аналгезия трябва да става постепенно, за да се избегнат симптомите на абстиненция (вж. точка 4.8).

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

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

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

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

При пациенти в старческа възраст, неупотребявали опиоидни аналгетици, лечението трябва да се провежда единствено, ако ползите надвишават рисковете. В тези случаи при първоначалното лечение с ДЮРОГЕЗИК трябва да се прилага единствено доза 12 микрограма/час.

##### *Бъбречни и чернодробни увреждания*

Пациентите с бъбречни или чернодробни увреждания трябва да се наблюдават внимателно, като дозата се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания, които не са употребявали опиоидни аналгетици, лечението трябва да се провежда единствено, ако ползите надвишават рисковете. В тези случаи при първоначалното лечение с ДЮРОГЕЗИК трябва да се прилага единствено доза от 12 микрограма/час.

#### Педиатрична популация

##### *Деца на възраст 16 години или повече*

Прилага се дозировката за възрастни.

##### *Деца на възраст от 2 до 16 години*

ДЮРОГЕЗИК трябва да се прилага само при онези педиатрични пациенти, толерантни към опиоиди (на възраст от 2 до 16 години), които вече приемат перорална доза морфин еквивалентна на поне 30 mg на ден. При превключване на педиатрични пациенти от перорални или параентерални опиоиди към ДЮРОГЕЗИК, направете справка с таблица 1 за преобразуване на еквивалентната аналгетична доза и препоръчителната дозировка на ДЮРОГЕЗИК въз основа на дневната перорална доза морфин (таблица 4).

---

Таблица 4: Препоръчителна дозировка на ДЮРОГЕЗИК за педиатрични пациенти<sup>1</sup> въз

| основа на дневната перорална доза морфин <sup>2</sup> |                                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Перорална 24-часова доза морфин<br>(mg/ден)           | ДЮРОГЕЗИК Дозировка<br>(микрограма/час) |
| 30-44                                                 | 12                                      |
| 45-134                                                | 25                                      |

<sup>1</sup> Преминаването към дозировка на ДЮРОГЕЗИК надвишаваща 25 микрограма/час е същото при педиатрични пациенти, както и при възрастни пациенти (вж. таблица 2).

<sup>2</sup> При клиничните изпитвания тези граници на пероралните дневни дози морфин са използвани като база за преминаване към ДЮРОГЕЗИК

В две педиатрични проучвания необходимата доза чрез трансдермален пластир изчислена консервативно: 30 mg до 44 mg дневна перорална доза морфин или еквивалентната му доза опиоиди е заменена с един пластир ДЮРОГЕЗИК 12 mcg/час. Трябва да се отбележи, че тази схема при деца е приложима единствено при преминаване от перорален морфин (или негов еквивалент) към пластири ДЮРОГЕЗИК. Схемата за превключване не трябва да се използва при преминаване от ДЮРОГЕЗИК към други опиоиди, тъй като може да се стигне до предозиране.

Аналгезиращият ефект на първата доза пластири ДЮРОГЕЗИК няма да бъде оптимална през първите 24 часа. Ето защо през първите 12 часа след превминаване към ДЮРОГЕЗИК пациентът трябва да получава обичайната доза от предишния аналгетик. През следващите 12 часа тези аналгетици трябва да бъдат прилагани според клиничните показания.

Препоръчва се пациентът да се наблюдава за нежелани събития, които могат да включват хиповентиляция, в продължение на не по-малко от 48 часа след започване на терапия с ДЮРОГЕЗИК или възходящо титриране на дозата (вж. точка 4.4).

ДЮРОГЕЗИК не трябва да се използва от деца на възраст под 2 години, тъй като безопасността и ефикасността му не са установени.

#### *Титриране на дозите и поддържаща терапия при деца*

Пластирът ДЮРОГЕЗИК трябва да се сменя на всеки 72 часа. Дозата трябва да бъде титрирана индивидуално до постигане на баланс между аналгетична ефикасност и поносимост. Дозата не трябва да се увеличава през интервали по-кратки от 72 часа. Ако аналгетичният ефект на ДЮРОГЕЗИК е недостатъчен, трябва да се приложи допълнително морфин или друг кратко действащ опиоид. В зависимост от необходимостта от допълнителен аналгетик и нивото на болката, изпитвана от детето, може да се вземе решение за увеличение на дозата. Дозата трябва да се коригира на стъпки от 12 микрограма/час.

#### Начин на приложение

ДЮРОГЕЗИК е предназначен за трансдермално приложение.

ДЮРОГЕЗИК трябва да се прилага върху нераздразнена и необлъчена кожа, върху равна повърхност на торса или ръката над лакътя.

При малки деца горната част на гърба е предпочитано място, тъй като вероятността детето да махне пластира е сведена до минимум.

Космите на мястото на приложение (за предпочитане е не-окошена повърхност) трябва да бъдат подстригани (не обръснати) преди залепване. Ако мястото на поставяне на ДЮРОГЕЗИК изисква почистване преди прилагане на пластира, това трябва да се извършва с чиста вода. Не трябва да се използват сапуни, масла, лосиони или други средства, които могат да раздразнят кожата или да променят нейните характеристики. Кожата трябва да бъде напълно суха преди поставяне на пластира. Пластирите трябва да се проверяват преди употреба. Не трябва да се използват пластири, които са разрязани, раздвоени или повредени по какъвто и да било начин.

ДЮРОГЕЗИК трябва да се залепи непосредствено след изваждане от запечатаната опаковка. За да извадите пластира от защитното саше, в което се съхранява, открийте мястото за откъсване,

което представлява предварително направени прорези (означено със стрелка върху етикета на пластира) по дължината на ръба на залепване. Сгънете сашето по прорезите, след което внимателно откъснете сашето по тях. Разтворете двете части на сашето като книга. Защитното фолио на пластира е разрязано. Прегънете пластира в средата и отстранете всяка половина на защитното фолио поотделно. Избягвайте да се докосвате до залепващата повърхност на пластира. Поставете пластира върху кожата и го притиснете леко с длан в продължение на около 30 секунди. Уверете се, че ръбовете на пластира са залепнали правилно. След което измийте ръцете си с чиста вода.

ДЮРОГЕЗИК може да се носи в продължение на 72 часа. Нов пластир трябва да се постави на друг участък от кожата след отстраняване на предишният. Необходимо е да изминат няколко дни преди да бъде поставен нов пластир върху кожата на същото място.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.

Остра или следоперативна болка поради невъзможност за титриране на дозите при краткотрайна употреба и поради вероятност от възникване на тежка или животозастрашаваща хиповентиляция.

Тежка респираторна депресия.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции, трябва да останат под наблюдение в продължение на не по-малко от 24 часа след отстраняване на пластира ДЮРОГЕЗИК или повече в зависимост от клиничните симптоми, тъй като серумните концентрации на фентанил спадат постепенно и намаляват с около 50% в рамките на 20 до 27 часа по-късно.

Пациентите и болногледачите трябва да бъдат инструктирани, че ДЮРОГЕЗИК съдържа активно вещество в количество, което може да причини фатални последици, особено при дете. Ето защо пластирите трябва да се съхраняват на място, недостъпно за деца преди и след употреба.

#### *Пациенти, неупотребявали опиоиди и състояния без толерантност към опиоиди*

Употребата на ДЮРОГЕЗИК при пациенти, неупотребявали опиоидни аналгетици, се свързва в много редки случаи със сериозна респираторна депресия и/или смърт, когато се използва като начална опиоидна терапия, особено при пациенти, чиято болка не е свързана с раково заболяване. Съществува потенциална възможност за поява на сериозна или животозастрашаваща хиповентиляция, дори при прилагане на най-ниските дози ДЮРОГЕЗИК като начална терапия при пациенти, неупотребявали опиоидни аналгетици, особено при пациенти в старческа възраст или такива с чернодробно или бъбречно увреждане. Тенденцията за развитие на толерантност варира силно между различните пациенти. Препоръчва се ДЮРОГЕЗИК да се прилага при пациенти, демонстриращи опиоидна толерантност (вж. точка 4.2).

#### *Респираторна депресия*

При някои пациенти е възможна появата на значителна респираторна депресия при употреба на ДЮРОГЕЗИК; пациентите трябва да се наблюдават за такива ефекти. Респираторната депресия може да продължи след премахването на пластира ДЮРОГЕЗИК. Честотата на респираторна депресия се увеличава с повишаване на дозата ДЮРОГЕЗИК (вж. точка 4.9). Лекарствата, потискащи ЦНС, могат да засилят респираторната депресия (вж. точка 4.5).

#### *Хронично белодробно заболяване*

ДЮРОГЕЗИК може да причини по-тежки нежелани реакции при пациенти с хронично обструктивно или друго белодробно заболяване. При такива пациенти опиоидите могат да намалят дихателните движения и да повишат резистентността на дихателните пътища.

#### Лекарствена зависимост и възможност за злоупотреба

Толерантност, физическа и психична зависимост могат да се развият при многократно прилагане на опиоиди.

Злоупотребата с фентанил е подобна на тези с други опиоидни агонисти. Злоупотреба или умишлена неправилна употреба на ДЮРОГЕЗИК може да доведе до предозиране и/или смърт. Пациенти с анамнеза за предишна зависимост от наркотични вещества/алкохол са по-предразположени към развиване на зависимост и злоупотреба при опиоидно лечение. Пациентите с повишен риск от злоупотреба с опиоиди, все пак могат да се лекуват адекватно с опиоиди в лекарствени форми с изменено освобождаване, но подлежат на контрол за прояви на неправилна употреба, злоупотреба или пристрастяване.

#### Състояния, свързани с централната нервна система, включително повишено вътречерепно налягане

ДЮРОГЕЗИК трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са особено чувствителни към вътречерепните ефекти от задържането на CO<sub>2</sub>, каквито са пациентите с доказано повишено вътречерепно налягане, нарушено съзнание или кома. ДЮРОГЕЗИК трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с мозъчни тумори.

#### Сърдечно заболяване

Фентанил може да предизвика брадикардия и следователно трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с брадиаритмия.

#### Хипотония

Опиоидите могат да причинят хипотония, особено при пациенти с остра хиповолемия. Симптоматичната хипотензия и/или хиповолемия трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с трансдермални пластири фентамил.

#### Чернодробно увреждане

Тъй като фентанил се метаболизира до неактивни метаболити в черния дроб, елиминирането му може да бъде забавено при заболяване на черния дроб. Пациентите с чернодробни увреждания трябва да бъдат наблюдавани внимателно за симптоми на токсичност на фентанил ако получават ДЮРОГЕЗИК и при необходимост дозата ДЮРОГЕЗИК трябва да се намали (вж. точка 5.2).

#### Бъбречно увреждане

Въпреки, че не би следвало увредената бъбречна функция да засегне елиминирането на фентанил до степен, в която това да се прояви клинично, все пак е препоръчително внимание, тъй като фармакокинетичните свойства на фентанил не са оценени в рамките на тази популация от пациенти (вж. точка 5.2). Ако пациенти с бъбречни увреждания получава ДЮРОГЕЗИК, те трябва да бъдат наблюдавани внимателно за симптоми на токсичност на фентанил и при необходимост дозата трябва да се намали. При пациенти с бъбречни увреждания, неупотребявали опиоиди, се прилагат допълнителни ограничения (вж. точка 4.2).

#### Повишена температура/външни източници на топлина

Концентрацията на фентанил може да се увеличи, ако телесната температура се повиши (вж. точка 5.2). Ето защо пациентите с висока температура трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции от опиоидите и при необходимост дозата ДЮРОГЕЗИК трябва да бъде коригирана. При увеличение на температурата съществува потенциална възможност за повишено освобождаване на фентанил, което може да доведе до предозиране и смърт.

Всички пациенти трябва да бъдат съветвани да не излагат мястото, на което е поставен ДЮРОГЕЗИК, на преки източници на топлина, като например електрически възглавници или

одеяла, нагряващи се водни матраци, лампи за нагrevки или солариуми, слънчеви бани, водни грейки, продължителен престой в горещи вани, сауни и топли минерални бани.

#### Серотонинов синдром

Бъдете внимателни при прилагане на ДЮРОГЕЗИК заедно с лекарствени продукти, които оказват влияние върху серотонергичните невротрансмитерни системи.

Може да се стигне до развитието на потенциално животозастрашаващ серотонинов синдром при едновременно използване на серотонергично активни вещества като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното поемане на серотонин и норадреналин (SNRI), и с активни вещества, които възпрепятстват метаболизирането на серотонин (включително моноаминооксидазни-инхибитори (MAOI)). Това може да стане и при спазване на препоръчителната доза.

Серотониновият синдром може да включва промени в менталното състояние (напр. възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на автономната нервна система (напр. тахикардия, променливо кръвно налягане, хипертермия), невромускулни аномалии (напр. хиперрефлексия, загуба на координация, ригидност), и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Ако се подозира серотонинов синдром, лечението с ДЮРОГЕЗИК трябва да бъде прекратено.

#### Взаимодействие с други лекарствени продукти

##### СУРЗА4 инхибитори

Едновременната употреба на ДЮРОГЕЗИК с цитохром Р450 3А4 (СУРЗА4) инхибитори може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на фентанил, което би могло да причини засилване или удължаване както на терапевтичния ефект, така и на нежеланите реакции, и да предизвика сериозна респираторна депресия. Следователно едновременната употреба на ДЮРОГЕЗИК и СУРЗА4 инхибитори не се препоръчва освен ако ползите надвишават риска от нежелани реакции. Обикновено пациентът трябва да изчака 2 дни след края на лечението с СУРЗА4 инхибитор преди да използва първия пластир ДЮРОГЕЗИК. Но продължителността на инхибиране варира и при някои СУРЗА4 инхибитори с дълъг период на елиминиране, като например амиодарон или зависими от времето инхибитори като еритромицин, иделализиб, никардипин и ритонавир, този период може да бъде и по-дълъг. Следователно трябва да се провери продуктова информация за СУРЗА4 инхибитора относно периода на елиминиране на активното вещество и продължителността на инхибиращото действие преди да се постави първия пластир ДЮРОГЕЗИК. Пациентите, лекувани с ДЮРОГЕЗИК трябва да изчакат поне 1 седмица след отстраняване на последния пластир преди да започнат лечение с СУРЗА4 инхибитор. Ако едновременната употреба на ДЮРОГЕЗИК с СУРЗА4 инхибитор не може да бъде избегната, трябва стриктно да се наблюдава за признаци и симптоми на засилени или удължени терапевтични ефекти и нежелани реакции на фентанил (в частност респираторна депресия), като при необходимост дозата или приема на ДЮРОГЕЗИК трябва да се намали или прекъсне (вж. точка 4.5).

#### Неволна експозиция при прехвърляне на пластир

Неволното прехвърляне на пластир с фентанил върху кожата на човек, който не използва пластири (особено ако е дете), при споделяне на едно и също легло или при пряк контакт с пациент, използващ пластири, може да доведе до опиоидно предозиране на лицето, което не използва пластири. Пациентите трябва да бъдат информирани, че при неволно прехвърляне на пластир, той трябва да бъде отстранен незабавно от кожата на лицето, което не използва пластири (вж. точка 4.9).

#### Употреба при пациенти в старческа възраст

Данните от проучвания с интравенозен фентанил подсказват, че е възможно при пациентите в старческа възраст освобождаването му да е забавено, полуживотът му да е по-дълъг, а пациентите да са по-чувствителни към активното вещество в сравнение с по-млади лица. Ако пациенти в старческа възраст приемат ДЮРОГЕЗИК, те трябва да бъдат внимателно

наблюдавани за признаци на токсичност, причинена от фентанил и ако е необходимо, да се намали дозата (вж. точка 5.2).

#### Гастроинтестинален тракт

Опиоидите засилват тонуса и намаляват изтласкващите контракции на гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт. Произтичащото в следствие на това удължено време за преминаване през стомашно-чревния тракт е причината за констипацията ефект на фентанил. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че се налага да предприемат мерки за предотвратяване на запек и че може да се наложи профилактичен прием на лаксативи. Трябва да се прояви особено внимание при пациенти, страдащи от хроничен запек. Ако има данни или съмнения за паралитичен илеус, лечението с ДЮРОГЕЗИК трябва да бъде прекратено.

#### Пациенти с миастения гравис

Могат да възникнат неепилептични миоклонични реакции. Трябва да се проявява особено внимание при лечение на пациенти, страдащи от миастения гравис.

#### Едновременна употреба на смесени опиоидни агонисти/антагонисти

Не се препоръчва едновременното използване с бупренорфин, налбуфин или пентазоцин (вж. също точка 4.5).

#### Педиатрична популация

ДЮРОГЕЗИК не трябва да се прилага при педиатрични пациенти, неупотребявали опиоидни аналгетици (вж. точка 4.2). Съществува потенциал за сериозна или животозастрашаваща хиповентилация независимо от приложената трансдермална доза ДЮРОГЕЗИК.

ДЮРОГЕЗИК не е проучен за деца на възраст под 2 години. ДЮРОГЕЗИК трябва да се прилага единствено при деца с толерантност към опиоиди на възраст над 2 години (вж. точка 4.2).

За да не се допусне инцидентно поглъщане от деца, изберете подходящо място за поставяне на пластира ДЮРОГЕЗИК (вж. точки 4.2 и 6.6) и го залепете внимателно.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакодинамични взаимодействия

##### Лекарствени продукти, въздействащи върху централната нервна система и алкохол

Едновременната употреба на други депресанти на централната нервна система (включително опиоиди, седативи, хипнотици, общи анестетици, фенотиазини, транквилизатори, седиращи антихистамини и алкохолни напитки) и мускулни релаксанти на скелетната мускулатура, може да предизвика допълнителни потискащи ефекти; може да се наблюдава хиповентилация, хипотензия, дълбоко седиране, или да се стигне до кома или смърт. Следователно, едновременната употреба на някое от тези лекарства с ДЮРОГЕЗИК изисква специално внимание и наблюдение на пациента.

##### Моноаминоксидазни инхибитори (MAOI)

ДЮРОГЕЗИК не се препоръчва за употреба при пациенти, при които се налага едновременно приложение на MAO инхибитор. Има сведения за сериозни и непредвидими взаимодействия с MAO инхибитори, включително засилване на опиоидните или серотонинергичните ефекти. Следователно ДЮРОГЕЗИК не трябва да се използва в рамките на 14 дни след прекратяване на лечение с MAO инхибитори.

##### Серотонергични лекарствени продукти

Едновременното прилагане на фентанил със серотонергични лекарствени продукти като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното поемане на серотонин и норадреналин (SNRI), или инхибитори на моноамин оксидаза (MAOI) може да доведе до повишен риск от серотонинов синдром, което е потенциално животозастрашаващо състояние.

#### Едновременно използване на комбинирани опиоидни агонисти/антагонисти

Не се препоръчва едновременното използване с бупренорфин, налбуфин или пентазоцин. Те се привличат силно от опиоидните рецептори с относително ниска присъща активност и следователно частично антагонизират аналгезиращия ефект на фентанил, което може да причини симптоми на абстиненция при пациенти, зависими от опиоиди (вж. също точка 4.4).

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### CYP3A4 инхибитори

Фентанилът е активно вещество, което се обработва бързо, като се метаболизира основно от CYP3A4.

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

##### CYP3A4 индуктори

Едновременното използване на трансдермален фентанил и CYP3A4 индуктори може да доведе до увеличение на концентрацията на фентанил в плазмата и до намален терапевтичен ефект. Препоръчително е да се внимава при едновременно използване на CYP3A4 индуктори и ДЮРОГЕЗИК. Може да се наложи дозата ДЮРОГЕЗИК да се увеличи или да се премине към друго аналгезиращо активно вещество. Налага се намаляване на дозата фентанил и внимателно наблюдение, като може да се стигне и до спиране на едновременното лечение с CYP3A4 индуктор. Ефектът на индуктора намалява постепенно и това може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на фентанил, което би могло да причини засилване или удължаване както на терапевтичния ефект, така и на нежеланите реакции, и да предизвика сериозна респираторна депресия. Внимателното наблюдение трябва да продължи докато се постигне стабилизиране на действието на лекарствата. Примери за активни вещества, които могат да намалят концентрацията на фентанил в плазмата: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин (този списък не е изчерпателен).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчни данни за употребата на ДЮРОГЕЗИК при бременни жени. Проучванията при животни показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциален риск при хората не е известен, въпреки че, когато фентанил се използва за i.v. анестезия, той преминава през плацентата при бременност. При продължителна употреба на ДЮРОГЕЗИК от майката по

време на бременността има сведения за синдром на неонатална абстиненция при новородени деца. ДЮРОГЕЗИК не трябва да се използва по време на бременност освен ако не е абсолютно необходимо.

Употребата на ДЮРОГЕЗИК по време на раждане не се препоръчва, тъй като фентанил не трябва да се използва за облекчаване на остра или следоперативна болка (вж. точка 4.3).  
Употребата на ДЮРОГЕЗИК при раждане не се препоръчва, тъй като фентанил преминава през плацентата и може да причини потискане на дишането при новороденото.

#### Кърмене

Фентанил се отделя в кърмата и може да причини седирание/респираторна депресия на кърмачето. Ето защо кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с ДЮРОГЕЗИК и поне 72 часа след отстраняване на пластира.

#### Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Безопасността на ДЮРОГЕЗИК е оценена при 1565 възрастни и 289 педиатрични пациенти, които вземат участие в 11 клинични проучвания (1 двойно-сляпо, плацебо-контролирано; 7 открити изследвания, активно контролирани; 3 открити, неконтролирани) за облекчаване на хронична малигнена или немалигнена болка. Тези участници получават поне една доза ДЮРОГЕЗИК и предоставят данни относно безопасността. Въз основа на натрупаните данни от тези клинични проучвания най-често съобщаваните (т.е.  $\geq 10\%$  честота) нежелани реакции са: гадене (35.7%), повръщане (23.2%), запек (23.1%), сомноленция (15.0%), световъртеж (13.1%) и главоболие (11.8%).

Нежеланите реакции при използване на ДЮРОГЕЗИК, съобщени в рамките на тези клинични проучвания, включително и горепосочените нежелани реакции, както и установените след пускане на пазара, са посочени по-долу в таблица 5.

Показаните категории за честота отговарят на следните конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ); с неизвестна честота (от наличните клинични данни не може да се направи оценка). Нежеланите реакции са представени съгласно системно-органна класификация в низходящ ред на сериозността в рамките на всяка категория за честота.

| <b>Таблица 5: Нежелани реакции при възрастни и педиатрични пациенти</b> |                             |       |         |       |                      |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|---------|-------|----------------------|
| <b>Системо-органни класове</b>                                          | <b>Категория на честота</b> |       |         |       |                      |
|                                                                         | Много чести                 | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |

|                                                                 |                                  |                                                                                   |                                                                                                                        |                       |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на имунната система                                   |                                  | Свръхчувствителност                                                               |                                                                                                                        |                       | Анафилактичен шок, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            |                                  | Анорексия                                                                         |                                                                                                                        |                       |                                                                  |
| Психични нарушения                                              |                                  | Безсъние, депресия, безпокойство, обърканост, халюцинации                         | Възбуда, дезориентация, еуфорично настроение                                                                           |                       |                                                                  |
| Нарушения на нервната система                                   | Сънливост, замаяност, главоболие | Тремор, параестезия                                                               | Хипоестезия, конвулсии (включително клонични и „grand mal“ конвулсии), амнезия, променено съзнание, загуба на съзнание |                       |                                                                  |
| Нарушения на очите                                              |                                  |                                                                                   | Замъглено зрение                                                                                                       | Миоза                 |                                                                  |
| Нарушения на ухото и лабиринта                                  |                                  | Световъртеж                                                                       |                                                                                                                        |                       |                                                                  |
| Сърдечни нарушения                                              |                                  | Сърцебиене, тахикардия                                                            | Брадикардия, цианоза                                                                                                   |                       |                                                                  |
| Съдови нарушения                                                |                                  | Хипертония                                                                        | Хипотония                                                                                                              |                       |                                                                  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  |                                  | Диспнея                                                                           | Респираторна депресия, респираторен дистрес                                                                            | Апнея, хиповентилация | Брадипнея                                                        |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Гадене, повръщане, запек         | Диария, сухота в устата, коремни болки, болки в горната част на корема, диспепсия | Илеус                                                                                                                  | Субилеус              |                                                                  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          |                                  | Повишено потоотделяне, сърбеж, обрив, еритема                                     | Екзема, алергичен дерматит, кожни заболявания, дерматит, контактен дерматит                                            |                       |                                                                  |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |                                  | Мускулни спазми                                                                   | Мускулни потрепвания                                                                                                   |                       |                                                                  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       |                                  | Задържане на урина                                                                |                                                                                                                        |                       |                                                                  |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата              |                                  |                                                                                   | Еректилна дисфункция, сексуална дисфункция                                                                             |                       |                                                                  |

|                                                  |  |                                                       |                                                                                                                                                                              |                                                                    |  |
|--------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |  | Умора, периферен оток, астения, отпадналост, втрисане | Реакция на мястото на приложение, грипозни симптоми, усещане за промяна на телесната температура, свръхчувствителност на мястото на приложение, абстинентен синдром, треска* | Дерматит на мястото на приложение, екзема на мястото на приложение |  |
|--------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--|

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

#### Педиатрична популация

Безопасността на ДЮРОГЕЗИК беше оценена при 289 педиатрични пациенти (<18 годишни), участвали в 3 клинични проучвания за овладяване на хронична и постоянна болка с малигнен и немалигнен произход. Тези участници получават поне една доза ДЮРОГЕЗИК и предоставят данни относно безопасността (вж. точка 5.1).

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

Въз основа на сборни данни от тези 3 клинични проучвания сред педиатрични пациенти най-често съобщаваните (т.е.  $\geq 10\%$  честота) нежелани реакции са: повръщане (33.9%), гадене (23.5%), главоболие (16.3%), запек (13.5%), диария (12.8%) и сърбеж (12.8%).

При многократно използване на ДЮРОГЕЗИК може да се развие толерантност, физическа и психическа зависимост (вж. точка 4.4).

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

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

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

### Признаци и симптоми

Предозирането с фентанил се проявява чрез разширяване на неговото фармакологично действие, като най-сериозният ефект е респираторната депресия.

#### Лечение

Незабавните контрамерки за овладяване на респираторната депресия включват премахване на пластира ДЮРОГЕЗИК и физическо или словесно стимулиране на пациента. Тези действия могат да бъдат последвани от прилагане на специфичен опиоиден антагонист като налоксон. Респираторната депресия вследствие на предозиране може да продължи по-дълго от действието на опиоидния антагонист. Интервалът между i.v. прилаганията на антагониста трябва да се определи внимателно, поради възможна ренаркотизация след премахване на пластира; може да се наложи повторно прилагане или продължителна инфузия на налоксон. Премахването на наркотичния ефект може да доведе до остър пристъп на болка и освобождаване на катехоламини.

Ако клиничната ситуация го налага, трябва да бъде осигурена и поддържана проходимостта на дихателните пътища посредством орофарингеален въздуховод или ендотрахеална тръба, и ако е необходимо, да се подава кислород и дишането да бъде подпомагано или контролирано. Трябва да бъдат поддържани адекватна телесна температура и прием на течности.

При възникване на тежка или продължителна хипотензия трябва да се има предвид възможна хиповолемия, която трябва да се контролира с подходяща параентерална терапия с течности.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: аналгетици, опиоиди, производни на фенилпиперидина,  
АТС код: N02AB03

#### Механизъм на действие

Фентанилът е опиоиден аналгетик, взаимодействащ си предимно с  $\mu$  опиоидния рецептор. Основните му терапевтични действия са аналгезия и седация.

#### Педиатрична популация

Безопасността на ДЮРОГЕЗИК е оценена в 3 открити изпитвания при 289 педиатрични пациенти, страдащи от хронична болка на възраст от 2 до 17 години, включително. Осемдесет от децата са на възраст от 2 до 6 години включително. От всички 289 субекта, участвали в тези 3 проучвания, 110 започват лечение с ДЮРОГЕЗИК при доза от 12 микрограма/час. От тези 110 субекта, 23 (20.9%) преди това са приемали доза еквивалентна на <30 mg морфин за перорално приложение/ден, 66 (60.0%) са приемали доза, еквивалентна на 30 до 44 mg морфин за перорално приложение/ден, а 12 (10.9%) са приемали , еквивалентна на поне 45 mg перорален морфин/ден (няма данни за 9 [8.2%] субекта). Останалите 179 субекта започват лечение с доза от 25 микрограма/час, като 174 (97.2%) от тях са приемали и дози опиоид, еквивалентни на поне 45 mg морфин за перорално приложение. От останалите 5 субекта с начална доза поне 25 микрограма/час, чиито предишни дневни дози опиоид са били еквивалентни на <45 mg морфин за перорално приложение/ден, 1 (0.6%) преди това е приемал доза, еквивалентна на <30 mg морфин за перорално приложение/ден, а 4 (2.2%) са приемали доза, еквивалентна на 30 до 44 mg морфин за перорално приложение/ден (вж. точка 4.8).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

ДЮРОГЕЗИК осигурява непрекъснато доставяне на фентанил в кръвоносната система по време на 72-часовия период на прилагане. След прилагане на ДЮРОГЕЗИК, кожата под системата абсорбира фентанил и в горните слоеве на кожата се концентрира депо на фентанил. След което фентанилът е достъпен за системното кръвообращение. Полимерната матрица и дифузията на

фентанил в слоевете на кожата гарантират, че скоростта на освобождаване остава относително постоянна. концентрационният градиент между системата и по-ниските количества в кожата способства за освобождаването на лекарството. Средната биологична наличност на фентанил след приложение на трансдермалния пластир е 92%.

След първото прилага на ДЮРОГЕЗИК серумните концентрации на фентанил обикновено постепенно се повишават като достигат плато между 12-тия и 24-тия час и остават относително постоянни през останалите 72 часа на прилагане. В края на втория 72-часов период на приложение се постигат стационарни серумни концентрации, които се запазват при следващите приложения на пластир със същия размер. Поради кумулиране, AUC и  $C_{max}$  стойностите в рамките на интервала на дозировка при равновесна концентрация са около 40% по-високи, отколкото след единично приложение. Пациентите достигат и поддържат стационарна серумна концентрация, която се определя от индивидуалните разлики в пропускливостта на кожата и клирънса на фентанил от организма. Наблюдава се силна вариация на плазмената концентрация между различните индивиди.

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

Увеличението на температурата на кожата може да засили абсорбцията на трансдермално приложения фентанил (вж. точка 4.4). Повишението на температурата на кожата чрез прилагането на нагревателна подложка при ниска настройка над системата ДЮРОГЕЗИК по време на първите 10 часа при единично прилагане, увеличава средната стойност на AUC на фентанил 2,2 пъти, както и средната концентрация в края на нагриването с 61%.

#### Разпределение

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

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

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

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

В рамките на 72 часа след i.v. приложение на фентанил приблизително 75% от дозата се екскретира в урината и приблизително 9% от дозата във фекалиите. Предимно възниква екскреция, тъй като метаболитите, при по-малко от 10% от дозата, се екскретират като непроменено активно вещество.

### Линейност/нелинейност

Получените концентрации на фентанил в серума са пропорционални на размера на пластира ДЮРОГЕЗИК. Фармакокинетиката на трансдермалния фентанил не се променя с многократно прилагане.

### Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Има висока вариабилност между пациентите във фармакокинетиката на фентанила, във връзката между концентрациите на фентанил, терапевтичните ефекти и нежеланите реакции и в толерантността към опиоиди. Минималната ефективна концентрация на фентанил зависи от интензивността на болката и предишната употреба на опиоидна терапия. Минималната ефективна концентрация, както и токсичната концентрация, се увеличават с толеранса. Поради това не може да се установи диапазон на оптимална терапевтична концентрация на фентанил. Регулирането на индивидуалната доза фентанил трябва да се основава на реакцията на пациента и нивото на толеранс. Трябва да се вземе под внимание латентният период от 12 до 24 часа след приложение на първият пластир и след увеличаване на дозата.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на фентанила се очаква да е ограничено, тъй като екскреция на непроменен фентанил чрез урината е по-малко от 10% и няма известни активни метаболити, елиминирани от бъбреците. Въпреки това, въздействието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на фентанила не е било оценено; препоръчваме да обърнете внимание на този факт (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Педиатрична популация*

Концентрациите на фентанил бяха измерени в повече от 250 деца на възраст между 2 и 17 години, на които са приложени пластири с фентанил в дозовия диапазона между 12,5 и 300 µg/ч. Отчитайки разликите в телесното тегло, клирънсът 1/ч/kg) изглежда да са приблизително 80% по-висок при деца между 2 и 5 години и 25% по-висок при деца между 6 и

10 години в сравнение с деца между 11 и 16 години, за които се очаква да имат клирънс, подобен на клирънса при възрастните пациенти. Тези резултати са били взети под внимание при определяне на препоръките за дозиране при педиатрични пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни показват особен риск за хора въз основа на конвенционални проучвания за токсичност при многократно прилагане.

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

Ефектите върху ембриона се дължат на майчината токсичност, а не поради директни ефекти на веществото върху развиващия се ембрион. Нямамо признаци за тератогенни ефекти в проучвания при два вида (плъхове и зайци). В проучване върху пред- и постнаталното развитие процентът на оцеляване на потомството е бил значително намален при дози, които слабо намалили теглото на майката. Възможно е този ефект да е бил поради променена майчина грижа или директен ефект на фентанила върху новородените. Не били наблюдавани ефекти върху соматичното развитие и поведението на потомството.

Тестването на мутагенността в бактериите **и в гризачи е показало отрицателни** резултати. Фентанил предизвиква мутагенни ефекти в клетки на бозайници *in vitro*, сравними с други опиоидни аналгетици. Риск във връзка с мутагенност при употреба в терапевтични дози изглежда малко вероятен, тъй като ефектите са се появили само при високи концентрации.

Проучване за канцерогенно (ежедневни подкожни инжекции на фентанил хидрохлорид в продължение на две години в Sprague Dawley плъхове) не дава находки, указващи онкогенен потенциал.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### 6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### 6.4 Специални предпазни мерки за съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### 6.5 Естество и съдържание на контейнера

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### 6.6 Специални предпазни мерки за изхвърляне и работа

Инструкции за изхвърляне:

Използваните пластир трябва да се сгънат така, че залепващата се страна на пластира да се залепи за себе си, след което трябва да бъдат изхвърлени по безопасен начин. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.}>

<{факс}>

<{e-mail}>

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

<Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ}>

<Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ}>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

<{ДД месец ГГГГ}>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## **ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ДЮРОГЕЗИК и свързани и свързани с него имена (вж. Приложение I) 12 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 25 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 50 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 75 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 микрограма/час трансдермален пластир  
[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

фентанил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**3. СПИСЪК С ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Трансдермален пластир

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Трансдермално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.}>

<{факс}>

<{e-mail}>

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>ДАННИ, КОИТО ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА</b> |
|----------------------------------------------------|

ЕТИКЕТ НА САШЕТО

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 12 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 25 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 50 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 75 микрограма/час трансдермален пластир  
ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 микрограма/час трансдермален пластир  
[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

фентанил

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)</b> |
|---------------------------------------------------|

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>3. СПИСЪК С ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА</b> |
|---------------------------------------|

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Трансдермален пластир

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ</b> |
|-------------------------------------------------------|

Трансдермално приложение

Прочетете листовката в опаковката преди употреба.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО</b> |
|------------------------------------------------------------|

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Вж Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.}>

<{факс}>

<{e-mail}>

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Неприложимо>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

<Неприложимо>

## **ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 12 микрограма/час трансдермален пластир

ДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 25 микрограма/час трансдермален пластирДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 50 микрограма/час трансдермален пластирДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I)

75 микрограма/час трансдермален пластирДЮРОГЕЗИК и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 микрограма/час трансдермален пластир[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

### Фентанил (Fentanyl)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да е наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас (или Вашето дете). Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вж. точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ДЮРОГЕЗИК и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДЮРОГЕЗИК
3. Как да използвате ДЮРОГЕЗИК
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ДЮРОГЕЗИК
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява ДЮРОГЕЗИК и за какво се използва

Името на Вашето лекарство е ДЮРОГЕЗИК.

Пластирите помагат за облекчаване на болка, която е много силна и продължителна:

- при възрастни, които се нуждаят от постоянно обезболяване;
- при деца над 2-годишна възраст, които вече използват опиоидно лекарство и които се нуждаят от постоянно обезболяване.

ДЮРОГЕЗИК съдържа лекарство, наречено фентанил. То спада към групата на силните болкоуспокояващи, наречени опиоиди.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДЮРОГЕЗИК

**Не използвайте ДЮРОГЕЗИК, ако:**

- сте алергични към фентанил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- изпитвате болка, която трае само за кратък период, като например внезапна болка или болка след операция;
- имате затруднения в дишането с бавно или плитко дишане

Не използвайте това лекарство, ако някоя от точките по-горе се отнася за Вас или за Вашето дете. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате ДЮРОГЕЗИК.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

- ДЮРОГЕЗИК може да има животозастрашаващи нежелани реакции при хора, които не са преминавали на редовна употреба на опиоидни лекарства по лекарско предписание.
- ДЮРОГЕЗИК е лекарство, което може да бъде животозастрашаващо за деца, дори ако пластирите са били използвани. Имайте предвид, че пластирът (използван или не) може да е примамлив за дете и ако се залепи за кожата му или ако то го постави в устата си, резултатът може да е фатален.

### **Залепване на пластира върху кожата на друг човек**

Пластирът трябва да се използва само върху кожата на човека, за когото е била предписана. Има съобщения за случайно залепване на пластири върху кожата на член на семейството, докато е в близък контакт или споделя едно легло с човека, който носи пластира. При случайно залепване върху кожата на друг човек (особено за дете), лекарството в пластира може да премине през кожата му и да причини сериозни нежелани реакции като затруднения в дишането, с бавно или плитко дишане, което може да е фатално. В случай че пластира се залепи върху кожата на друг човек, го отстранете незабавно и потърсете медицинска помощ.

### **Бъдете особено внимателни с ДЮРОГЕЗИК**

**Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди** да използвате това лекарство, ако нещо от следните се отнася за Вас – може да се наложи Вашият лекар да Ви прегледа по-обстойно, ако:

- някога сте имали проблеми с белите дробове или дишането;
- някога сте имали проблеми със сърцето, черния дроб, бъбреците или ниско кръвно налягане;
- някога сте имали мозъчен тумор;
- някога сте имали упорито главоболие или нараняване на главата;
- сте в старческа възраст – може да сте по-чувствителни към ефектите на това лекарство;
- имате заболяване, наречено „миастения гравис“, при което мускулите отслабват и лесно се уморяват;
- някога сте злоупотребявали или сте имали зависимост от алкохол, лекарства по лекарско предписание или незаконни наркотици.

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате ДЮРОГЕЗИК.

### **Нежелани реакции и ДЮРОГЕЗИК**

- ДЮРОГЕЗИК може да предизвика необичайна сънливост и да направи дишането Ви по-бавно или плитко. Много рядко тези дихателни проблеми може да са животозастрашаващи или дори фатални, особено при хора, които преди не са използвали силни опиоидни болкоуспокояващи средства (като ДЮРОГЕЗИК или морфин). Ако Вие или Вашият партньор, или болногледач забележите, че човекът, носещ пластира, е необичайно сънлив, с бавно или плитко дишане:
  - свалете пластира;
  - обадете се на лекар или незабавно отидете до най-близката болница;
  - накарайте човека да се движи и говори колкото се може повече.
- Ако получите треска, докато използвате ДЮРОГЕЗИК, уведомете Вашия лекар – това може да увеличи количеството лекарство, преминаващо през кожата Ви.
- ДЮРОГЕЗИК може да причини запек; посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт как да предотвратите или облекчите запек.
- При многократна дългосрочна употреба на пластирите може да се намали ефикасността на лекарството (ставате „толерантни“ към него) или да станете зависими от него.

Вижте точка 4 за пълен списък с възможните странични ефекти.

Когато носите пластира, не го излагайте на директна топлина като затоплящи подложки, електрически одеяла, грейки, нагрети водни легла или нагревателни лампи или лампи в солариум. Не се печете на слънце, не вземайте дълги горещи вани, не стойте продължително време в сауна и не използвайте вана с джакузи. В противен случай може да увеличите количеството лекарство, което получавате от пластира.

### **Други лекарства и ДЮРОГЕЗИК**

Информирайте своя лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва лекарства, които купувате без рецепта, както и билкови лекарства. Трябва също да уведомите своя фармацевт, че използвате ДЮРОГЕЗИК, ако купувате някакви лекарства от вашата аптека.

Вашият лекар ще знае кои лекарства са безопасни за прием с ДЮРОГЕЗИК. Може да е необходимо да бъдете наблюдавани внимателно, ако приемате някои от изброените по-долу видове лекарства или ако спрете да приемате някои от тях, тъй като това може да повлияе на количеството на ДЮРОГЕЗИК, от което се нуждаете.

В частност, уведомете своя лекар или фармацевт, ако приемате:

- други лекарства за болка, като други опиоидни болкоуспокояващи (например бупренорфин, налбуфин или пентазоцин);
- сънотворни лекарства (като темазепам, залеплон или золпидем).
- лекарства, които Ви помагат да се успокоите (транквиланти като алпразолам, клоназепам, диазепам, хидроксизин или лоразепам) и лекарства за психични заболявания (антипсихотици като арипипразол, халоперидол, оланзапин, рисперидон или фенотиазини).
- лекарства за отпускане на мускулите (като циклобензаприн или диазепам).
- Някои лекарства, използвани за лечение на депресия, наречени SSRI или SNRI (като циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин или венлафаксин) – вижте по-долу за повече информация
- Някои лекарства, използвани за лечение на болестта на Паркинсон, наречени МАО инхибитори (като изокарбоксазид, фенелзин, селегилин или транилципромин). Не трябва да приемате ДЮРОГЕЗИК в рамките на 14 дни, след като спрете да приемате тези лекарства – вижте по-долу за повече информация
- някои антихистамини, особено тези, които Ви правят сънливи (като хлорфенирамин, клемастин, ципрохептадин, дифенхидрамин или хидроксизин).
- някои антибиотици, използвани за лечение на инфекция (като еритромицин или кларитромицин).
- лекарства, използвани за лечение на гъбична инфекция (като итраконазол, кетоконазол, флуконазол или вориконазол).
- лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция (като ритонавир).
- лекарства, използвани за лечение на нарушения на сърдечния ритъм (като амиодарон, дилтиазем или верапамил).
- лекарства за лечение на туберкулоза (като рифампицин).
- някои лекарства, използвани за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин).
- някои лекарства, използвани за лечение на гадене или морска болест (като фенотиазини).
- някои лекарства, използвани за лечение на киселини в стомаха или язви (като циметидин).
- някои лекарства, използвани за лечение на стенокардия (болка в гърдите) или високо кръвно налягане (като никардипин).
- някои лекарства, използвани за лечение на рак на кръвта (като иделалисиб).

### **ДЮРОГЕЗИК с антидепресанти**

Рискът от странични ефекти се увеличава, ако приемате лекарства, като например определени антидепресанти. ДЮРОГЕЗИК може да взаимодейства с тези лекарства и може да получите

промени в психичното състояние като чувство на възбуда, виждане, чувстване, чуване или помиряване на несъществуващи неща (халюцинации) и други ефекти, като промяна на кръвното налягане, учестено сърцебиене, висока телесна температура, свръхактивни рефлексии, липса на координация, скованост в мускулите, гадене, повръщане и диария.

### **Операции**

Ако Ви предстои прилагане на упойка, кажете на своя лекар или стоматолог, че използвате ДЮРОГЕЗИК.

### **ДЮРОГЕЗИК и алкохол**

Не пийте алкохол, докато използвате ДЮРОГЕЗИК, освен ако преди това не сте се консултирали със своя лекар.

ДЮРОГЕЗИК може да Ви направи сънливи или да забави дишането Ви. Приемът на алкохол може да влоши тези ефекти.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

ДЮРОГЕЗИК не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не сте обсъдили това със своя лекар.

ДЮРОГЕЗИК не трябва да се използва по време на раждане, тъй като лекарството може да засегне дишането на новороденото дете.

Не използвайте ДЮРОГЕЗИК, ако кърмите. Не трябва да кърмите 3 дни след отстраняване на Вашият пластир ДЮРОГЕЗИК, защото лекарството може да премине в кърмата.

### **Шофиране и използване на машини**

ДЮРОГЕЗИК може да засегне способността Ви да шофирате и използвате машини или инструменти, тъй като може да причини сънливост или замаяност. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини. Не шофирайте, докато използвате това лекарство, освен ако знаете как Ви влияе.

Посъветвайте се със своя лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали е безопасно да шофирате, докато приемате това лекарство.

### **ДЮРОГЕЗИК съдържа {име на помощното(ите) вещество(а)}**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## **3. Как да използвате ДЮРОГЕЗИК**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Винаги трябва да се консултирате със своя лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Вашият лекар ще реши ДЮРОГЕЗИК с какво количество на активното вещество е най-подходящ за Вас, като вземе под внимание силата на болката, Вашето общо състояние и вида на болколечението, което сте получили до момента.

### **Използване и смяна на пластирите**

- Във всеки пластир има достатъчно лекарство за **3 дни (72 часа)**.
- Трябва да сменяте своя пластир на всеки трети ден, освен ако вашият лекар не е предписал нещо различно.
- Винаги отстранявайте стария пластир, **преди** да приложите нов.
- Винаги сменяйте пластира по **едно и също време** на деня на всеки 3 дни (72 часа).

- Ако използвате повече от един пластир, сменяйте всичките пластири по едно и също време.
- Отбележете деня, датата и часа, когато прилагате пластира, за да Ви напомня кога трябва да го смените.
- Следната таблица Ви показва кога да смените пластира:

| Приложете пластираа в |   | Сменете пластира в |
|-----------------------|---|--------------------|
| Понеделник            | ⇔ | Четвъртък          |
| Вторник               | ⇔ | Петък              |
| Сряда                 | ⇔ | Събота             |
| Четвъртък             | ⇔ | Неделя             |
| Петък                 | ⇔ | Понеделник         |
| Събота                | ⇔ | Вторник            |
| Неделя                | ⇔ | Сряда              |

### Къде да приложите лепенката

#### Възрастни

- Приложете пластира върху равен участък в горната половина на тялото или ръката (не върху става).

#### Деца

- Винаги прилагайте пластира на горната част на гърба, така че за детето да е трудно да го достигне и да я свали.
- От време на време проверявайте дали пластира стои залепен за кожата.
- Важно е детето Ви да не сваля пластира и да не го слага в устата си, тъй като това може да е животозастрашаващо или дори фатално.
- Наблюдавайте детето си много внимателно в продължение на 48 часа след:
  - поставяне на първия пластир;
  - поставяне на по-висока доза.
- Възможно е достигането на максимален ефект от пластира да отнеме известно време. Затова е възможно да се наложи Вашето дете да използва други болкоуспокояващи, докато пластирите започнат да действат. Вашият лекар ще Ви посъветва за това.

### Възрастни и деца:

#### Не прилагайте пластира на

- същото място два пъти подред;
- места, които движите често (стави), кожа, която е раздразнена или с порязвания;
- кожа, която е силно окосмена. Ако има косми, не ги бръснете (бръсненето дразни кожата). Вместо това орежете космите с ножици възможно най-близо до кожата.

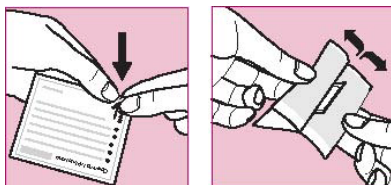
### Поставяне на пластир

#### Стъпка 1: Подготовка на кожата

- Уверете се, че кожата е напълно суха, чиста и хладна, преди да поставите пластира.
- Ако е необходимо да почистите кожата, използвайте само студена вода.
- Не използвайте сапун или други почистващи средства, кремове, овлажнители, масла или талк, преди да приложите пластира.
- Не поставяйте пластира веднага след гореща вана или душ.

#### Стъпка 2: Отваряне на сашето

- Всеки пластир е запечатан в отделно саше.
- Разкъсайте или разрежете сашето при прореза, показан със стрелката.
- Внимателно откъснете или изрежете напълно ръба на сашето (ако използвате ножици, отрежете близо до запечатания ръб на сашето, за да избегнете повреждане на лепенката).



- Хванете и двете страни на отвореното саше и дръпнете в противоположни посоки.
- Извадете пластира и го използвайте веднага.
- Запазете празното саше, за да изхвърлите по-късно използвания пластир .
- Използвайте всеки пластир само веднъж.
- Не изваждайте пластира от сашето, докато не сте готови да го използвате.
- Огледайте пластира за повреди.
- Не използвайте пластира, ако е бил разделен, разрязан или изглежда повреден.
- Никога недейте да разделяте или разрязвате пластира.

### **Стъпка 3: Отстраняване на защитното фолио и притискане**

- Уверете се, че пластира ще бъде покрит от широка дреха и няма да е притиснат под тясна или ластична лента.
- Внимателно отстранете едната половина на лъскавото пластмасово защитно фолио от средата на пластира. Не докосвайте залепващата страна на пластира.
- Притиснете залепващата част на пластира към кожата.
- Отстранете другата страна на защитното фолио и притиснете целия пластир върху кожата с дланта на ръката си.
- Задръжте поне 30 секунди Уверете се, че е залепен добре, особено по ръбовете.

### **Стъпка 4: Изхвърляне на пластира**

- Веднага след като свалите пластира го прегънете през средата, така че залепващата страна да се залепи за себе си.
- Поставете го обратно в оригиналното саше и изхвърлете сашето съгласно инструкциите на Вашия фармацевт.
- Дръжте използваните пластири далеч от погледа или досега на деца – дори използваните пластири съдържат известно количество лекарство, което може да навреди на децата и може дори да е фатално.

### **Стъпка 5: Измиване**

- Винаги измивайте ръцете си след работа с пластира, като използвате само чиста вода.

### **Повече информация относно използването на ДЮРОГЕЗИК**

#### **Всекидневни дейности, докато използвате пластирите**

- Пластиритеса водоустойчиви.
- Можете да се къпете или да вземате вана, докато носите пластира, но не търкайте самия пластир.
- Ако вашият лекар е съгласен, можете да извършвате физически упражнения или да практикувате спорт, докато носите пластира
- Можете също да плувате, докато носите пластира, но:
  - не използвайте гореща вана с джакузи;
  - не поставяйте стегната или ластична лента над пластира.
- Докато носите пластира, не го излагайте на директна топлина като затоплящи подложки, електрически одеяла, грейки, нагряти водни легла или нагревателни лампи или лампи в солариум. Не се печете на слънце, не вземайте дълги горещи вани и не стойте продължително време в сауна. В противен случай може да увеличите количеството лекарство, което получавате от пластира.

### **Колко бързо ще започнат да действат пластирите?**

- Възможно е достигането на максимален ефект от Вашият първи пластир да отнеме известно време.
- Вашият лекар може да Ви даде и други болкоуспокояващи за първия ден или подобен период.
- След това пластира би трябвало да облекчава болката продължително, така че можете да спрете да приемате други болкоуспокояващи. Въпреки това, Вашият лекар може да продължи да ви предписва болкоуспокояващи от време на време.

#### **Колко дълго ще използвате пластирите?**

- Пластирите ДЮРОГЕЗИК са предназначени за продължителна болка. Вашият лекар ще може да ви посъветва колко дълго се очаква да използвате пластирите.

#### **Ако болката се влоши**

- Ако болката се влоши, докато използвате тези пластири, Вашият лекар може да опита приложение на пластир с по-голямо количество на активното вещество или да Ви даде допълнителни болкоуспокояващи (или и двете).
- Ако пластира с по-голямо количество на активното вещество не помогне, Вашият лекар може да реши да спрете употребата на пластирите.

#### **Ако използвате твърде много пластири или пластир с неподходящо количество на активното вещество**

Ако сте залепили твърде много пластири или пластир с неподходящо количество на активното вещество, свалете пластирите и веднага се свържете с лекар.

Признаците на предозиране включват затруднено или плитко дишане, умора, прекомерна сънливост, неспособност за ясно мислене, нормално ходене или говорене и усещане за прималяване, замаяност или обърканост.

#### **Ако забравите да смените пластира**

- Ако забравите, сменете пластира веднага, след като си спомните, и отбележете деня и часа. Сменете пластира отново след **3 дни (72 часа)** както обикновено.
- Ако сте закъснели прекалено със смяната на пластира, трябва да се посъветвате с Вашия лекар, защото може да имате нужда от допълнителни болкоуспокояващи, но **не** прилагайте допълнителен пластир.

#### **Ако пластира падне**

- Ако пластира падне преди да е необходимо да бъде сменен, поставете нов пластир веднага и отбележете деня и часа. Използвайте друг участък от кожата по:
  - горната част на тялото или ръката;
  - горната част на гърба на Вашето дете.
- Уведомете Вашия лекар, че това се е случило и оставете пластира за още **3 дни (72 часа)** или както сте инструктирани от Вашия лекар, преди да смените новия пластир както обикновено.
- Ако пластирите продължат да падат, се консултирайте с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Ако искате да спрете да използвате пластирите**

- Говорете с Вашия лекар, преди да спрете да използвате тези пластири.
- Ако сте ги използвали известно време, Вашият организъм може да е привикнал към тях. Внезапното им спиране може да Ви накара да се почувствате зле.
- Ако спрете да използвате пластирите, не започвайте отново, без първо да сте се консултирали с Вашия лекар. Може да се нуждаете от пластир с различно количество на активното вещество, когато започнете да ги използвате отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Ако Вие или Вашият партньор, или болногледач забележите следното за човека, носещ пластир, свалете пластира и се обадете на лекар или незабавно отидете до най-близката болница. Може да се нуждаете от спешно медицинско лечение.**

- Усещане за необичайна сънливост, дишане, което е по-бавно или плитко от очакваното. Следвайте съветите по-горе и накарайте човека, който е носил пластир, да се движи и говори колкото се може повече. Много рядко тези затруднения в дишането може да са животозастрашаващи или дори фатални, особено при хора, които преди не са използвали силни опиоидни болкоуспокояващи средства (като ДЮРОГЕЗИК или морфин). (Нечести, може да засегнат до 1 на 100 човека)
- Внезапно подуване на лицето или гърлото, силно дразнене, зачервяване или изприщване на кожата.  
Това може да са признаци на тежка алергична реакция (от наличните данни не може да се направи оценка на честотата).
- Припадъци (пристъпи). (Нечести, може да засегнат до 1 на 100 човека.)
- Замъглено съзнание или загуба на съзнание. (Нечести, може да засегнат до 1 на 100 човека.)

**Съобщава се и за следните странични ефекти**

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)**

- Гадене, повръщане, запек
- Сънливост (сомнолентност)
- Замаяност
- Главоболие

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)**

- Алергична реакция
- Загуба на апетит
- Безсъние
- Депресия
- Усещане за безпокойство и обърканост
- Виждане, усещане, чуване или помиришване на несъществуващи неща (халюцинации)
- Треперене или спазми на мускулите
- Необичайно усещане по кожата, като изтръпване или пълзене по кожата (параестезии)
- Световъртеж (вертиго)
- Усещане за учестен или неравномерен сърдечен ритъм (сърцебиене, тахикардия)
- Високо кръвно налягане
- Задух (диспнея)
- Диария
- Сухота в устата
- Стомашна болка или лошо храносмилане
- Прекомерно потене
- Сърбеж, кожен обрив или зачервяване на кожата
- Неспособност за уриниране или непълно изпразване на пикочния мехур
- Усещане за силна умора, слабост или общо неразположение
- Усещане за студ

- Подути ръце, глезени или крака (периферен оток)

#### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)**

- Усещане за възбуда или дезориентация
- Усещане за изключителна радост (еуфория)
- Намалено усещане или чувствителност, особено на кожата (хипоестезия)
- Загуба на памет
- Замъглено зрение
- Бавен пулс (брадикардия) или ниско кръвно налягане
- Синкав цвят на кожата, причинен от намалено съдържание на кислород в кръвта (цианоза)
- Загуба на контракции на червата (илеус)
- Сърбящ кожен обрив (екзема), алергична реакция или други нарушения на кожата на мястото, където е поставен пластира
- Грипоподобно заболяване
- Усещане за промяна на телесната температура
- Треска
- Мускулни потрепвания
- Затруднение при достигане или поддържане на ерекция (импотентност) или сексуални проблеми

#### **Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 човека)**

- Свити зеници (миоза)
- Спиране на дишането от време на време (апнея)

Може да забележите обриви, зачервяване или слаб сърбеж по кожата на мястото, където е залепен пластира. Те обикновено са слаби и изчезват след отстраняване на пластира. Ако не изчезнат или ако пластира раздразни силно кожата Ви, уведомете Вашия лекар.

При многократна употреба на пластирите може да се намали ефикасността на лекарството (ставате „толерантни“ към него) или да станете зависими от него.

Ако преминете от различно болкоуспокояващо средство към ДЮРОГЕЗИК или ако внезапно спрете да приемате ДЮРОГЕЗИК, може да усетите ефекти на абстиненция като повръщане, гадене, диария, тревожност или треперене. Уведомете своя лекар, ако забележите някой от тези ефекти.

Има също съобщения за новородени, при които се проявяват ефекти на абстиненция след като техните майки са използвали ДЮРОГЕЗИК продължително време по време на бременност.

#### **Съобщаване за странични ефекти**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате ДЮРОГЕЗИК**

### **Къде трябва да държите пластирите**

Дръжте всички пластири (използвани и неизползвани) далеч от погледа и досега на деца.

### **Колко дълго да запазите ДЮРОГЕЗИК**

Не използвайте ДЮРОГЕЗИК след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Ако пластирите са с изтекъл срок на годност, ги предайте на Вашия фармацевт.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **Как да изхвърляте използвани пластири или пластири, които вече не използвате**

Случайното залепване на използвана или неизползван пластир върху кожата на друг човек, особено дете, може да е фатално.

Използваните пластири трябва да се прегънат през средата, така че залепващата страна на пластира да се залепи за себе си. След това те трябва да се изхвърлят по безопасен начин, като се поставят обратно в оригиналното саше и се съхранят далеч от погледа и досега на други хора, особено деца, докато бъдат изхвърлени по безопасен начин. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа ДЮРОГЕЗИК**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **Как изглежда ДЮРОГЕЗИК и какво съдържа опаковката**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Тази листовка е последно одобрена през {месец/ГГГГ}.

{Име и адрес}

<{тел.}>

<{факс}>

<{e-mail}>

**<Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕИП под следните имена:>**

<{име на държавата членка}> <{име на лекарствения продукт}>

<{име на държавата членка}> <{име на лекарствения продукт}>

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.**

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

**<Други източници на информация>**

<Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}>