

PRILOG III.

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA,
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 12 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 25 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 50 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 75 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mikrograma/sat transdermalni flaster

[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

[Ispunjava država članica]

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

[Ispunjava država članica]

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

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

Djeca

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Odabir početne doze

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

Odrasli

Bolesnici s tolerancijom na opioide

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

Bolesnici koji prethodno nisu primali opioide

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

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

Preračunavanje ekvivalentske jačine

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

1. Izračunajte 24-satnu dozu (mg/dan) opioida koji se trenutno koristi.
2. Preračunajte tu dozu u ekvivalentsku 24-satnu dozu oralnog morfina koristeći multiplikacijske faktore u Tablici 1 za odgovarajući put primjene.
3. Da biste dobili dozu lijeka DUROGESIC koja odgovara izračunatoj 24-satnoj ekvivalentskoj dozi morfina, upotrijebite tablicu za preračun doze (Tablica 2 ili Tablica 3) na sljedeći način:
 - a. Tablica 2 odnosi se na odrasle bolesnike kod kojih postoji potreba za promjenom opioida ili koji su manje klinički stabilni (omjer konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 150:1)
 - b. Tablica 3 odnosi se na odrasle bolesnike koji su na stabilnom i dobro podnošljivom režimu liječenja opioidima (omjer konverzije oralnog morfina u transdermalni fentanil iznosi približno 100:1)

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

Dosadašnji opioid	Put primjene	Multiplikacijski faktor
morfina	peroralni	1 ^a
	parenteralni	3
buprenorfina	sublingvalni	75
	parenteralni	100
kodeina	peroralni	0,15
	parenteralni	0,23 ^b
diamorfina	peroralni	0,5
	parenteralni	6 ^b
fentanila	peroralni	-
	parenteralni	300
hidromorfona	peroralni	4
	parenteralni	20 ^b
ketobemidona	peroralni	1
	parenteralni	3
levorfanola	peroralni	7,5
	parenteralni	15 ^b
metadona	peroralni	1,5
	parenteralni	3 ^b
oksikodona	peroralni	1,5
	parenteralni	3

Dosadašnji opioid	Put primjene	Multiplikacijski faktor
oksimorfon	rektalni	3
	parenteralni	30 ^b
petidin	peroralni	-
	parenteralni	0,4 ^b
tapentadol	peroralni	0,4
	parenteralni	-
tramadol	peroralni	0,25
	parenteralni	0,3

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

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

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

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

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

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

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

24-satna doza oralnog morfina (mg/dan)	Doza lijeka DUROGESIC (µg/h)
≤ 44	12
45 – 89	25
90 – 149	50
150 – 209	75
210 – 269	100
270 – 329	125
330 – 389	150
390 – 449	175
450 – 509	200

510 – 569	225
570 – 629	250
630 – 689	275
690 – 749	300

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

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

Titracija doze i terapija održavanja

DUROGESIC flaster mora se mijenjati svaka 72 sata.

Dozu treba titrirati kod svakog bolesnika pojedinačno na temelju prosječne dnevne doze dodatnih analgetika dok se ne postigne ravnoteža između analgetske djelotvornosti i podnošljivosti. Doza se uobičajeno treba povećavati u koracima od 12 ili 25 µg/h, ali treba uzeti u obzir i dodatne potrebe za analgezijom (oralni morfin 45/90 mg/dan ≈ DUROGESIC 12/25 µg/h) te status boli kod bolesnika. Nakon povećanja doze, može biti potrebno do 6 dana da bolesnik postigne ravnotežu uz novu razinu doze. Stoga bi bolesnici nakon povećanja doze trebali nositi flaster s većom dozom dva puta po 72 sata prije nego što se doza dodatno povisi.

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

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

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

Prekid primjene lijeka DUROGESIC

Ako je potrebno prekinuti primjenu lijeka DUROGESIC, zamjena drugim opioidima mora biti postupna i započeti niskom dozom koja se zatim polako povećava. To je potrebno zato što se koncentracije fentanila postupno smanjuju nakon odstranjenja lijeka DUROGESIC. Može biti potrebno 20 sati ili dulje da se serumska koncentracija fentanila smanji za 50%. Općenito, prekid opioidne analgezije mora biti postupan kako bi se izbjegla pojava simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.8).

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

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

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

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

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

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 16 i više godina

Slijediti doziranje za odrasle.

Djeca u dobi od 2 do 16 godina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Titracija doze i terapija održavanja kod djece

DUROGESIC flaster mora se mijenjati svaka 72 sata. Dozu treba titrirati kod svakog bolesnika pojedinačno dok se ne postigne ravnoteža između analgetske djelotvornosti i podnošljivosti. Doza se

ne smije povećavati u intervalima kraćima od 72 sata. Ako analgetski učinak lijeka DUROGESIC nije dostatan, treba primijeniti dodatne doze morfina ili nekog drugog kratkodjelujućeg opioida. Ovisno o potrebama za dodatnom analgezijom te statusu boli kod djeteta, može se donijeti odluka o povećanju doze. Dozu treba prilagođavati u koracima od 12 µg/h.

Način primjene

DUROGESIC je namijenjen za transdermalnu primjenu.

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

Teška depresija disanja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

Primjena lijeka DUROGESIC kod bolesnika koji prethodno nisu primali opioide u vrlo je rijetkim slučajevima bila povezana sa značajnom depresijom disanja i/ili smrtnim ishodom kada se DUROGESIC koristio kao početna opioidna terapija, osobito u bolesnika s nekarcinomskom boli. Mogućnost nastupa ozbiljne ili po život opasne hipoventilacije postoji čak i kada se liječenje bolesnika

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

Depresija disanja

Kod nekih bolesnika koji primjenjuju DUROGESIC može se razviti značajna depresija disanja te ih se zbog toga mora pažljivo nadzirati. Depresija disanja može potrajati i nakon uklanjanja DUROGESIC flastera. Incidencija depresije disanja povećava se s povećanjem doze lijeka DUROGESIC (vidjeti dio 4.9). Lijekovi koji deprimiraju središnji živčani sustav mogu pojačati depresiju disanja (vidjeti dio 4.5).

Kronična plućna bolest

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

Ovisnost o lijeku i potencijal za zlouporabu

Kod opetovane primjene opioda mogu se razviti tolerancija te fizička i psihička ovisnost.

Fentanil se može zlorabiti na sličan način kao i drugi opioidni agonisti. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka DUROGESIC mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Bolesnici koji su prethodno bili ovisni o lijekovima ili su prekomjerno uživali alkohol izloženi su većem riziku razvoja ovisnosti i zlouporabe tijekom liječenja opioidima. Bolesnike s povećanim rizikom od zlouporabe opioda i dalje se može na odgovarajući način liječiti opioidima u formulacijama s prilagođenim oslobađanjem; međutim, te bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti.

Bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući povišen intrakranijalni tlak

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

Srčana bolest

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

Hipotenzija

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Vrućica/vanjski izvori topline

Koncentracije fentanila mogu se povećati ako poraste temperatura kože (vidjeti dio 5.2). Stoga bolesnike s vrućicom treba nadzirati kako bi se uočile moguće nuspojave opioida i po potrebi prilagoditi dozu lijeka DUROGESIC. Može doći do temperaturno uvjetovanog porasta količine fentanila koji se otpušta iz sustava, što može dovesti do predoziranja i smrti.

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

Serotoninski sindrom

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

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

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

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

Interakcije s drugim lijekovima

Inhibitori CYP3A4

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

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

Primjena kod starijih bolesnika

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

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

Bolesnici s miastenijom gravis

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

Istodobna primjena miješanih opioidnih agonista/antagonista

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s farmakodinamikom

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav i alkohol

Istodobna primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava (uključujući opioide, sedative, hipnotike, opće anestetike, fenotiazine, trankvilizatore, sedirajuće antihistaminike i alkoholna pića) i relaksansa skeletnih mišića može dovesti do aditivnih depresivnih učinaka; mogu nastupiti hipoventilacija, hipotenzija, duboka sedacija, koma ili smrt. Zbog toga primjena bilo kojeg od tih lijekova istodobno s lijekom DUROGESIC zahtijeva posebnu skrb i nadzor bolesnika.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori)

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

Serotoninergički lijekovi

Istodobna primjena fentanila i serotoninergičkih lijekova, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotoninina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitora monoaminooksidaze (MAOI), može povećati rizik od pojave serotoniniskog sindroma, potencijalno po život opasnog stanja.

Istodobna primjena miješanih opioidnih agonista/antagonista

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

Interakcije povezane s farmakokinetikom

Inhibitori CYP3A4

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

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

Induktori CYP3A4

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

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

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

Tablica 5: Nuspojave kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika					
Organski sustav	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost			anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, depresija, tjeskoba, smeteno stanje, halucinacije	agitacija, dezorijentiranost, euforično raspoloženje		

Poremećaji živčanog sustava	somnolencija, omaglica, glavobolja	tremor, parestezija	hipoestezija, konvulzije (uključujući kloničke i <i>grand mal</i> konvulzije), amnezija, smanjena razina svijesti, gubitak svijesti		
Poremećaji oka			zamagljen vid	mioza	
Poremećaji uha i labirinta		vrtoглаvica			
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija	bradikardija, cijanoza		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	depresija disanja, respiratorni distres	apneja, hipoventilacija	bradipneja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje, konstipacija	proljeva, suha usta, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija	ileus	subileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza, pruritus, osip, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, kožni poremećaj, dermatitis, kontaktni dermatitis		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazam	mišićni trzaji		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		retencija mokraće			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, seksualna disfunkcija		

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, periferni edem, astenija, malaksalost, osjećaj hladnoće	reakcija na mjestu primjene, bolest nalik gripi, osjećaj promjene temperature tijela, preosjetljivost na mjestu primjene, sindrom ustezanja od lijeka, vrućica*	dermatitis na mjestu primjene, ekcem na mjestu primjene	
--	--	---	---	---	--

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

Kod opetovane primjene lijeka DUROGESIC mogu se javiti tolerancija te fizička i psihička ovisnost (vidjeti dio 4.4).

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

- Kod novorođenčadi čije su majke kronično koristile DUROGESIC tijekom trudnoće vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi neonatalnog sindroma ustezanja (vidjeti dio 4.6).
-
- Prijavljeni su slučajevi serotoninškog sindroma kada se fentanil primjenjivao istodobno s lijekovima s jakim serotoninergičkim učinkom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Predoziranje fentanilom manifestira se njegovim izraženijim farmakološkim učincima, od kojih je najozbiljniji depresija disanja.

Liječenje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka DUROGESIC ocjenjivala se u 3 otvorena klinička ispitivanja provedena kod 293 pedijatrijska ispitanika s kroničnom boli u dobi između (i uključujući) 2 i 17 godina. Osamdesetero djece bilo je u dobi između (i uključujući) 2 i 6 godina. Od 289 ispitanika uključenih u ta 3 ispitivanja, njih 110 započelo je liječenje lijekom DUROGESIC u dozi od 12 $\mu\text{g/h}$. Od tih 110 ispitanika, njih 23 (20,9%) prethodno je primalo dozu opioida ekvivalentnu < 30 mg oralnog morfina na dan, 66 (60,0%) ih je primalo dozu opioida ekvivalentnu 30 do 44 mg oralnog morfina na dan, dok je 12 ispitanika primalo dozu opioida ekvivalentnu najmanje 45 mg oralnog morfina na dan (nisu bili dostupni podaci za 9 [8,2%] ispitanika). Kod preostalih 179 ispitanika primjenjivale su se početne doze od 25 $\mu\text{g/h}$ i više; 174 (97,2%) od tih ispitanika prethodno su primala doze opioida ekvivalentne najmanje 45 mg oralnog morfina na dan. Među preostalim 5 ispitanika s početnom dozom od najmanje 25 $\mu\text{g/h}$ koji su prethodno primali doze opioida ekvivalentne < 45 mg oralnog morfina na dan, 1 (0,6%) je ispitanik prethodno primao dozu opioida ekvivalentnu < 30 mg oralnog morfina na dan, dok su njih 4 (2,2%) primala dozu opioida ekvivalentnu 30 do 44 mg oralnog morfina na dan (vidjeti dio 4.8).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Postoji velika interindividualna varijabilnost s obzirom na farmakokinetiku fentanila, odnose između koncentracija fentanila, terapijskih učinaka i nuspojava te toleranciju na opioide. Minimalna učinkovita koncentracija fentanila ovisi o intenzitetu boli i prethodnoj primjeni opioidne terapije. I minimalna učinkovita koncentracija i toksična koncentracija povećavaju se s tolerancijom. Stoga se ne

može odrediti optimalan raspon terapijskih koncentracija za fentanil. Prilagodba individualne doze fentanila mora se temeljiti na bolesnikovu odgovoru i razini tolerancije. Mora se uzeti u obzir vrijeme do nastupa punog učinka od 12 do 24 sata nakon prve primjene flastera i povećanja doze.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

7

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

9

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

djelovanja fentanila na mladunčad. Nisu primijećeni učinci na somatski razvoj i ponašanje mladunčadi.

11

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

13

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

[Ispunjava država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

[Ispunjava država članica]

6.3 Rok valjanosti

[Ispunjava država članica]

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

[Ispunjava država članica]

15

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

[Ispunjava država članica]

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za zbrinjavanje:

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]>

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Ispunjava država članica]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

<Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}>

<Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}>

[Ispunjava država članica]

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{DD mjesec GGGG}>

[Ispunjava država članica]

OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 12 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 25 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 50 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 75 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mikrograma/sat transdermalni flaster

[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

fentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

[Ispunjava država članica]

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

[Ispunjava država članica]

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Transdermalni flaster

[Ispunjava država članica]

5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

[Ispunjava država članica]

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

[Ispunjava država članica]

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

[Ispunjava država članica]

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Ispunjava država članica]

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

[Ispunjava država članica]

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

[Ispunjava država članica]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 12 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 25 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 50 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 75 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mikrograma/sat transdermalni flaster

[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

fentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

[Ispunjava država članica]

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

[Ispunjava država članica]

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Transdermalni flaster

[Ispunjava država članica]

5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

[Ispunjava država članica]

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

[Ispunjava država članica]

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

[Ispunjava država članica]

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Ispunjava država članica]

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

[Ispunjava država članica]

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

[Ispunjava država članica]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<Nije primjenjivo.>

UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 12 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 25 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 50 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 75 mikrograma/sat transdermalni flaster
DUROGESIC i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mikrograma/sat transdermalni flaster

[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

fentanil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama (ili Vašem djetetu). Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DUROGESIC i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati DUROGESIC
3. Kako primjenjivati DUROGESIC
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DUROGESIC
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DUROGESIC i za što se koristi

Naziv Vašeg lijeka je DUROGESIC.

Flasteri pomažu ublažiti vrlo jaku i dugotrajnu bol:

- kod odraslih kojima je potrebno neprekidno liječenje boli
- kod djece starije od 2 godine koja već koriste opioidne lijekove i kojoj je potrebno neprekidno liječenje boli

DUROGESIC sadrži lijek koji se zove fentanil. On pripada skupini jakih analgetika koji se zovu opioidi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati DUROGESIC

Nemojte primjenjivati DUROGESIC

- ako ste alergični na fentanil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako bol koju osjećate traje kratko, poput iznenadne boli ili boli poslije operacije
- ako teško dišete, uz spore ili plitke udisaje i izdisaje

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite DUROGESIC.

Upozorenja i mjere opreza

- DUROGESIC može izazvati po život opasne nuspojave kod osoba koje već redovito ne uzimaju propisane im opioidne lijekove.
- DUROGESIC je lijek koji može biti po život opasan za djecu, čak i ako su se flasteri već koristili. Imajte na umu da ljepljiv flaster (upotrijebljen ili neupotrijebljen) može biti primamljiv za djecu, a ako se zalijepi za djetetovu kožu ili ga dijete stavi u usta, posljedice mogu biti smrtonosne.

Prijenos flastera na drugu osobu

Flaster se smije zalijepiti samo na kožu osobe kojoj je propisan. Prijavljeni su slučajevi slučajnog prijenosa flastera na člana obitelji tijekom bliskog fizičkog kontakta ili spavanja u istom krevetu s osobom koja nosi flaster. Ako se flaster slučajno zalijepi na kožu druge osobe (osobito djeteta), može se dogoditi da lijek u flasteru prođe kroz kožu te druge osobe i uzrokuje ozbiljne nuspojave, kao što je otežano disanje uz spore ili plitke udisaje i izdisaje, koje može biti smrtonosno. Ako se flaster zalijepi za kožu druge osobe, odmah ga skinite i potražite liječničku pomoć.

Budite posebno oprezni s lijekom DUROGESIC

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite ovaj lijek ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas – liječnik će Vas možda morati pažljivije kontrolirati:

- ako ste ikada imali tegobe s plućima ili disanjem
- ako ste ikada imali tegoba sa srcem, jetrom, bubrežima ili niskim krvnim tlakom
- ako ste ikada imali moždani tumor
- ako ste ikada imali dugotrajne glavobolje ili ozljedu glave
- ako ste starije dobi – možete biti osjetljiviji na učinke ovog lijeka
- ako imate bolest koja se zove „miastenija gravis“, kod koje mišići slabe i lako se umaraju
- ako ste ikada zlorabili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili ilegalnim drogama

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite DUROGESIC.

Nuspojave i DUROGESIC

- DUROGESIC može izazvati neuobičajenu omamljenost te sporije ili pliće disanje. Vrlo rijetko te dišne tegobe mogu biti opasne po život ili čak imati smrtni ishod, osobito kod ljudi koji prije nisu uzimali jake opioidne lijekove protiv bolova (poput lijeka DUROGESIC ili morfina). Ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite da je osoba koja nosi flaster neuobičajeno omamljena i da diše sporo ili plitko:
 - skinite flaster
 - odmah pozovite liječnika ili se uputite u najbližu bolnicu
 - pobrinite se da se osoba što više kreće i govori
- Ako tijekom primjene lijeka DUROGESIC dobijete vrućicu, obavijestite o tome svog liječnika – to može povećati količinu lijeka koja prolazi kroz kožu
- DUROGESIC može izazvati zatvor, pa upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet o tome kako spriječiti ili ublažiti zatvor.
- Ponavljana, dugotrajna primjena flastera može smanjiti djelotvornost lijeka (postajete „tolerantni“ na njegove učinke) ili uzrokovati ovisnost o lijeku.

Pogledajte dio 4. za cjeloviti popis mogućih nuspojava.

Kada nosite flaster, nemojte ga izlagati izravnim izvorima topline kao što su jastučići za zagrijavanje, električni pokrivači, termofori, zagrijani vodeni kreveti te lampe za grijanje ili sunčanje. Izbjegavajte sunčanje, dugotrajne tople kupke, saune ili vruće hidromasažne kade jer u protivnom se može povećati količina lijeka koja se otpušta iz flastera.

Drugi lijekovi i DUROGESIC

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste kupili bez recepta i biljne lijekove. Također biste trebali obavijestiti svog ljekarnika da koristite lijek DUROGESIC ako kupujete bilo koje lijekove u ljekarni.

Vaš će liječnik znati koje je lijekove sigurno uzimati s lijekom DUROGESIC. Možda će Vas biti potrebno pažljivo nadzirati ako uzimate neke vrste lijekova navedenih u nastavku ili ako prestanete uzimati neke vrste lijekova navedene u nastavku, jer mogu utjecati na jačinu lijeka DUROGESIC koja Vam je potrebna.

Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- druge lijekove za bol, kao što su drugi opioidni lijekovi protiv boli (npr. buprenorfin, nalbufin ili pentazocin)
- lijekove koji Vam pomažu zaspati (npr. temazepam, zaleplon ili zolpidem)
- lijekove koji Vam pomažu da se smirite (trankvilizatore, kao što su alprazolam, klonazepam, diazepam, hidroksizin ili lorazepam) i lijekove za psihička stanja (antipsihotike, kao što su aripiprazol, haloperidol, olanzapin, risperidon ili fenotiazini)
- lijekove za opuštanje mišića (npr. ciklobenzaprin ili diazepam)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje depresije, a zovu se SSRI (selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina) ili SNRI (inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina) (npr. citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, fluoksamin, paroksetin, sertralin ili venlafaksin) – pogledajte detaljnije informacije u nastavku
- neke lijekove koji se koriste za liječenje depresije ili Parkinsonove bolesti i zovu se MAO inhibitori (npr. izokarboksazid, fenelzin, selegilin ili tranilcipromin). Ne smijete uzimati DUROGESIC unutar 14 dana nakon završetka liječenja ovim lijekovima – pogledajte detaljnije informacije u nastavku
- neke antihistaminike, posebice one koji Vas uspavljaju (npr. klorfeniramin, klemastin, ciproheptadin, difenhidramin ili hidroksizin)
- neke antibiotike koji se koriste za liječenje infekcije (npr. eritromicin ili klaritromicin)
- lijekove koji se koriste za liječenje gljivične infekcije (npr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ili vorikonazol)
- lijekove koji se koriste za liječenje HIV infekcije (npr. ritonavir)
- lijekove koji se koriste za liječenje nepravilnih otkucaja srca (npr. amiodaron, diltiazem ili verapamil)
- lijekove koji se koriste za liječenje tuberkuloze (npr. rifampicin)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje mučnine ili bolesti vožnje (npr. fenotiazine)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje žgaravice ili želučanog vrieda (npr. cimetidin)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje angine (bol u prsnoj koži) ili visokog krvnog tlaka (npr. nikardipin).
- neke lijekove koji se koriste za liječenje raka krvi (npr. idelalisib).

DUROGESIC i antidepressivi

Rizik od nuspojava povećava se ako uzimate lijekove kao što su određeni antidepressivi. DUROGESIC može imati djelovati na te lijekove i može doći do promjena psihičkog stanja kao što su uznemirenost, halucinacije (kada vidite, osjećate, čujete ili možete namirisati stvari koje nisu prisutne) i drugih učinaka poput promjena krvnog tlaka, ubrzanog rada srca, povišene tjelesne temperature, pojačanih refleksa, nedostatka koordinacije, ukočenosti mišića, mučnine, povraćanja i proljeva.

Operacije

Obavijestite svog liječnika ili stomatologa da uzimate DUROGESIC ako mislite da ćete primiti anesteziju.

DUROGESIC i alkohol

Nemojte piti alkohol dok primjenjujete DUROGESIC ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

DUROGESIC može izazvati omamljenost ili usporiti disanje. Uzimanje alkohola može pogoršati te učinke.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

DUROGESIC se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

DUROGESIC se ne smije primjenjivati tijekom poroda jer ovaj lijek može utjecati na disanje novorođenčeta.

Nemojte primjenjivati DUROGESIC ako dojite. Ne smijete dojiti 3 dana nakon uklanjanja DUROGESIC flastera. To je zbog toga što lijek može proći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

DUROGESIC može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada s alatima jer može izazvati pospanost ili omaglicu. Ako se to dogodi, nemojte voziti ni raditi s alatima ili strojevima. Nemojte voziti tijekom korištenja ovog lijeka, dok ne znate kako on utječe na Vas.

Ako niste sigurni je li za Vas sigurno voziti dok primjenjujete ovaj lijek, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

DUROGESIC sadrži {naziv pomoćne tvari}

[Ispunjava država članica]

3. Kako primjenjivati DUROGESIC

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaš će liječnik odlučiti koja jačina lijeka DUROGESIC je najprikladnija za Vas, uzimajući u obzir jačinu boli, Vaše opće stanje i dosadašnju vrstu liječenja boli.

Upotreba i mijenjanje flastera

- U svakom pojedinom flasteru ima dovoljno lijeka za **3 dana (72 sata)**.
- Morate promijeniti flaster svaki treći dan, osim ako Vam liječnik nije rekao drugačije.
- Uvijek uklonite stari flaster **prije** nego primijenite novi.
- Flaster uvijek promijenite **u isto doba dana**, svaka 3 dana (72 sata).
- Ako primjenjujete više od jednog flastera, sve flastere promijenite u isto vrijeme.
- Zabilježite dan, datum i vrijeme kada ste stavili flaster, kako biste se podsjetili kada ga morate promijeniti
- Sljedeća tablica pokazuje kada morate promijeniti flaster:

Zalijepite flaster u		Zamijenite flaster u
ponedjeljak	⇨	četvrtak
utorak	⇨	petak
srijedu	⇨	subotu
četvrtak	⇨	nedjelju
petak	⇨	ponedjeljak
subotu	⇨	utorak
nedjelju	⇨	srijedu

Na koje mjesto treba primijeniti flaster

Odrasli

- stavite flaster na ravnu površinu na trupu ili nadlaktici (ne preko zgloba)

Djeca

- uvijek stavite flaster na gornji dio leđa kako bi ga Vaše dijete teško doseglo ili skinulo
- provjeravajte češće je li flaster i dalje prilijepljen na kožu
- važno je da dijete ne ukloni flaster i da ga ne stavi u usta jer to može biti opasno po život ili čak smrtonosno
- pomno nadzirite svoje dijete tijekom 48 sati:
 - nakon što se primijeni prvi flaster
 - nakon što se primijeni flaster s većom dozom lijeka
- možda će biti potrebno neko vrijeme da flasteri postignu puni učinak. Stoga će Vaše dijete možda trebati uzimati dodatne lijekove protiv boli dok flasteri ne počnu djelovati. Liječnik će razgovarati s Vama o tome.

Odrasli i djeca:

Nemojte primijeniti flaster:

- dvaput za redom na isto mjesto
- na područja koja se često pokreću (zglobove), na kojima je koža nadražena ili ima posjekotina
- na kožu koja je jako dlakava. Ako ima dlaka, nemojte ih brijati (brijanje iritira kožu). Umjesto toga, podšišajte dlake što bliže površini kože.

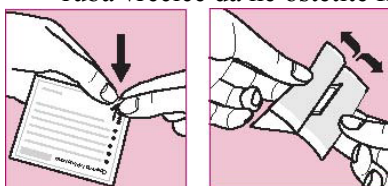
Kako staviti flaster

1. korak: Priprema kože

- Uvjerite se da je koža potpuno suha, čista i hladna prije nego stavite flaster
- Ako trebate očistiti kožu, koristite samo hladnu vodu
- Ne koristite sapun ili drugo sredstvo za čišćenje, kreme, ovlaživače, ulja ili puder prije primjene flastera
- Nemojte stavljati flaster odmah nakon vruće kupke ili tuširanja

2. korak: Otvorite vrećicu

- Svaki flaster zatvoren je u posebnoj vrećici
- Otrgnite ili odrežite vrećicu na mjestu zareza duž ruba, na koji pokazuje strelica
- Nježno otrgnite ili odrežite rub vrećice do kraja (ako koristite škare, odrežite blizu zapečaćenog ruba vrećice da ne oštetite flaster)



- Uхватite obje strane otvorene vrećice i razdvojite ih
- Izvadite flaster i odmah ga primijenite
- Čuvajte praznu vrećicu do odlaganja iskorištenog flastera
- Svaki flaster koristite samo jedanput
- Nemojte vaditi flaster iz vrećice sve dok niste spremni za njegovu primjenu
- Provjerite da flaster nije oštećen
- Nemojte koristiti flaster ako je raspolavljen, zarezan ili se čini da je oštećen
- Nikada nemojte raspolavljati ili rezati flaster

3. korak: Odljepite i pritisnite

- Pobrinite se da flaster bude pokriven širokom odjećom i nemojte ga pokrivati tijesnim ili elastičnim trakama
- Pažljivo odljepite prvu polovicu sjajne plastične zaštitne folije sa sredine flastera. Pokušajte ne dodirnuti ljepljivu stranu flastera

- Pritisnite ljepljivi dio flastera na kožu
- Uklonite drugu polovicu zaštitne folije i dlanom pritisnite cijeli flaster na kožu
- Držite pritisnutim najmanje 30 sekundi. Provjerite da dobro priliježe, posebno uz rubove

4. korak: Odlaganje flastera

- Odmah nakon što skinete flaster, presavinite ga čvrsto popola tako da ljepljive strane naliježu jedna na drugu
- Vratite ga u pripadajuću originalnu vrećicu i odložite sukladno uputama koje ste dobili od ljekarnika
- Čuvajte upotrijebljene flastere izvan pogleda i dohvata djece - čak i upotrijebljeni flasteri sadrže izvjesnu količinu lijeka koji bi mogao naštetiti djeci, pa čak uzrokovati smrt

5. korak: Pranje

- Nakon rukovanja flasterima uvijek operite ruke samo čistom vodom

Više informacija o uporabi lijeka DUROGESIC

Svakodnevne aktivnosti tijekom korištenja flastera

- Flasteri su vodootporni
- Možete se tuširati ili kupati dok nosite flaster, ali nemojte izravno trljati flaster
- Ako je Vaš liječnik suglasan, možete vježbati ili se baviti sportom dok nosite flaster
- Možete i plivati dok nosite flaster, ali:
 - nemojte koristiti vruće hidromasažne kade
 - nemojte stavljati tijesnu ili elastičnu traku preko flastera
- Dok nosite flaster, nemojte ga izlagati izravnim izvorima topline kao što su jastučići za zagrijavanje, električni pokrivači, termofori, zagrijani vodeni kreveti, lampe za grijanje ili sunčanje. Nemojte se sunčati, dugo se kupati u vrućoj vodi ni odlaziti u saunu. U protivnom možete povećati količinu lijeka koja se otpušta iz flastera.

Koliko brzo djeluju flasteri?

- Možda će trebati neko vrijeme prije nego prvi flaster postigne maksimalan učinak
- Liječnik će Vam možda propisati dodatne lijekove protiv boli za prvi dan
- Nakon toga, flaster bi trebao kontinuirano ublažavati bol, tako da možete prestati uzimati druge lijekove protiv boli. Međutim, liječnik Vam i dalje može povremeno propisati dodatne lijekove protiv boli

Koliko dugo ćete primjenjivati flastere?

- DUROGESIC flasteri namijenjeni su za liječenje dugotrajne boli. Liječnik će Vam moći reći koliko dugo se očekuje da ćete primjenjivati flastere.

Ako se bol pogorša

- Ako se bol pogorša tijekom primjene ovih flastera, Vaš liječnik može pokušati s primjenom veće jačine flastera ili Vam dati dodatne lijekove protiv boli (ili oboje).
- Ako povećanje jačine flastera ne pomogne, liječnik može odlučiti da prestanete primjenjivati flastere

Ako primijenite previše flastera ili pogrešnu jačinu flastera

Ako ste zalijepili previše flastera ili pogrešnu jačinu flastera, skinite flastere i odmah se javite liječniku.

Znakovi predoziranja uključuju otežano ili plitko disanje, umor, iznimnu pospanost, nemogućnost jasnog mišljenja, hodanja ili normalnog govora te osjećaj nesvjestice, omaglice ili smetenosti.

Ako ste zaboravili promijeniti flaster

- Ako zaboravite, promijenite flaster čim se sjetite i zabilježite dan i sat. Promijenite flaster ponovno nakon **3 dana (72 sata)**, kao i obično.

- Ako jako kasnite s promjenom flastera, trebali biste razgovarati sa svojim liječnikom jer će Vam možda biti potrebni dodatni lijekovi protiv boli, ali **nemojte** primijeniti dodatni flaster.

Ako se flaster odlijepi

- Ako se flaster odlijepi prije nego što ga treba promijeniti, stavite odmah novi i zabilježite dan i sat. Iskoristite novo područje kože na:
 - gornjem dijelu tijela ili nadlaktici
 - gornjem dijelu leđa Vašeg djeteta
- Obavijestite svog liječnika da se to dogodilo i ostavite flaster još **3 dana (72 sata)**, ili onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik, prije uobičajene zamjene novim flasterom
- Ako se flaster nastavi odljepljivati, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri

Ako želite prestati primjenjivati flastere

- Obratite se svom liječniku prije nego što prestanete primjenjivati ove flastere
- Ako ste ih koristili neko vrijeme, Vaše se tijelo možda naviklo na njih. Ako iznenadno prestanete primjenjivati flastere, možete se osjećati loše
- Ako prestanete primjenjivati flastere, nemojte ih početi ponovno primjenjivati, a da se najprije ne posavjetujete sa svojim liječnikom. Kod ponovnog početka primjene možda ćete trebati drugu jačinu flastera.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće razviti kod svakoga.

Ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite kod osobe koja nosi flaster bilo što od sljedećeg, skinite flaster i odmah pozovite liječnika ili se uputite u najbližu bolnicu. Možda će biti potrebno hitno liječenje.

- neuobičajenu omamljenost, sporije ili pliće disanje nego što se očekuje.
Slijedite gore navedene savjete i pobrinite se da se osoba koja nosi flaster što više kreće i govori. Vrlo rijetko ove poteškoće disanja mogu biti opasne po život, pa čak i smrtonosne, pogotovo kod osoba koje prije nisu koristile jake opioidne lijekove protiv boli (kao što su DUROGESIC ili morfin). (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- iznenadno oticanje lica ili grla, teška nadraženost, crvenilo ili pojava mjehurića na koži.

To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije. (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

- napadaje. (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- sniženu razinu svijesti ili gubitak svijesti. (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

Prijavljene su i sljedeće nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina, povraćanje, zatvor
- pospanost
- omaglica
- glavobolja

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- alergijska reakcija
- gubitak teka

- poteškoće sa spavanjem
- depresija
- tjeskoba ili smetenost
- halucinacije (kada vidite, osjećate, čujete ili možete namirisati stvari kojih nema)
- nevoljno drhtanje ili grčenje mišića
- neuobičajeni osjeti po koži, kao što su trnci ili mravinjanje (parestezija)
- osjećaj da se sve vrti oko Vas (vrtoglavica)
- ubrzani ili neravnomjerni otkucaji srca (palpitacije, tahikardija)
- visok krvni tlak
- nedostatak zraka (dispneja)
- proljev
- suha usta
- bolovi u trbuhu ili probavne tegobe
- prekomjerno znojenje
- svrbež, osip ili crvenilo kože
- nemogućnost mokrenja ili nepotpuno pražnjenje mjehura
- izrazit umor, slabost ili opće loše osjećanje
- osjećaj hladnoće
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala (periferni edem)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- osjećaj uznemirenosti ili dezorijentiranosti
- osjećaj iznimne sreće (euforija)
- smanjeni osjeti, pogotovo na koži (hipoestezija)
- gubitak pamćenja
- zamagljen vid
- usporeni otkucaji srca (bradikardija) ili nizak krvni tlak
- plavičasta boja kože zbog niske razine kisika u krvi (cijanoza)
- zastoj rada crijeva (ileus)
- osip kože praćen svrbežom (ekcem), alergijska reakcija ili drugi kožni poremećaji na mjestu postavljanja flastera
- bolest nalik gripi
- osjećaj promjene temperature tijela
- vrućica
- mišićni trzaji
- poteškoće s postizanjem i održavanjem erekcije (impotencija) ili poteškoće sa spolnim odnosom

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- sužene zjenice (mioza)
- povremen prestanak disanja (apneja)

Možda ćete primijetiti osip, crvenilo ili blagi svrbež kože na mjestu primjene flastera. Ove su nuspojave obično blage i nestaju nakon što uklonite flaster. Ako se to ne dogodi, ili ako flaster jako nadražuje kožu, obavijestite svog liječnika.

Opetovana primjena flastera može smanjiti učinkovitost lijeka (postajete „tolerantni“ na njega) ili uzrokovati ovisnost o lijeku.

Ako prijedete s drugog lijeka protiv boli na DUROGESIC ili ako naglo prestanete primjenjivati DUROGESIC, možda ćete primijetiti simptome ustezanja kao što su povraćanje, mučnina, proljev, tjeskoba ili drhtanje. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od ovih učinaka.

Prijavljeni su slučajevi pojave simptoma ustezanja i kod novorođenčadi, nakon što su njihove majke koristile DUROGESIC dulje vrijeme tijekom trudnoće.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DUROGESIC

Gdje trebate čuvati flastere

Sve flastere (upotrijebljene i neupotrijebljene) čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Koliko dugo treba čuvati DUROGESIC

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Ako je rok valjanosti flastera istekao, vratite ih u ljekarnu.

[Ispunjava država članica]

Kako zbrinuti upotrijebljene flastere ili flastere koje više ne koristite

Ako se upotrijebljeni i neupotrijebljeni flaster slučajno zalijepi na drugu osobu, osobito dijete, to može dovesti do smrtnog ishoda.

Upotrebljeni flasteri moraju se čvrsto presavinuti popola i to tako da ljepljiva strana naliježe sama na sebe. Zatim ih treba odložiti na siguran način, tako da ih vratite u originalnu vrećicu i čuvate izvan pogleda i dohvata drugih ljudi, osobito djece, do trajnog sigurnog zbrinjavanja. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DUROGESIC sadrži

[Ispunjava država članica]

Kako DUROGESIC izgleda i sadržaj pakiranja

[Ispunjava država članica]

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog gospodarskog prostora (EGP) pod sljedećim nazivima:

<{Naziv države članice}> <{Naziv lijeka}>
<{Naziv države članice}> <{Naziv lijeka}>

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec/GGGG}.

[Ispunjava država članica]

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici {naziv nadležnog tijela države članice (poveznica)}