

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUROGESIC 12 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 25 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 50 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 75 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 100 micrograme/oră plasture transdermic

[Vezi Anexa I - a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasture transdermic.

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

DUROGESIC este indicat în tratamentul durerii cronice severe care necesită tratament continuu pe termen lung cu analgezice opioide.

Copii și adolescenți

Tratamentul pe termen lung al durerii cronice severe la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cărora li se administrează tratament cu opioide.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele de DUROGESIC trebuie individualizate în funcție de statusul pacientului și trebuie evaluate la intervale regulate de timp după inițiere. Trebuie utilizată doza minimă eficientă. Plasturii transdermici sunt creați să elibereze în circulația sistemică aproximativ 12, 25, 50, 75 și 100 mcg/oră fentanil, care reprezintă 0,3, 0,6, 1,2, 1,8, și respectiv 2,4 mg per zi.

Stabilirea dozei inițiale

Doza inițială adecvată de DUROGESIC trebuie stabilită avându-se în vedere administrarea actuală de opioide la respectivul pacient. Se recomandă ca DUROGESIC să fie utilizat la pacienți care au demonstrat că tratamentul cu opioide este bine tolerat. Alți factori care trebuie luați în considerare sunt starea generală curentă de sănătate și situația medicală a pacientului, inclusiv dimensiunile organismului, vârsta și gradul de tarare a organismului precum și gradul de tolerare a opioidelor.

Adulți

La pacienții cu tratament bine tolerat cu opioide

Pentru schimbarea tratamentului pacienților cu tratament bine tolerat cu opioide de la opioide administrate oral sau parenteral la DUROGESIC se va consulta Conversia potenței echianalgezice de mai jos. Doza poate fi ajustată prin creștere sau scădere, dacă este necesar, în trepte de 12 sau 25 mcg/oră pentru a ajunge la doza adecvată cea mai mică de DUROGESIC în funcție de răspunsul terapeutic și necesitățile de analgezice suplimentare.

La pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide

În general, modul de administrare transdermic nu este recomandat la pacienții la care nu s-au utilizat anterior opioide. Trebuie luate în considerare căi de administrare alternative (oral, parenteral). Pentru a evita supradozarea se recomandă ca la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide să se administreze doze mici cu eliberare imediată (de exemplu morfină, hidromorfonă, oxycodonă, tramadol și codeină) pentru a atinge doza echianalgezică cu DUROGESIC cu o viteză de eliberare de 12 mcg/oră sau 25 mcg/oră. Ulterior, se poate face trecerea la DUROGESIC.

În cazul în care începerea unui tratament cu opioide orale nu este considerat posibil și DUROGESIC este considerat a fi singura opțiune adecvată de tratament la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide, se va lua în considerare ca doză inițială doza minimă eficientă (de exemplu, 12 mcg/oră). În aceste circumstanțe, pacientul trebuie să fie monitorizat cu atenție. Potențialul de apariție a hipoventilației grave sau care pune viața în pericol există chiar și dacă pentru inițierea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide se folosește cea mai mică doză de DUROGESIC (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Conversia potenței echianalgezice

În cazul pacienților cărora li se administrează în prezent analgezice opioide, doza de inițiere a tratamentului cu DUROGESIC trebuie stabilită pe baza dozei zilnice a opioidului administrat anterior. Pentru calcularea adecvată a dozei de inițiere a tratamentului cu DUROGESIC, urmați pașii de mai jos.

1. Se calculează doza de opioid (mg/zi) utilizată în mod curent în 24 de ore.
2. Se convertește cantitatea astfel obținută în doza echianalgezică pentru 24 ore de morfină administrată oral, utilizând factorii de multiplicare pentru calea de administrare adecvată din Tabelul 1.
3. Pentru a obține doza de DUROGESIC corespunzătoare dozei echianalgezică de morfină calculate pentru intervalul de 24 de ore, se vor utiliza Tabelele 2 și 3 de conversie a dozelor după cum urmează:
 - a. Tabelul 2 se utilizează pentru pacienții adulți care necesită schimbarea opioidelor sau care sunt mai puțin stabil clinic (rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 150:1).
 - b. Tabelul 3 se utilizează pentru pacienții adulți care au avut un tratament stabil și bine tolerat cu opioide (rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 100:1).

Tabelul 1: Conversia potenței echianalgezice - Factori de multiplicare pentru conversia dozei zilnice a opioidului administrat anterior la doza echianalgezică corespunzătoare de morfină pentru 24 de ore administrată oral (mg/zi opioid administrat anterior x Factor = doza echianalgezică corespunzătoare de morfină pentru 24 de ore administrată oral)

Opioid administrat anterior	Calea de administrare	Factor de multiplicare
Morfină	oral	1 ^a
	parenteral	3
Buprenorfină	sublingual	75
	parenteral	100
Codeină	oral	0,15
	parenteral	0,23 ^b
Diamorfină	oral	0,5
	parenteral	6 ^b
Fentanil	oral	-
	parenteral	300
Hidromorfonă	oral	4
	parenteral	20 ^b
Ketobemidonă	oral	1
	parenteral	3
Levorfanol	oral	7,5
	parenteral	15 ^b
Metadonă	oral	1,5

	parenteral	3 ^b
Oxicodonă	oral	1,5
	parenteral	3
Oximorfonă	rectal	3
	parenteral	30 ^b
Petidină	oral	-
	parenteral	0,4 ^b
Tapentadol	oral	0,4
	parenteral	-
Tramadol	oral	0,25
	parenteral	0,3

^a Potența orală/i.m. pentru morfină se bazează pe experiența clinică la pacienții cu durere cronică.

^b Pe baza unor studii cu doză unică, în care o doză i.m. din fiecare substanță activă menționată a fost comparată cu morfina pentru a stabili potența relativă. Dozele orale sunt cele recomandate la trecerea de la o cale de administrare parenterală la o cale de administrare orală.

Referință: Adaptat după 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95, actualizat. 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.

Tabelul 2: Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu DUROGESIC, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (pentru pacienții care necesită schimbarea opioidelor sau care sunt mai puțin stabili clinic: rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 150:1)¹

Doza de morfină administrată oral în 24 ore (mg/zi)	Doza de DUROGESIC (mcg/oră)
<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 În studiile clinice, aceste interval ale dozelor zilnice de morfină au fost utilizate ca o bază pentru conversia tratamentului cu DUROGESIC.

Tabelul 3: Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu DUROGESIC, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (pentru pacienții care au avut un tratament stabil și bine tolerat cu opioide pentru o lungă perioadă de timp: rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 100:1)

Doza de morfină administrată oral în 24 de ore (mg/zi)	Doza de DUROGESIC (mcg/oră)
<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

Evaluarea inițială a efectului analgezic maxim al DUROGESIC nu poate fi făcută înainte ca plasurele să fie purtat timp de 24 de ore. Această întârziere se datorează creșterii progresive a concentrației serice de fentanil în cele 24 de ore după aplicarea inițială a plasurelui.

Prin urmare, terapia anterioară cu analgezic ar trebui să fie eliminată treptat după aplicarea dozei inițiale, până când eficacitatea analgezică cu DUROGESIC este atinsă.

Stabilirea treptată a dozelor și tratamentul de întreținere

DUROGESIC plasure transdermic trebuie înlocuit la fiecare 72 ore.

Doza trebuie ajustată treptat pentru fiecare pacient individual în funcție de utilizarea medie zilnică de analgezice suplimentare, până este atins un echilibru între eficacitatea analgezică și tolerabilitate. Ajustarea dozei trebuie realizată în mod normal cu creșteri de 12 mcg/oră sau 25 mcg/oră, deși ar trebui luate în considerare cerințele analgezice suplimentare (morfină pe cale orală 45/90 mg/zi $\approx$ DUROGESIC 12/25 mcg/oră) și severitatea durerii resimțite de pacient. După o creștere a dozei, poate dura până la 6 zile pentru ca pacientul să ajungă la nivelul de echilibru pentru noua doză. Prin urmare, după o creștere a dozei, pacienții trebuie să poarte plasurele cu doza mărită, două aplicații a câte 72 de ore, înainte de a se face orice altă creștere suplimentară a dozei.

Pentru doze mai mari de 100 mcg/oră se poate utiliza mai mult de un plasure transdermic DUROGESIC. Pacienții pot necesita doze suplimentare periodice dintr-un analgezic cu acțiune rapidă pentru ameliorarea durerii subite. Atunci când doza de DUROGESIC depășește 300 mcg/oră, trebuie luate în considerare metode suplimentare sau alternative de analgezie.

Dacă, în timpul primei aplicări, efectul analgezic este insuficient, plasurele transdermic DUROGESIC poate fi înlocuit după 48 de ore cu un alt plasure cu aceeași doză sau doza poate fi mărită după 72 de ore.

Dacă plasurele transdermic trebuie înlocuit (de exemplu, plasurele transdermic se desprinde de tegument) înainte de cele 72 de ore, un alt plasure transdermic cu aceeași doză trebuie aplicat pe o nouă zonă a pielii. Acest lucru poate duce la o creștere a concentrației serice (vezi pct. 5.2) și pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

Întreruperea tratamentului cu DUROGESIC

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu DUROGESIC, înlocuirea cu orice alt opioid trebuie să se realizeze treptat, pornind cu o doză mică și crescând lent. Aceasta, deoarece concentrațiile de fentanil scad treptat după îndepărtarea plasurelui transdermic DUROGESIC. Poate dura 20 de ore sau mai mult până când concentrația plasmatică de fentanil se reduce cu 50%. În general, întreruperea administrării analgezicelor opioide trebuie realizată treptat pentru a preveni apariția simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.8).

Simptomele de întrerupere la opioide pot să apară la unii pacienți după trecerea de la un tratament la altul sau după ajustarea dozei.

Datele cuprinse în Tabelele 1, 2 și 3 trebuie utilizate pentru conversia de la tratamentul cu alte opioide la DUROGESIC și nu pentru trecerea de la DUROGESIC la alte terapii pentru a evita supraestimarea dozei noului analgezic utilizat și potențiala producere a supradozajului.

Populații speciale de pacienți

Utilizarea la pacienții vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie monitorizați cu atenție și dozele trebuie individualizate în funcție de starea pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții vârstnici cărora nu li s-a administrat anterior opioide, tratamentul trebuie luat în considerare doar dacă beneficiile depășesc riscurile. În aceste cazuri, doar doza de 12 mcg/oră de DUROGESIC trebuie luată în considerare pentru tratamentul inițial.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică trebuie monitorizați cu atenție și dozele trebuie individualizate în funcție de starea pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică cărora nu li s-a administrat anterior opioide, tratamentul trebuie luat în considerare doar dacă beneficiile depășesc riscurile. În aceste cazuri, doar doza de 12 mcg/oră de DUROGESIC trebuie luată în considerare pentru tratamentul inițial.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste

Se recomandă aceleași doze ca la adulți.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani

DUROGESIC trebuie administrat numai la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani) care tolerează opioide, cărora li se administrează deja doze echivalente cu cel puțin 30 mg morfină pe zi oral. Pentru trecerea pacienților copii și adolescenți de la opioide cu administrare orală la DUROGESIC, a se consulta Conversia potenței echianalgezice (Tabelul 1) și Doza recomandată de DUROGESIC, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (Tabelul 4).

Tabelul 4: Doza recomandată de DUROGESIC pentru copii și adolescenți¹, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină²

Doza orală de morfină în 24 ore (mg/zi)	Doza de DUROGESIC (mcg/oră)
30 - 44	12
45 - 134	25

¹ Schimbarea tratamentului la DUROGESIC, doze mai mari de 25 mcg/oră este similară atât la adulți cât și la copii și adolescenți (vezi Tabelul 2).

² În studii clinice, aceste intervale de doze zilnice de morfină administrată pe cale orală au fost utilizate ca bază pentru schimbarea tratamentului la DUROGESIC.

În două studii efectuate la copii și adolescenți, doza necesară de fentanil sub formă de platură transdermic a fost calculată în mod conservator: de la 30 mg până la 44 mg pe zi morfină administrată oral sau doza echivalentă de opioid a fost înlocuită cu un platură transdermic DUROGESIC 12 mcg/oră. Trebuie notat faptul că această schemă de conversie pentru copii se aplică numai la schimbarea tratamentului de la morfină administrată oral (sau echivalentul său) la DUROGESIC platură transdermic. Schema de conversie nu poate fi utilizată la schimbarea tratamentului de la DUROGESIC la alte opioide, deoarece în acest caz poate apărea supradozajul.

Efectul analgezic al primei doze de DUROGESIC platură transdermic nu va fi optim în primele 24 ore. De aceea, în primele 12 ore după schimbarea tratamentului la DUROGESIC, pacientului trebuie să i se administreze doze periodice din analgezicele utilizate anterior. În următoarele 12 ore, aceste analgezice trebuie administrate în funcție de necesitățile clinice.

Se recomandă monitorizarea pacientului pentru apariția reacțiilor adverse, care pot include hipoventilație, cel puțin 48 de ore după inițierea terapiei cu DUROGESIC sau ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

DUROGESIC nu trebuie administrat copiilor cu vârstă sub 2 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Stabilirea treptată a dozelor și tratamentul de întreținere la copii și adolescenți

Plasturele transdermic DUROGESIC trebuie înlocuit la fiecare 72 de ore. Doza trebuie ajustată individual până când este obținut un echilibru între eficacitatea analgezică și tolerabilitate. Dozele nu trebuie crescute la intervale mai mici de 72 de ore. Dacă efectul analgezic al DUROGESIC este insuficient, trebuie administrat suplimentar morfină sau un alt opioid cu durată scurtă de acțiune. În funcție de necesitățile analgezice suplimentare și de severitatea durerii resimțite de copil, se poate decide creșterea dozei. Ajustările dozelor trebuie realizate în trepte de 12 mcg/oră.

Mod de administrare

DUROGESIC este pentru utilizare transdermică.

DUROGESIC nu trebuie aplicat pe pielea iritată sau iradiată și trebuie aplicat pe o zonă plană, la nivelul toracelui sau porțiunii superioare a brațului.

La copiii mici, se preferă porțiunea superioară a spatelui pentru aplicarea plasturelui, pentru a reduce la minimum posibilitatea îndepărtării plasturelui de către copil.

Părul de la nivelul locului de aplicare (o zonă fără păr este de preferat) trebuie tuns (nu ras) înainte de aplicare. Dacă este necesară curățarea locului de aplicare a DUROGESIC înainte de aplicare, curățarea se va face cu apă. Săpunurile, uleiurile, loțiuni sau orice alt produs care ar putea irita tegumentele sau care ar putea afecta integritatea sa funcțională, nu trebuie utilizate. Pielea trebuie să fie complet uscată înaintea aplicării plasturelui. Plasturii trebuie inspectați înainte de utilizare. Nu trebuie utilizați plasturii care au fost tăiați, divizați sau care prezintă orice semne de deteriorare.

Plasturele transdermic DUROGESIC trebuie aplicat imediat după ce a fost scos din plicul de protecție sigilat. Pentru scoaterea plasturelui transdermic din plicul de protecție, localizați marajul de pre-tăiere (indicat de vârful săgeții de pe plic) de-a lungul marginii. Îndoți plicul de-a lungul marginii sale, apoi rupeți cu atenție materialul plicului. Deschideți în continuare plicul de-a lungul ambelor părți, ca pe o carte. Plicul protector pentru plasturele transdermic este decupat. Pliați plasturele transdermic la mijloc și îndepărtați fiecare jumătate a foliei de protecție separat. Evitați să atingeți partea adezivă a plasturelui transdermic. Aplicați plasturele pe piele prin apăsarea cu fermitate a plasturelui cu podul palmei timp de aproximativ 30 secunde. Asigurați-vă de adeziunea adecvată a marginilor plasturelui la tegument. Spălați-vă pe mâini cu apă.

DUROGESIC poate fi purtat continuu timp de 72 ore. După îndepărtarea plasturelui transdermic anterior, se va aplica un plasture nou la nivelul unei zone cutanate diferite. Trebuie păstrat un interval de câteva zile între aplicarea plasturelui la nivelul aceleiași zone cutanate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În tratamentul durerii acute sau postoperatorii, având în vedere faptul că nu există posibilitatea ajustării treptate a dozei pentru utilizare pe termen scurt și că există posibilitatea hipoventilației severe sau care pune viața în pericol.

Deprimare respiratorie severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care au manifestat evenimente adverse grave trebuie monitorizați timp de cel puțin 24 ore după îndepărtarea DUROGESIC sau mai mult după cum impun simptomele clinice, deoarece valorile concentrației serice scad treptat și sunt reduse cu aproximativ 50% la 20 până la 27 ore după aceea.

Pacienții și îngrijitorii acestora trebuie instruiți că DUROGESIC conține substanță activă într-o concentrație care poate fi letală, în special pentru copii. De aceea, ei trebuie să nu lase plasturii transdermici la vedere și îndemâna copiilor, înainte și după folosirea acestora.

Pacienți cărora nu li s-au administrat anterior opioide și care nu tolerează opioid

Utilizarea DUROGESIC la pacienți cărora nu li s-au administrat anterior opioide puternice a fost asociată în cazuri foarte rare cu deprimare respiratorie semnificativă și/sau deces când a fost utilizat ca tratament inițial cu opioide, în special la pacienții cu durere non-canceroasă. Potențialul apariției hipoventilației severe sau amenințătoare de viață există chiar dacă la inițierea tratamentului pacienților cărora nu li s-au administrat anterior opioide puternice este utilizată cea mai mică doză de DUROGESIC, în special dacă aceștia sunt vârstnici sau pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Tendința de dezvoltare a toleranței prezintă variabilitate mare individuală. Este recomandat ca DUROGESIC să fie utilizat la pacienți care au demonstrat o tolerabilitate bună la opioide (vezi pct. 4.2).

Deprimarea respiratorie

În timpul tratamentului cu DUROGESIC, unii pacienți pot prezenta deprimare respiratorie semnificativă; pacienții trebuie monitorizați pentru aceste efecte. Deprimarea respiratorie poate persista și după înlăturarea DUROGESIC plasture transdermic. Incidența deprimării respiratorii crește odată cu creșterea dozei de DUROGESIC (vezi pct 4.9). Medicamentele cu acțiune asupra sistemului nervos central pot crește posibilitatea de manifestarea a deprimării respiratorii (vezi pct. 4.5).

Boală pulmonară cronică

La pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică sau alte afecțiuni pulmonare, DUROGESIC poate produce reacții adverse severe. La acești pacienți opioidele pot să scadă cursa respiratorie și să crească rezistența la fluxul de aer a căilor respiratorii.

Dependența față de medicament și potențialul de abuz

Toleranța și dependența fizică și psihică se pot dezvolta după administrarea repetată de opioide.

Fentanil poate fi utilizat abuziv într-o manieră similară altor agoniști opioidici. Abuzul sau utilizarea incorectă intenționată a DUROGESIC poate determina supradozaj și/sau deces. Pacienții cu antecedente de dependență de medicamente/abuz de alcool etilic anterioare prezintă risc mai mare de dezvoltare a dependenței și abuzului la tratamentul cu opioide. Pacienții cu risc crescut de abuz la opioide pot fi totuși tratați corespunzător cu formulări cu eliberare modificată de opioide; cu toate acestea, acești pacienți vor necesita monitorizare pentru decelarea semnelor de utilizare incorectă, abuz sau dependență.

Afecțiuni ale sistemului central nervos, inclusiv presiune intracraniană

DUROGESIC trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot fi deosebit de sensibili la efectele intracraniene ale retenției de CO_2 , cum sunt cei cu semne de presiune intracraniană, afectarea stării de conștiență sau comă. DUROGESIC trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tumori cerebrale.

Afecțiuni cardiace

Fentanilul poate cauza bradicardie și, ca urmare, DUROGESIC trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu bradiaritmii.

Hipotensiune arterială

Opiioidele pot cauza hipotensiune arterială, în special la pacienții cu hipovolemie acută. Hipotensiunea arterială simptomatică preexistentă sau hipovolemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu fentanil plasturi transdermici.

Insuficiență hepatică

Deoarece fentanilul este metabolizat la metaboliți inactivi la nivel hepatic, afectarea funcției hepatice poate întârzia eliminarea acestuia. Dacă DUROGESIC este administrat la pacienți cu insuficiență hepatică, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor de toxicitate determinată de fentanil, iar dacă este necesar, doza de DUROGESIC trebuie redusă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Chiar dacă insuficiența renală nu este de așteptat să afecteze în mod relevant clinic eliminarea de fentanil, se recomandă precauție deoarece farmacocinetica fentanil nu a fost studiată la această populație de pacienți (vezi pct. 5.2). Dacă pacienții cu insuficiență renală sunt tratați cu DUROGESIC, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor de toxicitate determinată de fentanil, iar dacă este necesar doza de DUROGESIC trebuie redusă. Restricționări suplimentare se aplică în cazul pacienților cu insuficiență renală la care nu s-au administrat anterior opioide (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu febră/ căldura aplicată extern

Concentrația serică de fentanil poate crește dacă temperatura la nivel cutanat crește (vezi pct. 5.2). Ca urmare, pacienții cu febră trebuie să fie monitorizați pentru reacțiile adverse ale opioidelor, iar doza de DUROGESIC trebuie ajustată, dacă este necesar. Există riscul de creșteri dependente de temperatură ale fentanilului eliberat din sistemul transdermic, putând determina supradozaj și deces.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea locului de aplicare a DUROGESIC la surse externe directe de căldură cum sunt comprese termice, perne electrice, paturi cu apă caldă, lămpi de căldură sau solar, expunerea excesivă la razele soarelui, sticle cu apă caldă, băile prelungite cu apă fierbinte, saunele sau băile de tip spa cu apă caldă.

Sindromul serotoninergic

Se recomandă precauție atunci când DUROGESIC este administrat concomitent cu medicamente care afectează sistemele de neurotransmițători serotoninergice.

Apariția unui sindrom serotoninergic care poate pune viața în pericol poate avea loc la utilizarea concomitentă de medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotonininei (ISRS) și inhibitorii recaptării serotonininei și norepinefrinei (INRS) și cu medicamente care împiedică metabolizarea serotonininei (inclusiv inhibitori ai monoaminoxidazei - IMAO). Acestea pot apărea chiar și la doza recomandată.

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mentale (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu tahicardie, variații ale tensiunii arteriale, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiper-reflexie, lipsă de coordonare, rigiditate) și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează apariția sindromului serotoninergic, trebuie luată în considerare întreruperea rapidă a tratamentului cu DUROGESIC.

Interacțiuni cu alte medicamente

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a DUROGESIC cu inhibitori ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) poate determina o creștere a concentrațiilor plasmatice de fentanil, care pot accentua sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse și poate provoca deprimare respiratorie gravă. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă de DUROGESIC și inhibitori ai CYP3A4, decât dacă beneficiile depășesc riscul apariției de reacții adverse. În general, pacienții trebuie să aștepte 2 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitori ai CYP3A4 înainte de a aplica primul DUROGESIC platură transdermic. Cu toate acestea, durata inhibării variază și unii inhibitori ai CYP3A4 cu un timp de eliberare prelungită, precum amiodarona sau inhibitori dependenți de timp precum eritromicina, idelalisib, nicardipină și ritonavir, pot necesita perioade mai lungi. Prin urmare, informațiile referitoare la produs ale inhibitorilor CYP3A4 trebuie să fie consultate pentru timpul de înjumătățire plasmatică al substanței active și durata efectului inhibitor înainte de aplicarea primului platură transdermic DUROGESIC. Pacientul în tratament cu DUROGESIC trebuie să aștepte cel puțin 1 săptămână după îndepărtarea ultimului platură transdermic înainte de a iniția tratamentul cu un inhibitor al CYP3A4. Dacă administrarea concomitentă de DUROGESIC și inhibitor al CYP3A4 nu poate fi evitată, este necesară monitorizarea atentă pentru semne și simptome ale unui efect terapeutic exacerbat sau prelungit și ale reacțiilor adverse ale fentanilului (în mod particular deprimare respiratorie) și, după cum este necesar, doza de DUROGESIC trebuie redusă sau tratamentul întrerupt.

Expunerea accidentală prin transfer al plasturelui transdermic

Atașarea accidentală a unui plasture cu fentanil de tegumentul unei persoane care nu utilizează plasturii (în special de tegumentul unui copil), atunci când sunt în același pat sau au un contact fizic cu o persoană care utilizează plasturii, poate duce la supradozaj cu opioide la persoana care nu utilizează plasturii. Pacienții trebuie sfătuiți, că dacă are loc atașarea accidentală a unui plasture de tegumentul altei persoane, trebuie să îndepărteze imediat plasturele respectiv de pe pielea persoanei care nu utilizează plasturii (vezi pct. 4.9).

Utilizarea la pacienți vârstnici

Date provenind din studii în care fentanil s-a administrat intravenos sugerează că pacienții vârstnicii pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică mai lung și pot fi mai sensibili la medicament decât pacienții mai tineri. Dacă pacienților vârstnici li se administrează DUROGESIC, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate determinată de fentanil și pentru reducerea dozei, dacă este necesar (vezi pct. 5.2).

Tractul gastro-intestinal

Opioidul cresc tonusul și scad contracțiile propulsive ale musculaturii netede a tractului gastro-intestinal. Prolungirea timpului de tranzit gastro-intestinal poate fi responsabilă pentru efectul constipant al fentanilului. Pacienții trebuie informați cu privire la măsurile care ar trebui să fie luate în considerare pentru prevenirea constipației și utilizarea profilactică a laxativelor. Ar trebui să fie luate precauții suplimentare la pacienții cu constipație cronică. Dacă este prezent sau suspectat ileusul paralitic, tratamentul cu DUROGESIC trebuie întrerupt.

Pacienți cu miastenia gravis

Pot să apară reacții (mio)clonice non-epileptice. Tratamentul pacienților cu miastenia gravis trebuie efectuat cu precauție.

Utilizarea concomitentă cu agoniști/antagoniști micști

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu buprenorfină, nalbufină sau pentazocină (vezi și pct. 4.5).

Copii și adolescenți

DUROGESIC nu trebuie administrat la copii și adolescenți netratați anterior cu opioide (vezi pct. 4.2.). Potențialul de hipoventilație gravă sau care pune viața în pericol există fără legătură cu doza de DUROGESIC administrat transdermic.

DUROGESIC nu a fost studiat la copii cu vârsta sub 2 ani. DUROGESIC trebuie administrat numai la copiii cu vârsta de 2 ani sau peste, care tolerează opioide (vezi pct. 4.2.).

Pentru a evita ingerarea accidentală de către copii este necesară prudență atunci când se alege locul de aplicare al plasturelui transdermic DUROGESIC (vezi pct. 4.2 și 6.6) și se monitorizează aplicarea plasturelui cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente care acționează asupra sistemului central și alcoolul etilic

Utilizarea concomitentă de deprimante ale sistemului nervos central (incluzând opioide, sedative, anxiolitice, hipnotice, anestezice generale, fenotiazine, tranchilizante, antihistaminice cu efect sedativ și băuturi alcoolice) și relaxante musculo-scheletice, pot produce efecte deprimante aditive; poate să apară hipoventilație, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces. Ca urmare, utilizarea concomitentă a oricăruia dintre medicamentele menționate mai sus cu DUROGESIC impune monitorizarea și observarea atentă a pacientului.

Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO)

Nu se recomandă utilizarea DUROGESIC la pacienții la care este necesară administrarea concomitentă a unui IMAO. Au fost raportate interacțiuni severe și imprevizibile cu IMAO, constând în potențarea efectelor opioidice sau potențarea efectelor serotoninergice. Ca urmare, DUROGESIC nu trebuie utilizat timp de 14 zile după întreruperea tratamentului cu IMAO.

Medicamente serotoninergice

Utilizarea concomitentă a fentanilului cu un medicament serotoninergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (INRS) și cu un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate crește riscul de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol.

Utilizarea concomitentă cu agonști/antagonști mici

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu buprenorfină, nalbufină sau pentazocină. Acestea au o afinitate mare pentru receptorii opioidici cu activitate intrinsecă relativ redusă și prin urmare, antagonizează parțial efectul analgezic al fentanil și pot induce simptome de întrerupere la pacienții dependenți de opioide (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitori ai CYP3A4

Fentanilul, o substanță activă cu clearance crescut, este metabolizat rapid și în proporție mare, în principal de izoenzima CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de DUROGESIC și inhibitori ai citocromului P540 3A4 (CYP3A4) poate determina o creștere a concentrațiilor plasmatice de fentanil, care pot accentua sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse, și poate provoca deprimare respiratorie gravă. Gradul de interacțiune cu inhibitorii puternici ai CYP3A4 este așteptat să fie mai mare decât cu inhibitorii slabi sau moderați ai CYP3A4. Au fost raportate cazuri de depresie respiratorie gravă după administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 și fentanil administrat sub formă de plasture transdermic, inclusiv un caz letal după administrarea concomitentă cu inhibitor moderat al CYP3A4. Administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 și DUROGESIC nu este recomandată, decât dacă pacientul este monitorizat îndeaproape (vezi pct 4.4). Exemple de substanțe active care pot crește concentrația de fentanil: amiodaronă, cimetidină, claritromicină, diltiazem, eritromicină, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, ritonavir, verapamil și voriconazol (această listă nu este exhaustivă). După administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 slabi, moderați sau puternici cu fentanil intravenos cu administrare pe termen scurt, scăderea clearance-ului fentanil a fost în general $\leq 25\%$, totuși cu ritonavir (un inhibitor puternic al CYP3A4), clearance-ul fentanil a scăzut în medie 67%. Amploarea interacțiunilor administrării concomitente a inhibitorilor CYP3A4 cu fentanil cu administrare transdermică pe termen lung nu este cunoscută, dar poate fi mai mare decât în cazul administrării intravenoase pe termen scurt.

Inductori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a fentanilului cu administrare transdermică cu inductori ai izoenzimei CYP3A4 poate duce la o scădere a concentrațiilor plasmatice de fentanil și un efect terapeutic scăzut. În cazul administrării concomitente de inductori ai CYP3A4 și DUROGESIC, se recomandă precauție. Acest lucru poate necesita o ajustare a dozei de DUROGESIC sau trecerea la o altă substanță activă analgezică. O scădere a dozei de fentanil și o monitorizare atentă se impune în anticiparea întreruperii tratamentului concomitent cu inductor al CYP3A4. Efectele inductorului enzimatic scad treptat și pot duce la o creștere a concentrației plasmatice de fentanil, care ar putea crește sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse, și se poate produce deprimare respiratorie gravă. În această situație, trebuie făcută o monitorizare atentă până la stabilizarea efectelor medicamentului. Exemple ale substanțelor care pot scădea concentrația plasmatică de fentanil: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și rifampicină (această listă nu este exhaustivă).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost desfășurate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate referitoare la utilizarea DUROGESIC la gravide. Studiile la animale au evidențiat o oarecare toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut, deși s-a observat că fentanilul ca anestezic administrat i.v. traversează placenta în stadiile inițiale ale sarcinii la om. A fost raportat sindrom de întrerupere la nou-născuții ai căror mame au utilizat cronic pe durata sarcinii DUROGESIC. DUROGESIC nu se administrează în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Nu se recomandă utilizarea DUROGESIC în timpul nașterii deoarece nu trebuie utilizat în tratamentul durerii acute sau postoperatorii (vezi pct. 4.3). Mai mult, deoarece fentanilul traversează placenta, utilizarea DUROGESIC în timpul nașterii ar putea determina deprimare respiratorie la nou-născut.

Alăptarea

Fentanilul trece în laptele uman și poate determina sedare/deprimare respiratorie la sugar. Ca urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu DUROGESIC și timp de cel puțin 72 ore după îndepărtarea plastrului.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele fentanilului asupra fertilității. Unele studii efectuate la șobolani au evidențiat fertilitate redusă și mortalitate sporită a embrionilor la doze toxice materne (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

DUROGESIC poate afecta abilitatea psihică și/sau mentală necesară pentru a îndeplini sarcini potențial periculoase cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Siguranța utilizării DUROGESIC a fost evaluată la 1565 subiecți adulți și 289 copii și adolescenți, incluși în 11 studii clinice (1 studiu clinic dublu-orb, controlat placebo; 7 studii clinice deschise cu control activ; 3 studii clinice deschise, fără control) utilizat pentru managementul durerii cronice de etiologie malignă sau non-malignă. Acești pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză de DUROGESIC și datele privind siguranța au fost colectate. Pe baza datelor coroborate privind siguranța provenite din aceste studii clinice, cele mai frecvente (de exemplu, incidență $\geq 10\%$) reacții adverse raportate au fost: greață (35,7%), vărsături (23,2%), constipație (23,1%), somnolență (15,0%), amețeală (13,1%) și cefalee (11,8%).

Reacțiile adverse raportate la utilizarea DUROGESIC în aceste studii clinice, incluzând reacțiile adverse menționate mai sus și cele raportate după punerea pe piață, sunt enumerate mai jos în Tabelul 5.

Grupele de frecvență prezentate utilizează următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile din studiile clinice). Reacțiile adverse sunt prezentate după Clasificarea pe aparate, sisteme și organe, în ordinea descreșterii seriozității în cadrul categoriei de frecvență.

Tabelul 5: Reacții adverse la medicament la pacienți adulți, copii și adolescenți					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Grupe de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Șoc anafilactic, Reacție

					anafilactică, Reacție anafilactoidă
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie			
Tulburări psihice		Insomnie, Depresie, Anxietate, Stare de confuzie, Halucinații	Agitație, Dezorientare, Stare euforică		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, Amețeală, Cefalee	Tremor, Paraestezii	Hipoestezii, Convulsii (incluzând convulsii clonice și convulsii de tip grand mal), Amnezie, Nivel de conștiență scăzut, Pierderea conștienței		
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Mioză	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij			
Tulburări cardiace		Palpitații, Tahicardie	Bradicardie, Cianoză		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Deprimare respiratorie, Detresă respiratorie	Apnee, Hipoventilație	Bradipnee
Tulburări gastrointestinale	Greață, Vărsături, Constipație	Diaree, Xerostomie, Durere abdominală, Durere abdominală superioară, Dispepsie	Ileus	Subileus	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză, Prurit, Erupție cutanată tranzitorie, Eritem	Eczemă, Dermatită alergică, Afecțiuni cutanate, Dermatită, Dermatită de contact		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare	Spasme (zvâcniri) musculare		
Tulburări renale și ale		Retenție			

căilor urinare		urinară			
Reproductive System and Breast Disorders			Disfuncție erectilă, Disfuncție sexuală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, Edeme periferice, Astenie, Stare generală de rău, Senzație de frig	Reacție la locul de aplicare, Afecțiune pseudogripală, Senzație de modificare a temperaturii corporale, Hipersensibilitate la nivelul locului de aplicare, Sindrom de întrerupere la medicament, Febră*	Dermatită la locul de aplicare, Eczemă la locul de aplicare	

* frecvența atribuită (mai puțin frecvente), se bazează pe analize de incidență, inclusiv din studiile clinice efectuate numai la subiecții adulți și copii și adolescenți cu durere non-canceroasă.

Copii și adolescenți

Siguranța DUROGESIC a fost evaluată la 289 pacienți copii și adolescenți (<18 ani), care au participat la 3 studii clinice pentru gestionarea durerii cronice sau continue de origine malignă sau non-malignă. Acestor persoane li s-a administrat cel puțin o doză de DUROGESIC și au furnizat date de siguranță (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranță la copiii și adolescenții tratați cu DUROGESIC a fost similar cu cel observat la adulți. La copii și adolescenți nu a fost identificat niciun risc în afara celui anticipat la utilizarea opioizilor pentru ameliorarea durerii asociate cu afecțiuni grave și nu pare a exista niciun risc specific copiilor și adolescenților asociat cu administrarea DUROGESIC la copii mici cu vârsta de 2 ani, atunci când este utilizat conform recomandărilor.

Pe baza datelor de siguranță extrapolate din aceste 3 studii clinice la copii și adolescenți, cele mai frecvent raportate (de exemplu, incidența $\geq 10\%$) reacții adverse au fost vărsături (33,9%), greață (23,5%), cefalee (16,3%), constipație (13,5%), diaree (12,8%) și prurit (12,8%).

În cazul utilizării repetate a DUROGESIC pot apărea toleranță, dependență psihică și fizică (vezi pct. 4.4).

La anumiți pacienți, după conversia tratamentului de la analgezicele opioide utilizate anterior la DUROGESIC sau la întreruperea bruscă a tratamentului, pot apărea simptome ale sindromului de întrerupere (cum sunt greață, vărsături, diaree, anxietate și frisoane) (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate cazuri rare de sindrom de întrerupere la nou-născuții cu mame care au utilizat cronic DUROGESIC în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Cazuri de sindrom serotoninergic au fost raportate atunci când fentanil a fost administrat concomitent cu un medicament puternic serotoninergic (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Manifestările supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice, cel mai grav efect fiind deprimarea respiratorie.

Tratament

Pentru gestionarea deprimării respiratorii măsuri imediate includ îndepărtarea plasturei transdermice DUROGESIC și stimularea fizică și verbală a pacientului. Aceste acțiuni pot fi urmate de administrarea unui antagonist opioidic specific, de exemplu naloxona. Deprimarea respiratorie apărută în urma unui supradozaj poate dura mai mult decât durata de acțiune a antagonistului opioid. Intervalul dintre dozele de antagonist i.v. trebuie ales cu atenție, din cauza posibilității de re-narcotizare după îndepărtarea plasturei; poate fi necesară administrarea de doze repetate sau o perfuzie continuă cu naloxonă.

În cazul în care starea clinică se agravează, trebuie asigurată și menținută permeabilitatea căilor respiratorii, posibil printr-un abord orofaringian sau prin utilizarea unei sonde endotraheale și în funcție de necesități, trebuie administrat oxigen și respirația trebuie asistată sau controlată. Trebuie asigurate o temperatură corporală și un consum de lichide adecvate.

Dacă apare hipotensiune arterială severă sau persistentă, trebuie luată în considerație hipovolemia și aceasta trebuie tratată prin administrarea parenterală corespunzătoare de lichide.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, Opioide, derivați de fenilpiperidină

Codul ATC: N02AB03

Mecanism de acțiune

Fentanilul este un analgezic opioid, cu afinitate mare pentru receptorii opioizi de tip μ . Acțiunile sale terapeutice principale sunt analgezia și sedarea.

Copii și adolescenți

Siguranța DUROGESIC a fost evaluată în 3 studii deschise care au inclus 289 pacienți copii și adolescenți cu durere cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani, inclusiv. Optzeci dintre copii aveau vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, inclusiv. Dintre cei 289 de subiecți implicați în aceste 3 studii, 110 au fost inițiați cu tratament DUROGESIC cu doza de 12 mcg/oră. Dintre acești 110 subiecți, 23 (20,9%) au primit anterior echivalentul a <30 mg morfină administrată oral pe zi, 66 (60%) au primit echivalentul a 30 până la 44 mg morfină orală doză pe zi și 12 (10,0%) au primit echivalentul a cel puțin 45 mg morfină orală doză pe zi (date indisponibile pentru 9 [8,2%] dintre subiecți). Doze inițiale de 25 micrograme/oră și mai mari au fost utilizate la 179 subiecți rămași, 174 (97,2%) tratați anterior cu doze zilnice echivalente a cel puțin 45 mg morfină administrate oral pe zi. Printre cei 5 subiecți cu doză de inițiere de cel puțin 25 mcg/oră, tratați anterior cu doze echivalente de opioid <45 mg morfină pe doză administrată oral pe zi, 1 (0,6%) a primit anterior echivalentul a <30 mg morfină administrată oral pe zi și 4 (2,2%) au primit echivalentul a 30 până la 44 mg morfină administrată oral pe zi (vezi pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

DUROGESIC asigură eliberarea sistemică continuă de fentanil pe o perioadă de administrare de 72 de ore. După aplicarea DUROGESIC, pielea de sub sistem absoarbe fentanil și un depozit de fentanil se concentrează în stratul superior al pielii. Apoi fentanil devine disponibil pentru circulația sistemică. Matricea polimerică și difuzarea fentanilului în straturile de piele asigură o rată relativ constantă de eliberare. Diferențele de concentrație dintre matrice și concentrațiile mai reduse din piele duc la eliberarea medicamentului. Biodisponibilitatea medie a fentanilului după aplicarea plasturei transdermice este de 92%.

După prima aplicare a DUROGESIC, concentrațiile serice de fentanil cresc progresiv, stabilizându-se, în general, după 12 până la 24 ore și rămân relativ constante pentru restul perioadei de 72 ore. După cea de-a doua aplicare cu durată de 72 ore, este atinsă concentrația serică la starea de echilibru și menținută pe durata aplicațiilor ulterioare ale unui plastru cu aceleași dimensiuni. Din cauza acumulării, valorile ASC și C_{max} într-un interval de dozare la starea de echilibru sunt cu aproximativ 40% mai mari comparativ cu o singură aplicare. Pacienții ating și mențin o concentrație plasmatică la starea de echilibru, determinată prin variația individuală a permeabilității pielii și clearance-ul fentanilului în corp. A fost observată o variabilitate mare interindividuală a concentrațiilor plasmatice.

Un model farmacocinetic a sugerat că, dacă este aplicat un plastru nou după 24 de ore în loc de intervalul recomandat de 72 de ore, concentrațiile plasmatice de fentanil pot crește cu 14% (interval 0-26%).

Creșterea temperaturii pielii poate crește absorbția fentanil aplicat transdermal (vezi pct. 4.4). O creștere a temperaturii pielii prin aplicarea unei comprese termice asupra sistemului DUROGESIC în primele 10 ore a unei singure aplicări, a crescut valoarea ASC a fentanil de 2,2 ori și concentrația medie la finalul aplicării de căldură cu 61%.

Distribuție

Fentanil este rapid distribuit în diferite țesuturi și organe, după cum este indicat de volumul larg de distribuție (3 până la 10 l/kg după dozarea intravenoasă la pacienți). Fentanil se acumulează în mușchii scheletici și în depozitele de grăsime și se eliberează încet în sânge.

Intr-un studiu ce a cuprins pacienți cu cancer, tratați cu fentanil transdermic, legarea de proteinele plasmatice a fost de 95% (interval 77-100%). Fentanil trece bariera hemato-encefalică ușor. De asemenea trece prin placentă și se excretă în lapte.

Metabolizare

Fentanil este un medicament cu clearance ridicat și este metabolizat la nivel hepatic rapid și extensiv prin intermediul CYP3A4. Metabolitul său principal, norfentanil, este inactiv. Țesutul cutanat nu pare să metabolizeze fentanilul administrat transdermic. Acest fapt a fost determinat în cadrul unui test cu keratinocite umane și în studii clinice în care 92% din doza eliberată de plastru a fost recuperată sub formă de fentanil nemodificat care a apărut în circulația sistemică.

Eliminare

După o aplicare a plasturei transdermice pe durată de 72 de ore, timpul mediu de înjumătățire a concentrației plasmatice este cuprins între 20 și 27 de ore. Ca rezultat al absorbției continue de fentanil din depozitul format în piele după îndepărtarea plasturei, timpul de înjumătățire plasmatică aparent după administrarea transdermică este de aproximativ 2-3 ori mai lung comparativ cu administrarea intravenoasă.

După administrare intravenoasă, valoarea clearance-ului mediu total al fentanil în cadrul studiilor clinice a variat în general între 34 și 66 l/oră.

În 72 de ore de la administrarea intravenoasă, aproximativ 75% din doza de fentanil este eliminată prin urină, în principal sub formă de metaboliți și aproximativ 9% din doză se elimină în materiile fecale. Eliminarea se realizează în principal sub formă de metaboliți, cu mai puțin de 10% din doză eliminate sub formă de substanță activă nemodificată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Concentrația serică de fentanil obținută este proporțională cu mărimea plastei transdermice DUROGESIC. Farmacocinetica fentanilului aplicat transdermic nu se modifică după administrări repetate.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Există o variabilitate mare inter-individuală a farmacocineticii fentanilului, în relația dintre concentrația de fentanil, efectele terapeutice și reacțiile adverse, și toleranța la opioide. Concentrația minimă eficientă de fentanil depinde de intensitatea durerii și de utilizarea anterioară a terapiei cu opioide. Atât concentrația minimă eficientă, cât și concentrația toxică cresc cu toleranța. Nu a putut fi stabilit un interval optim al concentrației terapeutice pentru fentanil. Ajustarea individuală a dozei de fentanil trebuie realizată pe baza răspunsului pacientului și a nivelului de toleranță. Un timp de așteptare de 12 până la 24 de ore trebuie luat în considerare după prima aplicare a plastei și creșterea dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele din studiile clinice cu fentanil administrat pe cale intravenoasă sugerează că pacienții vârstnici pot prezenta clearance mai redus, timp de înjumătățire a concentrațiilor plasmatice prelungit și pot fi mai sensibili la medicament decât pacienții mai tineri. În cadrul unui studiu clinic cu DUROGESIC, farmacocinetica fentanilului la pacienții vârstnici sănătoși nu a fost diferită semnificativ de cea de la pacienții sănătoși tineri, deși concentrațiile plasmatice maxime au tins să fie mai reduse, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit la aproximativ 34 de ore. Pacienții vârstnici trebuie supravegheați cu atenție pentru observarea semnelor toxicității la fentanil și pentru a li se reduce dozele, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Influența insuficienței renale asupra farmacocineticii fentanilului este limitată deoarece eliminarea renală a fentanilului sub formă nemetabolizată este mai puțin de 10% și nu sunt cunoscuți metaboliți activi care să se elimine la nivelul rinichilor. Cu toate acestea, pentru că influența insuficienței renale asupra farmacocineticii fentanilului nu a fost evaluată, se recomandă precauție (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie atent monitorizați pentru semne de toxicitate la fentanil și dacă este necesar doza de DUROGESIC trebuie ajustată (vezi pct. 4.4). Datele clinice la pacienți cu ciroză hepatică și datele simulate la pacienții cu diferite grade de insuficiență hepatică tratați cu fentanil transdermic au sugerat că concentrația de fentanil poate fi crescută și clearance-ul fentanil poate fi scăzut în comparație cu pacienții sănătoși. Simularea sugerează ca ASC la starea de echilibru la pacienții cu afecțiune hepatică Clasa B Child-Pugh (Scor Child-Pugh = 8) este cu aproximativ 1,36 ori mai mare comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (Clasa A; Scor Child-Pugh = 5,5). Pentru pacienți cu insuficiență hepatică Clasă C (Scor Child-Pugh = 12,5), rezultatele indică acumularea concentrației de fentanil cu fiecare administrare, ducând la ASC la starea de echilibru de aproximativ 3,72 ori mai mare la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Concentrația de fentanil a fost măsurată la mai mult de 250 de copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani, cărora li s-a administrat plaste transdermice cu fentanil în doze cuprinse între 12,5 până la 300 mcg/oră. Ajustând doza în funcție de greutatea corporală, clearance-ul (l/oră și kg) la copii și adolescenți, pare a fi cu 82% mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și cu 25% mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani, în comparație cu cel observat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 16 ani, care au probabil un clearance similar cu al adulților. Aceste rezultate

au fost luate în considerare la determinarea dozelor recomandate pentru copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind evaluarea toxicității după doze repetate.

Studii clinice standard de toxicitate și dezvoltare asupra funcției de reproducere au fost desfășurate utilizând fentanil cu administrare parenterală. Într-un studiu la șobolani, fentanil nu a influențat fertilitatea la masculi. Câteva studii la șobolani femele au evidențiat fertilitate scăzută și mortalitate embrionară crescută.

Efecte asupra embrionului s-au datorat toxicității materne și nu efectelor directe ale substanței asupra embrionului în curs de dezvoltare. Nu a existat nici un indiciu de efecte teratogene în studiile la două specii (șobolani și iepuri). Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală, rata de supraviețuire a puilor a fost semnificativ redusă la doze care au redus ușor greutatea mamei. Acest efect s-ar putea datora fie îngrijirii materne reduse, fie unui efect direct al fentanilului asupra puilor. Efecte asupra dezvoltării și comportamentului somatic al descendenților nu au fost observate.

Testarea mutagenității în bacterii și la rozătoare a dat rezultate negative. Fentanil a indus efecte mutagene în celulele de mamifere *in vitro*, comparabile cu alte analgezice opioide. Un risc mutagen la utilizarea dozelor terapeutice pare improbabil deoarece efectele au apărut numai la concentrații ridicate.

Un studiu de carcinogenitate (injecții subcutanate zilnice de clorhidrat de fentanil timp de doi ani de la șobolani Sprague Dawley) nu au indus nicio constatare care să indice un potențial oncogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru eliminare:

Plasturii utilizați trebuie să fie împăturiți astfel încât părțile adezive să adere una la cealaltă și apoi trebuie să fie eliminați cu precauție. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

<Data primei autorizări: <{ZZ luna AAAA}>

<Data ultimei reînnoiri a autorizației: <{ZZ luna AAAA}>

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

<{ZZ/LL/AAAA}>

<{ZZ luna AAAA}>

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUROGESIC 12 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 25 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 50 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 75 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 100 micrograme/oră plasture transdermic

[A se completa la nivel național]

fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Plasture transdermic.

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare transdermică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[A se completa la nivel național]

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[A se completa la nivel național]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA PLICULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUROGESIC 12 micrograme/oră plasure transdermic
DUROGESIC 25 micrograme/oră plasure transdermic
DUROGESIC 50 micrograme/oră plasure transdermic
DUROGESIC 75 micrograme/oră plasure transdermic
DUROGESIC 100 micrograme/oră plasure transdermic

[A se completa la nivel național]

fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Plasure transdermic.

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare transdermică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[A se completa la nivel național]

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[A se completa la nivel național]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

DUROGESIC 12 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 25 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 50 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 75 micrograme/oră plasture transdermic
DUROGESIC 100 micrograme/oră plasture transdermic

fentanil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este DUROGESIC și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DUROGESIC
3. Cum să utilizați DUROGESIC
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DUROGESIC
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DUROGESIC și pentru ce se utilizează

Numele medicamentului dumneavoastră este DUROGESIC.

Plasturii ajută la ameliorarea durerii puternice și de lungă durată:

- la adulți care au nevoie de tratament continuu al durerii
- la copii și adolescenți peste 2 ani care utilizează medicație opioidă și au nevoie de tratament continuu al durerii.

DUROGESIC conține un medicament numit fentanil. Aparține unui grup de analgezice numit opioide.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DUROGESIC

Nu utilizați DUROGESIC dacă:

- Sunteți alergic la fentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Aveți durere de scurtă durată, precum o durere acută sau durere după o intervenție chirurgicală.
- Aveți dificultăți de respirație, cu respirație încetinită sau superficială

Nu utilizați acest medicament dacă oricare din cele menționate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte să utilizați DUROGESIC.

Atenționări și precauții

- DUROGESIC poate avea reacții adverse ce pot pune în pericol viața persoanei care nu folosește în mod regulat medicamente opioide cu prescripție medicală.
- DUROGESIC e un medicament care poate pune în pericol viața copiilor, chiar dacă plasturii au fost utilizați. Nu uitați că un plasture lipicios (utilizat sau nu) poate fi tentant pentru un copil și dacă se lipește de pielea acestuia sau îl pune în gură, rezultatul poate fi letal.

Expunerea accidentală prin transfer al plasturelui transdermic

Plasturele trebuie utilizat numai pe pielea persoanei căreia i-a fost prescris. Au fost raportate cazuri în care accidental plasturii s-au lipit pe un membru al familiei în urma unui contact fizic sau folosind același pat cu persoana care purta plasturele. Transferul accidental al plasturelui la o altă persoană (în mod particular la copii) poate determina trecerea medicamentului prin pielea celeilaltei persoane și poate cauza reacții adverse precum dificultăți de respirație, cu respirație încetinită sau superficială, care poate fi letală. În cazul în care plasturele se transferă pe pielea altei persoane, îndepărtați imediat plasturele de pe pielea persoanei și cereți asistență medicală.

Aveți grijă deosebită cu DUROGESIC

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza acest medicament dacă oricare din următoarele se aplică în cazul dumneavoastră- poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice starea mai atent:

- Ați avut vreodată probleme cu plămânii sau respirația
- Ați avut vreodată probleme cu inima, ficatul, rinichii sau tensiune arterială scăzută
- Ați avut vreodată o tumoră cerebrală
- Ați avut vreodată cefalee persistentă sau lovitură la cap
- Sunteți în vârstă - este posibil să fiți mai sensibil la efectele acestui medicament.
- Aveți o afecțiune numită "miastenia gravis" în care mușchii devin slabi și obosiți ușor.
- Ați făcut vreodată abuz sau ați fost dependent de alcool etilic, medicamente cu prescripție medicală sau substanțe interzise.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați DUROGESIC.

Reacții adverse și DUROGESIC

- DUROGESIC vă poate face să vă simțiți neobișnuit de somnoros și să respirați mai rar sau mai slab. Foarte rar aceste dificultăți de respirație vă pot pune viața în pericol sau pot fi chiar letale la persoanele care nu au utilizat anterior analgezice puternice opioide (cum este DUROGESIC sau morfină). Dacă dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră sau aparținătorul, observați/observă că persoana care poartă plasturele respiră mult mai rar sau mai slab, atunci:
 - Îndepărtați plasturele de pe piele
 - Telefonați imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital
 - Puneți persoana să se miște și să vorbească cât mai mult posibil
- Dacă faceți febră în timp ce utilizați DUROGESIC, spuneți medicului dumneavoastră - deoarece acest lucru poate afecta modul în care medicamentul este absorbit prin piele.
- DUROGESIC poate provoca constipație, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru recomandări cu privire la modul de prevenire sau ameliorare a constipației.
- Utilizarea repetată, pe termen lung a plasturilor transdermici poate duce la o eficacitate redusă a medicamentului (dumneavoastră puteți deveni "tolerant" la acesta) sau puteți deveni dependent. Vedeti pct. 4 pentru lista completă a reacțiilor adverse posibile.

În timpul utilizării plasturelui nu expuneți plasturele la căldură directă, cum sunt comprese termice, perne electrice, sticle cu apă caldă, paturi cu apă caldă, lămpi de căldură sau solar. Nu vă expuneți excesiv la razele soarelui, la băi prelungite cu apă fierbinte, saune sau cadă jacuzzi cu apă fierbinte. Dacă faceți aceste lucruri, e posibil să creșteți cantitatea de medicament absorbită din plasture.

DUROGESIC împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ și medicamente fără prescripție medicală sau pe bază de plante. Spuneți farmacistului că utilizați DUROGESIC dacă cumpărați orice medicament de la farmacie.

Medicul dumneavoastră știe ce medicamente puteți utiliza concomitent cu DUROGESIC. Puteți necesita monitorizare atentă dacă luați unele dintre tipurile de medicamente enumerate mai jos sau dacă încetați să luați unele dintre tipurile de medicamente enumerate mai jos, deoarece acest lucru poate influența efectul DUROGESIC.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- Alte medicamente pentru durere, cum sunt alte analgezice opioide (precum buprenorfină, nalbufină sau pentazocină).
- Medicamente pentru a vă ajuta să dormiți (precum temazepam, zaleplon sau zolpidem).
- Medicamente pentru a vă ajuta să vă calmați (tranchilizante, precum alprazolam, clonazepam, diazepam, hidroxizină sau lorazepam) și medicamente pentru afecțiuni psihice (antipsihotice, precum aripiprazol, haloperidol, oplanzapină, risperidonă sau fenotiazină).
- Medicamente pentru relaxarea mușchilor (precum ciclobenzaprină sau diazepam).
- Unele medicamente utilizate pentru tratarea depresiei (cum sunt citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, venlafaxină).
- Unele medicamente utilizate pentru tratarea depresiei denumite ISRS sau INSR (precum citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină sau venlafaxină) – a se vedea mai jos pentru mai multe informații
- Unele medicamente utilizate pentru tratarea depresiei sau bolii Parkinson denumite IMAO (precum isocarboxazid, fenelzină, selegilină sau tranilcipromină). Nu ar trebui să luați DUROGESIC în decurs de 14 zile de la întreruperea acestor medicamente.
- Unele antihistaminice, în special cele care vă fac somnoroși (precum clorfeniramină, clemastină, ciproheptadină, difenhidramină sau hidroxizină).
- Anumite antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor (precum eritromicina, claritromicina).
- Medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice (precum itraconazol, ketoconazol, fluconazol sau voriconazol).
- Medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV (precum ritonavir)
- Medicamente utilizate pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii (precum amiodaronă, diltiazem sau verapamil).
- Medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei (precum rifampicina).
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei (precum carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină).
- Unele medicamente utilizate pentru a trata greața sau răul de mișcare (precum fenotiazinele).
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul arsuri gastrice sau ulcerului (precum cimetidina).
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul anginei pectoral (dureri în piept) sau tensiune arterială mare (precum nicardipina).
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului de sânge (precum idelalisib).

DUROGESIC împreună cu antidepressive

Riscul apariției reacțiilor adverse poate crește dacă utilizați medicamente precum unele antidepressive. DUROGESIC poate interacționa cu aceste medicamente și dumneavoastră puteți experimenta modificări ale stării mentale precum să vă simțiți agitat, să vedeți, simțiți, auziți sau mirosiți lucruri care nu sunt acolo (halucinații) și alte efecte precum modificări ale tensiunii arteriale, bătăi rapide ale inimii, temperatură crescută a organismului, reflexe exagerate, lipsa de coordonare, rigiditate musculară, greață, vărsături și diaree.

Intervenții chirurgicale

Dacă credeți că urmează să vi se efectueze o anestezie, spuneți medicului sau stomatologului că utilizați DUROGESIC.

DUROGESIC și alcoolul etilic

Nu consumați alcool etilic în timpul tratamentului cu DUROGESIC, decât dacă ați discutat în prealabil cu medicul dumneavoastră.

DUROGESIC vă poate da somnolență sau vă poate face să respirați mai rar. Consumul de alcool etilic poate amplifica aceste efecte.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

DUROGESIC nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă ați discutat în prealabil cu medicul dumneavoastră.

DUROGESIC nu trebuie utilizat în timpul nașterii deoarece medicamentul poate afecta respirația copilului nou-născut.

Nu alăptați în timp ce utilizați DUROGESIC. Nu trebuie să alăptați timp de 3 zile după îndepărtarea plasturei DUROGESIC. Acest lucru se datorează faptului că medicamentul poate trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

DUROGESIC poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce și folosi utilaje sau unelte, deoarece vă poate da senzație de somnolență sau amețeală. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți și nu folosiți unelte sau utilaje. Nu conduceți în timp ce utilizați acest medicament până când nu știți cum vă afectează.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu aveți siguranța că medicamentul este sigur pentru dumneavoastră pentru a conduce în timp ce-l utilizați.

DUROGESIC conține {numele excipientului(ților)}

[A se completa la nivel național]

3. Cum să utilizați DUROGESIC

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va hotărî ce doză de DUROGESIC este mai potrivită pentru dumneavoastră, luând în considerare severitatea durerii, starea dumneavoastră generală și tipul de tratament pentru durere pe care l-ați primit până în prezent.

Utilizarea și schimbarea plasturilor

- Există suficient medicament în fiecare platură pentru un interval de timp de **3 zile (72 ore)**.
- Trebuie să schimbați platurile la fiecare trei zile, în afara situației când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.
- Întotdeauna îndepărtați platurile vechi **înainte** de a aplica unul nou.
- Schimbați întotdeauna platurile **în același moment** al zilei la fiecare 3 zile (72 ore).
- Dacă utilizați mai mult de un platură, schimbați toți plasturii dumneavoastră în același timp.
- Notați-vă ziua, data și ora când se aplică un platură, pentru a vă reaminti atunci când aveți nevoie să schimbați platurile.
- Următorul tabel vă arată în care zi a săptămânii să schimbați platurile:

Aplicați platurile pe piele		Schimbați platurile în același moment al zilei	
Luni	⇒	Joi	
Marti	⇒	Vineri	
Miercuri	⇒	Sâmbătă	
Joi	⇒	Duminică	
Vineri	⇒	Luni	

Sâmbătă	⇒	Martți
Duminică	⇒	Miercuri

Unde se aplică pe piele plasturele

Adulți

- Aplicați plasturele pe o zonă plată a părții superioare a corpului sau pe porțiunea superioară a brațului (nu pe articulație).

Copii

- Aplicați întotdeauna plasturele pe partea superioară a spatelui pentru a face dificil pentru copilul dumneavoastră să ajungă la el sau să-l îndepărteze de pe piele.
- Verificați cât de des posibil dacă plasturele rămâne lipit de piele.
- Este important ca copilul dumneavoastră să nu îndepărteze plasturele și să-l pună în gură deoarece acest lucru ar putea să-i pună viața în pericol sau chiar să-i fie letal.
- Copiii trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru 48 de ore după ce:
 - Primul plasture a fost aplicat pe piele
 - Un plasture cu doză mai mare a fost aplicat pe piele
- Este posibil să dureze ceva timp înainte ca plasturele să devină pe deplin eficace. Ca urmare, copilul dumneavoastră ar putea avea nevoie de analgezice suplimentare până când plasturii devin eficace. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la acest lucru, dacă este necesar.

Adulți și copii

Nu aplicați plasturele pe:

- Același loc de două ori la rând .
- Zonele sensibile pe care le mișcați mult (articulație), piele iritată sau cu tăieturi.
- Pielea care este foarte păroasă. Dacă există păr, nu-l radeți (pielea se poate irita). În schimb, tăiați părul cât mai aproape posibil de piele.

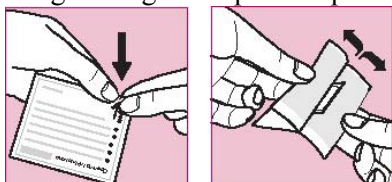
Aplicarea plasturelui pe piele

Etape 1: Pregătirea pielii

- Asigurați-vă că pielea este complet uscată, curată și rece înainte de a aplica plasturele
- Dacă aveți nevoie să curățați pielea, utilizați doar apă rece
- Nu utilizați săpun sau alte produse de curățare, creme, creme hidratante, uleiuri sau talc înainte de aplicarea de plasturelui
- Nu lipiți un plasture imediat după o baie fierbinte sau duș

Pasul 2: Deschideți plicul

- Fiecare plasture este sigilat în propriul plic
- Rupeți sau tăiați plicul pe marcajul de pre-tăiere, indicat de săgeată
- Rupeți ușor sau tăiați complet marginea plicului (dacă utilizați foarfece, tăiați aproape de marginea sigilată a plicului pentru a evita deteriorarea plasturelui)



- Prindeți ambele părți ale plicului deschis și trageți afară plasturele
- Luați plasturele și utilizați-l imediat
- Păstrați plicul gol pentru a arunca mai târziu plasturele utilizat
- Folosiți fiecare plasture o singură dată
- Nu scoateți plasturele din plic până când nu sunteți gata să-l folosiți
- Verificați plasturele pentru prezența oricărei deteriorări
- Nu utilizați plasturele dacă a fost rupt în bucăți, tăiat sau pare deteriorat
- Niciodată nu rupeți în bucăți și nu tăiați plasturele

Pasul 3: Desfaceți învelișul și apăsați pentru lipirea plasturelui

- Asigurați-vă că plasturele va fi acoperit de haine lejere și nu va fi blocat sub o bandă strânsă sau elastică
- Îndepărtați cu grijă jumătate din învelișul de plastic din centrul plasturelui. Încercați să nu atingeți partea adezivă a plasturelui
- Apăsați această parte adezivă a plasturelui pe piele
- Scoateți cealaltă parte din înveliș și apăsați peste întregul plasture pe piele cu palma
- Țineți apăsat timp de cel puțin 30 de secunde. Asigurați-vă că se lipește bine, mai ales marginile

Pasul 4: Îndepărtarea plasturelui

- De îndată ce vă îndepărtați plasturele, îndoiți-l ferm, astfel încât părțile adezive se lipesc între ele
- Puneți-l înapoi în plicul original și eliminați plicul conform indicațiilor farmacistului
- Nu păstrați plasturii utilizați la vederea și îndemâna copiilor - chiar și plasturii utilizați conțin cantități de medicament care pot face rău copiilor, poate fi chiar letal.

Pasul 5: Spălați-vă

- Spălați-vă întotdeauna mâinile după ce utilizați un plasture cu apă curată

Mai multe despre utilizarea DUROGESIC

Activitățile de zi cu zi în timp ce utilizați plasturii

- Plasturii sunt impermeabili pentru apă
- Puteți face duș sau baie în timp ce purtați un plasture, dar nu frecați zona pe care se află plasturele
- Dacă medicul dumneavoastră este de acord, puteți face exerciții fizice sau sport în timp ce purtați plasturele
- De asemenea, aveți posibilitatea să înotați în timp ce purtați plasturii, dar:
 - Nu utilizați cadă jacuzzi cu apă fierbinte
 - Nu puneți o bandă strânsă sau elastică peste plasturi
- În timpul utilizării plasturelui nu expuneți plasturele la căldură directă, cum sunt comprese termice, perne electrice, sticle cu apă caldă, paturi cu apă caldă, lămpi de căldură sau solar. Nu vă expuneți excesiv la razele soarelui, la băi prelungite cu apă fierbinte, saunele sau cadă jacuzzi cu apă fierbinte. Acestea pot afecta modul în care medicamentul este absorbit prin piele.

Cât de repede vor acționa plasturii?

- Este posibil să dureze înainte ca la primul plasture să apară efectul maxim.
- Medicul dumneavoastră vă poate prescrie analgezice suplimentare pentru primele zile ale tratamentului.
- După aceasta, plasturele vă va ajuta la calmarea durerii în mod constant, astfel încât să puteți opri tratamentul cu alte analgezice. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie analgezice suplimentare din timp în timp.

Cât timp veți folosi plasturi?

- DUROGESIC plasturi transdermici sunt folosiți pentru durere de lungă durată. Medicul dumneavoastră va fi în măsură să vă spună cât timp veți folosi plasturii.

Dacă durerea se agravează

- În cazul în care durerea se agravează în timp ce folosiți acești plasturi, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un plasture cu o concentrație mărită, sau vă poate prescrie analgezice suplimentare (sau ambele)
- Dacă nu vă ajută plasturii cu o concentrație mai mare, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu plasturi transdermici.

Dacă utilizați prea mulți plasturi sau de concentrații greșite

Dacă ați aplicat prea mulți plasturi sau plasturi de concentrații greșite, îndepărtați plasturele și contactați imediat un medic.

Semnele de supradozaj includ probleme de respirație sau respirație superficială, oboseală, somnolență extremă, gândire confuză, imposibilitatea de a merge pe jos sau de a vorbi normal și senzație de leșin, amețeli sau confuzie.

Dacă uitați să schimbați plasturele

- Dacă uitați să schimbați plasturele, faceți acest lucru imediat ce vă aduceți aminte și notați-vă ziua și ora. Schimbați din nou, ca de obicei, plasturele după **3 zile (72 ore)**.
- Dacă ați întârziat foarte mult cu schimbarea plasturei, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece e posibil să aveți nevoie de analgezice suplimentare, dar **nu** aplicați un plasture suplimentar

În cazul în care plasturele se dezlipește

- Dacă plasturele se dezlipește înainte de a fi nevoie să fie schimbat, lipiți unul nou imediat și notați-vă ziua și ora. Utilizați o nouă zonă de piele pe:
 - Partea superioară a corpului sau braț
 - Partea superioară a spatelui copilului dumneavoastră
- Spuneți medicului dumneavoastră ce s-a întâmplat și lăsați încă 3 zile (72 ore) sau cum vă indică medical dumneavoastră, înainte de a schimba noul plasture
- În cazul în care plasturele continuă să cadă, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală

Dacă doriți să întrerupeți utilizarea plasturilor

- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe utilizarea acestor plasturi.
- Dacă utilizați plasturii de ceva timp, corpul dumneavoastră se poate să se fi obișnuit cu aceștia. Întreruperea bruscă a utilizării acestora poate agrava starea dumneavoastră
- Dacă întrerupeți utilizarea plasturilor, nu începeți din nou fără a cere mai întâi sfatul medicului dumneavoastră. Se poate să aveți nevoie de o concentrație diferită a plasturilor atunci când reîncepeți tratamentul

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră, sau îngrijitorul dumneavoastră, observați sau suspectați oricare dintre următoarele reacții adverse spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

- Senzație neobișnuită de somnolență, respirație mai rară sau mai slabă decât vă așteptați. Urmăriți recomandările de mai sus și mențineți persoana care utilizează plasturele în continuă mișcare și să vorbească cât mai mult posibil. Foarte rar aceste dificultăți de respirație pot pune viața în pericol sau pot fi letale, mai ales la persoanele care nu au folosit anterior analgezice opioide puternice (precum DUROGESIC sau morfină). (Mai puțin frecvente, pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane).
- Umflarea bruscă a feței sau a gâtului, iritații severe, roșeață sau vezicule la nivelul pielii. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice grave. (frecvență necunoscută care nu poate fi estimată din datele disponibile din studiile clinice)
- Convulsii sau crize convulsive. (Mai puțin frecvente, pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane.)

- Stare de conștiență afectată sau pierderea conștienței. (Mai puțin frecvente, pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane.)

Au fost raportate, de asemenea, următoarele reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Greață, vărsături, constipație
- Vă simțiți somnoros (stare de somnolență)
- Vă simțiți amețit
- Durere de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Reacție alergică
- Pierderea poftelor de mâncare
- Dificultate de a dormi
- Depresie
- Vă simțiți anxios sau confuz
- Vedeți, simțiți, auziți sau mirosiți lucruri care nu sunt acolo (halucinații)
- Tremor sau spasme musculare
- Senzație neobișnuită la nivelul pielii, cum sunt furnicăturile sau senzație de amorțeală (parestezii)
- Senzație de învârtire (vertij)
- Conștientizarea unor bătăi de inimă rapide sau inegale (palpitații sau tahicardie)
- Tensiune arterială crescută
- Respirație îngreunată (dispnee)
- Diaree
- Gură uscată
- Dureri de stomac sau indigestie
- Transpirație excesivă
- Mâncărime a pielii, erupții trecătoare pe piele sau înroșirea pielii
- Dificultăți în a urina sau în golirea completă a vezicii urinare
- Senzație de rece
- Umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edem periferic)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Senzație de agitație, dezorientare
- Senzație extremă de fericire (euforie)
- Scăderea senzației de sensibilitate, în special la nivelul pielii
- Pierderi de memorie
- Vedere încețoșată
- Ritm lent de bătăie al inimii (bradicardie) sau tensiune arterială scăzută
- Colorație albastruie a pielii cauzată de un nivel scăzut de oxigen în sânge (cianoză)
- Pierderea capacității de contracție a intestinului (ileus)
- Mâncărime ale pielii (eczema), reacții alergice sau alte afecțiuni ale pielii la locul unde este aplicat pe piele plasturele
- Simptome asemănătoare gripei
- Modificări ale temperaturii corpului
- Febră
- Spasme musculare
- Dificultăți în obținerea și menținerea erecției (impotență) sau tulburări sexuale

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Pupile micșorate (mioză)

- Întreruperea din când în când a respirației (apnee)

Puteți observa înroșire sau mâncărime ușoară a pielii la locul aplicării plasturelui. Acest lucru este de obicei trecător și dispare după îndepărtarea plasturelui. Dacă nu se întâmplă acest lucru sau dacă plasturele vă irită grav pielea, spuneți medicului dumneavoastră.

Utilizarea repetată a plasturilor transdermici poate face medicamentul mai puțin eficient (dumneavoastră puteți deveni "tolerant" la acesta) sau puteți deveni dependent.

Dacă treceți de la un analgezic diferit la DUROGESIC sau întrerupeți brusc utilizarea DUROGESIC, puteți observa efectele sindromului de abstenență precum greață, vărsături, diaree, anxietate sau frisoane. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste reacții.

Au fost raportate cazuri de nou-născuți care au prezentat simptome ale sindromului de abstenență după ce mama a folosit medicamente cum este DUROGESIC pe o perioadă lungă în timpul sarcinii.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează DUROGESIC

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Dacă medicamentul este expirat, duceți medicamentul la farmacie.

[A se completa la nivel național]

Cum să eliminați plasturii utilizați sau plasturii pe care nu îi mai folosiți

Un platură utilizat sau neutilizat care accidental se poate lipi de pielea altei persoane, mai ales un copil, poate fi letal.

Plasturii utilizați trebuie pliați în jumătate, cu partea adezivă spre interior. Apoi aceștia trebuie eliminați în siguranță prin punerea la loc în ambalajul plasturelui folosit și nu trebuie păstrați la vederea și îndemâna altor persoane, mai ales copii, până la eliminarea acestuia. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DUROGESIC

[A se completa la nivel național]

Cum arată DUROGESIC și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în toate Statele Membre ale UE sub următoarea denumire:

{Numele statului membru}><{Denumirea medicamentului}

{Numele statului membru}><{Denumirea medicamentului}

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

[A se completa la nivel național]

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://www.anm.ro/>