

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA



Durogesic<sup>®</sup>, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster



Durogesic<sup>®</sup>, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster



Durogesic<sup>®</sup>, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster



Durogesic<sup>®</sup>, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster

INN: fentanil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 4,2 mg fentanila.

Površina flastera je 10,5 cm<sup>2</sup> (brzina otpuštanja fentanila je 25 mikrograma/h).

Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 8,4 mg fentanila.

Površina flastera je 21,0 cm<sup>2</sup> (brzina otpuštanja fentanila je 50 mikrograma/h).

Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 12,6 mg fentanila.

Površina flastera je 31,5 cm<sup>2</sup> (brzina otpuštanja fentanila je 75 mikrograma/h).

Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster:

Jedan transdermalni flaster sadrži 16,8 mg fentanila.

Površina flastera je 42,0 cm<sup>2</sup> (brzina otpuštanja fentanila je 100 mikrograma/h).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

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

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

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

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

#### Odrasli

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

#### Deca

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

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Doziranje

Doze leka Durogesic treba individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta i treba ih procenjivati u redovnim intervalima nakon primene. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu. Flasteri su dizajnirani tako da otpuštaju približno 25, 50, 75 i 100 mikrograma/h fentanila u sistemsku cirkulaciju, što predstavlja oko 0,6, 1,2, 1,8, odnosno 2,4 mg po danu.

#### Izbor početne doze

Izbor odgovarajuće početne doze leka Durogesic treba izvršiti na osnovu uvida u opioidne analgetike koje pacijent trenutno koristi. Preporučuje se upotreba leka Durogesic kod kojih je utvrđena tolerancija na opioide. Ostali faktori koje treba razmotriti jesu opšte stanje i istorija bolesti pacijenta, uključujući veličinu tela, godine, stepen slabosti kao i stepen tolerancije na opioide.

#### Odrasli

#### Pacijenti sa utvrđenom tolerancijom na opioide

Za konvertovanje sa terapije oralnim ili parenteralnim opioidima na terapiju lekom Durogesic kod pacijenata sa utvrđenom tolerancijom na opioide, konsultovati deo *Konverzija ekvivalentske aktivnosti* (u nastavku). Ukoliko je potrebno, doza se potom može titrirati ka višim ili nižim za 25 mikrograma/h do postizanja najnižeg odgovarajućeg doziranja leka Durogesic u zavisnosti od odgovora i dodatnih analgetskih zahteva.

#### Pacijenti koji prethodno nisu primali opioide

Generalno, transdermalni put primene se ne preporučuje kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide. Treba razmotriti alternativne puteve primene (oralno, parenteralno). Da bi se sprečilo predoziranje, preporučuje se da pacijenti koji prethodno nisu primali opioide primaju niske doze opioida sa trenutnim oslobađanjem (npr. morfina, hidromorfona, oksikodona, tramadola i kodeina), koje se titriraju dok se ne postigne analgetska doza ekvivalentna leku Durogesic sa stopom oslobađanja od 25 mikrograma/h. Pacijenti se onda mogu prebaciti na lek Durogesic.

U okolnostima u kojima se početak sa oralnim opioidima ne smatra mogućim i smatra se da je lek Durogesic jedina odgovarajuća opcija lečenja za pacijente koji prethodno nisu primali opioide, samo najnižu početnu dozu (tj. 12 mikrograma/h) treba uzeti u obzir. Lek Durogesic u ovoj jačini nije registrovan u Srbiji. U takvim okolnostima stanje pacijenta se mora pažljivo pratiti. Ozbiljna ili životno ugrožavajuća hipoventilacija je moguća čak i kada se najniža doza leka Durogesic koristi za započinjanje terapije kod pacijenata koji prethodno nisu primali opioide (videti odeljke 4.4 i 4.9).

#### Konverzija ekvivalentske aktivnosti

Kod pacijenata koji trenutno uzimaju opioidne analgetike, početna doza leka Durogesic treba da se zasniva na dnevnoj dozi prethodnog opioida. Da biste izračunali odgovarajuću početnu dozu leka Durogesic, sledite korake u nastavku.

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

**Tabela 1: Tabela konverzije – Faktori množenja za konverziju dnevne doze prethodnog opioida u ekvivalentsku 24-časovnu dozu oralnog morfina (mg/dan prethodnog opioida x faktor = ekvivalentska 24-časovna doza oralnog morfina)**

Prethodni opioid	Put primene	Faktor množenja
<b>morfin</b>	oralno	1 <sup>a</sup>
	parenteralno	3
<b>buprenorfin</b>	sublingvalno	75
	parenteralno	100
<b>kodein</b>	oralno	0,15
	parenteralno	0,23 <sup>b</sup>
<b>diamorfin</b>	oralno	0,5
	parenteralno	6 <sup>b</sup>
<b>fentanil</b>	oralno	-
	parenteralno	300
<b>hidromorfon</b>	oralno	4
	parenteralno	20 <sup>b</sup>
<b>ketobemidon</b>	oralno	1
	parenteralno	3
<b>levorfanol</b>	oralno	7,5
	parenteralno	15 <sup>b</sup>
<b>metadon</b>	oralno	1,5
	parenteralno	3 <sup>b</sup>
<b>oksikodon</b>	oralno	1,5
	parenteralno	3
<b>oksimorfon</b>	rektalno	3
	parenteralno	30 <sup>b</sup>
<b>petidin</b>	oralno	-
	parenteralno	0,4 <sup>b</sup>

<b>tapentadol</b>	oralno	0,4
	parenteralno	-
<b>tramadol</b>	oralno	0,25
	parenteralno	0,3

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>U kliničkim studijama su opsezi dnevnih doza oralnog morfina korišćeni kao osnova za prelazak na lek Durogesic.

<sup>2</sup>Lek Durogesic u jačini od 12 mikrograma/h nije registrovan u Srbiji.

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

Oralna 24-časovna doza morfina (mg/dan)	Doziranje leka Durogesic (mikrograma/h)
≤ 44	12 <sup>1</sup>
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

<sup>1</sup> Lek Durogesic u jačini od 12 mikrograma/h nije registrovan u Srbiji.

Inicijalna procena maksimalnog analgetskog dejstva leka Durogesic ne može se izvršiti pre nego što se flaster nosi tokom 24 časova. Ovo odlaganje je zbog postepenog povećanja koncentracije fentanila u serumu u okviru 24 časova posle prve primene flastera.

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

#### Titriranje doze i terapija održavanja

Durogesic flaster se menja svaka 72 sata.

Doza se treba titrirati individualno na osnovu prosečne dnevne upotrebe dodatnih analgetika, sve do postizanja ravnoteže između analgetske efikasnosti i podnošljivosti. Titracija doze se obično treba vršiti u koracima od 25 mikrograma/h, mada treba uzeti u obzir i zahteve za dodatnim analgeticima (90 mg oralnog morfina dnevno ≈ Durogesic 25 mikrograma/h), kao i status bola kod pacijenta. Posle povećanja doze, može proći i do 6 dana dok pacijent postigne ravnotežu na novom nivou doze. Zato posle povećanja doze, pacijenti treba da nosi flaster sa višom dozom tokom dve 72-časovne primene pre bilo kakvog daljeg povećanja nivoa doze.

Može se upotrebiti više od jednog flastera leka Durogesic za doze više od 100 mikrograma/h. Pacijentima može biti povremeno potrebna dopunska doza kratkododelujućeg analgetika, za „probojni“ bol. Nekim pacijentima mogu biti potrebne dodatne ili alternativne metode primene opioida kada doza leka Durogesic pređe preko 300 mikrograma/h.

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

Ako flaster treba zameniti (npr. flaster otpadne) pre 72 sata, flaster iste jačine treba da se primeni na drugo mesto na koži. To može dovesti do povećanih koncentracija u serumu (videti odeljak 5.2) i stanje pacijenta treba pažljivo pratiti.

### Prestanak primene leka Durogesic

Ukoliko je neophodno prekinuti primenu leka Durogesic, uvođenje drugog opioidnog analgetika treba vršiti postepeno. Počinje se nižim dozama drugog leka koje se zatim postepeno povećavaju. Ovaj postupak je neophodan, jer koncentracije fentanila postepeno opadaju posle uklanjanja leka Durogesic. Može biti potrebno 20 ili više sati kako bi se koncentracija fentanila u serumu smanjila 50%. Uopšteno, obustavljanje primene opioidnih analgetika mora biti postepeno da bi se izbegla pojava simptoma obustave leka (videti odeljak 4.8).

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

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

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti*

Stanje starijih pacijenata treba pažljivo pratiti i dozu treba individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Kod starijih pacijenata koji prethodno nisu primali opioide, terapiju treba uzeti u obzir samo ako koristi nadmašuju rizike. U ovim slučajevima, samo lek Durogesic u dozi od 12 mikrograma/h treba razmotriti za početak terapije.

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Stanje pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre treba pažljivo pratiti i dozu treba individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre koji prethodno nisu primali opioide, terapiju treba uzeti u obzir samo ako koristi nadmašuju rizike. U ovim slučajevima, samo lek Durogesic u dozi od 12 mikrograma/h treba razmotriti za početak terapije. Lek Durogesic u ovoj jačini nije registrovan u Srbiji.

### Pedijatrijska populacija

#### *Deca uzrasta 16 godina i starija*

Pratiti doziranje kod odraslih pacijenata.

#### *Deca uzrasta između 2 i 16 godina*

Lek Durogesic treba primenjivati samo kod pedijatrijskih pacijenata tolerantnih na opioide (uzrasta između 2 i 16 godina) koji već primaju najmanje 30 mg ekvivalenta oralnog morfina dnevno. Za konverziju sa oralnih ili parenteralnih opioida na lek Durogesic, kod pedijatrijskih pacijenata, koristiti *Konverziju ekvivalentske aktivnosti* (Tabela 1) i *Preporučene doze leka Durogesic zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina* (Tabela 4).

**Tabela 4: Preporučene doze leka Durogesic za pedijatrijske pacijente<sup>1</sup> zasnovane na dnevnim oralnim dozama morfina<sup>2</sup>**

<b>Oralna 24-časovna doza morfina (mg/dan)</b>	<b>Doza leka Durogesic (mikrograma/h)</b>
30 – 44	12 <sup>3</sup>
45 – 134	25

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

<sup>2</sup>U kliničkim studijama su opsezi dnevnih doza oralnog morfina korišćeni kao osnova za prelazak na lek Durogesic.

<sup>3</sup> Lek Durogesic u jačini od 12 mikrograma/h nije registrovan u Srbiji.

U dve pedijatrijske studije, tražena doza fentanila iz transdermalnog flastera izračunata je konzervativno: 30 mg do 44 mg oralnog morfina dnevno ili ekvivalentna doza opioida je zamenjena jednim Durogesic flasterom od 12 mikrograma/h. Treba naglasiti da se ovaj način konverzije kod dece koristi jedino pri prelasku sa terapije oralnim morfinom (ili njegovog ekvianalgetika) na terapiju Durogesic flasterima. Tabelu 4 ne treba koristiti za konverziju leka Durogesic na terapiju drugim opioidnim analgeticima kako bi se izbeglo potencijalno predoziranje.

Analgetski efekat prve doze Durogesic flastera neće biti odgovarajući u toku prvih 24 časa. Zbog toga, tokom prvih 12 sati nakon konverzije na lek Durogesic, pacijentu treba dati prethodnu redovnu dozu analgetika. U toku narednih 12 sati, ove analgetike treba obezbediti na osnovu kliničke potrebe.

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

Lek Durogesic ne treba koristiti kod dece uzrasta ispod 2 godine jer bezbednost i efikasnost još uvek nisu utvrđene.

#### *Titracija i održavanje doze kod dece*

Flaster leka Durogesic treba zameniti svakih 72 sata. Dozu treba titrirati individualno do postizanja ravnoteže između analgetske efikasnosti i podnošljivosti. Doza ne sme biti povećavana u intervalima kraćim od 72 sata. Ukoliko je analgetski efekat leka Durogesic nedovoljan, treba primeniti morfin ili neki drugi kratkodelujući opioid. U zavisnosti od potrebe za dodatnim analgetikom i statusa bola kod deteta, može se odlučiti da se poveća doza. Prilagođavanje doze treba vršiti za po 12 mikrograma/h. Lek Durogesic, transdermalni flasteri, jačine 12 mikrograma/h, nije dostupan na tržištu Republike Srbije.

#### Način primene

Lek Durogesic je za transdermalnu upotrebu.

Lek Durogesic treba da se primeni na neiritiranu i neozračenu kožu, na ravnoj površini trupa ili nadlaktica.

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

Malje na mestu primene (poželjno je područje koje nije maljav) treba potkratiti (ne obrijati) pre primene. Ako mesto primene leka Durogesic zahteva čišćenje pre primene flastera, to treba učiniti čistom vodom. Ne treba da se koriste sapuni, ulja, losioni, ili bilo koji drugi agensi koji bi mogli da iritiraju kožu ili izmene njena svojstva. Koža treba da bude potpuno suva pre nego što se flaster

primeni. Flastere treba ispitati pre upotrebe. Flastere koji su isečeni, podeljeni, ili oštećeni na bilo koji način, ne treba koristiti.

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

Lek Durogesic se može nositi neprekidno tokom 72 sata. Novi flaster treba primeniti na drugo mesto na koži nakon uklanjanja prethodnog transdermalnog flastera. Nekoliko dana treba da prođe pre nego što se novi flaster primeni na istom području na koži.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

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

Teška respiratorna depresija.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

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

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

*Stanja pacijenata koji prethodno nisu primali opioide i pacijenata koji nisu razvili toleranciju na opioide.*

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

#### *Respiratorna depresija*

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

*Depresori centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući alkohol i opioidne lekove depresore CNS-a*  
Istovremena upotreba leka Durogesic sa depresorima CNS-a, uključujući alkohol i opioidne lekove koji su depresori CNS-a, može dovesti do povećanja neželjenih dejstava leka Durogesic; istovremenu



upotrebu treba izbegavati (videti odeljak 4.5). Ukoliko je istovremena upotreba leka Durogesic sa depresorima CNS-a klinički neophodna, potrebno je propisati najniže efektivne doze i minimalno trajanje terapije za oba leka, kao i pažljivo pratiti stanje pacijenta na znake respiratorne depresije i sedacije.

#### Hronična plućna oboljenja

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

#### Zavisnost od leka i mogućnost zloupotrebe

Prilikom ponovljene primene opioda može se razviti tolerancija, fizička i psihička zavisnost.

Fentanil se može zloupotrebiti na sličan način kao i drugi opiodni agonisti. Zloupotreba ili namerna pogrešna primena leka Durogesic može da dovede do predoziranja i/ili smrti. Pacijenti sa prethodnom istorijom zavisnosti od lekova/zloupotrebe alkohola su u većem riziku od razvoja zavisnosti i zloupotrebe tokom terapije opiodima. Pacijenti sa povećanim rizikom od zloupotrebe opioda se ipak mogu na odgovarajući način lečiti formulacijama opioda sa modifikovanim oslobađanjem; međutim, kod ovih pacijenata je potrebno obezbediti praćenje pojave znakova pogrešne primene leka, zloupotrebe ili zavisnosti.

#### Stanja centralnog nervnog sistema uključujući povećanje intrakranijalnog pritiska

Lek Durogesic treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji mogu biti posebno osetljivi na intrakranijalne efekte retencije CO<sub>2</sub>, kao što su pacijenti sa povišenim intrakranijalnim pritiskom, poremećajem svesti ili u komi. Lek Durogesic treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa tumorom mozga.

#### Bolesti srca

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

#### Hipotenzija

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

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne očekuje da oštećenje funkcije bubrega utiče na eliminaciju fentanila u klinički relevantnoj meri, oprez se savetuje, jer farmakokinetika fentanila nije procenjena u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2). Ukoliko pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega dobijaju lek Durogesic, njihovo stanje treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci toksičnosti fentanila i ukoliko je neophodno, smanjila doza. Dodatna ograničenja važe za pacijente koji prethodno nisu primali opioide, a imaju oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

#### Groznica/ primena spoljašnjeg izvora toplote

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

Postoji mogućnost za temperaturno zavisno povećano oslobađanje fentanila iz sistema što može dovesti do predoziranja i smrti.

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

#### Serotoninski sindrom

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

Može doći do razvoja potencijalno životno ugrožavajućeg serotoninskog sindroma pri istovremenoj primeni serotonergičkih aktivnih supstanci, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), i sa aktivnim supstancama koje narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoamino oksidaze (MAO inhibitori)). Ovo se može dogoditi u okviru preporučenih doza.

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

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

#### Interakcije sa drugim lekovima

##### CYP3A4 inhibitori

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

##### Slučajna izloženost prenosom flastera

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

##### Primena kod starijih pacijenata

Podaci dobijeni ispitivanjem sa fentanilom koji je primenjen intravenskim putem pokazuju da kod starijih pacijenata može biti smanjen klirens i produženo poluvreme eliminacije, pa stoga mogu biti osetljiviji na aktivnu supstancu nego mlađi pacijenti. Ukoliko stariji pacijenti primaju lek Durogesic,

potrebno je da se pažljivo prate znaci toksičnosti fentanila i da se, ukoliko je potrebno, smanji doza leka (videti odeljak 5.2).

#### Gastrointestinalni trakt

Opioidi povećavaju tonus i smanjuju propulzivne kontrakcije glatkih mišića gastrointestinalnog trakta. Produženo vreme prolaska kroz gastrointestinalni trakt može biti uzrok konstipacije uzrokovane fentanilom. Pacijente treba savetovati o merama za prevenciju konstipacije i treba razmotriti profilaktičku upotrebu laksativa. Posebno treba biti oprezan pri upotrebi kod pacijenata sa hroničnom konstipacijom. Ukoliko je prisutan ili se sumnja na paralitički ileus, treba prestati sa terapijom lekom Durogesic.

#### Pacijenti sa mijastenijom gravis

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

#### Istovremena primena mešovitih opioidnih agonista/antagonista

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

#### Pedijatrijska populacija

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

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

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

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Interakcije povezane sa farmakodinamikom

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

Istovremena upotreba leka Durogesic i drugih depresora centralnog nervnog sistema (uključujući benzodiazepine i druge sedative/hipnotike, opioide, opšte anestetike, fenotiazine, trankilizere, antihistaminike sa sedativnim dejstvom, alkohol i opioidne lekove depresore CNS-a) i relaksanasa skeletnih mišića, može nesrazmerno povećati efekte CNS depresora, kao što su respiratorna depresija, hipotenzija, duboka sedacija, koma ili smrt. Zbog toga, upotreba bilo kog od ovih lekova zajedno sa lekom Durogesic zahteva posebnu brigu o pacijentu i praćenje.

#### Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI)

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

#### Serotonergički lekovi

Istovremena primena fentanila i serotonergičkih lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), može povećati rizik od serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja.

#### Istovremena primena mešovutih agonista/antagonista

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

#### Interakcije povezane sa farmakokinetikom

##### Citohrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitori

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

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

##### Citohrom P450 3A4 (CYP3A4) induktori

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

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

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

Upotreba leka Durogesic tokom porođaja se ne preporučuje, jer se ne sme koristiti za terapiju akutnog ili postoperativnog bola (videti odeljak 4.3). Osim toga, fentanil prolazi kroz placentu i upotreba leka Durogesic tokom porođaja može da izazove respiratornu depresiju novorođenčeta.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Durogesic ima uticaj na mentalne i fizičke sposobnosti. Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama su zabranjeni tokom terapije lekom Durogesic.

### **4.8. Neželjena dejstva**

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

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

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

<b>Tabela 5: Neželjene reakcije na lek kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata</b>					
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Kategorija učestalosti</b>				
	<b>Veoma često</b>	<b>Često</b>	<b>Povremeno</b>	<b>Retko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>		hipersenzitivnost			anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		anoreksija			
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		nesanica, depresija, anksioznost, stanje konfuzije, halucinacije	agitacija, dezorijencij, euforično raspoloženje		

<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	somnolencija, vrtoglavica, glavobolja	tremor, parestezija	hipoestezija, konvulzije (uključujući klonične konvulzije i grand mal konvulzije), amnezija, smanjen nivo svesti, gubitak svesti		
<b>Poremećaji oka</b>			zamagljen vid	mioza	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		vertigo			
<b>Kardiološki poremećaji</b>		palpitacije, tahikardija	bradikardija, cijanoza		
<b>Vaskularni poremećaji</b>		hipertenzija	hipotenzija		
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		dispnea	respiratorna depresija, respiratorni distress	apnea, hipoventilacija	bradipnea
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	mučnina, povraćanje, konstipacija	dijareja, suva usta, abdominalni bol, bol u gornjem delu abdomena, dispepsija	ileus	subileus	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		hiperhidroza, pruritus, osip, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, oboljenja kože, dermatitis, kontaktni dermatitis		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		spazmi mišića	trzaji mišića		
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>		retencija urina			
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>			erektilna disfunkcija, seksualna disfunkcija		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		zamor, periferni edem, astenija, slabost, osećaj hladnoće	reakcija na mestu primene, oboljenje slično gripu, osećaj	dermatitis na mestu primene leka, ekcem na mestu primene	

			promene telesne temperature, hipersenzitivnost na mestu primene, sindrom obustave leka, pireksija*	leka	
--	--	--	--	------	--

\*dodeljena učestalost (povremeno) se zasniva na analizi incidence koja je uključivala samo odrasle i pedijarijske ispitanike sa nekancerskim bolom iz kliničkih studija.

### Pedijatrijska populacija

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

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

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

Tolerancija, fizička i psihička zavisnost se mogu razviti usled ponavljane primene leka Durogesic (videti odeljak 4.4 ).

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

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

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

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi i znaci

Simptomi predoziranja fentanilom predstavljaju zapravo ekstenziju njegovih farmakoloških dejstava. Najozbiljniji simptom predoziranja fentanilom je respiratorna depresija.

### Terapija

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

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

Ukoliko dođe do teške i uporne hipotenzije, treba imati u vidu i hipovolemiju, i stanje treba lečiti odgovarajućim parenteralnim unosom tečnosti.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Analgetic; derivati fenilpiperidina

**ATC kod:** N02AB03

### Mehanizam dejstva

Fentanil je opioidni analgetik, koji uglavnom ulazi u interakcije sa  $\mu$ -opioidnim receptorima. Njegova primarna terapijska dejstva su analgezija i sedacija.

### Pedijatrijska populacija

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

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Lek Durogesic obezbeđuje kontinuirano sistemsko oslobađanje fentanila tokom 72 sata od primene. Nakon primene leka Durogesic, koža ispod sistema resorbuje fentanil i depo fentanila se koncentriše u



gornjim slojevima kože. Fentanil onda postaje dostupan u sistemskej cirkulaciji. Polimerni matriks i difuzija fentanila kroz slojeve kože osiguravaju da stepen otpuštanja bude relativno konstantan. Postoji koncentracijski gradijent između sistema i nižih koncentracija u koži što dovodi do oslobađanja leka. Prosečna bioraspoloživost fentanila nakon primene transdermalnog flastera je 92%.

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

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

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

#### Distribucija

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

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

#### Biotransformacija

Fentanil je aktivna supstanca sa visokim klirensom koja se brzo i obimno metaboliše primarno preko CYP3A4 enzima u jetri. Glavni metabolit, norfentanil, i drugi metaboliti su neaktivni. Koža ne metaboliše fentanil primenjen transdermalno. Ovo je utvrđeno pri ispitivanju na ljudskim keratinocima u kliničkim studijama, u kojima je 92% oslobođene doze iznosio nepromenjeni fentanil koji se pojavio u sistemskej cirkulaciji.

#### Eliminacija

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

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

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

#### Linearnost / nelinearnost

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

### Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

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

### Posebne populacije

#### *Stariji*

Podaci iz studija sa intravenski primenjenim fentanilom ukazuju da stariji pacijenti mogu imati smanjen klirens, produženo poluvreme eliminacije i mogu biti osetljiviji na lek nego mlađi pacijenti. U studijama sa lekom Durogesic, farmakokinetika fentanila kod zdravih starijih ispitanika se nije značajno razlikovala od farmakokinetike kod zdravih mlađih ispitanika, iako su maksimalne koncentracije u serumu težile ka nižim vrednostima i vrednosti srednjeg poluvremena eliminacije produžene na približno 34 h. Kod starijih pacijenata potrebno je pažljivo pratiti znake toksičnosti fentanila i smanjiti dozu ukoliko je neophodno (videti odeljak 4.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Očekuje se ograničen uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku fentanila jer urinarna ekskrecija nepromenjenog fentanila iznosi manje od 10% i nisu poznati aktivni metaboliti koji se eliminišu putem bubrega. Međutim, s obzirom na to da nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku fentanila, savetuje se oprez (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster*  
polietilentereftalat /etilenvinilacetat (poledina flastera)  
poliakrilatni adheziv (sloj sa lekom)  
silikonski poliester (zaštitni sloj)  
mastilo, crveno

*Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster*  
polietilentereftalat /etilenvinilacetat (poledina flastera)  
poliakrilatni adheziv (sloj sa lekom)  
silikonski poliester (zaštitni sloj)  
mastilo, zeleno

*Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster*  
polietilentereftalat /etilenvinilacetat (poledina flastera)  
poliakrilatni adheziv (sloj sa lekom)  
silikonski poliester (zaštitni sloj)  
mastilo, plavo

*Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster*  
polietilentereftalat /etilenvinilacetat (poledina flastera)  
poliakrilatni adheziv (sloj sa lekom)  
silikonski poliester (zaštitni sloj)  
mastilo, sivo

### **6.2. Inkompatibilnost**

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

### 6.3. Rok upotrebe

2 godine

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.  
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Svaki transdermalni flaster je upakovan u zapečaćenu kesicu sastavljenu od polietilentereftalata (PET), polietilena niske gustine (LDPE), aluminijumske folije, adheziva i akrilonitril filma.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 kesica i Uputstvo za lek.

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

Instrukcije za odlaganje:

Upotrebjene flastere treba saviti tako da se adhezivna (lepljiva) strana flastera zalepi sama za sebe i nakon toga se mogu bezbedno baciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Lek sadrži aktivnu supstancu koja pripada grupi opojnih droga.

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

## 7. NOSILAC DOZVOLE

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

## 8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

<i>Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	515-01-04405-18-001
<i>Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	515-01-04406-18-001
<i>Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	515-01-01875-16-001
<i>Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	515-01-04407-18-001

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

### Datum prve dozvole:

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

### Datum obnove dozvole:

<i>Durogesic, 25 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	12.08.2019.
<i>Durogesic, 50 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	12.08.2019.
<i>Durogesic, 75 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	06.12.2016.
<i>Durogesic, 100 mikrograma/h, transdermalni flaster</i>	12.08.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2019.