

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DUROGESIC 12 mikrogramov/h transdermalni obliž
DUROGESIC 25 mikrogramov/h transdermalni obliž
DUROGESIC 50 mikrogramov/h transdermalni obliž
DUROGESIC 75 mikrogramov/h transdermalni obliž
DUROGESIC 100 mikrogramov/h transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

	DUROGESIC odmerek (µg/uro)	velikost obliža (cm ²)	količina fentanila na obliž (mg)
DUROGESIC 12 mikrogramov/h	12 ¹	5,25	2,1
DUROGESIC 25 mikrogramov/h	25	10,5	4,2
DUROGESIC 50 mikrogramov/h	50	21,0	8,4
DUROGESIC 75 mikrogramov/h	75	31,5	12,6
DUROGESIC 100 mikrogramov/h	100	42,0	16,8

¹ Najmanjši odmerek je označen z 12 mikrogramov/h (čeprav je dejansko odmerjanje 12,5 mikrogramov/h), da se razlikuje od odmerjanja 125 mikrogramov/h, ki se ga lahko predpiše z uporabo več obližev.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

DUROGESIC je prosojen, pravokoten transdermalni obliž z zaobljenimi robovi.
Vsak obliž je označen z barvnim tiskom kot sledi:

DUROGESIC 12 mikrogramov/h

Vsak obliž je velik 5,25 cm² in označen z robom in napisom "DUROGESIC 12 mikrogramov fentanila/h" v oranžni barvi.

DUROGESIC 25 mikrogramov/h

Vsak obliž je velik 10,5 cm² in označen z robom in napisom "DUROGESIC 25 mikrogramov fentanila/h" v rdeči barvi.

DUROGESIC 50 mikrogramov/h

Vsak obliž je velik 21,0 cm² in označen z robom in napisom "DUROGESIC 50 mikrogramov fentanila/h" v zeleni barvi.

DUROGESIC 75 mikrogramov/h

Vsak obliž je velik 31,5 cm² in označen z robom in napisom "DUROGESIC 75 mikrogramov fentanila/h" v modri barvi.

DUROGESIC 100 mikrogramov/h

Vsak obliž je velik 42,0 cm² in označen z robom in napisom "DUROGESIC 100 mikrogramov fentanila/h" v sivi barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravilo DUROGESIC je indicirano za obvladovanje hude kronične bolečine, ki zahteva kontinuirano dolgotrajno zdravljenje z opioidi.

Otroci

Dolgoročno zdravljenje hude kronične bolečine pri otrocih, starih 2 leti ali več, ki že prejemajo zdravljenje z opioidi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila DUROGESIC je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej, glede na njegovo stanje, in po namestitvi obliža v rednih intervalih ocenjevati njegovo ustreznost. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Obliži so zasnovani tako, da v sistemski krvni obtok sproščajo približno 12, 25, 50, 75 in 100 mikrogramov fentanila/h, kar pomeni približno 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 in 2,4 mg/dan.

Izbira začetnega odmerka

Primeren začetni odmerek zdravila DUROGESIC mora biti določen na podlagi trenutne uporabe opioidov pri bolniku. Priporočljivo je, da zdravilo DUROGESIC uporabljajo bolniki, ki so že razvili toleranco na opioide. Upoštevati je treba tudi trenutno splošno in zdravstveno stanje bolnika, vključno z velikostjo, starostjo, obsegom prizadetosti in stopnjo tolerance na opioide.

Odrasli

Bolniki, pri katerih se je že razvila toleranca na opioide

Pri zamenjavi peroralnega ali parenteralnega zdravljenja z opioidi z zdravilom DUROGESIC glejte spodnji odstavek Pretvorba v odgovarjajoči analgetični odmerek. Odmerek lahko nato povečamo ali zmanjšamo, če je potrebno, v odmerkih po 12 ali 25 mikrogramov/h, dokler ne dosežemo najmanjšega primernega odmerka zdravila DUROGESIC, odvisno od bolnikovega odziva in dodatnih potreb po analgetiku.

Bolniki, ki še niso prejemali opioidov

Na splošno transdermalna uporaba pri bolnikih, ki še niso prejemali opioidov, ni priporočljiva. Razmisliti je treba o drugih načinih uporabe (peroralna, parenteralna). Da bi preprečili preveliko odmerjanje, je pri bolnikih, ki še niso prejemali opioidov, priporočljivo titrirati odmerek z majhnimi odmerki opioidov s takojšnjim sproščanjem (npr. morfin, hidromorfon, oksikodon, tramadol in kodein), dokler ne dosežemo ekvivalnetičnega odmerka za zdravilo DUROGESIC s stopnjo sproščanja 12 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h. Nato lahko bolniki preidejo na zdravilo DUROGESIC.

Kadar ocenimo, da pri bolnikih, ki še niso prejemali opioidov, uvedba peroralnih opioidov ni možna in je za zdravljenje primerno le zdravilo DUROGESIC, ga je treba uvesti z najmanjšim odmerkom (to je 12 mikrogramov/h). V tem primeru je treba bolnika skrbno spremljati. Kljub uvedbi najmanjšega odmerka zdravila DUROGESIC pri teh bolnikih še vedno obstaja možnost pojava resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Pretvorba v odgovarjajoči analgetični odmerek

Pri bolnikih, ki že prejemajo opioidne analgetike, mora začetni odmerek zdravila DUROGESIC temeljiti na dnevnem odmerku opioida, ki ga je bolnik prejemal pred tem. Pri izračunu primernega odmerka zdravila DUROGESIC upoštevajte naslednje korake:

1. Izračunajte količino analgetika (opioid, ki ga bolnik trenutno jemlje), ki je bila potrebna v zadnjih 24-ih urah (mg/dan).
2. Dobljeno vrednost pretvorite v odgovarjajočo 24-urno vrednost za peroralno uporabo morfina. Pri pretvorbi si pomagajte s preglednico 1 (ustrezen multiplikator glede na pot uporabe).
3. Za pretvorbo 24-urnega ekvivalnetičnega odmerka morfina v ustrezen odmerek zdravila DUROGESIC uporabite preglednico 2 ali 3 kot sledi:

- a. Preglednica 2 je namenjena odraslim bolnikom, pri katerih je potrebno menjavanje opioidov ali za klinično manj stabilne bolnike (razmerje za pretvorbo peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 150:1).
- b. Preglednica 3 je namenjena odraslim bolnikom, ki prejemajo stabilen odmerek opioida in ga dobro prenašajo (razmerje za pretvorbo peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 100:1).

Preglednica 1: Pretvorbena preglednica – multiplikatorji pretvorbe dnevnega odmerka predhodnega opioida v 24-urni ekvivalenčni odmerek morfina (predhodni opioid (mg/dan) x multiplikator = ekvivalenčni 24-urni odmerek peroralnega morfina)

Predhodni opioid	Pot uporabe	multiplikator
morfin	peroralna	1 ^a
	parenteralna	3
buprenorfin	sublingvalna	75
	parenteralna	100
kodein	peroralna	0,15
	parenteralna	0,23 ^b
diamorfin	peroralna	0,5
	parenteralna	6 ^b
fentanil	peroralna	-
	parenteralna	300
hidromorfon	peroralna	4
	parenteralna	20 ^b
ketobemidon	peroralna	1
	parenteralna	3
levorfanol	peroralna	7,5
	parenteralna	15 ^b
metadon	peroralna	1,5
	parenteralna	3 ^b
oksikodon	peroralna	1,5
	parenteralna	3
oksimorfon	rektalna	3
	parenteralna	30 ^b
petidin	peroralna	-
	parenteralna	0,4 ^b
tapentadol	peroralna	0,4
	parenteralna	-
tramadol	peroralna	0,25
	parenteralna	0,3

^a Učinkovitost peroralnega/i.m. morfina temelji na osnovi kliničnih izkušenj pri bolnikih s kronično bolečino.

^b Na osnovi študij z enkratnim odmerkom, pri katerih so primerjali i.m. odmerek vsakega od naštetih zdravil z morfinom, da bi ocenili relativno učinkovitost. Peroralni odmerki so tisti, ki so priporočeni pri zamenjavi parenteralnega s peroralnim načinom zdravljenja.

Referenci: povzeto po 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 in 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.

Preglednica 2: Priporočeni začetni odmerek zdravila DUROGESIC, glede na dnevni peroralni odmerek morfina (za bolnike, pri katerih je potrebno menjavanje opioidov ali za klinično manj stabilne bolnike: pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 150:1)¹

Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)	Odmerek zdravila DUROGESIC (mikrogrami/h)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ V kliničnih študijah so uporabili zgoraj navedene dnevne peroralne odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek zdravila DUROGESIC.

Preglednica 3: Priporočeni začetni odmerek zdravila DUROGESIC, glede na dnevni peroralni odmerek morfina (za bolnike, ki prejemajo stalen odmerek opioida in ga dobro prenašajo: pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 100:1)

Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)	Odmerek zdravila DUROGESIC (mikrogrami/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Maksimalnega analgetičnega učinka zdravila DUROGESIC ne moremo ovrednotiti, dokler bolnik ne nosi obliža 24 ur. Razlog je v postopnem večanju koncentracije fentanila v prvih 24-ih urah po prvi aplikaciji obliža.

Predhodno analgetično terapijo zato ukinjamo postopno, v času od prve uporabe obliža do doseženega analgetičnega učinka z zdravilom DUROGESIC.

Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Transdermalni obliž DUROGESIC je treba zamenjati vsakih 72 ur.

Odmerek je treba prilagajati individualno in upoštevati povprečni dnevni odmerek dodatnega analgetičnega zdravljenja, dokler ne dosežemo ravnovesja med analgetično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila. Navadno je treba odmerek prilagajati v korakih po 12 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h, vseeno pa moramo upoštevati dodatne potrebe po analgetikih (peroralni morfin 45/90 mg/dan ≈ zdravilo DUROGESIC 12/25 mikrogramov/h) in jakost bolečine pri bolniku. Po povečanju odmerka lahko traja do 6 dni, da bolnik na novem odmerku doseže ravnovesje. Zato mora bolnik pred morebitnim naslednjim povečanjem odmerka obliž uporabljati dve 72-urni obdobji.

Pri odmerkih, večjih od 100 mikrogramov/h, lahko uporabljamo več obližev DUROGESIC hkrati. Lahko se zgodi, da bodo bolniki za lajšanje prebijajoče bolečine potrebovali dodatni kratkodelujoči analgetik. Če odmerek zdravila DUROGESIC preseže 300 mikrogramov/h, bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatne ali druge metode analgezije.

Če bolečina pri bolniku ni obvladana v zadostni meri, je treba pomisliti na možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Če analgezija med prvo namestitvijo ni zadostna, lahko transdermalni obliž DUROGESIC zamenjate po 48 urah z obližem enake jakosti ali pa odmerek povečate po 72 urah.

Če je treba obliž zamenjati (npr. če se odlepi) v manj kot 72 urah, je treba obliž enake jakosti namestiti na drugo mesto na koži. To lahko privede do zvečanja serumskih koncentracij (glejte poglavje 5.2), zato je treba bolnika skrbno spremljati.

Trajanje in cilji zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom DUROGESIC se je treba skupaj z bolnikom v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine dogovoriti o strategiji zdravljenja, ki vključuje trajanje in cilje zdravljenja, ter o načrtu za zaključek zdravljenja. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnjem zdravljenju, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Če ni ustreznega nadzora nad bolečino, je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z zdravilom DUROGESIC

Če je potrebno zdravljenje z zdravilom DUROGESIC prekiniti, mora biti nadomeščanje z drugimi opioidi postopno; začnemo z majhnimi odmerki, ki jih postopno povečujemo. Serumske koncentracije fentanila po odstranitvi zdravila DUROGESIC padajo postopno. Za zmanjšanje serumske koncentracije fentanila za 50% je potrebno 20 ur ali več. Splošno velja, da mora biti za preprečitev pojava odtegnitvenih simptomov ukinitve opioidne analgezije postopna (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Poročali so, da je nenadna prekinitev uporabe opioidnih analgetikov pri bolnikih, ki so fizično odvisni od opioidov, povzročila resne odtegnitvene simptome in nenadzorovano bolečino. Postopno zmanjševanje odmerka mora temeljiti na velikosti posameznega odmerka, trajanju zdravljenja in bolnikovem odzivu glede bolečine in odtegnitvenih simptomov. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju je lahko potrebno bolj postopno zmanjševanje odmerka, pri bolnikih, ki zdravila še ne prejemajo dolgo, pa je mogoče razmisliti o hitrejšem zmanjševanju odmerka.

Opioidni odtegnitveni simptomi so pri nekaterih bolnikih možni po zamenjavi zdravila ali prilagoditvi odmerka.

Preglednice 1, 2 in 3 se sme uporabljati le za prehod z drugih opioidov na zdravilo DUROGESIC, ne pa z zdravila DUROGESIC na druga zdravila, da ne bi precenili odmerka novega analgetika in tako povzročili prevelikega odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starejše bolnike je treba skrbno spremljati in odmerek glede na status bolnika prilagoditi vsakemu bolniku posebej (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

O zdravljenju starejših bolnikov, ki opioidov še niso uporabljali, se sme razmisliti le, kadar prednosti zdravljenja odtehtajo tveganja. V takih primerih se za uvedbo zdravljenja uporablja le jakost zdravila DUROGESIC 12 mikrogramov/h.

Okvara ledvic in jeter

Bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba skrbno spremljati, odmerek pa glede na status prilagoditi vsakemu bolniku posebej (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

O zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic ali jeter, ki opioidov še niso uporabljali, se sme razmisliti le, kadar prednosti zdravljenja odtehtajo tveganja. V takih primerih se za uvedbo zdravljenja uporablja le jakost zdravila DUROGESIC 12 mikrogramov/h.

Pediatrična populacija

Otroci, stari 16 let in starejši

Upoštevajte odmerjanje za odrasle.

Otroci, stari od 2 do 16 let

Zdravilo DUROGESIC se sme uporabiti samo pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let), ki dobro prenašajo opioide in že prejemajo odmerke opioida, ki ustreza vsaj 30 mg peroralnega morfina/dan. Pri zamenjavi peroralnega ali parenteralnega zdravljenja z opiodi z zdravilom DUROGESIC glejte Pretvorbno preglednico (Preglednica 1) in Priporočeni odmerki zdravila DUROGESIC glede na dnevni peroralni odmerek morfina (Preglednica 4).

Preglednica 4: Priporočeni odmerki zdravila DUROGESIC pri pediatričnih bolnikih¹, glede na dnevni peroralni odmerek morfina²

Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)	Odmerek zdravila DUROGESIC (mikrogrami/h)
30-44	12
45-134	25

¹ Pretvorba v odgovarjajoči odmerek transdermalnih obližev DUROGESIC pri odmerkih, večjih od 25 mikrogramov/h, je za pediatrične in odrasle bolnike enaka (glejte Preglednico 2).

² V kliničnih študijah so uporabili zgoraj navedene dnevne peroralne odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek transdermalnih obližev DUROGESIC.

V dveh pediatričnih študijah je bil ustrezen odmerek transdermalnih obližev s fentanilom preračunan previdno: 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan ali enakovreden odmerek opioida so zamenjali z enim transdermalnim obližem DUROGESIC 12 mikrogramov/h. Upoštevati je treba, da ta shema preračunavanja za otroke velja le v primeru prehoda s peroralnega morfina (ali njegovega ekvivalenta) na transdermalne obliže DUROGESIC. Sheme za preračunavanje se ne sme uporabiti za prehod s transdermalnih obližev DUROGESIC na druge opioide, ker lahko pride do prevelikega odmerjanja.

Analgetični učinek prvega odmerka transdermalnega obliža DUROGESIC v prvih 24 urah ne bo optimalen, zato mora bolnik prvih 12 ur po prehodu na transdermalni obliž DUROGESIC še vedno dobivati predhodne analgetike v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah je treba te analgetike dajati glede na klinične potrebe.

Spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov, ki lahko vključujejo hipoventilacijo, je priporočljivo vsaj 48 ur po začetku zdravljenja z zdravilom DUROGESIC ali po zvečanju odmerka (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravilo DUROGESIC se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ker varnost in učinkovitost še nista bili dokazani.

Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje pri otrocih

Transdermalni obliž DUROGESIC je treba zamenjati vsakih 72 ur. Odmerek je treba prilagajati individualno, dokler ne dosežemo ravnovesja med analgetično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila. Odmerka se ne sme povečevati v intervalih, krajših od 72 ur. Če analgetični učinek zdravila DUROGESIC ni zadosten, je treba bolniku dodatno dati morfin ali drug kratkodelujoči opioid. Odvisno od dodatnih potreb po analgeziji in izraženosti bolečine pri otroku se je mogoče odločiti za povečanje odmerka. Odmerek je treba prilagajati v korakih po 12 mikrogramov/h.

Način uporabe

Zdravilo DUROGESIC je za transdermalno uporabo.

Transdermalni obliž DUROGESIC je treba prilepiti na nerazdraženo in neobsevano kožo, na ravno površino zgornjega dela trupa ali nadlakti.

Pri majhnih otrocih se priporoča aplikacija na zgornji del hrbta, da kar se da zmanjšamo možnost, da si otrok sam odstrani obliž.

Pred aplikacijo obliža je treba dlake na mestu aplikacije (po možnosti je treba izbrati del kože, kjer ni dlak) porezati (ne obriti). Če je treba kožo pred uporabo zdravila DUROGESIC očistiti, to naredimo s čisto vodo. Mila, olj, losjonov ali drugih sredstev, ki bi lahko razdražila kožo in spremenila njene lastnosti, se ne sme uporabiti. Pred uporabo obliža mora biti koža popolnoma suha. Obliž je treba pred uporabo pregledati. Razdeljenega, prerezanega ali kakorkoli poškodovanega obliža ne smemo uporabiti.

Zdravilo DUROGESIC je treba nalepiti na kožo takoj, ko ga vzamemo iz zavarjene vrečice. Za odpiranje vrečice poiščemo zarezo na robu vrečice (označena je s puščico). Vrečico prepognemo po zarezi in nato previdno pretrgamo. Vrečico odpremo kot knjigo po obeh straneh zavarjenega roba. Zaščitna plast na obližu je prerezana. Obliž po sredini upognemo in odstranimo vsako polovico zaščitne plasti posebej. Izogibamo se dotikanju lepljive plasti. Obliž prilepimo na kožo tako, da ga z dlanjo rahlo pritiskamo na kožo približno 30 sekund. Preverimo, da so tudi robovi obliža dobro prilepljeni. Po namestitvi obliža si roke operemo z vodo.

Zdravilo DUROGESIC se lahko neprekinjeno nosi 72 ur. Po odstranitvi starega transdermalnega obliža novega prilepimo na drugo mesto. Šele po nekaj dneh lahko obliž zopet prilepimo na isto mesto.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna ali pooperativna bolečina, ker med kratkotrajno uporabo prilagajanje odmerka ni mogoče, kar lahko vodi do resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije.

Huda depresija dihanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike, pri katerih so se pojavili resni neželeni učinki, moramo opazovati najmanj 24 ur po odstranitvi zdravila DUROGESIC ali več, odvisno od kliničnih simptomov, ker serumske koncentracije fentanila upadajo postopoma in se v 20 do 27 urah zmanjšajo za približno 50%.

Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da zdravilo DUROGESIC vsebuje zdravilno učinkovino v količini, ki je lahko smrtna, predvsem to velja za otroke. Zato je treba vse obliže (neuporabljene in uporabljene) shranjevati nedosegljivo otrokom.

Zaradi tveganj, vključno s smrtnim izidom, ki so povezana z nenamernim zaužitjem, napačno uporabo ali zlorabo zdravila, je treba bolnikom in njihovim negovalcem naročiti, naj zdravilo DUROGESIC hranijo na varnem in zaščitenem mestu, do katerega drugi nimajo dostopa.

Bolniki, ki še niso jemali opioidov ali jih ne prenašajo

Uporaba zdravila DUROGESIC pri bolnikih, ki še niso jemali opioidov, je povezana z zelo redkimi primeri resne depresije dihanja in/ali smrti, kadar se je uporabljal kot začetno opioidno zdravljenje, posebej pri bolnikih z bolečino, ki ni rakavega izvora. Verjetnost za pojav resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije obstaja celo pri uvajanju zdravila DUROGESIC v najmanjšem odmerku bolnikom, ki še niso jemali opioidov, še posebej starejšim bolnikom in bolnikom z okvaro jeter ali ledvic. Nagnjenost k razvoju tolerance je med posamezniki zelo različna. Zdravilo DUROGESIC je priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki so že razvili toleranco na opioide (glejte poglavje 4.2).

Depresija dihanja

Pri nekaterih bolnikih se med uporabo zdravila DUROGESIC lahko pojavi resna depresija dihanja, zato je treba bolnike skrbno spremljati. Depresija dihanja lahko traja še po odstranitvi transdermalnega obliža DUROGESIC. Pojavnost depresije dihanja se povečuje s povečevanjem odmerka zdravila DUROGESIC (glejte poglavje 4.9).

Opioidi lahko povzročajo s spanjem povezane motnje dihanja, med drugim centralno apnejo v spanju in s spanjem povezano hipoksijo. Uporaba opioidov povečuje tveganje za centralno apnejo v spanju v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo znake centralne apneje v spanju, je treba razmisliti o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Tveganje pri sočasni uporabi zaviralcev centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno s sedativi, kot so benzodiazepini in podobna zdravila, alkohola in narkotikov z zaviralnim delovanjem na CŽS

Sočasna uporaba zdravila DUROGESIC in sedativov, kot so benzodiazepini in podobna zdravila, alkohola in narkotikov z zaviralnim delovanjem na CŽS, lahko povzroča sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi navedenih tveganj je treba sočasno predpisovanje sedativov omejiti na bolnike, pri katerih druge možnosti zdravljenja niso mogoče. Če se zdravnik odloči, da bolniku sočasno predpiše zdravilo DUROGESIC in sedative, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek zdravila za čimkrajši čas.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnikom in njihovim negovalcem naročiti, naj bodo pozorni na navedene simptome (glejte poglavje 4.5).

Kronična bolezen pljuč

Neželeni učinki zdravila DUROGESIC pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali drugimi boleznimi pljuč so lahko resnejši. Pri teh bolnikih lahko opioidi zmanjšajo dražljaj za dihanje in povečajo upor v dihalnih poteh.

Dolgotrajni učinki zdravljenja in toleranca

Po večkratni uporabi opioidov se pri vseh bolnikih lahko pojavi toleranca na analgetične učinke, hiperalgezija ter telesna in duševna odvisnost, pri nekaterih neželenih učinkih, kot je zaprtje zaradi uporabe opioidov, pa se lahko pojavi nepopolna intoleranca. Zlasti pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni povezana z rakavimi obolenji, so poročali, da pri dolgotrajnem zdravljenju z opioidi ne pride do pomembnejšega poslabšanja v intenzivnosti bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnem zdravljenju (glejte poglavje 4.2). Ko se sprejme odločitev, da nadaljnje zdravljenje nima več koristi, je treba, zaradi možnosti odtegnitvenih simptomov, odmerke zmanjševati postopno.

Pri bolniku, ki je fizično odvisen od opioidov, zdravljenja z zdravilom DUROGESIC ne smete nenadoma prekiniti. Po nenadni prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka se lahko pojavi odtegnitveni sindrom.

Poročali so, da hitro zmanjševanje odmerka zdravila DUROGESIC pri bolnikih, ki so fizično odvisni od opioidov, lahko povzroči resne odtegnitvene simptome in nenadzorovano bolečino (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Ko bolnik zdravljenja ne potrebuje več, je za zmanjševanje obsega odtegnitvenih simptomov priporočeno postopno zmanjševanje odmerka. Pri uporabi velikega odmerka lahko traja postopno zmanjševanje nekaj tednov do nekaj mesecev.

Za sindrom odtegnitve opioidov je značilna prisotnost nekaterih oziroma vseh naslednjih pojavov: nemir, solzenje, izcedek iz nosu, zehanje, potenje, mrazenje, mialgija, midriaza in palpitacije. Lahko se razvijejo tudi drugi simptomi, med drugim razdražljivost, agitacija, anksioznost, hiperkinezija, tremor, šibkost, nespečnost, anoreksija, trebušni krči, navzea, bruhanje, diareja, zvišan krvni tlak, pospešeno dihanje ali pospešen srčni utrip.

Motnje zaradi uživanja opioidov (zloraba in odvisnost)

Ponavljajoča se uporaba zdravila DUROGESIC lahko vodi do motenj zaradi uživanja opioidov (OUD - Opioid use disorder). Z večjim odmerkom in daljšim trajanjem zdravljenja z opioidi se lahko poveča tveganje za nastanek motnje zaradi uživanja opioidov. Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila DUROGESIC lahko vodi v prekomerno odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj motenj zaradi uživanja opioidov je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko (pri starših ali sorojencih) anamnezo motenj zaradi uživanja psihoaktivnih snovi (vključno z motnjami zaradi uživanja alkohola), pri aktivnih kadilcih (uporabnikih tobačnih izdelkov) in pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. hude depresije, anksiozne motnje in osebnostne motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom DUROGESIC in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki motnje zaradi uživanja opioidov. Če se pojavijo ti znaki, je treba bolnikom svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom.

Vse bolnike, ki prejemajo opioidna zdravila, še zlasti pa bolnike s povečanim tveganjem, je treba spremljati glede znakov motenj zaradi uživanja opioidov, na primer vedenje, povezano z iskanjem zdravila (npr. predčasna zahteva po novih receptih). To vključuje tudi pregled sočasne uporabe opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi motenj zaradi uživanja opioidov je treba razmisliti o posvetu s specialistom za zdravljenje zasvojenosti. Če pride do prekinitve zdravljenja z opioidi, glejte poglavje 4.4.

Bolezni osrednjega živčevja, vključno z zvišanim intrakranialnim tlakom

Zdravilo DUROGESIC je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so lahko posebej dovzetni za intrakranialne učinke zadrževanja CO₂, npr. pri bolnikih z zvišanim intrakranialnim tlakom, motnjami zavesti ali komo. Zdravilo DUROGESIC je treba previdno uporabljati tudi pri bolnikih z možganskimi tumorji.

Srčne bolezni

Fentanil lahko povzroči bradikardijo, zato ga je treba pri bolnikih z bradiaritmijami uporabljati previdno.

Hipotenzija

Opioidi lahko povzročijo hipotenzijo, še posebno pri bolnikih z akutno hipovolemijo. Pomembno je, da se pred začetkom zdravljenja s fentanilom v obliki transdermalnih obližev simptomatska hipotenzija in/ali hipovolemija popravi.

Okvara jeter

Fentanil se v jetih presnovi v neaktivne presnovke, zato lahko okvara jeter upočasni njegovo odstranjevanje. Če bolniki z okvaro jeter prejemajo zdravilo DUROGESIC, jih je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnih učinkov fentanila in jim odmerek zdravila DUROGESIC po potrebi zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Čeprav naj okvara ledvic ne bi vplivala na izločanje fentanila v klinično pomembnem obsegu, je priporočljiva previdnost, ker farmakokinetike fentanila v tej populaciji bolnikov niso ocenjevali (glejte poglavje 5.2). O zdravljenju je mogoče razmisliti samo kadar korist zdravljenja odtehta tveganja. Če bolniki z okvaro ledvic prejemajo zdravilo DUROGESIC, jih je treba skrbno opazovati glede znakov toksičnih učinkov fentanila in po potrebi zmanjšati odmerek. Dodatne omejitve je treba upoštevati pri bolnikih z okvaro ledvic, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2).

Zvišana telesna temperatura/zunanja toplota

Koncentracija fentanila se lahko poveča, če se zviša temperatura kože (glejte poglavje 5.2). Bolnike z zvišano telesno temperaturo je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov opioidov in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila DUROGESIC. Obstaja možnost povečanega sproščanja fentanila iz sistema zaradi zvišane temperature, kar lahko vodi v preveliko odmerjanje in smrt.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj mesta aplikacije zdravila DUROGESIC ne izpostavljajo direktnim zunanjim virom toplote (grelne blazine, električne odeje, ogrevane vodne postelje, toplotne luči ali luči za umetno porjavitev, sončenje, termoforji, dolgotrajne vroče kopeli, savna, vroče masažne kopeli).

Serotoninski sindrom

Pri predpisovanju zdravila DUROGESIC sočasno z zdravili, ki vplivajo na serotoninergični neurotransmitterski sistem, je potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI- Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors), zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI- Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) in zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminooksidaze (MAO)), se lahko pojavi potencialno življenjsko nevaren serotoninski sindrom. To se lahko pojavi tudi pri jemanju priporočenega odmerka (glejte poglavje 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, hipertermijo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije, rigidnost) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko).

Če obstaja sum za serotoninski sindrom, je potrebno zdravljenje z zdravilom DUROGESIC prekiniti.

Interakcije z drugimi zdravili

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila DUROGESIC in zaviralcev citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko povzroči večje plazemske koncentracije fentanila, kar lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek fentanila in neželene učinke ter povzroči resno depresijo dihanja. Sočasna uporaba zdravila DUROGESIC in zaviralcev CYP3A4 ni priporočljiva, razen kadar koristi odtehtajo zvečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Na splošno smejo bolniki namestiti prvi transdermalni obliž DUROGESIC šele 2 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralci CYP3A4. Vendar pa zaviranje traja različno dolgo in je pri nekaterih zaviralcih CYP3A4 z dolgim razpolovnim časom izločanja, kot je amiodaron, ali od časa odvisnih zaviralcih, kot so eritromicin, idelalazib, nikardipin in ritonavir, lahko to obdobje daljše. Zato je treba pred prvo namestitvijo transdermalnega obliža DUROGESIC prebrati informacije o zdravilu zaviralca CYP3A4 glede razpolovnega časa ter čas trajanja zaviranja. Bolnik, ki se zdravi z zdravilom DUROGESIC, mora po odstranitvi zadnjega obliža počakati vsaj 1 teden, preden lahko začne zdravljenje z zaviralcem CYP3A4. Če se sočasno jemlje zdravilo DUROGESIC z zaviralcem CYP3A4 ne moremo izogniti, je treba biti posebej pozoren na znake ali simptome povečanega ali podaljšanega terapevtskega učinka in pojava neželenih učinkov fentanila (predvsem na depresijo dihanja), odmerek zdravila DUROGESIC pa po potrebi zmanjšati ali pa zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.5).

Nenamerna izpostavljenost zaradi prenosa obliža na drugo osebo

Nenameren prenos obliža s fentanilom na kožo osebe, ki zdravila ne uporablja (predvsem na otroka) med souporabo postelje ali pri tesnem fizičnem stiku z osebo, ki nosi obliž, lahko pri osebi, ki obliža ne uporablja, vodi v prevelik odmerek opioida. Bolnikom svetujte, naj v primeru nenamernega prenosa obliž takoj odstranijo s kože osebe, ki zdravila ne uporablja (glejte poglavje 4.9).

Uporaba pri starejših bolnikih

Podatki iz študij, v katerih so fentanil uporabljali intravensko, kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in so bolj občutljivi na zdravilo kot mlajši bolniki. Če starejši bolniki prejemajo zdravilo DUROGESIC, jih je treba skrbno opazovati glede znakov zastrupitve s fentanilom in po potrebi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 5.2).

Prebavila

Opioidi povečajo tonus in zmanjšajo propulzivna krčenja gladkega mišičja v prebavilih. Posledično se gastrointestinalni čas prehoda podaljša, kar je lahko vzrok za zaprtje zaradi fentanila. Bolnikom je

treba svetovati, kako preprečiti zaprtje, premisliti pa je potrebno tudi o preventivni uporabi odvajal. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s kroničnim zaprtjem. Če je prisoten paralitični ileus ali sum nanj, je potrebno zdravljenje z zdravilom DUROGESIC prekiniti.

Bolniki z miastenijo gravis

Lahko se pojavijo (mio) klonične reakcije, ki niso posledica epilepsije. Pri zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba z mešanimi opioidnimi agonisti/antagonisti

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Zdravila DUROGESIC ne smete uporabljati pri otrocih, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2). Obstaja možnost pojava resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije, neodvisno od odmerka zdravila DUROGESIC.

Zdravila DUROGESIC niso preučevali pri otrocih, mlajših od 2 let. Zdravilo DUROGESIC lahko prejemajo samo otroci, stari 2 leti ali več, pri katerih se je že razvila toleranca na opioide (glejte poglavje 4.2).

Da bi pri otrocih preprečili, da bi po nesreči zaužili zdravilo, je potrebna posebna previdnost pri izbiri mesta namestitve transdermalnega obliža DUROGESIC (glejte poglavji 4.2 in 6.6) ter redno spremljanje prilepljenosti obliža.

Z opiodi povzročena hiperalgezija

Z opiodi povzročena hiperalgezija je paradoksen odziv na opioide, pri katerem pride do močnejšega zaznavanja bolečine kljub stabilni ali povečani izpostavljenosti opioidom. Stanje se razlikuje od tolerance na opioide, pri kateri so za doseganje enakega analgetičnega učinka ali zdravljenje ponavljajoče se bolečine sčasoma potrebni večji odmerki opioidov. Z opiodi povzročena hiperalgezija se lahko kaže kot povečana raven bolečine, bolj generalizirana bolečina (kar pomeni, da ni lokalno omejena) ali zaznavanje bolečine pri običajnih (to je sicer nebolečih) dražljajih (alodinija) brez znakov napredovanja bolezni. Pri sumu na z opiodi povzročeno hiperalgezijo je treba odmerek opioida zmanjšati ali ga postopno ukiniti, če je to mogoče.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane s farmakodinamiko

Zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem/zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z alkoholom in narkotiki z zaviralnim delovanjem na CŽS

Sočasna uporaba zdravila DUROGESIC z drugimi zdravili z zaviralnim učinkom na centralni živčni sistem (vključno z benzodiazepini in drugimi sedativi/hipnotiki, opiodi, splošnimi anestetiki, fenotiazini, trankvilizanti, sedativnimi antihistaminiki, alkoholom in narkotiki, ki zavirajo delovanje CŽS), relaksanti skeletnih mišic in gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt. Sočasno predpisovanje zaviralcev centralnega živčnega sistema skupaj z zdravilom DUROGESIC je treba omejiti na bolnike, pri katerih druge možnosti zdravljenja niso mogoče. Sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil in zdravila DUROGESIC zahteva pozorno spremljanje in opazovanje bolnika. Odmerki pri sočasni uporabi in trajanje zdravljenja morajo biti omejeni (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO)

Uporaba zdravila DUROGESIC pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce MAO, ni priporočljiva. Poročani so bili primeri hudih in nepredvidljivih interakcij z zaviralci MAO, vključno s povečanimi opioidnimi ali serotoninergičnimi učinki. Zdravila DUROGESIC se ne sme uporabljati še 14 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralci MAO.

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba fentanila in serotoninergičnih zdravil kot so SSRI, SNRI ali zaviralci MAO lahko poveča tveganje za pojav potencialno življenjsko nevarnega serotoninskega sindroma. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost. Bolnika je treba skrbno opazovati, zlasti v času uvajanja zdravljenja in prilagajanja odmerka (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z mešanimi opioidnimi agonisti/antagonisti

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva. Ta zdravila imajo visoko afiniteto vezave na opioidne receptorje s sorazmerno nizko intrinzično aktivnostjo ter zato delno zmanjšajo analgetični učinek fentanila in lahko povzročijo nastanek odtegnitvenih simptomov pri odvisnikih od opioidov (glejte poglavje 4.4).

Interakcije, povezane s farmakokinetiko

Zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanil je zdravilo z visokim očistkom, ki se hitro in obsežno presnavlja zlasti preko encima CYP3A4.

Sočasna uporaba zdravila DUROGESIC z zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko povzroči večje plazemske koncentracije fentanila. To lahko zveča ali podaljša terapevtski učinek fentanila in neželene učinke ter povzroči resno depresijo dihanja. Pričakovati je večji obseg interakcij z močnimi zaviralci CYP3A4 kot s šibkimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4. Po sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in transdermalnega fentanila so poročali o primerih resne depresije dihanja, vključno s smrtnim primerom po sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4. Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 in zdravila DUROGESIC ni priporočljiva, razen če je bolnik pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4). Primeri zdravil, ki lahko zvečajo koncentracijo fentanila, vključujejo: amiodaron, cimetidin, klaritromicin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil in vorikonazol (seznam ni popoln). Po sočasnem dajanju šibkih, zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 in kratkotrajne uporabe fentanila se je očistek fentanila na splošno zmanjšal za $\leq 25\%$, z ritonavirjem (močan zaviralec CYP3A4) pa se je očistek fentanila v povprečju zmanjšal za 67%. Obseg interakcij zaviralcev CYP3A4 z dolgotrajno transdermalno uporabo fentanila ni znan, je pa lahko večji kot pri kratkotrajni intravenski aplikaciji.

Induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4)

Sočasna uporaba transdermalnega fentanila in induktorjev CYP3A4 lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije fentanila in terapevtskega učinka. Pri sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 in zdravila DUROGESIC je priporočljiva previdnost. Morda bo treba prilagoditi odmerek zdravila DUROGESIC ali preiti na zdravljenje z drugim analgetikom. Ob predvideni ukinitvi sočasnega zdravljenja z induktorji CYP3A4 je potrebno zmanjšati odmerek fentanila in skrbno spremljati bolnika. Učinki induktorja postopoma upadajo in lahko povzročijo zvečanje plazemskih koncentracij fentanila, to pa lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek in neželene učinke ter povzroči hudo depresijo dihanja. Dokler ne dosežete stabilnega učinka zdravila, je potrebno nadaljnje skrbno spremljanje. Primeri zdravil, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije fentanila vključujejo karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in rimfapicin (ta seznam ni popoln).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila DUROGESIC med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale nekaj reprodukcijske toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, čeprav so ugotovili, da fentanil kot intravenski anestetik pri ljudeh med nosečnostjo prehaja skozi placento. Pri novorojenčkih žensk, ki so se med nosečnostjo dolgotrajno zdravile z zdravilom DUROGESIC, so poročali o odtegnitvenem sindromu. Zdravila DUROGESIC se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno.

Uporaba zdravila DUROGESIC med porodom ni priporočljiva, ker se fentanil ne sme uporabljati za lajšanje akutnih ali pooperativnih bolečin (glejte poglavje 4.3). Ker fentanil prehaja skozi placento, bi uporaba zdravila DUROGESIC med porodom lahko povzročila depresijo dihanja pri novorjenčku.

Dojenje

Fentanil se izloča v materino mleko in lahko povzroči sedacijo/depresijo dihanja pri dojenčku. Med zdravljenjem z zdravilom DUROGESIC in vsaj še 72 ur po odstranitvi obliža je dojenje potrebno prekiniti.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu fentanila na plodnost ni. Nekaj študij pri podganah je pokazalo zmanjšano plodnost in povečano umrljivost zarodkov pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo DUROGESIC lahko vpliva na mentalne in/ali psihofizične sposobnosti posameznika za opravljanje nalog, ki so lahko nevarne, kot sta vožnja in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila DUROGESIC so ocenili pri 1565 odraslih in 289 pediatričnih preiskovancih, ki so sodelovali v 11 kliničnih študijah (1 dvojno slepa, nadzorovana s placebom, 7 odprtih, nadzorovanih z učinkovino, 3 odprte, nenadzorovane) za zdravljenje kronične maligne ali nemaligne bolečine. Preiskovanci so prejeli najmanj en odmerek zdravila DUROGESIC in posredovali podatke o varnosti. Na osnovi združenih podatkov o varnosti iz teh kliničnih študij so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (tj. pojavnost $\geq 10\%$): navzea (35,7%), bruhanje (23,2%), zaprtje (23,1%), somnolenca (15,0%), omotica (13,1%) in glavobol (11,8%).

V preglednici 5 so, vključno z zgornjimi, navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila DUROGESIC.

V skladu z dogovorom so neželeni učinki opredeljeni po pogostnosti kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih kliničnih podatkov). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in padajoči resnosti znotraj vsake kategorije pogostnosti.

Preglednica 5: Neželeni učinki pri odraslih in pediatričnih bolnikih					
Organski sistem	Kategorija pogostnosti				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost			anafilaški šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
Bolezni endokrinega sistema					pomanjkanje androgenov
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			
Psihiatrične motnje		nespečnost, depresija, anksioznost, stanje zmedenosti, halucinacije	agitacija, dezorientiranost, evforično razpoloženje		delirij odvisnost od zdravila

Bolezni živčevja	somnolenca, omotica, glavobol	tremor, parestezija	hipestezija, konvulzije (vključno s kloničnimi in konvulzijami grand mal), amnezija, zmanjšana stopnja zavesti, izguba zavesti		
Očesne bolezni			zamegljen vid	mioza	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertigo			
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija	bradikardija, cianoza		
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	depresija dihanja, dihalna stiska	apneja, hipoventilacija	bradipneja
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, zaprtje	driska, suha usta, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija	ileus	subileus	
Bolezni kože in podkožja		povečano potenje, pruritus, izpuščaji, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, bolezni kože, dermatitis, kontaktni dermatitis		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	trzanje mišic		
Bolezni sečil		zastoj urina			
Motnje reprodukcije in dojk			motnje erekcije, motnje v spolnosti		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, periferni edem, astenija, splošno slabo počutje, občutek hladu	reakcija na mestu aplikacije, gripi podobni simptomi, občutek spremenjene telesne temperature, preobčutljivost na mestu namestitve, sindrom odtegnitve zdravila, pireksija*	dermatitis na mestu namestitve, ekcem na mestu namestitve	toleranca na zdravilo

* Dodeljena pogostnost (občasni) temelji na analizi pogostnosti, v katero so vključili samo odrasle in pediatrične preiskovance z bolečinami, ki niso bile povezane z rakavimi obolenji.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila DUROGESIC so ocenili pri 289 pediatričnih preiskovancih (< 18 let), ki so sodelovali v 3 kliničnih študijah obvladovanja kronične ali neprestane bolečine rakavega ali nerakavega izvora. Ti preiskovanci so prejeli najmanj en odmerek zdravila DUROGESIC in posredovali podatke o varnosti (glejte poglavje 5.1).

Varnostni profil neželenih učinkov je bil pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo DUROGESIC, podoben kot pri odraslih. Razen pričakovanega tveganja ob uporabi opioidov za lajšanje bolečin, povezanih z resno boleznijo, v pediatrični populaciji niso opazili nobenega drugega tveganja. Pri predpisani uporabi zdravila DUROGESIC pri otrocih, starejših od 2 let, ni nobenih specifičnih tveganj, povezanih s pediatrično populacijo.

Na osnovi združenih podatkov o varnosti iz teh 3 kliničnih študij pri pediatričnih preiskovancih so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavnost $\geq 10\%$) bruhanje (33,9%), navzea (23,5%), glavobol (16,3%), zaprtje (13,5%), driska (12,8%) in srbenje (12,8%).

Toleranca

Pri večkratni uporabi se lahko pojavi toleranca.

Odvisnost od zdravila

Večkratna uporaba zdravila DUROGESIC, celo v terapevtskih odmerkih, lahko povzroči odvisnost od zdravila. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove dejavnike tveganja, odmerjanja in trajanja zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

Simptomi odtegnitve opioidov

Simptomi odtegnitve opioidov (kot so navzea, bruhanje, driska, anksioznost, drgetanje) se lahko pojavijo pri posameznih bolnikih, ki preidejo s prejšnjega opioidnega analgetika na zdravilo DUROGESIC ali če zdravljenje nenadno prekinemo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih

Če so matere med nosečnostjo dolgo časa jemale zdravilo DUROGESIC, so pri novorojenčkih zelo redko poročali o odtegnitvenem sindromu (glejte poglavje 4.6).

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi fentanila in močno serotoninergičnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5) so poročali o primerih serotoninskega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Znaki prevelikega odmerjanja fentanila so posledica njegovih farmakoloških učinkov; najresnejši med njimi je respiratorna depresija. Pri prevelikem odmerjanju fentanila so opazili tudi toksično levkoencefalopatijo.

Zdravljenje

Za obvladovanje depresije dihanja je potrebno takojšnje ukrepanje, kar vključuje odstranitev zdravila DUROGESIC in telesno ali besedno stimulacijo bolnika. Tem ukrepom lahko sledi uporaba specifičnega opioidnega antagonist, kot je nalokson. Depresija dihanja po prevelikem odmerjanju

lahko traja dalj časa kot delovanje opioidnega antagonist. Presledek med odmerki intravenskega antagonist je treba skrbno izbrati, ker obstaja možnost renarkotizacije po odstranitvi obliža. Potrebni je lahko več injekcij ali stalna infuzija naloksona. Odprava narkotičnega učinka lahko povzroči akuten pojav bolečin in sproščanje kateholaminov.

Če klinične okoliščine to zahtevajo, je treba zagotoviti in vzdrževati prehodnost dihalnih poti, lahko z orofaringealnim ali endotrahealnim tubusom; po potrebi dodajati kisik in zagotoviti asistirano ali kontrolirano ventilacijo. Vzdrževati je treba ustrezno telesno temperaturo in vnos tekočin.

Če se pojavi huda ali trdovratna hipotenzija, je treba upoštevati možnost hipovolemije in stanje obvladati z ustreznim parenteralnim dovajanjem tekočin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opioidi; derivati fenilpiperidina, oznaka ATC: N02AB03

Mehanizem delovanja

Fentanil je opioidni analgetik, ki se veže predvsem na μ -opioidne receptorje. Njegova glavna terapevtska učinka sta analgezija in sedacija.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila DUROGESIC so ocenili v 3 odprtih študijah pri 289 pediatričnih preiskovancih s kroničnimi bolečinami, starih od 2 do 17 let. Osemdeset otrok je bilo starih 2 do 6 let. Izmed 289 preiskovancev, vključenih v te 3 študije, je 110 preiskovancev zdravljenje začelo z zdravilom DUROGESIC v odmerku 12 mikrogramov/h. Od teh 110 bolnikov jih je 23 (20,9%) predhodno prejelo odmerek opioida, ki ustreza < 30 mg peroralnega morfina na dan, 66 (60%) jih je prejelo odmerek opioida, ki ustreza 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan in 12 (10,9%) jih je prejelo odmerek opioida, ki ustreza najmanj 45 mg peroralnega morfina na dan (za 9 [8,2%] preiskovancev pa ni dostopnih podatkov). Ostalih 179 preiskovancev je prejelo začetne odmerke 25 mikrogramov/h ali večje, 174 (97,2%) jih je predhodno prejelo odmerek opioida, ki ustreza vsaj 45 mg peroralnega morfina na dan. Izmed ostalih 5 preiskovancev z začetnim odmerkom vsaj 25 mikrogramov/h, ki so predhodno prejeli odmerek opioida, ki ustreza < 45 mg peroralnega morfina na dan, je 1 (0,6%) predhodno prejel odmerek opioida, ki ustreza < 30 mg peroralnega morfina na dan, 4 (2,2%) pa so prejeli odmerek opioida, ki ustreza 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo DUROGESIC zagotavlja 72-urno kontinuirano sistemsko preskrbo s fentanilom. Po namestitvi zdravila DUROGESIC koža pod njim absorbira fentanil in depo fentanila je koncentriran v zgornjih plasteh kože. Takrat postane fentanil dostopen sistemskemu krvnemu obtoku. Polimerni matriks in difuzija fentanila skozi kožo omogočata sproščanje z razmeroma enakomerno hitrostjo. Koncentracijski gradient med sistemom obliža in manjšo koncentracijo v koži povzroči sproščanje učinkovine. Povprečna biološka uporabnost fentanila po aplikaciji transdermalnega obliža je 92%.

Po začetni aplikaciji zdravila DUROGESIC serumske koncentracije fentanila postopno naraščajo, se po približno 12-24 urah ustalijo in nato ostanejo sorazmerno konstantne do 72 ur po aplikaciji. Do konca druge 72 urne aplikacije je doseženo dinamično ravnovesje, ki se nato vzdržuje pri nadaljnjih uporabah obližev enake velikosti. Zaradi akumulacije sta vrednosti AUC in C_{max} med celotnim intervalom odmerjanja v dinamičnem ravnovesju približno za 40% večji kot po enkratni aplikaciji. Bolniki dosežejo in obdržijo serumske koncentracije v dinamičnem ravnovesju, ki so določene z individualno variabilnostjo v prepustnosti kože in telesnim očistkom fentanila. Opazali so velike razlike v plazemskih koncentracijah med posamezniki.

Farmakokinetični model je pokazal, da se serumske koncentracije fentanila lahko zvečajo za 14% (v razponu 0-26%), če se nov obliž namesti po 24 urah in ne po 72 urah, kot je priporočljivo.

Porast temperature v koži lahko zveča absorpcijo transdermalno uporabljenega fentanila (glejte poglavje 4.4). Zvišanje temperature v koži zaradi ogrevalne blazine (na nizki jakosti) na mestu sistema zdravila DUROGESIC v prvih 10 urah v enkratni aplikaciji zveča povprečno AUC fentanila za 2,2-krat, povprečne koncentracije ob koncu aplikacije toplote pa za 61%.

Porazdelitev

Fentanil se hitro porazdeli med različna tkiva in organe, kar kaže velik volumen porazdelitve (3 do 10 l/kg pri bolnikih po intravenskem odmerjanju). Fentanil se akumulira v skeletnih mišicah in maščobi ter se počasi sprošča v kri.

V študiji pri bolnikih z rakom, ki so prejeli fentanil transdermalno, je bila povprečna vezava na plazemske beljakovine 95% (od 77 do 100%). Fentanil zlahka prehaja skozi krvno-možgansko bariero. Prehaja tudi skozi placento in se izloča z materinim mlekom.

Biotransformacija

Fentanil ima velik očistek, se hitro in obsežno presnavlja v jetrih, predvsem s CYP3A4. Glavni presnovek norfentanil in ostali presnovki niso aktivni. Transdermalno vnešeni fentanil se v koži ne presnavlja. To so ugotovili v testu na humanih keratinocitih in v kliničnih študijah, v katerih je 92% odmerka, sproščenega iz obliža v sistemski krvni obtok, predstavljal nespremenjeni fentanil.

Izločanje

Po 72 urni aplikaciji je povprečni razpolovni čas 20-27 ur. Zaradi kontinuirane absorpcije fentanila skozi depo v koži je po odstranitvi obliža razpolovni čas fentanila (transdermalna uporaba) okrog 2- do 3-krat daljši v primerjavi z intravenskim injiciranjem.

Po intravenskem injiciranju so bile skupne povprečne vrednosti očistka fentanila med študijami v splošnem med 34 in 66 l/h.

Znotraj 72 ur po i.v. injiciranju fentanila se približno 75% odmerka fentanila izloči z urinom in približno 9% z blatom. Sekrecija poteka predvsem v obliki presnovkov, manj kot 10% zdravilne učinkovine se izloči nespremenjene.

Linearnost/nelinearnost

Serumske koncentracije fentanila so proporcionalne velikosti transdermalnega obliža DUROGESIC. Farmakokinetika transdermalnega fentanila se s ponavljajočimi aplikacijami ne spremeni.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V farmakokinetiki fentanila, v razmerju med koncentracijami fentanila ter terapevtskimi in neželenimi učinki in v toleranci na opioide so velike razlike med preiskovanci. Minimalne učinkovite koncentracije fentanila so odvisne od intenzitete bolečine in predhodne uporabe opioidov. Tako minimalna učinkovita koncentracija kot tudi toksična koncentracija s toleranco naraščata. Zaradi tega razpona optimalne terapevtske koncentracije fentanila ne moremo določiti. Prilagajanje odmerka fentanila pri vsakem posameznem bolniku mora temeljiti na njegovem odzivu in stopnji tolerance. Po aplikaciji prvega obliža in po zvečanju odmerka je treba upoštevati 12- do 24-urni čas do nastopa polnega učinka.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Podatki iz študij z intravensko injiciranim fentanilom kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in so lahko bolj občutljivi na zdravilo v primerjavi z mlajšimi bolniki. Študija zdravila DUROGESIC je pokazala, da v farmakokinetiki fentanila pri zdravih starejših in zdravih mlajših preiskovancih ni statistično značilnih razlik, kljub temu, da so največje serumske

koncentracije fentanila pri starejših manjše in povprečni razpolovni čas podaljšan na približno 34 ur. Starejše bolnike je treba skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila in po potrebi zmanjšati odmere (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko fentanila je majhen, ker se nespremenjen fentanil izloča z urinom v manj kot 10%, aktivni presnovki, ki bi se izločali preko ledvic, pa niso znani. Ker pa vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko fentanila niso ocenili, je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti fentanila in, če je potrebno, zmanjšati odmerek zdravila DUROGESIC (glejte poglavje 4.4). Podatki o bolnikih s cirozo in simulirani podatki pri preiskovancih z različnimi stopnjami okvare jeter, zdravljenih s transdermalnim fentanilom, kažejo, da so lahko koncentracije fentanila zvečane, očistek fentanila pa zmanjšan v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Simulacije kažejo, da bi bila AUC bolnikov z okvaro jeter Child-Pugh razreda B (stopnja Child-Pugh = 8) v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,36-krat večja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (razred A, stopnja Child-Pugh = 5,5). Kot velja za bolnike z okvaro jeter razreda C (stopnja Child-Pugh = 12,5), rezultati kažejo, da se koncentracije fentanila akumulirajo z vsako aplikacijo, tako da imajo ti bolniki približno 3,72-krat večjo AUC v stanju dinamičnega ravnovesja.

Pediatrična populacija

Koncentracije fentanila so merili pri več kot 250 otrocih, starih od 2 do 17 let, katerim so namestili obliže s fentanilom v jakostih od 12,5 do 300 mikrogramov/h. Očistek (l/h/kg), ob upoštevanju telesne mase, je približno 80% večji pri otrocih, starih 2 do 5 let, in za 25% večji pri otrocih, starih 6 do 10 let, kot pri otrocih, starih 11 do 16 let, pri katerih se pričakuje podoben očistek kot pri odraslih. Ta ugotovitev je bila upoštevana pri določanju priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Standardne študije reproduktivne in razvojne toksičnosti so opravili s parenteralnim dajanjem fentanila. V študiji na podganah fentanil ni vplival na plodnost samcev. Nekatere študije na podganjih samicah so pokazale zmanjšano plodnost in povečano umrljivost zarodkov.

Učinki na zarodek so nastopili zaradi toksičnosti za mater, torej ni šlo za neposredne učinke na razvijajoči se zarodek. V študijah na dveh živalskih vrstah (podgane in kunci) ni bilo nobenih znakov teratogenih učinkov. V študiji pre- in postnatalnega razvoja je bila stopnja preživetja mladičev pomembno zmanjšana pri odmerkih, ki so nekoliko zmanjšali telesno maso samice. Ta učinek bi lahko bil posledica spremenjene nege mladičev s strani samice ali neposrednega učinka fentanila na mladiče. Vpliva na somatski razvoj in vedenje potomcev niso opazili.

Rezultati testiranja mutagenosti na bakterijah in glodalcih so bili negativni. Fentanil je povzročil mutagene učinke na sesalskih celicah *in vitro*, podobno kot drugi opioidni analgetiki. Tveganje mutagenih učinkov se zdi pri uporabi terapevtskih odmerkov malo verjetno, saj so se učinki pojavili samo pri velikih koncentracijah.

V študiji kancerogenosti (dnevne podkožne injekcije fentanilijevega klorida v obdobju dveh let pri podganah Sprague Dawley) ni bilo ugotovitev, ki bi kazale na onkogeni potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Hrbtna plast: film poliester/etilenvinilacetatni kopolimer

Zaščitna plast: silikoniziran poliesterski film

Plast z učinkovino: poliakrilatno lepilo

Tiskarsko barvilo (na hrbtni strani):

DUROGESIC 12 mikrogramov/h

oranžno tiskarsko barvilo

DUROGESIC 25 mikrogramov/h

rdeče tiskarsko barvilo

DUROGESIC 50 mikrogramov/h

zeleno tiskarsko barvilo

DUROGESIC 75 mikrogramov/h

modro tiskarsko barvilo

DUROGESIC 100 mikrogramov/h

sivo tiskarsko barvilo

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izognili spremembam adhezivnih lastnosti transdermalnih obližev DUROGESIC, naj se med uporabo le teh sočasno ne uporablja krem, olj, losionov ali praškov.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni vrečici za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak obliž je pakiran v toplotno zavarjeno vrečico, ki je narejena iz laminata polietilenterftalata (PET), polietilena nizke gostote (LDPE), aluminijeve folije, adheziva in akrilonitratnega filma ali vrečico iz papirja, PET, lepila, aluminijeve folije in cikličnega olefinskega kopolimera.

Škatla zdravila DUROGESIC vsebuje 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20 ali 30 obližev. Vsak obliž je pakiran v svojo vrečico.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za odstranjevanje:

Uporabljene obliže je treba najprej prepogniti, tako da se lepilna plast zlepi, in šele nato varno zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Johnson & Johnson d.o.o.

Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Slovenija

**8. ŠTEVILKE (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

H/00/00516/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 2. 6. 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 11. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 8. 2023