

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUROGESIC 12 mikrogram/saat transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir transdermal flaster 2,1 mg fentanil içerir.

Salım hızı yaklaşık 12 mikrogram/saat, aktif yüzey alanı 5,25 cm²'dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Transdermal Flaster

Flaster üzerinde ürün ismi, dozajı ve renkli mürekkep ile sınırı bulunan, yuvarlak köşeli yarı saydam, dikdörtgen şeklinde bir üründür.

Her bir flasterin üzerinde aşağıdaki yazılar bulunur:

12 µg fentanil/sa

turuncu baskı mürekkebi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler:

DUROGESIC uzun süre tedavi edilmesi gereken ciddi kronik ağrılarda kullanılabilir.

Çocuklar:

Opioid terapisi almakta olan 2 yaş ve üzeri çocuklarda ciddi kronik ağrının uzun süreli tedavisinde kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

DUROGESIC dozları hastanın durumuna göre kişisel olarak ayarlanmalı ve uygulamadan sonra düzenli aralıklarla tekrar gözden geçirilmelidir. Etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Flasterler yaklaşık olarak saatte 12, 25, 50, 75 ve 100 mikrogram fentanili sistemik dolaşıma salmak üzere tasarlanmıştır; bu da sırasıyla, yaklaşık günde 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 ve 2,4 mg'a (bkz. Bölüm 2) karşılık gelmektedir.

Başlangıç dozunun seçimi

DUROGESIC'in uygun başlangıç dozu, hastanın mevcut opioid kullanımına bağlı olarak belirlenmelidir. DUROGESIC'in opioide tolerans geliştirmiş hastalarda kullanımı önerilmektedir. Değerlendirilmesi gereken diğer faktörler, hastanın vücut ağırlığı, yaş, düşüklük düzeyi ve opioid tolerans düzeyi dahil o andaki genel ve medikal durumudur.

Yetişkinlerde

Opioidlere tolerans gelişmiş hastalar:

Opioidlere tolerans gelişmiş hastaları, oral veya parenteral opioidlerden DUROGESIC uygulamasına geçirmek için, *eşdeğer analjezik potens dönüşüm* tablosuna (bkz. Tablo 1) göre hareket edilmelidir. **Hastanın cevabı ve ilave analjezik gereksinimine bağlı olarak en düşük uygun** DUROGESIC dozuna ulaşabilmek için doz, gerektiğinde 12 veya 25 mcg/saat'lik artışlarla yukarı veya aşağı yönde titre edilmelidir.

Daha önce opioid tedavisi almamış hastalar:

Genellikle daha önce opioid tedavisi almamış hastalarda transdermal uygulama yolu önerilmez. Alternatif uygulama yolları (oral, parenteral) değerlendirilmelidir. Doz aşımını önlemek için, daha önce opioid tedavisi almamış hastalara salım hızı 12 mcg/saat ya da 25 mcg/saat olan DUROGESIC'e ilişkin eşdeğer analjezik dozajına ulaşmak için bu hastaların düşük doz hızlı salımlı opioidler (örn., morfin, hidromorfon, oksikodon, tramadol ve kodein) ile titre edilmeleri önerilmektedir. Hastalar daha sonra DUROGESIC'e geçebilir.

Oral opioid kullanımının mümkün olmadığı ve daha önce opioid almamış hastalarda DUROGESIC'in tek uygun tedavi seçeneği olduğu durumlarda yalnızca en düşük başlangıç dozu (12 mcg/saat) değerlendirilmelidir. Bu durumlarda, hasta yakından izlenmelidir. Daha önce opioid kullanmamış hastalarda tedavi başlatılırken en düşük DUROGESIC' dozu kullanılsa bile tehdit eden ciddi hipoventilasyon potansiyeli vardır (bkz Bölüm 4.4 ve 4.9).

Eşdeğer analjezik potens dönüşümü:

Opioid analjezik kullanmakta olan hastalarda, DUROGESIC başlangıç dozu önceki günlük opioid dozuna dayalı olmalıdır. Uygun başlangıç dozunu hesaplamak için aşağıdaki basamakları takip ediniz:

1. Halihazırda kullanılan 24 saatlik opioid dozunu (mg/gün) hesaplayınız.
2. Bu miktarı, uygun uygulama yolu için Tablo 1'i kullanarak analjezik olarak eşdeğer oral morfin dozuna çeviriniz.
3. Hesaplanan 24 saatlik, eşdeğer analjezik morfin dozuna karşılık gelen DUROGESIC dozunu bulmak için Tablo 2 ve Tablo 3'deki doz-dönüşüm bilgilerini aşağıdaki şekilde kullanınız:
 - a. Tablo 2: Klinik olarak daha az stabil ve opioid dönüşümüne gerek duyulan yetişkin hastalar içindir (oral morfinden transdermal fentanile dönüşüm oranı yaklaşık 150:1'e eşittir).
 - b. Tablo 3: Stabil ve iyi tolere edilen bir opioid rejiminde olan yetişkin hastalar içindir (oral morfinden transdermal fentanile dönüşüm oranı yaklaşık 100:1'e eşittir).

Tablo 1: Dönüşüm tablosu – Önceden kullanılan günlük opioid dozunu 24 saatlik eşdeğer analjezik oral morfin dozuna dönüştürmek için çarpma faktörleri
(mg/gün önceki opioid x faktör = 24 saatlik eşdeğer analjezik oral morfin dozu)

Eski Opioid	Uygulama yolu	Çarpma Katsayısı
morfin	oral	1 ^a
	parenteral	3
bufrenorfin	sublingual	75
	parenteral	100
kodein	oral	0,15
	parenteral	0,23 ^b
diamorfin	oral	0,5
	parenteral	6 ^b
fentanil	oral	-
	parenteral	300
hidromorfon	oral	4
	parenteral	20 ^b
ketobemidon	oral	1
	parenteral	3
levorfanol	oral	7,5
	parenteral	15 ^b
methadon	oral	1,5
	parenteral	3 ^b
Oksikodon	oral	1,5
	parenteral	3
Oksimorfon	rektal	3
	parenteral	30 ^b
pethidin	oral	-
	parenteral	0,4 ^b
tapentadol	oral	0,4
	parenteral	-
tramadol	oral	0,25
	parenteral	0,3

^a Morfin için oral/i.m potansi kronik ağrı çeken hastalarda elde edilen klinik deneyime dayanmaktadır.

^b Bağıl potansi saptamak için listedeki her bir ilacın bir i.m dozunun morfin ile karşılaştırıldığı tek-doz çalışmalarına dayanmaktadır. Oral dozlar, parenteral uygulamadan oral yola geçiş için önerilenlerdir.

Referans: Aşağıdaki kaynaklardan uyarlanmıştır: 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 ve 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.

Tablo 2: Günlük oral morfin dozuna dayanarak önerilen DUROGESIC dozu¹ (klinik olarak daha az stabil ve opioid dönüşümüne gerek duyulan yetişkin hastalar içindir: oral morfinden transdermal fentanile dönüşüm oranı yaklaşık 150:1’e eşittir)

Oral 24 saatlik morfin (mg/gün)	DUROGESIC dozajı (mcg/saat)
< 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 Klinik çalışmalarda, bu günlük oral morfin doz aralıkları DUROGESIC’e çevrim için temel olarak kullanılmıştır.

Tablo 3: DUROGESIC'in günlük oral morfin dozuna dayanarak önerilen başlangıç dozu (Stabil ve iyi tolere edilen bir opioid rejiminde olan yetişkin hastalar içindir: oral morfenden transdermal fentanile dönüşüm oranı yaklaşık 100:1'e eşittir)

Oral 24 saatlik morfin (mg/gün)	DUROGESIC dozajı (mcg/saat)
<i>≤ 44</i>	<i>12</i>
<i>45-89</i>	<i>25</i>
<i>90-149</i>	<i>50</i>
<i>150-209</i>	<i>75</i>
<i>210-269</i>	<i>100</i>
<i>270-329</i>	<i>125</i>
<i>330-389</i>	<i>150</i>
<i>390-449</i>	<i>175</i>
<i>450-509</i>	<i>200</i>
<i>510-569</i>	<i>225</i>
<i>570-629</i>	<i>250</i>
<i>630-689</i>	<i>275</i>
<i>690-749</i>	<i>300</i>

DUROGESIC'in maksimum analjezik etkisinin ilk değerlendirmesi flaster 24 saat boyunca kullanılmadan önce yapılamaz. Etkide görülen bu gecikme, ilk DUROGESIC uygulamasını izleyen 24 saatte serum fentanil konsantrasyonundaki kademeli artışa bağlıdır.

Bu sebeple, daha önceki analjezik tedavisi, DUROGESIC ile analjezik etkililiğe ulaşılmıncaya kadar ilk doz uygulamasından sonra kademeli olarak devre dışı bırakılmalıdır.

Doz titrasyonu ve idame tedavisi

DUROGESIC flaster her 72 saatte bir değiştirilmelidir. Ortalama günlük destekleyici analjezik kullanımı temelinde bireysel olarak doz, analjezik etkililik ve tolere edilebilirlik arasında bir denge elde edilinceye kadar kademeli olarak titre edilmelidir. Normalde doz ayarlaması 12 mcg/saat ya da 25 mcg/saat'lik artışlarla yapılabilir; yine de hastanın ilave analjezik gereksinimleri (oral morfin 45/90 mg/gün \approx DUROGESIC 12/25 mcg/saat) ve ağrı durumu göz önüne alınmalıdır. Dozdaki bir artıştan sonra, hastanın yeni doz seviyesinde

dengeye ulaşması 6 günü bulabilir. Bu nedenle, dozdaki bir artıştan sonra daha fazla doz artışı yapılmadan önce hastalar daha yüksek doz flasterini iki 72 saat uygulaması boyunca kullanmalıdır.

100 mcg/saat'ten daha yüksek dozlara ulaşabilmek için birden fazla DUROGESIC flaster kullanılabilir. Ani ağrılar için hastalar, kısa etkili bir analjeziğin periyodik ilave dozlarına ihtiyaç duyabilir. Bazı hastalar, DUROGESIC dozu saatte 300 mcg/sa'i aştığında, ek veya alternatif opioid alım yöntemlerine gereksinim duyabilir.

Eğer ilk uygulamadan sonra analjezi yetersizse, 48 saat sonra ilk flaster aynı dozdaki yenisiyle değiştirilebilir ya da doz 72 saatten sonra artırılabilir.

Eğer flasterin 72 saatten önce değiştirilmesi gerekiyorsa (örn, flaster yere düşerse), aynı dozda flaster farklı bir deri bölgesine uygulanabilir. Bu, artmış serum konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 5.2) ve hasta yakından izlenmelidir.

DUROGESIC tedavisinin kesilmesi

DUROGESIC tedavisinin kesilmesi gerekli olduğunda, diğer opioidlere geçiş düşük dozdan başlayarak ve yavaşça arttırılarak kademeli yapılmalıdır. Bunun temel nedeni, DUROGESIC flaster çıkarıldıktan sonra fentanil konsantrasyonlarının kademeli olarak azalmasıdır. Fentanil serum konsantrasyonunun %50 oranda azalması için 20 saat veya daha fazla zaman geçebilir. Genelde, yoksunluk semptomlarından kaçınmak için opioid analjezisinin kesilmesi kademeli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

İlacı değiştirme veya doz ayarlamalarından sonra bazı hastalarda opioid yoksunluk semptomları görülebilir.

Tablo 1, 2 ve 3 yalnızca diğer opioidlerden DUROGESIC flaster tedavisine geçiş sırasında kullanılmalı ve DUROGESIC flaster tedavisinden diğer opioid tedavilerine geçiş sırasında yeni kullanılacak opioid dozunun gereğinden fazla hesaplanmasına neden olabileceği ve olası bir doz aşımına yol açmamak için kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Transdermal yoldan uygulanır.

Uygulama şekli ile ilgili ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar dikkatle izlenmeli ve doz hastanın durumuna göre bireyselleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Daha önce opioid tedavisi almamış, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi ancak olası yararların, riske ağır bastığı durumlarda değerlendirilmelidir. Bu durumlarda başlangıç tedavisi için yalnızca DUROGESIC 12 mcg/sa dozu değerlendirilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşındaki ve daha büyük çocuklarda:

Yetişkin dozu uygulanır.

2-16 yaş arası çocuklarda:

DUROGESIC sadece halen günlük en az 30 mg oral morfine eşdeğer opioid kullanmakta olan, opioidleri tolere edebilen 2-16 yaş arası pediyatrik hastalarda kullanılmalıdır. Pediyatrik hastaları oral veya parenteral opioidlerden DUROGESIC'e geçirmek için Eşdeğer potens dönüşümü tablosuna (Tablo 1) ve günlük oral morfin dozuna dayanan önerilen DUROGESIC dozajı tablosuna (bkz. Tablo 4) başvurulmalıdır.

Tablo 4: DUROGESIC'in günlük oral morfin dozajına¹ dayanarak pediyatrik hastalar için² önerilen başlangıç dozu

<i>Oral 24 saatlik morfin (mg/gün)</i>	<i>DUROGESIC dozajı (mcg/saat)</i>
30-44	12
45-134	25

¹ Klinik çalışmalarda DUROGESIC flastere geçiş için bu günlük oral morfin doz aralıkları kullanılmıştır.

² Pediyatrik hastalar için 25 mcg/saat'ten daha yüksek DUROGESIC dozajlarına çevirme yetişkin hastalarda olduğu gibidir (bkz. Tablo 2).

İki pediyatrik çalışmada fentanil transdermal flasterin gereken dozu konservatif olarak belirlenmiştir: günlük 30 mg ile 44 mg arası oral morfin ya da eşdeğeri opioid dozu 12 mcg/sa'lik bir DUROGESIC flaster ile dönüştürülmüştür. Bu çocuklar için dönüşüm şemasının yalnızca oral morfenden (ya da eşdeğerinden) DUROGESIC flastere geçiş için

geçerli olduğu unutulmamalıdır. Doz aşımına neden olabileceğinden, dönüşüm şeması DUROGESIC flasterden diğer opioidlere dönüşüm için kullanılmamalıdır.

İlk uygulama sırasında DUROGESIC flasterlerin analjezik etkisi ilk 24 saat içinde optimum olmayacaktır. Bu nedenle, DUROGESIC flastere geçişin ilk 12 saatinde hastaya daha önceden almakta olduğu analjeziğin olağan dozu verilmeye devam edilmelidir. Daha sonraki 12 saatte de bu analjezikler klinik ihtiyaca göre verilmelidir.

DUROGESIC flasterlerle tedaviye ilk başlarken ya da dozu yükseltirken, hastalar aralarında hipoventilasyonun da bulunduğu advers etkiler açısından en az 48 saat süreyle izlenmelidir (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.4).

Henüz güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden DUROGESIC 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Çocuklarda doz titrasyonu ve idame tedavisi

DUROGESIC 72 saatte bir yenilenmelidir. Analjezik etki ve tolere edilebilirlik arasında bir denge elde edilinceye kadar doz kademeli olarak titre edilmelidir. Doz 72 saatten daha kısa aralıklarla artırılmamalıdır. DUROGESIC flasterlerin analjezik etkisi yetersiz kalırsa, tedaviye morfin ya da bir başka kısa etkili opioid eklenmelidir. Çocuğun ek analjezik gereksinimi ve ağrısının durumuna göre dozun artırılması gerekebilir. Çocuklarda doz 12 mcg/saat'lik arttırmalar kullanılarak yükseltilmelidir.

Geriatric popülasyon:

Yaşlı hastalar dikkatle izlenmelidir ve hastanın durumuna dayanarak doz bireyselleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Daha önce opioid tedavisi almamış yaşlı hastalarda tedavi ancak olası yararların, riske ağır bastığı durumlarda değerlendirilmelidir. Bu durumlarda başlangıç tedavisi için yalnızca DUROGESIC 12 mcg/saat dozu değerlendirilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DUROGESIC, etkin madde ya da yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

DUROGESIC, kısa dönemli kullanım sırasında doz titrasyonu fırsatı olmadığı ve ciddi veya yaşamı tehdit eden hipoventilasyon olasılığı söz konusu olduğu için akut veya postoperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

DUROGESIC, ciddi solunum depresyonunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ciddi advers etki görülen hastalar, serum fentanil konsantrasyonlarının kademeli olarak azalması ve ancak 20 ile 27 saat sonra yaklaşık %50'sine düşmesi nedeniyle, DUROGESIC tedavisinin kesilmesinden sonra en az 24 saat ya da daha uzun süre ile klinik semptomlar prensibince kontrol altında tutulmalıdır.

(bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Hastalar ve bakıcıları DUROGESIC'in özellikle çocuklar için, öldürücü olabilecek bir miktarda etkin madde içerdiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nedenle tüm flasterler hem kullanım öncesi hem de sonrası çocukların göremeyeceği ya da ulaşamayacağı yerlerde saklanmalıdır.

Daha önce opioid tedavisi almamış ve opioidlere tolerans gelişmemiş hastalar

Daha önce opioid tedavisi almamış hastalarda DUROGESIC'in ilk opioid tedavisi olarak kullanılması, özellikle kanser harici ağrısı olan hastalarda, çok seyrek olarak belirgin solunum depresyonu ve/veya ölüm vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Daha önce opioid tedavisi almamış hastalarda, başlangıç tedavisi olarak DUROGESIC'in en düşük dozu kullanılsa bile, özellikle yaşlı ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ciddi veya hayatı tehdit eden hipoventilasyon potansiyeli söz konusudur. Tolerans gelişmesi yatkınlığı bireyler arasında oldukça değişiklik göstermektedir. DUROGESIC'in opioid toleransı gelişmiş olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Solunum Depresyonu

Bazı hastalarda DUROGESIC kullanımıyla önemli solunum depresyonu görülebilir; hastalar bu etkiye karşı izlenmelidir. Solunum depresyonu DUROGESIC'in çıkarılmasından sonra da sürebilir. DUROGESIC dozu arttıkça solunum depresyonu olasılığı da artar (bkz. Bölüm 4.9). Santral sinir sistemi üzerinde etkili ilaçlarla eşzamanlı uygulama, solunum depresyonunu artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Kronik Akciğer Hastalığı

DUROGESIC'in kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya diğer akciğer hastalıkları olan hastalarda daha ciddi advers etkileri görülebilir. Bu hastalarda, opioidler solunum hızını azaltır ve solunum yolu direncini artırır.

İlaç Bağımlılığı ve Suistimal Potansiyeli

Opioidlerin tekrarlayan uygulamalarıyla tolerans, fiziksel bağımlılık ve psişik bağımlılık gelişebilir.

Fentanil, diğer opioid agonistleri ile benzer şekilde kötüye kullanılabilir. DUROGESIC'in suistimali veya kasıtlı olarak kötüye kullanımı doz aşımı ve/veya ölümlü sonuçlanabilir. İlaç/alkol bağımlılığı öyküsü olan hastalar opioid tedavisinde bağımlılık ve suistimal geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır. Opioid suistimali riski yüksek olan hastalar yine de modifiye salımlı opioid formülasyonlarıyla uygun şekilde tedavi edilebilir ancak bu hastalar kötüye kullanım, suistimal veya bağımlılık belirtileri açısından takip edilmelidir.

Kafa İçi Basıncında Artış Dahil Santral Sinir Sistemi Durumları

DUROGESIC, kafa içi basıncında artış, bilinç bozukluğu veya komaya dair kanıtlar görülen hastalar gibi özellikle CO₂ retansiyonunun kafa içi etkilerine özellikle hassas olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. DUROGESIC beyin tümörü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyak Hastalıklar

Fentanil bradikardiye neden olabilir ve dolayısıyla DUROGESIC bradikardiyemili hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hipotansiyon

Opioidler özellikle akut hipovolemisi olan hastalarda hipotansiyona neden olabilir. Altta yatan semptomatik hipotansiyon ve/veya hipovolemi DUROGESIC ile tedavi başlatılmadan önce düzeltilmelidir.

Karaciğer Yetmezliği

Fentanil karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize olduğundan, karaciğer yetmezliği fentanilin eliminasyonunu geciktirebilir. DUROGESIC kullanan karaciğer yetmezliği olan

hastalar, fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek Yetmezliği

Her ne kadar böbrek fonksiyonunun azalması fentanil atılımını klinik olarak anlamlı bir seviyede etkilemesi beklenmese de fentanil farmakokinetiği bu popülasyonda değerlendirilmediğinden dikkat edilmesi önerilir (bkz. Bölüm 5.2). DUROGESIC kullanan böbrek yetmezliği olan hastalar, fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Opioid kullanmamış böbrek yetmezliği olan hastalar için ek kısıtlamalar mevcuttur (bkz. Bölüm 4.2).

Ateşli hastalar / Dış Isı Uygulaması

Vücut ısısı artarsa fentanil konsantrasyonları artabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Bu sebeple, ateşli hastalar opioid yan etkilerine karşı izlenmeli ve gerekliyse DUROGESIC dozu ayarlanmalıdır. Sistemden salınan fentanil miktarında ısıya bağlı artış görülme potansiyeli vardır ve bu olası doz aşımı ve ölümlerle sonuçlanabilir.

Tüm hastaların DUROGESIC uygulama alanını, ısıtıcı ped, sıcak su şişeleri, elektrikli battaniye, ısıtılmış su yatağı, ısı veya bronzlaşma lambası (solaryum), yoğun güneş banyosu, uzun süreli sıcak su banyoları, saunalar, kaplıcalar ve sıcak küvetler gibi direkt dış ısı kaynaklarına maruz bırakmamaları tavsiye edilmelidir.

Serotonin Sendromu

DUROGESIC, serotonerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilir.

Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden serotonin sendromunun gelişimi, Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ve Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI) gibi serotonerjik ilaçlar ve serotonin metabolizmasını bozan ilaçlarla (monoamin oksidaz inhibitörleri; MAOI dahil) birlikte kullanım sonucunda meydana gelebilir. Bu durum tavsiye edilen dozda oluşabilir.

Serotonin sendromu ruhsal durum değişiklikleri (ör. ajitasyon, halüsinasyon, koma), otonomik instabilite (ör. taşikardi, labil kan basıncı, hipertermi), nöromüsküler anormallikler (ör. hiper-refleksi, inkoordinasyon, rijidite) ve/veya gastrointestinal semptomları (ör. bulantı, kusma, ishal) içerebilir.

Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, DUROGESIC, kullanımının hızla sonlandırılması düşünölmelidir.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşim:

DUROGESIC flasterin sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörleri ile birlikte kullanımı fentanilin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanabileceğinden terapötik ve yan etkilerinde artış ve uyarma ile ciddi solunum depresyonuna neden olabilir. Bu nedenle, yararın advers etki riskine ağır basmadığı sürece, transdermal fentanil ile sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanılması önerilmemektedir. Genellikle, bir hasta ilk DUROGESIC flasterini uygulamadan önce, CYP3A4 inhibitörü ile tedaviyi kestikten sonra 2 gün beklemelidir. Bununla birlikte, inhibisyon süresi çeşitlilik gösterir ve amiodaron gibi uzun eliminasyon yarılanma ömrü olan bazı CYP3A4 inhibitörleri ya da eritromisin, idelalisib, nikardipin ve ritonavir gibi zaman-bağımlı inhibitörler için bu sürenin daha uzun olması gerekebilir. Dolayısıyla, ilk DUROGESIC flaster uygulanmadan önce, etkin maddenin yarılanma ömrü ve inhibe edici etkisinin süresi için CYP3A4 inhibitörünün ürün bilgisine başvurulmalıdır. DUROGESIC flaster ile tedavi edilen bir hasta, bir CYP3A4 inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce, son flasterini çıkarttıktan sonra en az 1 hafta beklemelidir. DUROGESIC ile birlikte bir CYP3A4 inhibitörünün kullanılmasının gerekli olduğu durumlarda, fentanilin artmış veya uzamış terapötik etkileri ve advers etkilerinin (özellikle solunum depresyonu) belirti veya semptomları yakından izlenmeli ve solunum depresyonu gözlenmesi durumunda DUROGESIC dozajı gerektiği gibi azaltılmalı ya da kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Flaster taşınması sebebiyle kazara maruziyet

Fentanil flasterin, yatak paylaşma veya flaster kullanan biriyle yakın fiziksel temasta bulunma sonucunda flaster kullanmayan bir kişinin (özellikle bir çocuğun) cildine kazara taşınması flaster kullanmayan kişide opioid aşırı dozuna neden olabilir. Hastalara, kazara flaster

taşınması durumunda, taşınan flasterin flaster kullanmayan kişinin cildinden hemen çıkarılması gerektiği bildirilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

Yaşlı Hastalarda Kullanım

Fentanil ile yapılan intravenöz çalışma verileri yaşlı hastalarda klerens hızının düşük, yarı ömrün de uzamış olabileceğini ve daha genç hastalara göre ilaca daha hassas olabileceklerini göstermektedir. DUROGESIC kullanan yaşlı hastalar, fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerekirse doz düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Gastrointestinal sistem

Opioidler, gastrointestinal sistemdeki düz kasın tonusunu artırırken, propulsif kasılmasını azaltır. Bunun sonucunda, gastrointestinal geçiş zamanında meydana gelen uzama, fentanilin kabızlığa neden olma etkisinden sorumlu olabilir. Hastalar, kabızlığı önlemeye yönelik önlemler konusunda bilgilendirilmeli ve profilaktik laksatif kullanımı düşünülmelidir. Kronik kabızlığı olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır. Paralitik ileus varsa veya şüpheleniliyorsa, DUROGESIC tedavisi kesilmelidir.

Karma agonist/antagonistlerle birlikte kullanım

Buprenorfin, nalbufin veya pentazokin ile birlikte kullanım önerilmez (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.5).

Myastenia gravis hastaları

Non-epileptik (myo)klonik reaksiyonlar meydana gelebilir. Myastenia gravis hastaları tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Çocuklarda Kullanım

DUROGESIC, hiç opioid kullanmamış pediatrik hastalara uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Uygulanan DUROGESIC dozundan bağımsız olarak ağır ve yaşamı tehdit edebilecek hipoventilasyon potansiyeli bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

DUROGESIC'in 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı araştırılmamıştır ve bu nedenle bu çocuklarda kullanılmamalıdır. DUROGESIC, sadece opioidlere tolerans gelişmiş 2 yaş ve üzerindeki çocuklara uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Çocuklar tarafından kaza ile yutulmasına karşı önlem almak amacıyla DUROGESIC'in uygulama bölgesini seçerken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 6.6) ve flasterin yerinde durup durmadığı yakından izlenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Santral sinir sistemi ve alkol

DUROGESIC opioidler, sedatifler, hipnotikler, genel anestezikler, fenotiyazinler, trankilizanlar, sedasyon oluşturan antihistaminikler ve alkollü içecekler gibi diğer santral sinir sistemi depresanları ve kas gevşeticiler ile beraber kullanıldığında ek depresan etkiler oluşturabilir; hipoventilasyon, hipotansiyon ve derin sedasyon, koma veya ölüm oluşabilir. Bu sebeple, DUROGESIC ile beraber bu ilaçlardan herhangi birinin kullanımı, özel hasta bakımı ve gözlemi gerektirir.

Monoamin oksidaz (MAO inhibitörleri)

DUROGESIC kullanımı, MAO inhibitörleri ile birlikte uygulama gerektiren hastalarda önerilmemektedir. Opioid etkililiğinin artması veya serotoninerjik etkililiğin güçlenmesi gibi ciddi ve beklenmeyen etkileşimler rapor edilmiştir. Bu nedenle, DUROGESIC MAO inhibitörleri ile tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır.

Serotonerjik İlaçlar

Transdermal fentanilin Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) ve Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI) gibi serotonerjik bir ilaçla veya Monoamin Oksidaz İnhibitörüyle (MAOI) birlikte uygulanması potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromu riskini artırabilir.

Karma agonistler/antagonistler ile birlikte kullanım

Buprenorfin, nalbufin veya pentazosin ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu maddeler opioid reseptörlerine yüksek afinite ve görece düşük intrinsik aktiviteyle bağlanır, dolayısıyla fentanilin analjezik etkisini kısmen antagonize ederek opioide bağımlı hastalarda yoksunluk semptomlarını indükleyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler

CYP3A4 inhibitörleri

Yüksek klerensli bir ilaç olan fentanil, esas olarak CYP3A4 tarafından olmak üzere hızla ve büyük ölçüde metabolize edilir.

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörlerinin transdermal fentanil ile birlikte kullanımı fentanilin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanabilir. Bu durum, terapötik etkiyi ve yan etkileri artırabilir veya uzatabilir ve ciddi solunum depresyonuna neden olabilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle etkileşim derecesinin, zayıf veya orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle olandan daha büyük olması beklenmektedir. Orta derecede güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandıktan sonra meydana gelen bir ölüm vakası da dahil, transdermal fentanilin CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılmasından sonra ciddi solunum depresyonu olguları rapor edilmiştir. Hasta yakından takip edilmediği sürece, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte DUROGESIC kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Fentanil konsantrasyonlarını artırabilecek etkin maddelere örnekler arasında amiodaron, simetidin, klaritromisin, diltiazem, eritromisin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil ve vorikonazol yer alır (liste ayrıntılı değildir). Zayıf, orta derecede güçlü veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri kısa süreli intravenöz fentanil ile birlikte uygulandıktan sonra, fentanil klirensinde görülen azalmalar genellikle \leq %25 iken, ritonavir (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulandıktan sonra fentanilin klirensi ortalama %67 oranında azalmıştır. CYP3A4 inhibitörlerinin uzun süreli transdermal fentanil uygulaması ile etkileşimlerinin derecesi bilinmemektedir, ancak kısa süreli intravenöz uygulama ile olandan daha büyük olabilir.

CYP3A4 indükleyicileri

CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı fentanil plazma konsantrasyonlarında ve terapötik etkide azalmaya yol açabilir. CYP3A4 indükleyicileri ile DUROGESIC'in birlikte kullanımı üzerine dikkatli olunması tavsiye edilir. DUROGESIC dozunun artırılması ya da başka bir analjezik etkin maddeye geçiş yapılması gerekebilir. CYP3A4 indükleyicisi ile eşzamanlı tedavi sonlandırılmadan önce fentanil dozunun azaltılması ve dikkatli takip yapılması gereklidir. İndükleyicinin etkisi yavaş yavaş azalır ve hem terapötik hem de advers etkileri artırabilecek veya uzatabilecek ve ciddi solunum depresyonuna neden olabilecek fentanil plazma konsantrasyonu artışıyla sonuçlanır. Stabil ilaç etkilerine ulaşılan dek dikkatli takibe devam edilmelidir. Fentanil plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek etkin madde örnekleri karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve rifampisini içerir (liste ayrıntılı değildir).

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları, yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C/D

(Uzun süre ve yüksek doz kullanılması durumunda)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir.

Kullanımı sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

DUROGESIC'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Anestetik olarak I.V verildiğinde fentanilin erken insan gebeliklerinde plasentadan geçtiği tespit edilmiştir. Gebelik sırasında anne tarafından uzun süreli DUROGESIC kullanımı ile yenidoğanda neonatal yoksunluk sendromu bildirilmiştir. DUROGESIC çok gerekli olmadıkça gebelik süresince kullanılmamalıdır.

Doğum esnasında DUROGESIC kullanımı tavsiye edilmemektedir; çünkü DUROGESIC akut veya postoperatif ağrının kontrolünde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4). Aynı zamanda, fentanil plasentadan geçtiği için, doğum esnasında DUROGESIC'in kullanımı yenidoğan bebekte solunum depresyonu ile sonuçlanabilir.

Laktasyon dönemi

Fentanil anne sütüne geçmektedir ve anne sütü ile beslenen bebeklerde sedasyon ve solunum depresyonuna neden olabilir. **Bu nedenle DUROGESIC kullanımı sırasında ve flasterler çıkarıldıktan sonra en az 72 saat süreyle emzirme kesilmelidir.**

Üreme yeteneği / fertilité

Fentanilin fertilité üzerindeki etkileri ile ilişkili klinik veri yoktur.

Dişi sıçanlarda yapılan bazı testlerde fertilité azalması ve embriyo mortalitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DUROGESIC araç veya makine kullanmak gibi potansiyel tehlikeli işler için gereken zihinsel ve/veya fiziksel yeterliliği azaltabilir.

DUROGESIC kognitif fonksiyonu azaltabilir ve hastaların güvenli araç kullanımını etkileyebilir. Bu ilaç reçetelendirilirken, aşağıdakiler hastaya söylenmelidir:

- Bu ilaç sizin araç kullanma becerinizi etkileyebilir.
- İlacın sizi nasıl etkilediğini bilene kadar araç kullanmayınız.
- Bu ilacın etkisi altındayken araç kullanmak suçtur.
- Eğer,
 - Bu ilaç medikal veya dental bir problem için reçetelendirildiyse
 - Reçeteleyen talimatlarına ve ilaç ile birlikte sunulan bilgilere göre alıyorsanız
 - Güvenli araç kullanma becerinizi etkilemiyorsasuç işlemiş sayılmazsınız (meşru müdafaa).

4.8 İstenmeyen etkiler

DUROGESIC'in güvenliliği kronik malign veya malign olmayan ağrının tedavisi için, DUROGESIC kullanılan 11 klinik çalışmaya (1 çift kör, plasebo kontrollü; 7 açık etiketli, aktif madde kontrollü; 3 açık etiketli, kontrolsüz) katılan 1565 yetişkin ve 289 pediyatrik değerlendirilmiştir. Bu hastalar en az bir doz DUROGESIC almıştır ve güvenlik verisi sağlamıştır. Bu klinik çalışmalardan toplanan güvenlik verilerine dayanarak, en yaygın raporlanan (örn \geq %10 insidans) advers ilaç reaksiyonları (% sıklık ile) şunlardır: bulantı (%35,7), kusma (%23,2), kabızlık (%23,1), somnolans (%15,0), baş dönmesi (%13,1), baş ağrısı (%11,8).

Yukarıda belirtilen advers ilaç reaksiyonlarını içerecek şekilde bu klinik çalışmalardan DUROGESIC kullanımı ile raporlanan, advers ilaç reaksiyonları ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda sunulmaktadır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1000); çok seyrek ($<$ 1/10.000) ve bilinmiyor (mevcut klinik verilerden

tahmin edilemeyen). Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfına ve her bir sıklık kategorisi içinde azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 5: Yetişkin ve Pediatrik Hastalarda Advers İlaç Reaksiyonları					
Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları				
	Sıklık Kategorisi				
	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları		Hipersensitivite			Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları		Anoreksi			
Psikiyatrik Hastalıklar		Uykusuzluk, depresyon, anksiyete, konfüzyon durumu, halüsinasyon	Ajitasyon, dezoryantasyon, öforik duygu durumu		
Sinir Sistemi Hastalıkları	Somnolans, sersemlik, baş ağrısı	Tremor, parastezi	Hipoestezi, konvülsiyonlar (klonik konvülsiyonlar ve grand mal konvülsiyon dahil), amnezi, deprese seviyede bilinçsizlik, bilinç kaybı		
Göz Hastalıkları			Görmede bulanıklık	Miyozis	
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları		Vertigo			
Kardiyak Hastalıklar		Çarpıntı, taşikardi	Bradikardi, siyanoz		

Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon	Hipotansiyon		
Solunum, Göğüs Bozuklukları Ve Mediastinal Hastalıklar		Dispne	Solunum depresyonu, solunum güçlüğü	Apne, hipo-ventilasyon	Bradipne
Gastrointestinal Hastalıklar	Bulantı, kusma, konstipasyon	Diyare, ağız kuruluğu, abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, dispepsi	İleus	Subileus	
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları		Hiperhidroz, kaşıntı, döküntü, eritem	Egzama, alerjik dermatit, cilt bozukluğu, dermatit, kontak dermatit		
Kas-iskelet Bozuklukları, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları		Kas spazmları	Kas seğirmesi		
Böbrek ve İdrar Yolu Hastalıkları		Üriner retansiyon			
Üreme Sistemi ve Meme Hastalıkları			Eretil disfonksiyon, seksüel disfonksiyon		
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar		Yorgunluk, periferik ödem, asteni, halsizlik, üşüme hissi	Uygulama bölgesi reaksiyonu, grip benzeri hastalık, vücut sıcaklığında değişiklik hissi, uygulama bölgesi hipersensitivitesi, ilaç kesilme sendromu, pireksi*	Uygulama bölgesi dermatiti, uygulama bölgesi egzeması	

*atanan sıklık (yaygın olmayan) sadece kanser dışı ağrısı olan yetişkin ve pediatrik klinik çalışma gönüllülerinin insidans analizlerine dayalıdır.

Pediyatrik Hastalar

DUROGESIC'in güvenliliği malign veya malign olmayan kronik veya sürekli ağrının tedavisi için 3 klinik çalışmaya katılan 289 pediyatrik (<18 yaş) gönüllüde değerlendirilmiştir. Bu gönüllüler en az bir doz DUROGESIC almıştır ve güvenlilik verisi sağlamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

DUROGESIC ile tedavi edilen çocuk ve adolesanlardaki advers etki profili, yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir. Ciddi hastalıklara eşlik eden ağrının hafifletilmesi için kullanılan opioidlerden beklenenin ötesinde pediyatrik popülasyonda herhangi bir risk tanımlanmamıştır. 2 yaşındaki çocuklarda belirtilen şekilde DUROGESIC kullanımı ile ilişkili herhangi bir pediyatrik spesifik risk görülmemektedir.

Pediyatrik gönüllülerde yapılan bu 3 klinik çalışmadan toplanan güvenlilik verilerine göre en yaygın rapor edilen (yani, \geq %10 insidans) advers reaksiyonlar kusma (%33,9), bulantı (%23,5), baş ağrısı (%16,3), kabızlık (%13,5), diyare (%12,8) ve kaşıntıdır (%12,8).

DUROGESIC'in tekrarlayan kullanımı sonucunda tolerans, fiziksel bağımlılık ve psikik bağımlılık gelişebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Başka bir opioid analjezikten DUROGESIC tedavisine geçen veya tedavisi aniden kesilen bazı hastalarda opioid yoksunluk semptomları (bulantı, kusma, diyare, anksiyete ve titreme gibi) görülebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Gebelik sırasında kronik olarak DUROGESIC kullanan annelerin yenidoğan bebeklerinde neonatal yoksunluk sendromu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Fentanil yüksek derecede serotonerjik ilaçlar ile eşzamanlı uygulandığında serotonin sendromu vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve Semptomlar

Fentanil doz aşımının belirtileri farmakolojik etkilerinin bir uzantısıdır, en ciddi etkisi ise solunum depresyonudur.

Önerilen tedavi

Solunum depresyonu tedavisi için alınması gereken ilk önlemler arasında DUROGESIC transdermal flasterin çıkarılması ve hastanın fiziksel ya da sözle uyarılması yer alır. Bu önlemleri nalokson gibi spesifik bir opioid antagonistinin uygulanması izleyebilir. Doz aşımını izleyen solunum depresyonu opioid antagonistinin etki süresini aşabilir. Flaster çıkarıldıktan sonra narkotik etkinin tekrar ortaya çıkması olasılığı sebebiyle naloksonun tekrarlanarak uygulanması veya sürekli infüzyonu gerekebileceğinden, iv antagonist dozları arasındaki zaman aralığı dikkatle seçilmelidir. Narkotik etkinin tersine dönmesi, ağrının akut olarak başlaması ve katekolaminlerin salınması ile sonuçlanabilir.

Eğer hastanın klinik durumu gerektiriyorsa, orofaringeal hava yolu veya endotrakeal tüp ile solunum yolu açık tutulmalı ve uygun olduğunda, oksijen verilerek solunuma yardım edilmeli veya solunum kontrol edilmelidir. Uygun vücut sıcaklığı ve sıvı alımı sağlanmalıdır.

Ciddi veya devam eden hipotansiyon oluşursa, hipovolemi düşünölmeli ve uygun parenteral sıvı tedavisine başlanmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Opioid analjezikler; fenilpiperidin türevleri

ATC kodu: N02A B03

Etki mekanizması

Fentanil özellikle μ -opioid reseptörle etkileşen bir opioid analjeziktir. Primer terapötik etkileri analjezi ve sedasyondur.

Pediyatrik Popülasyon

DUROGESIC güvenliliği kronik ağrısı olan 2 ile 17 yaş arasındaki (66 çocuk 2 ile 6 yaş arasındadır) 289 çocuk hastada yapılan üç açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çocukların 80'i 2 ile 6 yaş arasındadır. Bu 3 çalışmaya kayıtlanan 289 gönüllünün 110'unda DUROGESIC tedavisine 12 mcg/saat dozunda başlanmıştır. Bu 100 gönüllünün 23'ü (%20,9) daha önce günde <30 mg oral morfin eşdeğerleri, 66'sı (%60,0) günde 30 ila 44 mg oral morfin eşdeğerleri ve 12'si (%10,9) günde en az 45 mg oral morfin eşdeğerleri ile tedavi almıştır (9 [%8,2] gönüllü için veri mevcut değildir). Geriye kalan 179 gönüllüde başlangıç dozu olarak 25 mcg/saat veya daha yüksek dozlar kullanılmıştır; bu gönüllülerin 174'ü (%97,2) daha önce günde en az 45 mg oral morfin eşdeğeri opioid dozları ile tedavi almıştır. Daha önce <45 mg oral morfin eşdeğeri opioid dozları alan başlangıç dozu en az 25 mcg/saat olan 5 gönüllünün 1'i (%0,6) daha önce günde <30 mg oral morfin eşdeğeri ve 4'ü (%2,2) günde 30 ila 44 mg oral morfin eşdeğerleri ile tedavi almıştır (bkz. Bölüm 4.8).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Erişkinler

DUROGESIC 72 saatlik uygulama döneminde sürekli sistemik fentanil salınmasını sağlar. DUROGESIC uygulamasını takiben, sistemin altındaki deri fentanili emer ve üst deri katmanlarında fentanil deposu toplanır. Daha sonra fentanil sistemik dolaşıma girer. Polimer matriks ve fentanilin deri katmanları arasında yayılması salım oranının görece sabit olmasını sağlar. Flaster matriksi ile deri arasındaki en düşük konsantrasyon farkı, ilaç salımını sağlar. Transdermal flasterin uygulanmasını takiben fentanilin ortalama biyoyararlanımı %92'dir.

İlk DUROGESIC uygulamasından sonra, serum fentanil konsantrasyonları kademeli olarak yükselir, genellikle 12 ila 24 saat arasında serum konsantrasyonları platoya erişir ve 72. saate kadar oldukça sabit kalır. İkinci 72 saatlik uygulamanın sonunda, bir kararlı durum serum konsantrasyonuna ulaşılır ve aynı boyuttaki flasterlerin tekrar uygulanmasıyla bu kararlı serum konsantrasyonları sürdürülür.

Birikme nedeniyle kararlı durumdaki bir dozlama aralığında EAA ve Cmaks değerleri, tek bir uygulamaya göre yaklaşık %40 daha yüksektir. Hastalar, fentanilin deri permeabilitesi ve

vücut klirensindeki bireysel farklılık ile belirlenen kararlı durum serum konsantrasyonuna ulaşır ve bu konsantrasyonu sürdürür. Plazma konsantrasyonlarında bireyler arası yüksek değişkenlik gözlenmiştir.

Bir farmakokinetik model, yeni bir flasterin önerilen 72 saatlik uygulanması yerine, 24 saat sonra uygulanması durumunda serum fentanil konsantrasyonlarının %14 artabileceğini (%0-26 arası) ileri sürmüştür.

Deri sıcaklığı yüksekliği transdermal olarak uygulanan fentanilin emilimini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4). Tek bir uygulamanın ilk 10 saati boyunca DUROGESIC üzerine düşük ayar da ısıtma yastığı uygulanarak deri sıcaklığında meydana gelen artış, ortalama fentanil EAA değerini 2.2 misli ve ısı uygulamasının sonunda ortalama konsantrasyonu %61 oranında artırmıştır.

Dağılım:

Fentanil geniş dağılım hacmi ile gösterildiği üzere (hastalarda intravenöz doz sonrasında 3-10 L/kg) çeşitli organ ve dokulara hızla dağılır. Fentanil iskelet kası ve yağında birikir ve yavaş yavaş kana salınır.

Transdermal fentanil ile tedavi gören kanser hastalarındaki bir çalışmada, plazma protein bağlanması ortalama %95 saptanmıştır (aralık: %77-100). Fentanil kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Ayrıca plasentayı da geçer ve anne sütüne salınır.

Biyotransformasyon:

Fentanil yüksek klerensli bir üründür ve primer olarak karaciğerde, CYP3A4 ile hızla ve büyük oranda metabolize edilir. Ana metabolit olan norfentanil ve diğer metabolitler inaktiftir. Deri, transdermal olarak uygulanan fentanili metabolize eder görünmemektedir. Bu durum, bir insan keratinosit hücre analizinde saptanmıştır ve sistemden salınan dozun %92'sinin sistemik dolaşımında ortaya çıkan değişmemiş fentanili oluşturduğu klinik çalışmalarda tespit edilmiştir.

Eliminasyon:

72 saatlik uygulamayı takiben fentanilin ortalama yarılanma ömrü 20-27 saat arasında değişir. Flaster çıkartıldıktan sonra derideki depodan devam eden fentanil emilimi, transdermal uygulamadan sonra fentanilin yarılanma ömrünün intravenöz uygulamadan yaklaşık 2-3 kat daha uzun olmasını sağlar.

Çalışmalarda intravenöz uygulamayı takiben fentanilin ortalama toplam klirensi genellikle 34 ile 66 L/saat arasında değişmiştir.

IV fentanil uygulamasından sonraki 72 saati içinde, fetanil dozunun yaklaşık %75'i idrarla ve %9'u feçesle atılır, bunun çoğu metabolit ve %10'undan azı ise değişmemiş ilaç şeklindedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Elde edilen serum fentanil konsantrasyonları DUROGESIC flaster boyu ile orantılıdır. Transdermal fentanilin farmakokinetiği tekrarlanan uygulama ile değişmez.

Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişkiler:

Fentanil farmakokinetiğinde, fentanil konsantrasyonları, ile terapötik ve advers etkiler arasındaki ilişkilerde ve opioid toleransında bireyler arası yüksek değişkenlik söz konusudur. Minimum etkili fentanil konsantrasyonu ağrı şiddetine ve eski opioid tedavisine dayalıdır. Hem minimum etkili konsantrasyon hem de toksik konsantrasyon tolerans ile artar. Optimal terapötik fentanil tedavi konsantrasyonu aralığı bu nedenle belirlenemez. Bireysel fentanil dozunun ayarlanması hastanın yanıtına ve tolerans düzeyine dayalı olmalıdır. İlk flasterden ve bir doz artışından sonra 12 ila 24 saatlik bir zaman aralığı dikkate alınmalıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Fentanil ile yapılan intravenöz çalışmalardan elde edilen veriler, yaşlı hastalarda klerensin azalabileceği, ilacın yarılanma ömrünün uzayabileceğini ve yaşlıların ürüne genç hastalardan daha duyarlı olabileceklerini düşündürmektedir. DUROGESIC ile yürütülen bir çalışmada, sağlıklı yaşlı gönüllüler sağlıklı genç gönüllülerden anlamlı olarak farklılık göstermeyen fentanil farmakokinetiğine sahip bulunurken, doruk serum konsantrasyonlarının daha düşük olduğu ve ortalama yarılanma ömrü değerlerinin yaklaşık 34 saate kadar uzamış olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalar fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Çocuklar:

Fentanil konsantrasyonları, 12,5 ila 300 mcg/saat doz aralığında fentanil flasterleri uygulanan 2 ila 17 yaş aralığındaki 250'den fazla çocukta ölçülmüştür. Pediatrik hastalarda vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensin (L/sa/kg), olasılıkla yetişkinlerle aynı klerensi

sergileyecek olan 11 ile 16 yaş arasındaki çocuklara göre, 2 ile 5 yaş arasındaki çocuklarda %80 ve 6 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda %25 daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular, pediatrik hastalar için doz önerilerini belirlerken dikkate alınmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Karaciğer yetmezliği olan hastalar fentanilin toksisite belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve gerekirse DUROGESIC dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Sirozlu gönüllülerde elde edilen veriler ve farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan ve transdermal fentanil ile tedavi edilen hastalardaki veriler fentanil konsantrasyonlarının yükselebileceğini ve fentanil klirensinin karaciğer fonksiyonu normal olanlara kıyasla azalabileceğini ortaya koymaktadır. Simülasyonlar Child-Pugh Derece B karaciğer hastalığı olan kişilerin kararlı durum EAA düzeyinin (Child-Pugh skoru: 8) karaciğer fonksiyonu normal olanlara kıyasla (Derece A; Child-Pugh skoru: 5.5) 1,36 misli daha yüksek olacağını akla getirir. Derece C karaciğer hastalığı olan kişilerde (Child-Pugh skoru: 12.5), sonuçlar fentanil konsantrasyonunun her bir uygulama ile birikerek, bu hastaların kararlı durumda yaklaşık 3,72 misli daha büyük bir EAA değerine ulaştığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin fentanil farmakokinetiği üzerindeki etkisinin sınırlı olması beklenir çünkü değişmemiş fentanilin idrardan atılımı %10'un altındadır ve böbrek tarafından elimine edilen bilinen aktif metabolit mevcut değildir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliğinin fentanil farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmediği için, dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler, tekrarlı doz toksisitesine yönelik konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir riski ortaya koymamıştır.

Standart üreme ve gelişimsel toksisite çalışmaları, parenteral fentanil uygulaması kullanarak gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, fentanil erkeklerde fertilitayı etkilememiştir. Dişi sıçanlarda yapılan bazı çalışmalar ise fertilitenin azaldığını ve artmış embriyo mortalitesi göstermiştir. Dişi sıçanlarda yapılan bazı testlerde fertilitenin azalması ve embriyo mortalitesinde artış gösterilmiştir.

Embriyo üzerinde görülen etkiler maternal toksisite kaynaklı olmuş ve maddenin gelişmekte olan embriyo üzerindeki direkt etkilerinden kaynaklanmamıştır. İki hayvan türünde (sıçanlar ve tavşanlar) yapılan çalışmalarda teratojenik etkilerin herhangi bir belirtisine rastlanmamıştır. Pre- ve postnatal gelişim üzerine yapılan bir çalışmada, yavruların sağkalım oranı maternal ağırlığı hafifçe azaltan dozlarda anlamlı derecede azalmıştır. Bu etki, ya değişen maternal bakım kaynaklı olmuştur ya da fentanilin yavrular üzerindeki direkt bir etkisidir. Yavruların somatik gelişimi ve davranışı üzerinde etkiler gözlenmemiştir.

Bakteriler ve kemirgenlerde yapılan mutajenisite testleri negatif sonuçlar vermiştir. *In vitro* fentanil, diğer opioid analjezikler gibi memeli hücrelerinde mutajenik etkiler göstermiştir. Etkiler yalnızca yüksek konsantrasyonlarda görüldüğü için terapötik dozların kullanımına yönelik mutajenik risk beklenmemektedir.

Yapılan karsinojenisite çalışmasında (Sprague Dawley sıçanlarda iki yıl süreyle günlük subkütan fentanil hidroklorür enjeksiyonları), onkojenik potansiyel gösteren bulgulara rastlanmamıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Film Polyester*/EVA**

Solüsyon, Poliakrilat Yapıştırıcı Duro-Tak 87-4287

Azot

Etil asetat

Film, silikonize, polyester, 2 mil (51 µm)

Film, silikonize, polyester, 3 mil (76 µm)

Turuncu mürekkep

İnceltici mürekkep

* Polyester = Polietilen tereftalat

** EVA = etil vinil asetat

6.2 Geçimsizlikler

DUROGESIC'in yapışkan özelliklerini kaybetmemesi için DUROGESIC transdermal flasterin uygulandığı cilt alanına krem, merhem, losyon veya pudra sürülmemelidir.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Açılmamış koruyucu paket içinde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her flaster ısı ile kapatılmış polietilen tereftalat (PET), düşük dansiteli polietilen (LDPE), alüminyum folyo, yapışkan ve akronitril film poşetlerde ambalajlanmıştır.

Her karton kutuda 5 poşet bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

DUROGESIC, gövde veya üst kolda tahriş olmamış ve ışın tedavisi almamış cildin, düzgün yüzeyine uygulanmalıdır. Küçük çocuklarda, çocuğun flasteri çıkarma potansiyelini minimize etmek amacıyla sırtın üst kısımları tercih edilir. Uygulama bölgesinde eğer tüy varsa uygulamadan önce kesilmelidir (tırış edilmemelidir). Eğer DUROGESIC uygulaması yapılacak alanın temizlenmesi gerekiyorsa, flaster uygulaması öncesinde bu sadece suyla yapılmalıdır. Sabun, yağ, losyon veya cildi tahriş edebilecek veya özelliğini değiştirebilecek herhangi bir ajan kullanılmamalıdır. Flaster uygulanmadan önce cilt tamamen kuru olmalıdır. Flasterler kullanım öncesinde kontrol edilmelidir. Kesilmiş, bölünmüş veya herhangi bir şekilde zarar görmüş flasterler kullanılmamalıdır.

DUROGESIC, mühürlü paketinden çıkartıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Flasteri koruyucu poşetten çıkarmak için mühür kenarında işaretli noktadan (flaster etiketinin üzerinde ok ile işaretlenmiştir) tutunuz. . Poşeti bu noktadan tutarak dikkatlice yırtınız. Poşeti her iki yanından katlayarak bir kitap gibi açınız. Flaster için salım katmanı yarıktır. Flasteri ortada tutunuz ve her iki tarafın katmanını ayrı olarak kaldırınız. Flasterin yapışkanlı tarafına dokunmaktan kaçınınız. Poşet tümüyle açıldıktan sonra flasteri avuç içi ile 30 saniye hafif basınç uygulayarak cilde yapıştırınız. Flasterin, özellikle kenarlarının iyice yapıştığından emin olunuz. Daha sonra ellerinizi temiz su ile yıkayınız.

DUROGESIC aralıksız olarak 72 saat boyunca uygulandığı yerde kalmalıdır. Bir önceki transdermal flaster çıkarıldıktan sonra, yeni flaster değişik bir cilt bölgesine uygulanmalıdır. Aynı cilt bölgesine yeni bir flaster uygulanmadan önce birkaç gün geçmelidir.

Flasteri uygulama ve çıkarma sonrasında eller sadece suyla yıkanmalıdır.

İmha talimatları:

Kullanılmış flasterler çıkarıldığında yapışkan tarafları birbirine yapışacak şekilde katlanmalı ve emniyetli bir şekilde atılmalıdır. Kullanılmamış tıbbi ürünler veya atık maddeleri yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8 RUHSAT NUMARASI

122/67

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 07.06.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ