

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUROGESIC 50 mikrogram/saat transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir transdermal flaster 8.4 mg fentanil içerir.

Salım hızı yaklaşık 50 mikrogram/saat, aktif yüzey alanı 21.0 cm²'dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Transdermal Flaster

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DUROGESIC uzun sürmesi beklenen ağır ve opioid dışındaki ilaçlara cevap vermeyen ve diğer yollarla uygulanan narkotiklere tolerans gelişmiş ağrılarda 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.

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 Kalitatif ve Kantitatif Bileşim) 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 doğru titre edilmelidir.

Daha önce opioid tedavisi almamış hastalar:

Güçlü opioid tedavisi almamış hastalarda başlangıç dozu 25 mcg/saat'i geçmemelidir.

Daha önce opioid tedavisi almamış hastalarda DUROGESIC ile klinik deneyim sınırlıdır. Daha önce opioid tedavisi almamış hastalarda DUROGESIC'in uygun olduğu düşünüldüğünde, salım hızı 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 25 mcg DUROGESIC'e geçirilebilir.

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 doğru titre edilebilir (bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Eşdeğer analjezik potens dönüşümü:

1. Önceki 24 saatlik analjezik gereksinimini hesaplayınız.
2. Bu miktarı, Tablo 1'i kullanarak analjezik olarak eşdeğer oral morfin dozuna çeviriniz. Bu tablodaki tüm i.m ve oral dozlar analjezik etki olarak 10 mg i.m morfine eşdeğer sayılır.
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: Oral morfinle veya diğeri bir hızlı salımlı opioidle birkaç haftadan fazla stabilize edilmiş 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 uzun süre ile tedavi olan ve opioid dönüşümüne gerek duyulan yüksek derecede opioid toleransı bulunan yetişkin hastalar içindir (oral morfinden transdermal fentanile dönüşüm oranı yaklaşık 100:1'e eşittir).

Tablo 2 ve Tablo 3, transdermal fentanil tedavisinden farklı bir opioid tedavisine dönüşüm için kullanılmamalıdır.

Tablo 1: Eşdeğer analjezik potens dönüşümü

İlaç ismi	Eşdeğer analjezik dozu (mg)	
	i.m*	oral
morfin	10	30 - 40 (tekrarlanan dozlama düşünülerek)**
hidromorfon	1.5	7.5
metadon	10	20
oksikodon	15	30
levorfanol	2	4
oksimorfon	1	10 (rektal)
diyamorfin	5	60
petidin	75	-
kodein	130	200
buprenorfin	0.4	0.8 (dil altı)

* Bağlı potensi 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.

** Morfin için oral/i.m potens kronik ağrı çeken hastalarda elde edilen klinik deneyime dayanmaktadır.

Referans: "Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95, güncellemelerle birlikte." den adapte edilmiştir.

Tablo 2: Günlük oral morfin dozuna dayanarak önerilen DUROGESIC dozu¹ (Oral morfinle veya diğer bir hızlı salımlı opioidle birkaç hafta boyunca stabilize edilmiş ve opioid dönüşümüne gerek duyulan yetişkin hastalar içindir)

Oral 24 saatlik morfin (mg/gün)	DUROGESIC dozajı (mcg/saat)
< 135 (erişkinler için)	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 uzun süre ile tedavi olan ve opioid dönüşümüne gerek duyulan hastalar içindir)

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>

390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Daha önceki analjezik tedavisi, DUROGESIC ile analjezik etkililiğe ulaşıncaya kadar ilk doz uygulamasından sonra kademeli olarak devre dışı bırakılmalıdır. Hem hiç güçlü opioid almamış, hem de opioid toleransı bulunan hastalarda, serum fentanil konsantrasyonlarındaki bu kademeli yükseliş nedeniyle DUROGESIC'in analjezik etkisinin ilk değerlendirmesi ancak flasterin uygulanmasından 24 saat geçtikten sonra yapılmalıdır. 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 ulaşıncaya kadar ilk doz uygulamasından sonra kademeli olarak devre dışı bırakılmalıdır.

Doz titrasyonu ve idame tedavisi

DUROGESIC flaster her 72 saatte bir değiştirilmelidir. Analjezik etki ve tolere edilebilirlik arasında bir denge elde edilinceye kadar doz kademeli olarak titre edilmelidir. Uygulamadan sonraki 48-72 saatlik dönemde etkide belirgin bir azalma olan hastalarda, 48 saat sonra ilk flasterin yenisiyle değiştirilmesi gerekebilir. Eğer ilk uygulamadan sonra analjezi yetersizse, doz arttırılabilir. Doz ayarlaması gerekli olduğunda her 3 günde bir yapılacak yeni uygulamada 25 mcg/saat'ten 37 mcg/saat, 50 mcg/saat, 62 mcg/saat ve 75 mcg/saat olacak şekilde 75 mcg/saat'e kadar kademeli olarak arttırılabilir. Bundan sonra doz ayarlaması her 3 günde bir 25 mcg/saat'lik artışlarla kademeli olarak yapılabilir; yine de hastanın ilave analjezik gereksinimleri (oral morfin 90 mg/gün \approx DUROGESIC 25 mcg/saat) ve ağrı durumu göz önüne alınmalıdır. İstenilen doza 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'ı aştığında, ek veya alternatif opioid alım yöntemlerine gereksinim duyabilir.

Çocuklarda

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, **opioitleri tolere edebilen 2-16 yaş arası** pediatrik hastalarda kullanılmalıdır. Pediatrik hastaları oral veya parenteral opioitlerden DUROGESIC'e geçirmek için oral morfin dozuna dayanan önerilen DUROGESIC dozajı tablosuna (bkz. Tablo 4) başvurulmalıdır.

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

<i>Oral 24 saatlik morfin (mg/gün)</i>	<i>DUROGESIC dozajı (mcg/saat)</i>
<i>Pediatrik hastalar için²</i>	
30-44	12
45-134	25

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

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

Mevcut klinik araştırmalarda 90 mg'dan yüksek dozda morfin alan çocuklarla ilgili bilgiler kısıtlıdır. Pediatrik çalışmalarda fentanil transdermal flasterin gereken dozu konservatif olarak belirlenmiştir: günlük 30 mg ile 44 mg arası oral morfin ya da eşdeğeri opioid dozu 12 mcg'lik bir DUROGESIC flaster ile dönüştürülmüştür. Bu dönüşüm şemasının yalnızca oral morfinden (ya da eşdeğerinden) DUROGESIC flaster için geçerli olduğu unutulmamalıdır. Doz aşımına neden olabileceğinden, dönüşüm şeması DUROGESIC flasterden diğer opioitlere 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.

En yüksek fentanil düzeylerine 12 ile 24 saat içinde ulaşıldığından, 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Doz titrasyonu ve idame tedavisi

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 arttırılması gerekebilir. Çocuklarda doz 12 mcg/saat'lik arttırmalar kullanılarak yükseltilmelidir.

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 konsantrasyonları kademeli olarak azalırken, fentanil serum konsantrasyonunun %50 oranda azalması için 17 saat veya daha fazla zaman geçmesidir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Genelde, yoksunluk semptomlarından kaçınmak için opioid analjezisinin kesilmesi kademeli olmalıdır.

İlacı değiştirme veya doz ayarlamalarından sonra bazı hastalarda opioid yoksunluk semptomları görülebilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

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 Tablo 2 ve Tablo 3 kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Transdermal yoldan uygulanır.

Uygulama şekli ile ilgili ayrıntılı bilgi için “6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler” bölümüne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar, fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır.

Pediatric popülasyon:

Uygulanan DUROGESIC dozundan bağımsız olarak ağır ve yaşamı tehdit edebilecek hipoventilasyon potansiyeli bulunduğundan hiç opioid kullanmamış pediatrik hastalara uygulanmamalıdır. DUROGESIC sadece halen en az 30 mg oral morfine eşdeğer opioid kullanmakta olan, opioidleri tolere edebilen 2-16 yaş arası pediatrik hastalarda kullanılmalıdır.

Geriatric popülasyon:

İntravenöz fentanil ile gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen veriler yaşlı hastalarda fentanilin klerensinin azalabileceğini, yarı ömrünün uzayabileceğini ve bu hastaların ilaca gençlerden daha hassas olabileceğini öngörmektedir. Yaşlı, kaşektik ve yatalak hastalar fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC flasterin dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

4.3 Kontrendikasyonlar

DUROGESIC, fentanil veya flasterdeki yapışkanlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

DUROGESIC, kronik inatçı ağrı tedavisinde endike olan uzatılmış salımlı bir preparattır ve kısa dönemli kullanım sırasında doz titrasyonu fırsatı olmadığı ve ciddi veya yaşamı tehdit eden solunum depresyonu olasılığı söz konusu olduğu için akut veya postoperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CİDDİ ADVERS ETKİ GÖRÜLEN HASTALAR, SERUM FENTANİL KONSANTRASYONLARININ KADEMELİ OLARAK AZALMASI VE ANCAK 17 SAAT (13-22 ARASI) SONRA YAKLAŞIK %50'SİNE DÜŞMESİ NEDENİYLE, DUROGESIC TEDAVİSİNİN KESİLMESİNDEN SONRA 24 SAAT SÜRE İLE KONTROL ALTINDA TUTULMALIDIR (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Her bir hasta için, farklı markalarda fentanil transdermal ürünlerinin değiştirilebilirliğinden emin olmak mümkün değildir. Bu nedenle, hastalarda etkin doza titre edildikten sonra, DUROGESIC transdermal flaster'den diğer marka fentanil transdermal ürünlerine profesyonel görüş alınmadan geçilmemelidir.

DUROGESIC kullanım öncesi ve sonrası çocuklardan uzak tutulmalıdır.

Flasterler birinci seçenek narkotik ağrı kesici olarak kullanılmamalıdır.

DUROGESIC Transdermal Flaster kesilmemelidir. **Bölünmüş, kesilmiş veya herhangi bir şekilde hasar görmüş flasterler kullanılmamalıdır.**

Daha önce opioid tedavisi almamış ve opioidlere tolerans gelişmemiş hastalar

Daha önce opioid tedavisi almamış hastalarda DUROGESIC ilk opioid tedavisi olarak kullanıldığında, çok seyrek olarak belirgin solunum depresyonu ve/veya ölüm vakalarına neden olabilmektedir. Daha önce opioid tedavisi almamış hastalarda, başlangıç tedavisi olarak DUROGESIC'in en düşük dozu kullanılsa bile ciddi veya hayatı tehdit eden hipoventilasyon potansiyeli söz konusudur. DUROGESIC'in opioid toleransı gelişmiş olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

DUROGESIC, uzun süreli tedavi gerektiren kronik inatçı ağrı için uygulandığında, doktorun yerel olarak tanımlanan ağrı yönetimi kılavuzları doğrultusunda ağrının giderilmesi ve fonksiyonel iyileşme açısından tedavi sonuçlarını belirlemesi önemle tavsiye edilir. Bu hedefler karşılanmadığı takdirde doktor ve hasta tedavinin sonlandırılmasına karar vermelidir.

Solunum Depresyonu

Tüm güçlü opioidlerde olduğu gibi 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 Doz aşımı ve tedavisi). Santral sinir sistemi üzerinde etkili ilaçlarla eşzamanlı uygulama, solunum depresyonunu artırabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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), nöromusküler anormallikler (ör. hiper-refleksi, inkoordinasyon, rijidite) ve/veya gastrointestinal semptomları (ör. bulantı, kusma, ishal) içerebilir.

Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, DUROGESIC, kullanımının hızla sonlandırılması düşünülmelidir.

Kronik Akciğer Hastalığı

Diğer opioidler gibi 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

Fentanil dahil opioidlerin tekrarlayan uygulamalarıyla tolerans, fiziksel bağımlılık ve psikik bağımlılık gelişebilir. Opioid alımını takiben seyrek olarak iyatrojenik bağımlılık görülür. 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. Fentanil, diğer opioid agonistleri ile benzer şekilde kötüye kullanılabilir. DUROGESIC'in suistimali veya kasıtlı olarak kötüye kullanımı doz aşımı ve/veya ölümlerle sonuçlanabilir.

Kafa İçi Basıncında Artış

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 bradiaritmili hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Opioidler özellikle akut hipovolemisi olan hastalarda hipotansiyona neden olabilir. Fentanil transdermal flasterle tedavi başlatılmadan önce altta yatan, semptomatik hipotansiyon ve/veya hipovolemi 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 Farmakokinetik özellikler).

Böbrek Yetmezliği

Fentanilin %10'undan azı idrarla değişmeden atılır. Morfinin aksine, böbrekle elimine edildiği bilinen aktif metabolitlere rastlanmamıştır. DUROGESIC kullanan böbrek yetmezliği olan hastalar, fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Ateşli hastalar / Dış Isı Uygulaması

Bir farmakokinetik deneysel model cilt sıcaklığının 40°C'ye kadar yükselmesi halinde, serum fentanil konsantrasyonlarının üçte bir oranında artabileceğini göstermektedir. 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. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde yürütülen bir klinik farmakoloji çalışması DUROGESIC sistemine ısı uygulamasının ortalama fentanil EAA değerlerini %120 ve ortalama C_{maks} değerlerini %61 artırdığını göstermiştir.

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 bırakılmaları tavsiye edilmelidir. Çünkü fentanilin flasterden salınmasında sıcaklığa bağlı artış potansiyeli bulunmaktadır.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşim:

DUROGESIC flasterin sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örn; ritonavir, nefazodon, ketokonazol, itrakonazol, troleandomisin, klaritromisin, eritromisin, nelfinavir, verapamil, diltiazem ve amiodaron) ile birlikte kullanımı fentanilin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanabileceğinden terapötik ve yan etkilerinde artış ve uyarma ile ciddi solunum depresyonuna neden olabilir. Bu durumda özel hasta bakımı ve gözlemi gereklidir. Bu nedenle, hasta yakından takip edilmediği sürece, transdermal fentanil ile sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanılması önerilmemektedir. Özellikle DUROGESIC ile birlikte CYP3A4 inhibitörleri kullanan hastalar, solunum depresyonunun belirtileri açısından izlenmelidir ve solunum depresyonu gözlenmesi durumunda doz ayarlanmalıdır.

Karma agonist/antagonistlerle birlikte kullanım

Buprenorfin, nalbufin veya pentazokin ile birlikte kullanım önerilmez (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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 Doz aşımı).

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 Farmakokinetik özellikler).

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 düşünülmalıdır. Kronik kabızlığı olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır. Paralitik ileus varsa veya şüpheleniliyorsa, DUROGESIC tedavisi kesilmelidir.

Çocuklarda Kullanım

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

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 Pozoloji ve uygulama şekli).

Çocuklar tarafından kaza ile yutulmasına karşı önlem almak amacıyla DUROGESIC'in uygulama bölgesini seçerken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler) ve flasterin yerinde durup durmadığı yakından izlenmelidir.

Flasterin çıkarılması

Kullanılmış flasterler önemli miktarlarda etkin madde kalıntısı içerebilir. Bu nedenle, kullanılan flaster çıkarıldıktan sonra yapışkan kısım açıkta kalmayacak şekilde içe doğru kıvrılarak ikiye katlanmalı, orijinal saşe içine konulmalı ve çocukların erişemeyeceği bir yere güvenli bir şekilde atılmalıdır.

Laktasyon

Fentanil anne sütüne geçtiğinden, DUROGESIC ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve Laktasyon)

Myastenia gravis hastaları

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DUROGESIC opioidler, sedatifler, anksiyolitikler, hipnotikler, genel anestezipler, fenotiyazinler, trankilizanlar, antipsikotikler, iskelet kası gevşeticileri ile sedasyon oluşturan antihistaminikler ve alkollü içecekler gibi diğer santral sinir sistemi depresanları 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.

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

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörlerinin (örn; ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, troleandomisin, klaritromisin, nelfinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem ve amiodaron) 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. Bu durumda özel hasta bakımı ve gözlemi gereklidir. Hasta yakından takip edilmediği sürece, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte transdermal fentanil kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP3A4 indükleyicileri ile (ör. rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) birlikte kullanımı fentanil plazma konsantrasyonlarında ve terapötik etkide azalmaya yol açabilir. Bu da, transdermal fentanil için doz ayarlaması gerektirebilir. CYP3A4 indükleyicisi ile tedavi sonlandırıldıktan sonra indükleyicinin etkisi yavaş yavaş azalır ve hem terapötik hem de olumsuz etkileri artırabilecek veya uzatabilecek ve ciddi solunum depresyonuna neden olabilecek fentanil plazma konsantrasyonu artışıyla sonuçlanır. Bu durumda dikkatli takip ve gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır.

Monoamin oksidaz (MAO inhibitörleri)

DUROGESIC kullanımı, MAO inhibitörleri ile birlikte uygulama gerektiren hastalarda önerilmemektedir. Opioid etkililiğinin artması veya serotoninergik 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, nalbupin 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Fentanilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). 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 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 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 (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). **Bu nedenle DUROGESIC kullanımı sırasında ve flasterler çıkarıldıktan sonra en az 72 saat süreyle emzirme kesilmelidir.**

Üreme Yeteneği / Fertilite

Dişi sıçanlarda yapılan bazı testlerde fertilite azalması ve embriyo mortalitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

DUROGESIC araç veya makine kullanmak gibi 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).

Hastalar araç ve makine kullanmadan önce doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

DUROGESIC'in güvenliliği kronik malign veya malign olmayan ağrının tedavisi için, DUROGESIC kullanılan 11 klinik çalışmaya katılan 1854 yetişkin ve pediatrik hastada (çift kör DUROGESIC [Plasebo veya aktif madde kontrollü] ve/veya açık etiketli DUROGESIC

[Kontrolsüz veya aktif madde kontrollü] 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 sıklık) 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) ve uykusuzluk (%10.2).

Yukarıda belirtilen advers ilaç reaksiyonlarını içerecek şekilde erişkin ve çocuklarda gerçekleştirilen 11 klinik çalışmadan 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 ile $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 ile $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ile $<$ 1/1000); çok seyrek (\leq 1/10.000) ve bilinmiyor (mevcut klinik verilerden tahmin edilemeyen).

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, somnolans	Depresyon, anksiyete, konfüzyon durumu, halüsinasyon	Ajitasyon, dezoryantasyon, öforik duygu durumu		

Sinir Sistemi Hastalıkları	Sersemlik, baş ağrısı	Tremor, parastezi	Hipoestezi, konvülziyonlar (klonik konvülziyonlar ve grand mal konvülziyon dahil), amnezi, deprese seviyede bilinçsizlik, bilinç kaybı		
Göz Hastalıkları			Görmede bulanıklık	Miyozis	
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları		Vertigo			
Kardiyak Hastalıklar		Çarpıntı, taşikardi	Bradikardi, siyanoz		
Damar Hastalıkları		Hipertansiyon	Hipotansiyon		
Solunum, Göğüs Bozuklukları Ve Mediastinal Hastalıklar		Dispne	Solunum depresyonu, solunum güçlüğü	Apne, hipovekilasyon	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			Erektile 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	

Pediyatrik Hastalar

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 klinik çalışmalarda raporlanan çok yaygın advers etkiler, ateş, bulantı ve kusmadır.

DUROGESIC 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. Pediyatrik çalışmalar için çalışmaya alınma kriterleri minimum 2 yaşındaki gönüllülerle kısıtlanmış olsa da, çalışmadaki 2 gönüllüye ilk DUROGESIC dozları 23 aylıkken verilmiştir.

Pediyatrik gönüllülerin katıldığı bu 3 klinik çalışmadan toplanan güvenlilik verilerine dayanarak, en yaygın raporlanan (örn \geq %10 insidans) advers ilaç reaksiyonları (%insidans ile) şunlardır: kusma (%33.9), bulantı (%23.5), baş ağrısı (%16.3), kabızlık (%13.5), ishal (%12.8) ve kaşıntı (%12.8). Aşağıda bu klinik çalışmalarda DUROGESIC ile tedavi edilen pediyatrik gönüllülerde raporlanan tüm advers ilaç reaksiyonları sıralanmıştır (Bu listede de yukarıdaki aynı sıklık kategorileri kullanılmıştır).

Tablo 6’da sunulan pediatrik popülasyon için Tablo 5 ile aynı kategorilere göre düzenlenmiştir.

Tablo 6: Klinik Çalışmalarda Pediatrik Hastalarda Advers İlaç Reaksiyonları			
Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları		
	Sıklık Kategorisi		
	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları		Hipersensitivite	
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları		Anoreksi	
Psikiyatrik Hastalıklar		Uykusuzluk, somnolans, anksiyete, depresyon, halüsinasyon	Konfüzyon durumu
Sinir Sistemi Hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi, Tremor, Hipoestezi	Parastezi
Göz Hastalıkları			Miyozis
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları			Vertigo
Kardiyak Hastalıklar			Siyanoz
Solunum, Göğüs Bozuklukları Ve Mediastinal Hastalıklar		Solunum depresyonu	
Gastrointestinal Hastalıklar	Bulantı, kusma, konstipasyon, diyare	Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, ağız kuruluğu,	
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Kaşınıtı	Döküntü, hiperhidroz, eritem	Kontak dermatit, cilt bozukluğu, alerjik dermatit, egzama
Kas-iskelet Bozuklukları, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları		Kas spazmları	
Böbrek ve İdrar Yolu Hastalıkları		Üriner retansiyon	
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar		Periferik ödem, yorgunluk, uygulama bölgesi reaksiyonu asteni,	İlaç kesilme sendromu, grip benzeri hastalık

Diğer opioid analjeziklerle olduğu gibi, DUROGESIC'in tekrarlayan kullanımı sonucunda tolerans, fiziksel bağımlılık ve psişik bağımlılık gelişebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 Pozoloji ve uygulama şekli).

Gebelik sırasında uzun süreli DUROGESIC kullanan annelerin yenidoğan bebeklerinde neonatal yoksunluk sendromu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve Laktasyon).

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

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 düşünülmeli ve uygun parenteral sıvı tedavisine başlanmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Opioid analjezikler; fenilpiperidin türevleri

ATC kodu: N02A B03

Fentanil özellikle μ -opioid reseptörle etkileşen bir opioid analjeziktir.

Pediyatrik Hastalar

DUROGESIC güvenliliği kronik ağrısı olan 2 ile 18 yaş arasındaki (66 çocuk 2 ile 6 yaş arasındadır) 289 çocuk hastada yapılan üç açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda günde 30 mg ile 44 mg arasında oral morfin yerine saatte bir DUROGESIC 12 mcg flaster uygulanmıştır. Daha önce oral morfin dozu başına günde en az 45 mg opioid dozu kullanan 181 hasta 25 mcg/saat ve daha yüksek başlangıç dozları kullanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Erişkinler

DUROGESIC 72 saatlik uygulama döneminde sürekli sistemik fentanil salınmasını sağlar. Fentanil oldukça sabit hızda salınır. Flaster matriksi ile deri arasındaki en düşük konsantrasyon farkı, ilaç salımını sağlar. 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. Oluşan serum fentanil konsantrasyonları DUROGESIC'in yüzey ölçümü ile orantılıdır. İkinci 72 saatlik uygulamanın sonunda, bir kararlı durum serum konsantrasyonuna ulaşılır ve aynı boyuttaki flasterlerin tekrar uygulanmasıyla bu kararlı serum konsantrasyonları sürdürülür.

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.

Dağılım:

Fentanilin plazma proteinine yaklaşık %84 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

DUROGESIC 24 saatlik bir uygulamayı takiben çıkarıldıktan sonra, serum fentanil konsantrasyonları hemen hemen 17 saatte (13-22 arası) yaklaşık %50'ye düşerek, kademeli olarak azalır. 72 saatlik uygulamayı takiben ortalama yarılanma ömrü 20-27 saat arasında değişir. Ciltten sürekli fentanil emilimi, yarılanma ömrü yaklaşık 7 saat (3-12 saat arası) olan iv infüzyon uygulamasına göre ilacın serumdan daha yavaş elimine edilmesini sağlar.

Fentanil esas olarak karaciğerde metabolizasyona uğrar. IV fentanil uygulamasından sonraki 72 saati içinde, fetanil dozunun yaklaşık %75'i idrarla atılır, bunun çoğu metabolit ve %10'undan azı ise değişmemiş ilaç şeklindedir. Düzun yaklaşık %9'u ise özellikle metabolit şeklinde feçes yolu ile atılır. Plazmadaki serbest fentanil fraksiyonlarına ilişkin ortalama değerler %13 ile %21 arasında hesaplanmıştır.

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 görölmüştür. Yaşlı hastalar fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Çocuklar:

Pediyatrik hastalarda vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensin (L/saat/Kg), olasılıkla yetişkinlerle aynı klerensi sergileyecek olan 11 ile 16 yaş arasındaki çocuklara göre, 2 ile 5 yaş arasındaki çocuklarda %82 ve 6 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda %25 daha yüksek olduğu görölmüştür. Bu bulgular, pediyatrik hastalar için doz önerilerini belirlerken dikkate alınmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik sirozlu hastalarla yürütölen bir çalışmada, tek 50 mcg/saatlik DUROGESIC uygulamasının farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Her ne kadar bu hastalarda t_{maks} ve $t_{1/2}$ değişmemiş olsa da, ortalama plazma C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık %35 ve %73 artmıştır. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda intravenöz fentanil uygulanması ile ilgili bir çalışmadan elde edilen veriler, fentanil klerensinin bu hasta popölasyonunda azalabileceğini düşündürmektedir. DUROGESIC kullanan böbrek yetmezliği olan hastalar, fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

In vitro fentanil, diğer opioid analjezikler gibi bir memeli hücre kültürü araştırmasında sadece sitotoksik konsantrasyonda ve metabolik aktivasyon eşliğinde mutajenik etkiler göstermiştir. *In vivo* olarak kemirgenlerde yapılan çalışmalarda ve bakteriyel deneylerde fentanil mutajenite göstermemiştir.

Sıçanlarda yürütölen iki yıllık bir karsinogenisite çalışmasında, fentanil erkeklerde günde 33 mcg/kg'a ve dişilerde günde 100 mcg/kg'a kadar olan subkütan dozlarda, artmış bir tümör

insidansı ile ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışmada fentanil sıçanlarda maksimum tolere edilebilen plazma konsantrasyonunu sağlayacak şekilde uygulandığından, elde edilebilen toplam ilaç maruziyeti ($EAA_{0-24\text{saat}}$), klinikte DUROGESIC'in 100 mcg/saatlik en yüksek dozuyla elde edilebilen günlük maksimum insan maruziyetinin %40'ından azdı.

Fentanilin fetus gelişimine etkisi sıçan ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Dişi sıçanlarda yapılan bazı testlerde fertilité azalması ve embriyo mortalitesi ve geçici gelişme gerilikleri gösterilmiştir. Bu etkiler, maternal toksisiteye bağımlı olup doğrudan ilacın gelişmekte olan embriyo üzerine etkilerinden kaynaklanmamaktadır. Sabitlenmiş plazma konsantrasyonlarında gözlenen bu değişiklikler klinikte 100 mcg/saatlik dozlarla sağlanana eşdeğer ($C_{ss, \text{sıçan}} / C_{ss, \text{insan}} = 1.1$) ve günlük maruziyet miktarı ise hafifçe daha fazla ($EAA_{0-24, \text{sıçan}} / EAA_{0-24, \text{insan}} = 1.5$) idi. İnsanlarda sabitlenmiş plazma konsantrasyonlarının 6.6 katı maksimum plazma konsantrasyonu sağlanabilen tavşanlarda herhangi bir etki gözlenmedi. Günlük maruziyet oranı klinikte 100 mcg/saatlik dozlarla sağlanana eşdeğer ($EAA_{4-24, \text{tavşan}} / EAA_{0-24, \text{insan}} = 1.1$) idi. Teratojenik etkiye dair bulgular yoktur.

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)

Yeşil mürekkep

İnceltici mürekkep

* Polyester = Polietilen tereftalat

** EVA = etil vinil asetat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

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. Kılız bölge tercih edilmelidir. 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.

Flasterin kullanımı:

Flasteri koruyucu poşetten çıkarmak için mühür kenarında işaretli noktadan (flaster etiketinin üzerinde ok ile işaretlenmiştir) tutunuz. Poşeti bu noktadan tutarak dikkatlice yırtınız. Poşeti açmak için makas kullanılacaksa, kesme işlemi poşet içindeki flastere zarar vermeyecek şekilde mühürlü kenara yakın olarak gerçekleştirilmelidir.

DUROGESIC, mühürlü paketinden çıkartıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. 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.

Tedaviye devam gereksinimi düzenli aralarla değerlendirilmelidir.

Kullanılmış flasterler çıkarıldığında yapışkan tarafları birbirine yapışacak şekilde katlanmalı ve çocukların erişemeyeceği bir yere emniyetli bir şekilde atılmalıdır. Kullanılmamış flasterler eczaneye veya hastane eczanesine geri verilmelidir.

Flasteri uygulama ve çıkarma sonrasında eller sadece suyla yıkanmalıdır.

7 RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8 RUHSAT NUMARASI

107/66

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 10.03.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 08.10.2010

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ