

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUROGESIC 25 mikrogram/saat transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir transdermal flaster 4,2 mg fentanil içerir.

Salım hızı yaklaşık 25 mikrogram /saat, aktif yüzey alanı 10,5 cm²'dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Transdermal Flaster

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DUROGESİC 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) 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 kütlesi, 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:

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).

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, farklı bir opioid rejiminden dönüşüm veya çevirmenin gerektiği yetişkin hastalar içindir (oral morfinden transdermal fentanile dönüşüm oranı yaklaşık 150:1’e eşittir).
 - b. Tablo 3 stabil, iyi tolere edilen bir opioid rejiminde olan yetişkin hastalar içindir (oral morfinden transdermal fentanile dönüşüm oranı yaklaşık 100:1’e eşittir).

Tablo 1: Eşdeğer analjezik potens dönüşümü

İlaç ismi	Eşdeğer analjezik dozu (mg)	
	i.m*	oral
morfin	10	30 (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 potensi kronik ağrı çeken hastalarda elde edilen klinik deneyime dayanmaktadır.

Tablo 2: Günlük oral morfin dozuna dayanarak önerilen DUROGESIC dozu¹

Oral 24 saatlik morfin (mg/gün)	DUROGESIC dozajı (mikrogram/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 dozajına dayanarak önerilen başlangıç dozajı (stabil ve iyi tolere edilen opioid tedavisi gören hastalar için)*

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

DUROGESIC'in maksimum analjezik etkisinin ilk değerlendirmesi ancak flasterin uygulanmasından 24 saat geçtikten sonra yapılabilir. 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 etkinliğe ulaşıncaya kadar ilk doz uygulamasından sonra kademeli olarak devre dışı bırakılmalıdır.

Doz titrasyonu ve idame tedavisi

Doz titrasyonu için 12 mikrogram/saat dozaj formu mevcuttur. DUROGESIC flaster her 72 saatte bir değiştirilmelidir. Analjezik etki ve tolere edilebilirlik arasında bir denge elde edilinceye kadar doz kademeli olarak titre edilmelidir. Eğer ilk uygulamadan sonra analjezi yetersizse, doz 3 gün sonra artırılabilir. Bundan sonra doz ayarlaması her 3 günde bir

yapılabilir. Tedavinin erken döneminde, bazı hastalarda bu dozlama aralıkları ile kullanıldığında flaster uygulamasının 3. gününde yeterli analjezi elde edilemeyebilir ve bu durumda DUROGESIC flasterin 72 saat yerine 48 saat aralıklarla uygulanması gerekebilir. Uygulamanın süresini, 72 saatten önce değiştirerek azaltmak, serum fentanil konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanabilir (bkz; Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Dozaj titrasyonu normalde 12 mcg/saat veya 25 mcg/saat' lik artışlarla yapılmalıdır, yine de hastanın ilave analjezik gereksinimleri (oral morfin 45/90 mg/gün \approx DUROGESIC 12/25 mcg/saat) ve ağrı durumu göz önüne alınmalıdır. 100 mcg/saat üstündeki dozlar 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

DUROGESIC sadece halen günlük en az 30 mg oral morfine eşdeğer opioid kullanmakta olan, opioide tolerans gelişmiş, 2-16 yaş arası pediyatrik hastalarda kullanılmalıdır. Pediyatrik hastaları oral veya parenteral opioidlerden DUROGESIC'e geçirmek için eşit analjezik potens dönüşüm tablosu (bkz; Tablo 1) ve günlük oral morfin dozuna dayanan önerilen DUROGESIC dozajı tablosuna (bkz; Tablo 4) başvurulmalıdır.

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

Oral 24 saatlik morfin (mg/gün)	DUROGESIC dozajı (mcg/saat)¹
30-44	12
45-134	25

¹ *Pediyatrik hastalar için 25 mcg/saat' ten daha yüksek DUROGESIC dozajlarına çevirme yetişkin hastalarda olduğu gibidir (bkz; Tablo 2).*

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.

Genelde, yoksunluk semptomlarından kaçınmak için opioid analjezinin kesilmesi kademeli olmalıdır.

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

Uygulama şekli:

DUROGESIC haricen kullanılır. 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.

Pediyatrik popülasyon:

DUROGESIC sadece halen en az 30 mg oral morfine eşdeğer opioid kullanmakta olan, opioide tolerans gelişmiş, 2-16 yaş arası pediyatrik hastalarda kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

DUROGESIC, ağır astmalı veya paralitik ileusta kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DUROGESIC, KISA DÖNEMLİ KULLANIMDA DOZ TİTRASYONU MÜMKÜN OLMADIĞINDAN VE CİDDİ VEYA HAYATI TEHDİT EDİCİ HIPOVENTİLASYONLA SONUÇLANABİLECEĞİNDEN AKUT VEYA AMELİYAT SONRASI AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILMAMALIDIR.

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'İN ÇIKARILMASINDAN SONRA 24 SAAT SÜRE İLE KONTROL ALTINDA TUTULMALIDIR.

DUROGESIC kullanım öncesi ve sonrası çocuklardan uzak tutulmalıdır.

Flasterler birinci seçenek narkotik ağrı kesici olarak kullanılmamalıdır.

DUROGESIC Transdermal Flaster'i kesmeyiniz. 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, oldukça nadir 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 hayati tehdit eden hipoventilasyon potansiyeli söz konusudur. DUROGESIC'in opioid toleransı gelişmiş olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (bkz; Bölüm 4.2)

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). 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

Tekrarlayan opioid uygulamalarıyla tolerans, fiziksel bağımlılık ve psişik bağımlılık gelişebilir. Opioid alımını takiben iyatrojenik bağımlılık nadiren görülür.

Fentanil, diğer opioid agonistleri ile benzer şekilde kötüye kullanılabilir. DUROGESIC'in kötüye kullanımı veya kasıtlı suistimali, doz aşımı ve/veya ölüm ile sonuçlanabilir. Opioidin kötüye kullanımının artan riskini taşıyan hastalar, uygun olan modifiye salımlı opioid formülasyonları ile tedavi edilebilirler; ancak bu hastaların kötüye kullanım, suistimal veya bağımlılık belirtileri için izlenmeleri gerekecektir.

Kafaîçi Basıncında Artış

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

Kardiyak Hastalıklar

Fentanil bradikardiye neden olabilir ve dolayısıyla bradiaritmili hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

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).

Ateş/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 izlemeli 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_{max} değerlerini %61 artırdığını göstermiştir. Tüm hastaların DUROGESIC uygulama alanını, ısıtıcı ped, elektrikli battaniye, ısıtılmış su yatağı, ısı veya bronzlaşma lambası (solaryum), yoğun güneş banyosu, sıcak su şişeleri, uzun süreli sıcak su banyoları, saunalar, kaplıcalar ve sıcak küvetler gibi direkt dış ısı kaynaklarına maruz bırakmamaları tavsiye edilmelidir.

Her bir hasta için, farklı markalarda fentanil transdermal ürünlerinin değiştirilebilirliğinden emin olmak mümkün değildir. Bu nedenle, hastaların etkin doza titre edildikten sonra, DUROGESIC transdermal flaster'den diğer marka fentanil transdermal ürünlerine veya diğer güçlü narkotik transdermal flasterlere yeniden titrasyon ve klinik değerlendirme yapılmaksızın geçilmemesi özellikle vurgulanmalıdır.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşim:

CYP3A4 inhibitörlerinin (örn; ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, 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). Özellikle DUROGESIC ile birlikte CYP3A4 inhibitörleri kullanan hastalar, solunum depresyonunun belirtileri açısından izlenmelidir ve solunum depresyonu gözlenmesi durumunda doz ayarlanmalıdır.

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).

Çocuklarda Kullanım

DUROGESIC'in 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı araştırılmamıştır. 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 6.6) ve flasterin yapışması izlenmelidir.

DUROGESIC Transdermal Flaster çocukların ulaşamayacağı yerde saklanmalı ve kullanıldıktan sonra çöp kutusuna değil, tualete atılmalı; su dökülerek gözden kaybolması sağlanmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DUROGESIC opioidler, sedatifler, hipnotikler, genel anestetikler, fenotiyazinler, trankilizanlar, iskelet kası gevşeticileri ile sedasyon oluşturan antihistaminler 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, P450 3A4 (CYP3A4) tarafından hızla ve büyük ölçüde metabolize edilir.

CYP3A4 inhibitörlerinin (örn; ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomisin, klaritromisin, nefinavir, 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). Özellikle DUROGESIC ile birlikte CYP3A4 inhibitörleri kullanan hastalar, solunum depresyonunun belirtileri açısından izlenmelidir ve solunum depresyonu gözlenmesi durumunda doz ayarlanmalıdır.

Monoamin oksidaz (MAO inhibitörleri)

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

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)

Fentanilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz; Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir; bununla birlikte iv anestetik olarak fentanilin gebeliğin erken döneminde plasentadan geçtiği tespit edilmiştir.

Gebelik Dönemi

DUROGESIC çok gerekli olmadıkça gebelik süresince kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında anne tarafından uzun süreli DUROGESIC kullanımı ile yenidoğanda neonatal yoksunluk sendromu bildirilmiştir.

Doğum esnasında DUROGESIC kullanımı tavsiye edilmemektedir; çünkü DUROGESIC akut veya postoperatif ağrının kontrolünde kullanılmamalıdır (bkz; 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 bebekte sedasyon/solunum depresyonu oluşturabilir. DUROGESIC' in emzirme döneminde kullanılmaması önerilmektedir.

Üreme Yeteneği (Fertilite)

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

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

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

Hastalar araç ve makine kullanmadan önce doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

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]) DUROGESIC güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmalardan toplanan güvenlik verilerine dayanarak, en yaygın raporlanan (örn $\geq 10\%$ sıklık) Advers İlaç Reaksiyonları (AİR) (%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 11 klinik çalışmadan DUROGESIC kullanımı ile raporlanan, advers ilaç reaksiyonları ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen AİR' ler Tablo 5' de 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, konvülsiyonlar (klonik konvülsiyonlar ve grand mal konvülsiyon dahil), amnezi		
Göz Hastalıkları				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, hipoventilasyon	Bradipne
Gastrointestinal Hastalıklar	Bulantı, kusma, konstipasyon	Diyare, ağız kuruluğu, abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, dispepsi	İleus	Subileus	
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları		Hiperhidroz, döküntü, kaşıntı, eritem	Egzama, alerjik dermatit, cilt bozukluğu, dermatit, kontak dermatit		

Tablo 5: Yetişkin ve Pediatrik Hastalarda Advers İlaç Reaksiyonları-Devamı					
Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları				
	Sıklık Kategorisi				
	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
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	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 hiçbir 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.

Malign veya malign olmayan kronik veya sürekli ağrının yönetimi için 3 klinik çalışmaya katılan 289 pediyatrik gönüllülerde (<18 yaş) DUROGESIC güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu gönüllüler en az bir doz DUROGESIC almıştır ve güvenlik 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 güvenlik verilerine dayanarak, en yaygın raporlanan (örn \geq %10 insidans) Advers İlaç Reaksiyonları (AİR) (%insidans ile) şunlardır: kusma (%33.9), bulantı (%23.5), baş ağrısı (%16.3), kabızlık

(%13.5), ishal (%12.8) ve kaşıntı (%12.8). Tablo 6, yukarıda belirtilen klinik çalışmalarda DUROGESIC ile tedavi edilen pediatrik gönüllülerde raporlanan tüm AİR' leri göstermektedir.

Tablo 6' da sunulan pediatrik popülasyon için ADR' ler Tablo 5 ile aynı dönüşüm kullanılarak sıklık kategorilerine 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 depresyon, anksiyete, 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	Bulanti, kusma, konstipasyon, diyare	Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, ağız kuruluğu,	
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Kaşıntı	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,	ilaç 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).

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 uzun süreli DUROGESIC kullanan annelerin yenidoğan bebeklerinde neonatal yoksunluk sendromu bildirilmiştir (Bakınız 4.6).

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 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

Etki mekanizması:

Fentanil özellikle μ -opioid reseptörle etkileşen bir opioid analjeziktir. Öncelikli terapötik etkileri analjezi ve sedasyondur. Daha önce opioid kullanmamış hastalarda fentanilin minimum etkili analjezik serum konsantrasyonları 0.3 ila 1.5 ng/mL arasındadır. 2 ng/mL'nin üzerindeki serum konsantrasyonlarında yan etkilerin görülme sıklığı artar. Minimum etkin konsantrasyon ve toksisitenin olduğu konsantrasyon artan toleransla artış gösterir. Tolerans gelişme hızı bireyler arasında büyük farklılık gösterir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

DUROGESIC 72 saatlik uygulama döneminde sürekli sistemik fentanil salınmasını sağlar. Fentanil oldukça sabit hızda salınır. Matrix flaster ile deri arasındaki 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 ve sistemden salınan dozun %92' sinin sistemik dolaşımında 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 yarı ömür 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.

IV fentanil uygulamasından sonraki 72 saati içinde, fentanil dozunun yaklaşık %75'i idrarla atılır, bunun çoğu metabolit ve %10'undan azı ise değişmemiş ilaç şeklindedir. Dozun yaklaşık %9' u ise özellikle metabolit şeklinde feçes yolu ile atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Fentanil ile yapılan intravenöz çalışmalardan elde edilen veriler, yaşlı hastaların azalmış klerense, uzamış bir yarı ömre sahip olabileceklerini ve 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 yarı ömür değerlerinin yaklaşık 34 saate uzamış olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalar fentanilin toksisite belirtilerine karşı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde DUROGESIC dozu azaltılmalıdır (bkz; Bölüm 4.4).

Çocuklar:

DUROGESIC 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışılmamıştır. Daha büyük çocuklarda yürütülen çalışmalarda, vücut ağırlığına göre ayarlama yapıldığında pediatrik hastalardaki klerensin yetişkinlerden yaklaşık %20 daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular pediatrik hastalar için dozlam önerilerini belirlemede kullanılmıştır. DUROGESIC yalnızca opioidlere tolerans gelişmiş 2 yaş ve üzeri çocuklara uygulanmalıdır (bkz; Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik sirozlu hastalarla yürütülen bir çalışmada, tek 50 mcg/saatlik DUROGESIC uygulamasının farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Her ne kadar bu hastalarda t_{max} ve $t_{1/2}$ değişmemiş olsa da, ortalama plazma C_{max} 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).

Böbrek yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 yürütülen iki yıllık bir karsinogenesis 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 (EAA_{0-24saat} karşılaştırmasına dayalı olarak 100 mcg/saat flaster aracılığı ile elde edilen insan günlük maruziyetinin 0.16 ve 0.39 katı).

Dişi sıçanlarda yapılan bazı testlerde fertilité azalması ve embriyo mortalitesi gösterilmiştir. Bu etkiler, maternal toksisiteye bağımlı olup doğrudan ilacın gelişmekte olan embriyo üzerine etkilerinden kaynaklanmamaktadır. 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)

Kırmızı mürekkep

İnceltici mürekkep

* Polyester = Polietilen tereftalat

** EVA = etil vinil asetat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

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 paketlerde ambalajlanmıştır.

Her kutuda 5 flaster bulunmaktadır.

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

DUROGESIC, gövde veya üst kolda irrite olmamış ve ışın tedavisi almamış cildin, düzgün yüzeyine uygulanmalıdır. Küçük çocuklarda, çocuğun flasteri çıkarma potansiyelini minimize etmek amacıyla sırtın üst kısımları tercih edilir. Kılız bölgeler 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 irrite edebilecek veya özelliğini değiştirebilecek herhangi bir ajan kullanılmalıdır. Flaster uygulanmadan önce cilt tamamen kuru olmalıdır. Flasterler kullanım öncesinde kontrol edilmelidir. Kesilmiş, bölünmüş veya herhangi bir şekilde zarar görmüş flasterler kullanılmamalıdır.

Flasterin kullanımı:

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. Daha sonra poşeti iki yana doğru açınız ve bir kitap gibi tutunuz. Matrix'in salım tabakası ortadan kesiktir. Flasteri orta yerinden tutunuz ve kesik olan iki parçayı teker teker çıkartınız. Flasterin yapışkanlı tarafına dokunmaktan kaçınınız. Flasteri avuç içi ile 30 saniye hafif basınç

uygulayarak cilde yapıştırınız. Flasterin 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.

Kullanılmış flasterler çıkarıldığında yapışkan tarafları birbirine yapışacak şekilde katlanmalı ve 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: 0.216. 538 20 00

Faks: 0.216. 538 23 69

8 RUHSAT NUMARASI

107/64

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 10.03.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 26.07.2006

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ