

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUROGESIC, 12 µg/h, system transdermalny, plaster
DUROGESIC, 25 µg/h, system transdermalny, plaster
DUROGESIC, 50 µg/h, system transdermalny, plaster
DUROGESIC, 75 µg/h, system transdermalny, plaster
DUROGESIC, 100 µg/h, system transdermalny, plater

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

	Moc (µg/h)	Rozmiar powierzchni czynnej (cm ²)	Zawartość fentanylu w plastrze (mg)
DUROGESIC	12	5,25	2,1
DUROGESIC	25	10,5	4,2
DUROGESIC	50	21,0	8,4
DUROGESIC	75	31,5	12,6
DUROGESIC	100	42,0	16,8

Każdy z plastrów produktu DUROGESIC zawiera fentanyl (Fentanylum) w ilości odpowiednio 2,1; 4,2; 8,4; 12,6 i 16,8 mg. Każdy system transdermalny uwalnia odpowiednio 12 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg lub 100 µg fentanylu na godzinę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster.

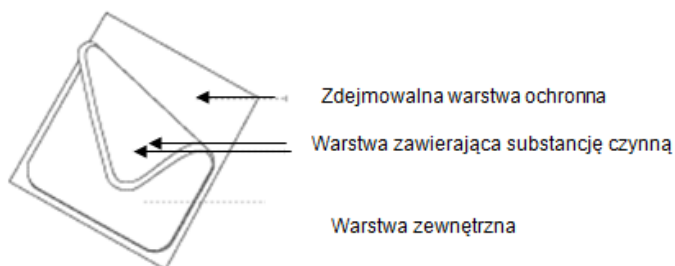
Produkt DUROGESIC jest systemem transdermalnym w postaci plastrów, który zapewnia dostarczanie do krążenia ogólnego fentanylu, silnego opioidowego leku przeciwbólowego, w sposób ciągły przez 72 godziny.

Produkt DUROGESIC system transdermalny w postaci plastrów do stosowania wyłącznie na skórę.

Produkt jest prostokątnym przezroczystym plastrem, składającym się z warstwy ochronnej i dwóch warstw czynnościowych. Warstwy czynnościowe to:

1/ poliestrowa warstwa zewnętrzna,

2/ zawierająca fentanyl, poliakrylowa warstwa przylepna, przylegająca bezpośrednio do skóry.



Produkt DUROGESIC jest dostępny w pięciu różnych mocach, które zawierają taką samą ilość

fentanylu w przeliczeniu na jednostkę powierzchni. Nadruk oznaczający moc jest umieszczony na powierzchni plastrów i ma barwę pomarańczową, czerwoną, zieloną, niebieską i szarą odpowiednio dla mocy 12; 25; 50; 75 i 100 µg/h.

Produkt DUROGESIC jest przezroczystym, prostokątnym plastrem z zaokrąglonymi rogami, z nadrukowanymi: nazwą produktu, mocą i kolorową obwódką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt DUROGESIC jest wskazany w leczeniu ciężkiego przewlekłego bólu wymagającego ciągłego długoterminowego podawania leków opioidowych.

Dzieci

Długoterminowe leczenie ciężkiego przewlekłego bólu u dzieci w wieku od 2 lat otrzymujących leki opioidowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie produktu DUROGESIC powinno być indywidualne dla każdego pacjenta, oparte na ocenie stanu pacjenta oraz podlegać regularnej weryfikacji. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Systemy transdermalne zapewniają dostarczanie odpowiednio 12; 25; 50; 75 i 100 µg/h fentanylu do krążenia ogólnego, co odpowiada dawce około 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 i 2,4 mg fentanylu na dobę.

Wybór dawki początkowej

Wybór dawki początkowej produktu DUROGESIC powinien opierać się na dotychczasowym stosowaniu opioidów. Zaleca się by produkt DUROGESIC stosować u pacjentów wykazujących tolerancję na opioidy oraz brać pod uwagę obecny stan ogólny i medyczny pacjenta, w tym masę ciała, wiek i stopień osłabienia oraz tolerancji na opioidy.

Dorośli

Pacjenci otrzymujący wcześniej opioidy

W celu zamiany doustnie lub parenteralnie stosowanych opioidów na produkt DUROGESIC należy zastosować procedurę *Przeliczanie potencjału analgetycznego* przedstawioną poniżej.

Dawkowanie może być następnie zwiększane lub zmniejszane w razie potrzeby o 12 µg/h lub 25 µg/h, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę produktu DUROGESIC, zależną od odpowiedzi klinicznej i dodatkowego zapotrzebowania na leki przeciwbólne.

Pacjenci wcześniej nieprzyjmujący opioidów

Zasadniczo nie zaleca się podawania transdermalnie opioidów pacjentom, którzy wcześniej ich nie przyjmowali. Należy rozważyć inne sposoby podania (doustnie, parenteralnie). Aby uniknąć przedawkowania zaleca się, aby u tych pacjentów zastosować najpierw małe dawki opioidów o natychmiastowym uwalnianiu (np.: morfina, hydromorfon, oksykodon, tramadol i kodeina) w celu osiągnięcia dawki ekwianalgetycznej odpowiadającej uwalnianiu 12 µg/h lub 25 µg/h produktu DUROGESIC. Pacjenci wówczas mogą być przestawieni na produkt DUROGESIC.

W sytuacji, gdy nie jest możliwe podawanie opioidów doustnie a produkt DUROGESIC pozostaje jedyną opcją terapeutyczną u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących opioidów, należy rozważyć

najmniejszą dawkę początkową (tj. 12 µg/h). W tych okolicznościach pacjent musi być dokładnie obserwowany. Ryzyko wystąpienia ciężkiej zagrażającej życiu depresji oddechowej występuje nawet podczas stosowania najmniejszej dawki produktu DUROGESIC podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących opioidów (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Przeliczanie potencjału analgetycznego

U pacjentów aktualnie przyjmujących opioidy dawka początkowa produktu DUROGESIC powinna opierać się na dawce dobowej wcześniej przyjmowanego opioidu. Aby obliczyć właściwą dawkę początkową należy postępować następująco:

1. Obliczyć 24-godzinna dawkę (mg/dobę) aktualnie przyjmowanego opioidu.
2. Zamienić uzyskaną dawkę na równoważną przeciwbólowo (ekwianalgetyczną) dawkę doustną morfiny wykorzystując mnożniki z Tabeli 1 dla odpowiedniej drogi podania.
3. W celu przeliczenia dobowego zapotrzebowania na morfinę na równoważną dawkę produktu DUROGESIC należy użyć Tabeli 2 lub Tabeli 3 w następujący sposób:
 - a. Tabela 2 jest dla pacjentów dorosłych, u których istnieje potrzeba zmiany opioidu lub schematu podawania lub u pacjentów mniej stabilnych klinicznie (przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 150:1).
 - b. Tabela 3 jest dla pacjentów dorosłych, którzy otrzymują opioidy w stabilnym i dobrze tolerowanym schemacie (przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 100:1).

Tabela 1: Przeliczanie potencjału analgetycznego – Przeliczniki dawki dobowej wcześniej stosowanych opioidów na równoważną dobową doustną dawkę morfiny (mg/dobę wcześniejszy opioid x mnożnik = równoważna dobową doustną dawkę morfiny)

Wcześniejszy opioid	Droga podania	Mnożnik
morfina	doustna	1 ^a
	parenteralna	3
buprenorfina	podjęzykowa	75
	parenteralna	100
kodeina	doustna	0,15
	parenteralna	0,23 ^b
diamorfina	doustna	0,5
	parenteralna	6 ^b
fentanyl	doustna	-
	parenteralna	300
hydromorfon	doustna	4
	parenteralna	20 ^b
ketobemidon	doustna	1
	parenteralna	3
leworfanol	doustna	7,5
	parenteralna	15 ^b
metadon	doustna	1,5
	parenteralna	3 ^b
oksykodon	doustna	1,5
	parenteralna	3
oksymorfon	doodbytnicza	3
	parenteralna	30 ^b
petydyna	doustna	-
	parenteralna	0,4 ^b
tapentadol	doustna	0,4
	parenteralna	-
tramadol	doustna	0,25
	parenteralna	0,3

- ^a Wskaźnik siły działania morfiny podawanej doustnie i domięśniowo, został ustalony w oparciu o doświadczenie kliniczne u pacjentów z bólem przewlekłym.
- ^b W oparciu o badania, w których pojedyncza, podawana domięśniowo dawka każdego z wymienionych leków była porównywana z morfiną w celu określenia względnej siły działania. Podane dawki doustne to te, które są zalecane przy zamianie drogi podania z parenteralnej na doustną.

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

Tabela 2: Zalecane początkowe dawki produktu DUROGESIC w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny (dla pacjentów dorosłych, u których istnieje potrzeba zmiany opioidu lub schematu podawania lub u pacjentów mniej stabilnych klinicznie: przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 150:1) ¹

Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)	Dawka produktu DUROGESIC (µg/h)
<90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ W badaniach klinicznych przedstawione zakresy dawek doustnie podawanej morfiny stanowiły podstawę do przeliczenia na odpowiednie dawki produktu DUROGESIC.

Tabela 3: Zalecane początkowe dawki produktu DUROGESIC w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny (dla pacjentów na stabilnej i dobrze tolerowanej terapii opioidami: przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 100:1)

Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)	Dawka produktu DUROGESIC (µg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Wstępna ocena działania przeciwbólowego produktu DUROGESIC nie powinna być przeprowadzana przed upływem 24 godzin od zastosowania pierwszego plastra, ze względu na stopniowe zwiększanie

się stężenia fentanylu w surowicy krwi, które dokonuje się w tym czasie.

W momencie przyklejenia pierwszego plastra należy stopniowo wycofywać się z wcześniej stosowanego leczenia przeciwbólowego, aż do momentu osiągnięcia działania przeciwbólowego za pomocą produktu DUROGESIC.

Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące

Plaster DUROGESIC powinien być zmieniany, co 72 godziny.

Stopniowe zwiększanie dawki powinno być indywidualne dla każdego pacjenta na podstawie średniej dobowej dawki stosowanych dodatkowo leków przeciwbólowych i prowadzone aż do uzyskania równowagi między skutecznością przeciwbólową a tolerancją. Dostosowanie dawki powinno polegać na jej zwiększeniu o 12 µg/h lub 25 µg/h, chociaż zawsze należy brać pod uwagę nasilenie dolegliwości u pacjenta oraz konieczność zastosowania dodatkowych dawek środków przeciwbólowych (morfina podawana doustnie w dawkach 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę odpowiada w przybliżeniu dawkom 12 µg/h lub 25 µg/h produktu DUROGESIC). Po zwiększeniu dawki równoważny poziom analgetyczny na nowej dawce pacjent może osiągnąć nawet po 6 dniach. Dlatego po zwiększeniu dawki pacjenci powinni stosować większą dawkę przez 2 okresy 72- godzinne przed jakąkolwiek kolejną zmianą dawki.

W przypadku konieczności zastosowania dawki większej niż 100 µg/h można zastosować więcej niż jeden plaster produktu DUROGESIC. Pacjenci mogą okresowo wymagać dodatkowych dawek leków przeciwbólowych o krótkim czasie działania w celu opanowania bólów przebijających. W razie konieczności stosowania produktu DUROGESIC w dawce powyżej 300 µg/h, należy rozważyć możliwość zastosowania dodatkowej lub alternatywnej metody podawania opioidów.

Jeśli po stosowaniu pierwszego plastra działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, plaster może być zmieniony po 48 godzinach na plaster o tej samej mocy lub dawka może być zwiększona po 72 godzinach.

Jeśli zaistnieje potrzeba zmiany plastra (np. plaster odklei się) przed upłynięciem 72 godzin, plaster może być zmieniony na plaster o tej samej mocy i przyklejony w innym miejscu ciała. Może to skutkować zwiększeniem stężenia fentanylu w osoczu (patrz punkt 5.2) a pacjenta należy dokładnie obserwować.

Przerwanie stosowania produktu DUROGESIC

W przypadku konieczności przerwania stosowania produktu DUROGESIC, jego zastąpienie innymi opioidami powinno być stopniowe i rozpoczynać się od małej, stopniowo zwiększanej dawki. Jest to związane ze stopniowym zmniejszaniem się stężenia fentanylu po usunięciu plastra DUROGESIC. Zmniejszenie stężenia fentanylu w surowicy o 50% może trwać 20 godzin lub więcej. Ogólnie przyjętą zasadą postępowania jest stopniowe zmniejszanie dawki opioidów w celu uniknięcia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.8.).

U niektórych pacjentów możliwe jest wystąpienie objawów po odstawieniu opioidów w następstwie zmiany na inne leczenie lub dostosowania dawki.

Nie należy wykorzystywać danych zawartych w Tabelach 1, 2 i 3 w celu zamiany produktu DUROGESIC na inny produkt leczniczy, by uniknąć wyznaczenia nieprawidłowej dawki analgetycznej i możliwego przedawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy dokładnie obserwować a dawkę indywidualnie dobierać na podstawie stanu pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów w podeszłym wieku, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów należy rozważyć czy korzyści przeważają nad ryzykiem. W takiej sytuacji, jako dawkę początkową można zastosować tylko DUROGESIC o mocy 12 µg/h.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy dokładnie obserwować a dawkę indywidualnie dobierać na podstawie stanu pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów należy rozważyć czy korzyści przeważają nad ryzykiem. W takiej sytuacji, jako dawkę początkową można zastosować tylko produktu DUROGESIC o mocy 12 µg/h.

Dzieci

Dzieci w wieku 16 i więcej lat

Patrz dawkowanie dla dorosłych.

Dzieci w wieku od 2 do 16 lat

Produkt DUROGESIC należy podawać wyłącznie tolerującym opioidy dzieciom w wieku od 2 do 16 lat, które aktualnie otrzymują odpowiednik, co najmniej 30 mg morfiny w postaci doustnej na dobę. W celu przestawienia dzieci z leczenia opioidami podawanymi doustnie lub parenteralnie na leczenie produktem DUROGESIC należy zapoznać się z zasadami zamiany dawek ekwiwalentycznych leków (Tabela 1) oraz zalecanymi dawkami produktu DUROGESIC ustalonymi w oparciu o dobową dawkę morfiny w postaci doustnej (Tabela 4).

Tabela 4: Zalecane u dzieci¹ dawki produktu DUROGESIC w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny²

Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)	Dawka produktu DUROGESIC (µg/h)
30-44	12
45-134	25

¹ Zamiana na produkt DUROGESIC w dawkach większych niż 25 µg/h następuje w taki sam sposób u dzieci jak u osób dorosłych (patrz Tabela 2)

² W badaniach klinicznych przedstawione zakresy dawek doustnie podawanej morfiny stanowiły podstawę do przeliczenia na odpowiednie dawki produktu DUROGESIC.

W dwóch badaniach u dzieci, wymaganą dawkę fentanylu w plastrach transdermalnych wyliczono zachowawczo: dawki od 30 mg do 44 mg doustnej morfiny na dobę lub równoważnego opioidu zastępowano jednym plastrzem DUROGESIC o mocy 12 µg/h. Należy zauważyć, że ten schemat zamiany u dzieci dotyczy tylko przestawiania z doustnej morfiny (lub ekwiwalentów) na produkt DUROGESIC. Nie należy stosować tego schematu do zamiany z produktu DUROGESIC na inne opioidy, gdyż może dojść do przedawkowania.

Działanie przeciwbólowe pierwszej dawki plastra DUROGESIC nie będzie wystarczające przez pierwsze 24 godziny. Dlatego przez pierwsze 12 godzin od przestawienia na produkt DUROGESIC, pacjent powinien otrzymywać wcześniej stosowany lek przeciwbólowy w dotychczasowej dawce. Przez następne 12 godzin, analgetyki te mogą być stosowane w zależności od potrzeby klinicznej.

Przez co najmniej 48 godzin od rozpoczęcia leczenia produktem DUROGESIC lub zwiększenia jego dawki zaleca się obserwowanie pacjentów pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak hipowentylacji (patrz punkt 4.4).

Produktu DUROGESIC nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat, gdyż nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące u dzieci

Plastry DUROGESIC należy zmieniać, co 72 godziny. Dawkę dostosować indywidualnie do osiągnięcia równowagi między skutecznością przeciwbólową a tolerancją. Zwiększanie dawki nie może być dokonywane częściej, niż co 72 godziny. Jeśli działanie przeciwbólowe produktu DUROGESIC jest niewystarczające, należy podawać dodatkowo morfinę lub inny krótko działający opioid. Na podstawie zapotrzebowania na dodatkowe analgetyki i nasilenia bólu u dziecka podejmuje się decyzję o zwiększeniu dawki. Dostosowanie dawki przeprowadza się w krokach, co 12 µg/h.

Sposób podawania

Produkt DUROGESIC jest systemem transdermalnym.

Produkt DUROGESIC powinien być stosowany w obrębie niepodrażnionej i niepoddawanej naświetlaniom skóry, na płaskich częściach klatki piersiowej lub górnej części ramion.

W przypadku małych dzieci, aby zminimalizować możliwość usunięcia plastra przez dziecko, preferowanym miejscem jego przyklejenia jest górna część pleców.

Należy wybierać powierzchnię pozbawioną owłosienia. Jeżeli w miejscu przyklejenia plastra są obecne włosy, powinny one zostać obcięte (nie zgolone) przed przyklejeniem plastra. Jeżeli wybrane miejsce zastosowania produktu DUROGESIC wymaga oczyszczenia, należy to zrobić za pomocą czystej wody. Nie wolno używać mydła, oliwek, balsamów lub innych substancji, które mogłyby spowodować podrażnienie skóry lub wpływać na jej właściwości. Przed użyciem plastra powierzchnia skóry powinna być całkowicie osuszona. Przed użyciem plastry należy sprawdzić. Nie należy używać plastrów, które są nacięte, przerwane lub w jakikolwiek inny sposób uszkodzone.

Plaster należy nakleić na skórę bezpośrednio po wyjęciu z torebki ochronnej. Aby wyjąć plaster z torebki ochronnej należy odnaleźć nacięcie na jej brzegu (oznaczone strzałką). Torebkę należy otworzyć zginając ją najpierw w miejscu nacięcia, a następnie ostrożnie rozerwać. Następnie rozerwać torebkę z obu stron i otworzyć ją jak książkę. Wyjąć plaster z torebki. Plaster jest zabezpieczony warstwą ochronną. Należy zgiąć plaster w połowie i usunąć obie połowy warstwy ochronnej. Należy unikać dotykania warstwy przylepnej plastra. Przykleić plaster na skórę, stosując lekki ucisk dłonią przez około 30 sekund. Należy upewnić się, czy plaster przylega całkowicie, szczególnie na obrzeżach. Po założeniu plastra należy dokładnie umyć ręce czystą wodą.

Produkt DUROGESIC powinien być noszony na skórze przez 72 godziny bez przerwy. Nowy plaster może być przyklejony po zdjęciu poprzedniego plastra i musi być on umieszczony w innym miejscu skóry. Przed naklejeniem kolejnego plastra w to samo miejsce powinno minąć kilka dni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Ostry lub pooperacyjny ból ze względu na brak możliwości dostosowania dawki w krótkim czasie oraz związanego z tym ryzyka wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu zaburzeń oddechowych.

Ciężka depresja oddechowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane powinni być monitorowani, przez co najmniej 24 godziny po usunięciu plastra DUROGESIC lub w zależności od objawów klinicznych, ponieważ stężenie fentanylu w surowicy krwi zmniejsza się stopniowo, o około 50% w ciągu 20 do 27 godzin.

Należy poinstruować pacjentów i ich opiekunów, że produkt DUROGESIC zawiera substancję czynną w ilości zagrażającej życiu, w szczególności życiu dzieci. Dlatego wszystkie plastry DUROGESIC należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci przez cały czas, zarówno przed zastosowaniem, jak i po jego zastosowaniu.

Brak tolerancji u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów.

W bardzo rzadkich przypadkach zastosowanie produktu DUROGESIC, jako inicjującej terapii opioidami u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów, w szczególności u pacjentów z bólem nienowotworowym, wiązało się z wystąpieniem znaczącej klinicznie depresji oddechowej i (lub) zgonu. Możliwość wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji istnieje nawet po zastosowaniu najmniejszej dostępnej dawki produktu DUROGESIC, gdy jest zastosowana jako inicjująca terapia opioidami u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, lub z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Rozwój tolerancji jest osobniczo zmienny. Zaleca się, aby produkt DUROGESIC był stosowany u pacjentów, którzy wykazali tolerancję na opioidy (patrz punkt 4.2).

Depresja ośrodka oddechowego

W trakcie stosowania produktu DUROGESIC, może wystąpić istotna depresja ośrodka oddechowego. Pacjenci powinni być obserwowani, czy nie występuje u nich tego rodzaju działanie niepożądane. Depresja ośrodka oddechowego może utrzymywać się po usunięciu plastra. Prawdopodobieństwo wystąpienia depresji oddechowej zwiększa się w przypadku stosowania większej dawki produktu (patrz punkt 4.9). Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy mogą nasilać depresję ośrodka oddechowego (patrz punkt 4.5).

Przewlekłe choroby płuc

Produkt DUROGESIC może powodować bardziej nasilone działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc. U takich pacjentów leki z tej grupy mogą hamować czynność ośrodka oddechowego i zwiększać opór w drogach oddechowych.

Uzależnienie od leku oraz skłonność do nadużywania

W przypadku powtarzanego stosowania opioidów, takich jak fentanyl, może rozwinąć się tolerancja na lek oraz uzależnienie fizyczne i psychiczne.

Fentanyl może być nadużywany, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów opioidowych. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu DUROGESIC może skutkować przedawkowaniem i (lub) śmiercią. Pacjenci z wcześniejszym uzależnieniem od leków lub alkoholu mają większe ryzyko rozwoju uzależnienia lub nadużywania opioidów. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka nadużywania opioidów wciąż jednak mogą być właściwie leczeni opioidami w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej, jakkolwiek ci pacjenci będą wymagali monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych niewłaściwego stosowania produktu, jego nadużywania lub uzależnienia od niego.

Stany dotyczące ośrodkowego układu nerwowego w tym zwiększone ciśnienie śródczaszkowe

Produkt DUROGESIC powinien być stosowany z dużą ostrożnością u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na ośrodkowe skutki retencji CO₂, na przykład u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, z zaburzeniami świadomości lub w śpiączce. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania produktu DUROGESIC u pacjentów z nowotworami mózgu.

Choroby serca

Fentanyl może powodować bradykardię i dlatego produkt DUROGESIC powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z bradyarytmią.

Niedociśnienie

Opioidy mogą wywoływać niedociśnienie, szczególnie u pacjentów z ostrą hipowolemią. Przed rozpoczęciem stosowania fentanylu w postaci systemów transdermalnych należy wyrównać występujące wcześniej objawowe niedociśnienie i (lub) hipowolemię.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na fakt, że fentanyl jest metabolizowany do nieczynnych metabolitów w wątrobie, zaburzenie czynności tego narządu może opóźnić eliminację fentanylu z organizmu. Jeśli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby stosują produkt DUROGESIC, należy ich obserwować pod kątem objawów toksyczności fentanylu i w razie konieczności zmniejszyć stosowaną dawkę produktu DUROGESIC (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Chociaż nie spodziewa się, by zaburzenia czynności nerek wpływały na wydalanie fentanylu w stopniu istotnym klinicznie, należy zachować ostrożność, gdyż nie badano właściwości farmakokinetycznych fentanylu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Jeśli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek stosują produkt DUROGESIC należy ich obserwować pod kątem objawów toksyczności fentanylu i w razie konieczności zmniejszyć stosowaną u nich dawkę. U pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami z zaburzeniami czynności nerek występują dodatkowe ograniczenia (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z gorączką i (lub) narażeni na zewnętrzne źródła ciepła

Stężenia fentanylu mogą zwiększać się wraz ze wzrostem temperatury skóry (patrz punkt 5.2). Z tego względu pacjentów, u których wystąpi gorączka, powinno się monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych typowych dla opioidów, a w razie konieczności dostosować u nich dawkę produktu DUROGESIC. Istnieje możliwość zależnego od temperatury zwiększonego uwalniania fentanylu z systemu transdermalnego, skutkującego prawdopodobnym przedawkowaniem i śmiercią.

Należy przestrzec pacjentów przed nadmierną ekspozycją miejsca przyklepiania plastra DUROGESIC na zewnętrzne źródła ciepła, takie jak podgrzewane poduszki, butelki z gorącą wodą (termofory), elektrycznie podgrzewane koce, ogrzewane łóżka wodne, nagrzewające lub opalające lampy, długie gorące kąpiele, sauna, kąpiele w gorących źródłach, czy intensywne opalanie.

Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy produkt DUROGESIC jest stosowany jednocześnie z lekami wpływającymi na przekąźnictwo serotoninergiczne.

Może rozwinąć się potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy podczas jednoczesnego stosowania leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz leków, które zaburzają metabolizm serotoniny [w tym inhibitory monoaminooksydazy (MAO)]. Może to wystąpić podczas stosowania zalecanych dawek.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermię), zaburzenia nerwowomięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji, sztywność), i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Należy przerwać stosowanie produktu DUROGESIC w razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie produktu DUROGESIC z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) może spowodować zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane, a także może spowodować ciężką

depresję ośrodka oddechowego. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu DUROGESIC z inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przeważają nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Zasadniczo, pacjent powinien odczekać 2 dni od przerwania leczenia inhibitorem CYP3A4 do zastosowania pierwszego plastra DUROGESIC. Jednakże, utrzymywanie się inhibicji jest zmienne i czas ten powinien być dłuższy dla niektórych inhibitorów CYP3A4 z długim okresem eliminacji takich jak amiodaron, lub zależnych od czasu inhibitorów takich jak erytromycyna, idelalisyb, nikardypina i rytonawir. Dlatego przed zastosowaniem pierwszego plastra DUROGESIC należy sprawdzić okres półtrwania i czas trwania inhibicji substancji czynnej w informacji o produkcie inhibitora CYP3A4. U pacjenta leczonego produktem DUROGESIC należy odczekać, co najmniej 1 tydzień od usunięcia ostatniego plastra zanim rozpocznie się leczenie inhibitorem CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu DUROGESIC z inhibitorem CYP3A4 zaleca się uważną obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych nasilonego lub wydłużonego działania terapeutycznego i działań niepożądanych fentanylu (w szczególności depresji oddechowej) i w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie produktu DUROGESIC (patrz punkt 4.5).

Przypadkowe przyklejenie się plastra do skóry innej osoby

Przypadkowe przyklejenie się plastra do skóry osoby, dla której nie był przeznaczony (w szczególności dziecka), śpiącej w jednym łóżku lub będącej w bliskim kontakcie fizycznym z osobą stosującą plastry, może skutkować przedawkowaniem opioidów u osoby niestosującej plastrów. Należy doradzić pacjentom, że w razie przypadkowego przyklejenia plastra osobie niestosującej plastrów należy go natychmiast odkleić. (patrz punkt 4.9).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dane pochodzące z badań nad stosowaniem fentanylu w postaci dożylniej sugerują, że pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zmniejszony klirens, wydłużony okres półtrwania oraz większą wrażliwość na lek w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Jeśli pacjenci w podeszłym wieku otrzymują produkt DUROGESIC, powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności fentanylu, a w razie konieczności należy u nich zmniejszyć dawkę leku (patrz punkt 5.2).

Przewód pokarmowy

Opioidy zwiększają napięcie i zmniejszają skurcze propulsywne mięśni gładkich w przewodzie pokarmowym. Wynikające z tego wydłużenie czasu przejścia przez przewód pokarmowy może spowodować wystąpienie zaparcia u pacjenta. Należy z pacjentami stosującymi fentanyl omówić środki zapobiegające zaparciom oraz rozważyć profilaktyczne zastosowanie środków przeczyszczających. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z przewlekłym zaparciem. W razie obecności lub podejrzenia niedrożności porażennej jelit należy przerwać stosowanie produktu DUROGESIC.

Pacjenci z miastenią

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z miastenią, gdyż mogą wystąpić niepadaczkowe reakcje miokloniczne.

Jednoczesne stosowanie opioidów o mieszanym, agonistyczno-antagonistycznym mechanizmie działania

Jednoczesne stosowanie buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny z produktem DUROGESIC nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u dzieci

Nie należy stosować produktu DUROGESIC u dzieci, u których nie stosowano wcześniej opioidów (patrz punkt 4.2). Ryzyko wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji istnieje niezależnie od zastosowanej dawki systemu transdermalnego DUROGESIC.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu DUROGESIC u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Produkt DUROGESIC należy podawać wyłącznie dzieciom w wieku 2 lub więcej lat, tolerującym opioidy (patrz punkt 4.2).

Aby uniknąć przypadkowego połknięcia przez dziecko, należy zachować ostrożność przy wyborze miejsca aplikacji produktu DUROGESIC (patrz punkty 4.2 i 6.6) i kontrolować, czy system transdermalny ściśle przylega do skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i alkohol

Jednoczesne stosowanie innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (takich jak opioidy, leki uspokajające, leki nasenne, leki do znieczulenia ogólnego, pochodne fenotiazyny, trankwilizery, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym lub napoje alkoholowe) leki zmniejszające napięcie mięśniowe, może spowodować dodatkowe działanie hamujące. Może w związku z tym wystąpić hipowentylacja, niedociśnienie, głęboka sedacja, śpiączka lub zgon. Z tego powodu stosowanie którejkolwiek z wymienionych powyżej substancji u pacjenta otrzymującego produkt DUROGESIC wymaga specjalnej obserwacji pacjenta i opieki nad nim.

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Produkt DUROGESIC nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego podawania inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO). Odnotowano ciężkie i nieprzewidywalne interakcje z IMAO, w tym skutkujące nasileniem działania opioidów lub nasileniem działania serotonergicznego. Dlatego produktu DUROGESIC nie należy stosować przed upływem 14 dni od zakończenia terapii IMAO.

Leki serotonergiczne

Jednoczesne stosowanie fentanylu z lekami serotonergicznymi, takimi jak inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu.

Jednoczesne stosowanie opioidów o mieszanym, agonistyczno-antagonistycznym mechanizmie działania

Jednoczesne stosowanie buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny z produktem DUROGESIC nie jest zalecane. Posiadają one wysokie powinowactwo do receptorów opioidowych ze względnie małą aktywnością wewnętrzną i w ten sposób częściowo antagonizują działanie przeciwbólowe fentanylu, oraz mogą wywoływać objawy z odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów (patrz także punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Inhibitory CYP3A4

Fentanyl jest lekiem o dużym klirensie, który jest szybko metabolizowany, przede wszystkim przez enzymy CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie produktu DUROGESIC z inhibitorami cytochromu P450 (CYP3A4) może spowodować zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane, a także może spowodować ciężką depresję ośrodka oddechowego. Oczekuje się, że nasilenie interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4 będzie większe niż ze słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej po jednoczesnym podaniu inhibitorów CYP3A4 i przezskórnego fentanylu, w tym przypadek śmiertelny po jednoczesnym podaniu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 i przezskórnego fentanylu, chyba, że

istnieje możliwość dokładnego monitorowania pacjenta (patrz też punkt 4.4). Przykłady substancji czynnych, które mogą zwiększać stężenie fentanylu: amiodaron, cymetydyna, klarytromycyna, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, rytonawir, werapamil i worykonazol (lista nie jest wyczerpująca). Po jednoczesnym zastosowaniu słabych, umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 z krótkodziałającym podaniem dożylnym fentanylu, zmniejszenie klirensu fentanylu wynosiło zwykle $\leq 25\%$, chociaż przy stosowaniu rytonawiru (silny inhibitor CYP3A4), klirens fentanylu zmniejszał się średnio 67%. Nasilenie interakcji inhibitorów CYP3A4 z długotrwale podawanym fentanylem przezskórnym nie jest znane, lecz może być większe niż przy podawaniu krótko działających postaci dożylnych.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie fentanylu podawanego przezskórnym z induktorami CYP3A4 może powodować zmniejszenie stężenia fentanylu w osoczu i zmniejszenie działania terapeutycznego. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu induktorów CYP3A4 i produktu DUROGESIC. Może być konieczne zwiększenie dawki produktu DUROGESIC lub zmiana na inną przeciwbólową substancję czynną. Przed przerwaniem stosowania induktora należy rozważyć zmniejszenie dawki fentanylu i uważnie obserwować pacjenta. Działanie induktora zmniejsza się stopniowo i może spowodować zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane, a także może spowodować ciężką depresję oddechową. Należy kontynuować uważną obserwację stanu pacjenta do uzyskania stabilizacji działania leku. Przykłady substancji czynnych, które mogą zmniejszać stężenie fentanylu: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna (lista nie jest wyczerpująca).

Dzieci

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu DUROGESIC u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane, chociaż stwierdzano przenikanie fentanylu stosowanego dożylnie do znieczulenia przez łożysko we wczesnej ciąży.

Istnieją doniesienia, że u noworodków występował charakterystyczny dla nich zespół z odstawienia w przypadku, gdy ich matki przewlekłe stosowały produkt DUROGESIC podczas ciąży. Produktu DUROGESIC nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie zaleca się stosowania produktu DUROGESIC w okresie okołoporodowym, gdyż nie powinien być stosowany do kontroli ostrego bólu pooperacyjnego (patrz punkt 4.3). Ponadto, ze względu na przenikanie przez łożysko, zastosowanie produktu DUROGESIC w okresie okołoporodowym może wywołać depresję oddechową u noworodka.

Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka ludzkiego i może powodować sedację i (lub) depresję oddechową u dziecka karmionego piersią. W związku z tym nie należy karmić piersią podczas stosowania produktu DUROGESIC oraz przez co najmniej 72 godziny od usunięcia plastra.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu fentanylu na płodność. W niektórych badaniach u szczurów stwierdzono zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt DUROGESIC może zaburzać psychiczną i (lub) fizyczną zdolność niezbędną do

wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwane maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu DUROGESIC w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego było oceniane u 1565 dorosłych osób i 289 dzieci, które uczestniczyły w 11 badaniach klinicznych (1 badanie z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną placebo; 7 otwartych badań z aktywną grupą kontrolną; 3 otwarte badania bez grupy kontrolnej). Od osób tych, które przyjęły, co najmniej jedną dawkę produktu DUROGESIC uzyskano dane dotyczące bezpieczeństwa. Na podstawie zbiorczych danych bezpieczeństwa z tych badań klinicznych stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (z częstością $\geq 10\%$) były: nudności (35,7%), wymioty (23,2%), zaparcia (23,1%), senność (15,0%), zawroty głowy (13,1%) i ból głowy (11,8%).

Poniżej w Tabeli 5 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w tych badaniach klinicznych podczas stosowania produktu DUROGESIC (w tym wyżej wymienione), oraz pochodzące ze spontanicznego raportowania po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zastosowano następującą konwencję dotyczącą kategorii częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona podstawie dostępnych danych z badań klinicznych).

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów w kolejności zgodnej ze zmniejszającym się nasileniem w każdej kategorii częstości.

Tabela 5: Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych i dzieci					
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność, depresja, lęk, stany splątania, omamy	Pobudzenie, dezorientacja, nastrój euforyczny		
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zawroty głowy, ból głowy	Drżenie, parestezje	Niedoczulica, napady drgawkowe (w tym: drgawki kloniczne i napady typu grand mal), niepamięć, zmniejszony poziom świadomości, utrata świadomości		
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	Zwężenie źrenic	

Tabela 5: Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych i dzieci					
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy			
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, tachykardia	Bradykardia, sinica		
Zaburzenia naczyńniowe		Nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Depresja oddechowa, zespół zaburzeń oddechowych	Bezdech, hipowentylacja	Zwolnienie rytmu oddychania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, zaparcie	Biegunka, suchość w ustach, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność	Niedrożność jelit	Niedrożność jelit częściowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie, świąd, wysypka, rumień	Wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, choroby skóry, zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	Drganie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, zaburzenia funkcji seksualnych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zimna	Odczyn w miejscu podania, objawy grypopodobne, uczucie zmian temperatury ciała, nadwrażliwość w miejscu podania, zespół z odstawienia, gorączka*	Zapalenie skóry w miejscu podania, wyprysk w miejscu podania	

* określona częstość (niezbyt często) opiera się na analizach częstości występowania w badaniach u dorosłych i dzieci z bólem nienowotworowym.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu DUROGESIC w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego było oceniane u 289 dzieci (< 18 lat), które uczestniczyły w 3 badaniach

klinicznych. Od dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę produktu DUROGESIC uzyskano dane dotyczące bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych produktem DUROGESIC jest podobny do tego, który obserwowany jest u dorosłych. W populacji dzieci nie zidentyfikowano czynników ryzyka innych niż te, które związane były z zastosowaniem opioidów w celu zmniejszenia bólu związanego z ciężką chorobą. Nie wydaje się zatem, aby podczas stosowania produktu DUROGESIC zgodnie z zaleceniami występowały jakiegokolwiek czynniki ryzyka specyficzne dla populacji dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Na podstawie zbiorczych danych bezpieczeństwa z tych 3 badań klinicznych stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (z częstością $\geq 10\%$) były: wymioty (33,9%), nudności (23,5%), ból głowy (16,3%), zaparcia (13,5%), biegunka (12,8%) i świąd (12,8%).

W przypadku powtarzanego stosowania produktu DUROGESIC, może rozwinąć się tolerancja na lek oraz uzależnienie fizyczne i psychiczne (patrz punkt 4.4).

Możliwe jest również wystąpienie u niektórych pacjentów objawów z odstawienia (takich jak nudności, wymioty, biegunka, niepokój i dreszcze) po zamianie dotychczas stosowanych opioidów na produkt DUROGESIC lub jeżeli leczenie zostało nagle przerwane (patrz punkt 4.2).

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia, że u noworodków matek, które przewlekłe stosowały produkt DUROGESIC w trakcie ciąży, występował charakterystyczny dla nich zespół z odstawienia (patrz punkt 4.6).

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego, gdy fentanyl stosowano jednocześnie z lekami o silnym działaniu serotoninergicznym (patrz punkty 4.4. i 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu są wynikiem nadmiernego działania farmakologicznego, z których najcięższym skutkiem jest zahamowanie ośrodka oddechowego.

Leczenie

W przypadku wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego zaleca się natychmiastowe przeciwdziałanie, które polega na usunięciu plastra DUROGESIC oraz werbalnej lub fizycznej stymulacji pacjenta. Następnie można podać lek o swoistym działaniu antagonistycznym względem opioidów, jakim jest nalokson. Czas utrzymywania się depresji oddechowej po przedawkowaniu produktu DUROGESIC może być dłuższy niż czas działania antagonisty. Przerwy pomiędzy podaniem dożylnego produktu o działaniu antagonistycznym powinny być dokładnie rozważone, ze

względu na utrzymujące się, nawet po usunięciu plastra, wchłanianie fentanylu ze skóry. Czasami niezbędne jest wielokrotne podawanie naloksonu lub nawet wlew ciągły. Odwrócenie działania narkotycznego może się objawiać wystąpieniem ostrych dolegliwości bólowych i objawami wyrzutu amin katecholowych.

Ważnym elementem postępowania jest udrożnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych poprzez zastosowanie rurki ustno-gardłowej lub rurki dotchawiczej oraz podanie tlenu, a w razie potrzeby zastosowanie oddechu kontrolowanego lub wspomaganego. Należy także dbać o utrzymanie właściwej temperatury ciała oraz zapewnić podaż płynów.

Jeżeli wystąpi ciężkie lub utrzymujące się niedociśnienie, należy rozważyć możliwość istnienia hipowolemii, którą należy opanować poprzez dożylnie podanie płynów w odpowiedniej ilości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, pochodne fenylopiperydyny, kod ATC: N02 AB 03.

Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o dużym powinowactwie do receptorów opioidowych typu μ .

Jego główne działania terapeutyczne to działanie przeciwbólowe i uspokajające.

Dzieci

Bezpieczeństwo stosowania produktu DUROGESIC było oceniane w trzech otwartych badaniach klinicznych przeprowadzonych na grupie 289 dzieci z bólem przewlekłym, w wieku od 2 do 17 lat w tym 80 dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

Spośród 289 dzieci zakwalifikowanych do tych 3 badań, 110 dzieci rozpoczęło leczenie dawką 12 $\mu\text{g/h}$ produktu DUROGESIC. Z tych 110 badanych, 23 (20,9%) wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających <30 mg doustnej morfiny na dobę, 66 (60,0%) otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających 30 do 44 mg doustnej morfiny na dobę, a 12 (10,9%) otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających, co najmniej 45 mg doustnej morfiny na dobę (brak danych od 9 [8,2%] badanych). Dawki początkowe 25 $\mu\text{g/h}$ i większe były podawane u pozostałych 179 badanych, 174 (97,2%) z nich wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających, co najmniej 45 mg doustnej morfiny na dobę. Spośród pozostałych 5 badanych z dawką początkową, co najmniej 25 $\mu\text{g/h}$ które wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających <45 mg doustnej morfiny na dobę, 1 (0,6%) wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających <30 mg doustnej morfiny na dobę a 4 (2,2%) wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających 30 do 44 mg doustnej morfiny na dobę (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt DUROGESIC zapewnia stałe dostarczanie fentanylu do układu krążenia w ciągu 72 godzin stosowania. Po przyklejeniu plastra DUROGESIC skóra pod plasterem wchłania fentanyl, który kumuluje się w jej zewnętrznych warstwach. Stąd fentanyl przedostaje się do krążenia ustrojowego. Matryca polimerowa i dyfuzja fentanylu przez warstwy skóry warunkują względnie stałą szybkość uwalniania. Uwalnianie leku odbywa się dzięki gradientowi stężeń pomiędzy plasterem a mniejszym stężeniem w skórze. Średnia biodostępność fentanylu po aplikacji plastra przezskórnego wynosi 92%.

Po pierwszym zastosowaniu produktu DUROGESIC stężenie fentanylu w surowicy krwi zwiększa się stopniowo, stabilizując się między 12 a 24 godziną i utrzymuje się na względnie stałym poziomie

przez 72 godziny. Na koniec drugiej 72 godzinnej aplikacji jest osiągany stan równowagi dynamicznej stężenia fentanylu, który utrzymuje się podczas dalszych aplikacji tego samego rozmiaru plastra. Z powodu kumulacji wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym przy regularnym dawkowaniu są o około 40% większe niż po jednorazowym podaniu. Pacjenci uzyskują i utrzymują stężenie w stanie stacjonarnym określone przez osobniczą zmienność przepuszczalności skóry i wydalania fentanylu z organizmu. Stwierdzano dużą zmienność osobniczą stężeń w osoczu.

Model farmakokinetyczny sugeruje, że stężenia fentanylu w surowicy krwi mogą zwiększać się o 14% (w zakresie od 0-26%) jeśli nowy plaster jest zastosowany po 24 godzinach zamiast po zalecanych 72 godzinach.

Stężenia fentanylu mogą zwiększać się wraz ze wzrostem temperatury skóry (patrz punkt 4.4). Zwiększenie temperatury skóry przez przyłożenie w miejscu przyklejenia plastra DUROGESIC poduszki elektrycznej ustawionej na małą moc przez pierwsze 10 godzin pojedynczej aplikacji zwiększyło średnią wartość AUC fentanylu o 2,2-razy a średnie stężenie na końcu podgrzewania zwiększyło się o 61%.

Dystrybucja

Fentanyl jest szybko dystrybuowany do różnych tkanek i narządów, co wskazuje duża objętość dystrybucji (3 do 10 l/kg po podaniu dożylnym). Fentanyl kuluje się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej i wolno uwalnia się do krwi.

W badaniu u pacjentów nowotworowych leczonych fentanylem transdermalnym wiązanie z białkami osocza krwi było na poziomie około 95% (zakres 77-100%). Fentanyl łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg. Przenika także przez łożysko i jest wydzielany do mleka.

Metabolizm

Fentanyl jest lekiem o dużym klirensie, który jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany, przede wszystkim przez enzymy wątrobowe CYP3A4. Główny metabolit, norfentanyl i inne metabolity są nieczynne. Skóra nie metabolizuje fentanylu podawanego przezskórnie. Dowiedziono tego w analizie ludzkich keratynocytów i w badaniach klinicznych, w których 92% dawki dostarczonej przez system transdermalny pojawiło się, jako niezmienny fentanyl w krążeniu ustrojowym.

Eliminacja

Po 72 godzinnej aplikacji średni okres półtrwania utrzymuje się w zakresie 20-27 godzin. Utrzymujące się wchłanianie leku ze skóry skutkuje 2 -3 razy dłuższym okresem półtrwania niż po podaniu dożylnym.

Po podaniu dożylnym, całkowity klirens fentanylu w badaniach klinicznych był zwykle w zakresie 34 - 66 l/h.

Podczas 72 godzinnego dożylnego podawania fentanylu około 75% dawki jest wydalane w moczu, w większości w postaci metabolitów a mniej niż 10% w postaci niezmiennionej. Około 9% dawki jest wydalane z kałem. Fentanyl wydalany jest przede wszystkim w postaci metabolitów, a mniej niż 10% wydalane jest w postaci niezmiennionej substancji czynnej.

Liniiowość lub nieliniiowość

Uzyskiwane stężenia fentanylu w surowicy są proporcjonalne do wielkości plastrów DUROGESIC. Farmakokinetyka transdermalnego fentanylu nie zmienia się podczas wielokrotnej aplikacji.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Istnieje duża zmienność osobnicza farmakokinetyki fentanylu w odniesieniu do stężeń fentanylu, działania terapeutycznego i działań niepożądanych, oraz tolerancji na opioidy. Minimalne skuteczne stężenie fentanylu zależy od nasilenia bólu i wcześniejszego stosowania opioidów. Zarówno

minimalne skuteczne stężenie i stężenie toksyczne zwiększają się wraz tolerancją. Dlatego też nie można określić zakresu optymalnych stężeń fentanylu. Dostosowanie indywidualnej dawki fentanylu musi opierać się na odpowiedzi pacjenta i poziomie tolerancji. Należy pamiętać o opóźnieniu od 12 do 24 godzin po przyklejeniu pierwszego plastra i po zwiększeniu dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dane pochodzące z badań fentanylu podawanego dożylnie wskazują, że pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zmniejszony klirens, wydłużony okres półtrwania i mogą bardziej reagować na lek niż młodsi pacjenci. W badaniu przeprowadzonym z produktem DUROGESIC zdrowe osoby w podeszłym wieku wykazały farmakokinetykę nieróżniącą się znacząco od zdrowych młodych osób, chociaż szczytowe stężenia w surowicy były zazwyczaj niższe a średnie wartości okresu półtrwania były wydłużone do około 34 godzin. Pacjenci w podeszłym wieku powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności fentanylu, a w razie konieczności należy u nich zmniejszyć dawkę leku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Oczekuje się, że wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę fentanylu jest ograniczony, gdyż wydalanie nerkowe niezmienionego fentanylu wynosi mniej niż 10% i nie ma czynnych metabolitów wydalanych przez nerki. Jednakże należy zachować ostrożność, gdyż nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę fentanylu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być obserwowani pod kątem objawów toksyczności fentanylu i w razie konieczności należy zmniejszyć u nich stosowaną dawkę produktu DUROGESIC (patrz punkt 4.4). Dane od osób z marskością wątroby i symulowane dane od osób z różnym nasileniem zaburzeń czynności wątroby leczonych transdermalnym fentanylem, wskazują na możliwość zwiększenia stężenia fentanylu, i zmniejszenia klirensu fentanylu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Symulacje sugerują, że AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów z chorobą wątroby stopnia B wg Child-Pugh (punktacja Child-Pugh = 8) może być o około 1,36 razy większe w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stopień A; punktacja Child-Pugh = 5,5). U pacjentów z chorobą wątroby stopnia C wg Child-Pugh (punktacja Child-Pugh = 12), wyniki wskazują, że dochodzi do kumulacji stężenia fentanylu przy każdej aplikacji, skutkując u tych pacjentów około 3,72 razy większym AUC w stanie stacjonarnym.

Dzieci

Badano stężenia fentanylu u więcej niż 250 dzieci w wieku od 2 do 17 lat po zastosowaniu plastrów fentanylu w dawkach od 12 do 300 µg/h. Po dostosowaniu do masy ciała, klirens (l/h/kg) jest o około 80% większy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat i o 25% większy u dzieci w wieku od 6 do 10 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 11 do 16 lat, u których klirens jest podobny jak u dorosłych. Odkrycia te wzięto pod uwagę podczas ustalania zaleceń dawkowania u dzieci (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka

Przeprowadzono standardowe badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój z zastosowaniem fentanylu podawanego parenteralnie. W badaniu u szczurów fentanyl nie wpływał na płodność samców. Niektóre badania u samic szczurów wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków.

Działanie na zarodek wynikało z toksyczności matczynej a nie bezpośredniego działania substancji na rozwijający się zarodek. Nie wykazano działania teratogenne w badaniach u dwóch gatunków

(szczury i króliki). W badaniu rozwoju płodowego i pourodzeniowego przeżywalność potomstwa była znacząco zmniejszona w dawkach, które nieznacznie zmniejszały masę ciała matek. Ten efekt mógł wynikać ze zmienionej opieki matek lub bezpośredniego wpływu fentanylu na potomstwo. Nie stwierdzono wpływu na rozwój fizyczny i zachowanie się potomstwa.

Fentanyl nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vivo* prowadzonych na gryzoniach i bakteriach. Fentanyl indukował działanie mutagenne w warunkach *in vitro* w hodowlach komórkowych ssaków, podobnie jak inne opioidowe leki przeciwbólowe. Ryzyko działania mutagennego przy stosowaniu dawek terapeutycznych jest mało prawdopodobne, gdyż działania te występowały tylko przy dużych stężeniach.

Badanie rakotwórczości (codzienne wstrzyknięcia podskórne chlorowodoru fentanylu przez dwa lata u szczurów rasy Sprague Dawley) nie wykazało żadnego działania onkogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poliakrylan Duro-Tak 87-4287, kopolimer tereftalanu polietylenu i octanu etylowinyłu, tereftalan polietylenu silikonowany, tusz drukarski barwy pomarańczowej, czerwonej, zielonej, niebieskiej, lub szarej odpowiednio dla mocy 12; 25; 50; 75 i 100 µg/h.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia zmniejszenia właściwości przyklepnych produktu DUROGESIC, nie należy stosować żadnych kremów, oliwek, balsamów ani pudrów na powierzchni skóry, na której zostanie umieszczony plaster produktu.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt powinien być przechowywany w zamkniętych torebkach w oryginalnym opakowaniu, w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W tekturowym pudełku znajduje się 5 plastrów w torebkach.

Plastry pakowane oddzielnie w termozgrzewalne torebki składające się z filmu akrylonitrylowego, tereftalanu polietylenu (PET), polietylenu o niskiej gęstości z folią aluminiową oraz środka klejącego (Adcode 548) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego

do stosowania

Instrukcje dotyczące usuwania:

Zużyty plaster powinien zostać złożony na pół, tak, aby jego klejące części nie były dostępne, a następnie odpowiednio usunięty. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12 µg/ml: 12949
25 µg/ml: 7654
50 µg/ml: 7655
75 µg/ml: 7656
100 µg/ml: 7657

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

25 µg/ml; 50 µg/ml; 75 µg/ml; 100 µg/ml: 27 kwietnia 1998
12 µg/ml: 04 czerwca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

25 µg/ml; 50 µg/ml; 75 µg/ml; 100 µg/ml: 24 kwietnia 2015
12 µg/ml: 13 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.09.2016