

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUROGESIC, 12,5 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, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

	Moc (µg/h)	Rozmiar powierzchni czynnej (cm ²)	Zawartość fentanylu w plastrze (mg)
DUROGESIC	12,5	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 12,5 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg lub 100 µg fentanylu na godzinę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

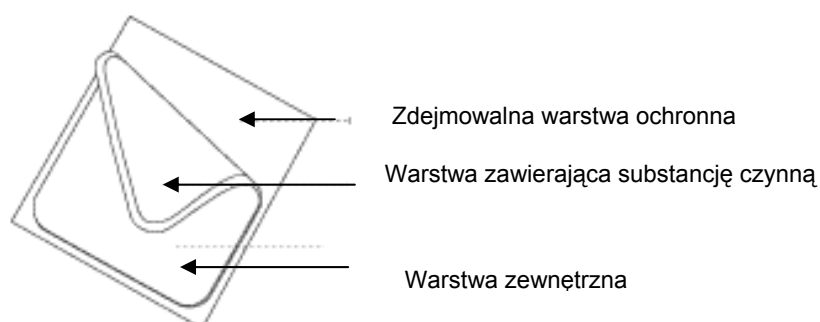
3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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 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 przyklepna, przylegająca bezpośrednio do skóry.



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 12,5; 25; 50; 75 i 100 µg/h.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Durogesic jest wskazany w leczeniu bólu przewlekłego oraz bólu opornego na leczenie, wymagającego podawania leków opioidowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W PRZYPADKU ZMIANY Z JEDNEGO SYSTEMU TRANSDERMALNEGO NA INNY SYSTEM TRANSDERMALNY ZAWIERAJĄCY FENTANYL, W CELU ZAPEWNIENIA CIĄGŁOŚCI DZIAŁANIA PRZECIWBÓLOWEGO I BEZPIECZEŃSTWA PACJENTA, ZALECA SIĘ DODATKOWY NADZÓR LEKARSKI ORAZ SZCZEGÓŁOWE WYJAŚNIENIE PACJENTOWI SPOSOBU STOSOWANIA (TAK JAK PRZY PIERWSZYM USTALANIU DAWKI SKUTECZNEJ KLINICZNIE).

Dawkowanie produktu Durogesic powinno być indywidualne dla każdego pacjenta, oparte na ocenie stanu pacjenta oraz podlegać regularnej weryfikacji.

Systemy transdermalne o powierzchni 5,25; 10,5; 21; 31,5 i 42 cm² zapewniają dostarczanie odpowiednio 12,5; 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.

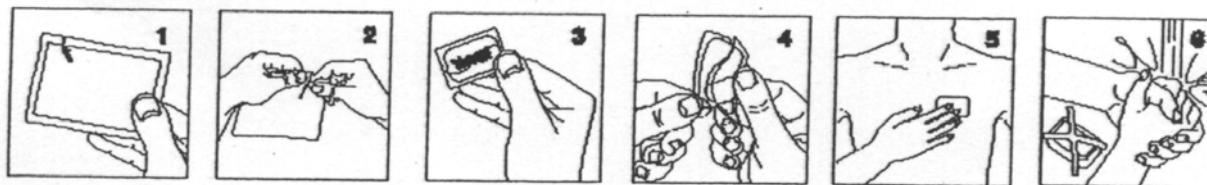
Durogesic powinien być stosowany w obrębie niepodrażnionej i niepoddawanej naświetlaniom skóry, na płaskich częściach klatki piersiowej lub górnej części ramion. Należy wybierać powierzchnię pozbawioną owłosienia. Jeżeli w miejscu przyklepienia plastra są obecne włosy, powinny one zostać obcięte (nie zgolone) przed przyklepieniem 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 przepuszczalność. 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.

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

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Plaster należy wyjąć z torebki ochronnej bezpośrednio przed naklejeniem na skórę.



Otwieranie opakowania

1. Torebkę należy otworzyć zginając ją najpierw w miejscu nacięcia o kształcie litery V

(oznaczone strzałką), a następnie ostrożnie rozrywając. Jeżeli używa się nożyczek, nie należy wykonywać nacięcia za daleko od brzegu opakowania, aby nie uszkodzić znajdującego się wewnątrz plastra.

2. Następnie rozerwać torebkę i otworzyć ją całkowicie odrywając rogi.
Wyjąć plaster z torebki.

Przylepienie plastra

3. Plaster jest zabezpieczony warstwą ochronną składającą się z 2 części o kształcie litery S.
4. Trzymając plaster pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym, warstwą ochronną do siebie, należy lekko go zagiąć, tak by można było usunąć jedną połowę warstwy ochronnej.
5. Trzymając plaster za połowę, która nadal jest zabezpieczona warstwą ochronną, należy nałożyć pierwszą połowę plastra (bez warstwy ochronnej) na wybraną powierzchnię skóry. Następnie należy usunąć pozostałą połowę warstwy ochronnej i przykleić plaster całą jego powierzchnią do skóry, stosując mocny ucisk dłonią przez około 30 sekund. Należy upewnić się, czy plaster przylega całkowicie, szczególnie na obrzeżach. Należy unikać dotykania warstwy przylepnej plastra.
6. Po założeniu plastra należy dokładnie umyć ręce.
Usuniętą warstwę ochronną można wyrzucić.

Pacjenci z przylepionym plastrem mogą się kąpać, brać prysznic i pływać.

Po 3 dniach (72 godzinach) plaster należy usunąć odlepiając go delikatnie od skóry. Zużyty plaster należy złożyć wewnętrzną warstwą przylepną do środka tak, aby uległa ona sklejeniu, a następnie usunąć z zachowaniem środków bezpieczeństwa, w szczególności zabezpieczając przed wzrokiem i dostępem dzieci.

Po usunięciu plastra, natychmiast należy przylepić kolejny plaster w nowe miejsce na skórze.

Każdorazowo, po usunięciu i (lub) przylepieniu plastra należy umyć ręce czystą wodą.

Wybór dawki początkowej

Wybór dawki początkowej produktu Durogesic powinien opierać się na zebranych od pacjenta wywiadzie dotyczącym stosowania opioidów, z uwzględnieniem tolerancji na opioidy (jeżeli ona występuje) oraz obecnego stanu ogólnego i medycznej oceny pacjenta, obejmującej 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 12,5 µg/h lub 25 µg/h, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę produktu Durogesic, zależną od odpowiedzi klinicznej i dodatkowego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe.

Pacjenci wcześniej nieprzyjmujący opioidów

Doświadczenie kliniczne u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów jest ograniczone. W sytuacji gdy wybór leczenia produktem Durogesic uważa się za właściwy u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących opioidów, 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 25 µg/h produktu Durogesic. Pacjenci wówczas mogą być przestawieni na Durogesic w dawce 25 µg/h. Dawkowanie może być następnie zwiększane lub zmniejszane w razie potrzeby o 12,5 µg/h lub 25 µg/h, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę produktu Durogesic zależną od odpowiedzi klinicznej i dodatkowego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe (patrz poniżej *Przeliczanie potencjału analgetycznego*). (patrz również punkt 4.4: Brak tolerancji u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej

opiodów.)

Przeliczanie potencjału analgetycznego

1. Obliczyć zapotrzebowanie pacjenta na leki przeciwbólowe w ciągu ostatnich 24 godzin.
2. Zamienić uzyskaną dawkę na równoważną przeciwbólowo (ekwianalgetyczną) dawkę doustną morfiny zgodnie z Tabelą 1. Efekt analgetyczny wszystkich domięśniowo i doustnie podawanych dawek przytoczonych w tej tabeli uważa się za równy efektowi działania przeciwbólowego dawki 10 mg morfiny podanej domięśniowo.
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 zamiany lub przedstawienia z innego schematu podawania opiodów (przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 1:150)
 - 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 1:100)

Tabela 1: Przeliczanie potencjału analgetycznego

Nazwa leku	Równoważna dawka analgetyczna (mg)	
	domięśniowa*	doustna
morfiną	10	30 (zakładając powtarzanie dawki)**
hydromorfon	1,5	7,5
metadon	10	20
oksykodon	15	30
leworfanol	2	4
oksymorfon	1	10 (doodbytniczo)
diamorfina	5	60
petydyna	75	-
kodeina	130	200
buprenorfina	0,4	0,8 (podjęzykowo)

* 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.

** Wskaźnik siły działania morfiny podawanej doustnie i domięśniowo, został ustalony w oparciu o doświadczenie kliniczne u chorych z bólem przewlekłym.

Tabela 2: Zalecane początkowe dawki produktu Durogesic w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny¹

Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)	Dawka produktu Durogesic (µg/h)
<135 (dla dorosłych)	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

¹W 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*)

Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)	Dawka produktu Durogesic (µg/h)
< 44	12,5
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

Dostępna moc 12,5 µg/h odpowiada w przybliżeniu 45 mg/dobę morfiny stosowanej doustnie. Jest ona szczególnie przydatna, gdy zachodzi potrzeba dostosowania niewielkich dawek leku. Plaster Durogesic powinien być zmieniany co 72 godziny. Stopniowe zwiększanie dawki powinno być indywidualne dla każdego pacjenta i prowadzone aż do uzyskania równowagi między skutecznością przeciwbólową a tolerancją. Jeśli po stosowaniu pierwszego plastra działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, dawka może być zwiększona po 3 dniach. Następnie, kolejne zmiany stosowanej dawki mogą następować co 3 dni. Na wczesnym etapie leczenia niektórzy pacjenci mogą nie uzyskiwać właściwej skuteczności przeciwbólowej w trzecim dniu tego schematu i może być konieczne zmienianie plastrów Durogesic co 48 godzin zamiast co 72 godzin. Skrócenie czasu aplikacji plastra poniżej 72 godzin może skutkować zwiększeniem stężenia fentanylu w osoczu (patrz punkt 5.2).

W razie konieczności, dostosowanie dawki powinno polegać na jej zwiększeniu o 12,5 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 lub 90 mg/dobę odpowiada w przybliżeniu dawkom 12,5 µg/h lub 25 µg/h produktu Durogesic). W przypadku konieczności zastosowania produktu Durogesic w dawce powyżej 100 µg/h można zastosować więcej niż jeden plaster. Pacjenci mogą okresowo wymagać dodatkowych dawek leków przeciwbólowych o krótkim czasie działania w celu opanowania bólów przebijających.

W przypadku konieczności stosowania produktu Durogesic w dawce powyżej 300 µg/h, należy rozważyć możliwość zastosowania dodatkowej lub alternatywnej metody podawania opioidów.

Dzieci

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 ekwianalgetycznych leków (Tabela 1) oraz zalecanymi dawkami produktu Durogesic ustalonymi w oparciu o dobową dawkę morfiny w postaci doustnej (Tabela 4).

Tabela 4: Zalecane dawki produktu Durogesic w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny

Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)	Dawka produktu Durogesic (µg/h)¹
30 – 44 (u dzieci ²)	12,5
45 – 134 (u dzieci ²)	25

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

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 w surowicy krwi po usunięciu plastra Durogesic. Zmniejszenie stężenia fentanylu w surowicy o 50% może trwać 17 godzin lub więcej. Ogólnie przyjętą zasadą postępowania jest stopniowe zmniejszanie dawki opioidów w celu uniknięcia objawów z odstawienia.

U niektórych pacjentów możliwe jest wystąpienie objawów z odstawienia po odstawieniu opioidów (patrz punkt 4.8.) w następstwie zmiany na inne leczenie lub zmniejszenia dawki. Nie należy wykorzystywać danych zawartych w Tabelach 2 i 3 w celu zamiany produktu Durogesic na inny produkt leczniczy, by uniknąć wyznaczenia nieprawidłowej dawki analgetycznej i możliwego przedawkowania.

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 PŁASTRA DUROGESIC LUB W ZALEŻNOŚCI OD OBJAWÓW KLINICZNYCH PONIEWAŻ STĘŻENIE FENTANYLU W SUROWICY KRWI ZMNIEJSZA SIĘ STOPNIOWO, O OKOŁO 50% W CIĄGU 17 (ZAKRES OD 13 DO 22) GODZIN.

W przypadku zmiany z jednego systemu transdermalnego na inny system transdermalny zawierający fentanyl, w celu zapewnienia ciągłości działania przeciwbólowego i bezpieczeństwa pacjenta zaleca się dodatkowy nadzór lekarski oraz szczegółowe wyjaśnienie pacjentowi sposobu stosowania (tak jak przy pierwszym ustalaniu dawki skutecznej klinicznie).

Durogesic powinien być przechowywany w miejscu niedostępnym dla dzieci przez cały czas, zarówno przed zastosowaniem, jak i po jego zastosowaniu.

Plastrów Durogesic nie należy przecinać. Nie należy używać plastrów, które są nacięte, przerwane lub w jakikolwiek inny sposób uszkodzone.

Brak tolerancji u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów.

W bardzo rzadkich przypadkach zastosowanie produktu Durogesic jako inicjującej terapii opioidami u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów 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. Zaleca się, aby Durogesic był stosowany u pacjentów, którzy wykazali tolerancję na opioidy. (patrz punkt 4.2: Wybór dawki początkowej, Dorośli i Dzieci.)

Depresja ośrodka oddechowego

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, w trakcie stosowania produktu Durogesic, może wystąpić istotne zaburzenie czynności 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).

Interakcje z inhibitorami CYP3A4:

Jednoczesne stosowanie produktu Durogesic z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) (np.: rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir, nefazodon, werapamil, diltiazem i amiodaron) 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. W takich sytuacjach zaleca się zapewnienie pacjentowi specjalnej opieki oraz uważną obserwację stanu chorego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 i przezskórnie podawanego fentanylu, chyba że istnieje możliwość dokładnego monitorowania stanu pacjenta (patrz też punkt 4.5). Pacjentów, w szczególności stosujących jednocześnie Durogesic i inhibitory CYP3A4, należy obserwować pod kątem objawów depresji oddechowej i w razie konieczności dostosować dawki leków.

Przewlekłe choroby płuc

Fentanyl, podobnie jak inne opioidy, 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 rozwijać się tolerancja na lek oraz uzależnienie fizyczne i psychiczne. Ryzyko rozwoju patologicznych zachowań związanych ze stosowaniem leku było większe u pacjentów bez choroby nowotworowej z bólem przewlekłym niż u pacjentów z bólem przewlekłym, spowodowanym chorobą nowotworową.

Jatrogenne uzależnienie po stosowaniu opioidów występuje rzadko.

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.

Fentanyl można przedawkować, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów opioidowych. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Durogesic może skutkować przedawkowaniem i (lub) śmiercią.

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.

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 Durogesic, należy ich obserwować pod kątem objawów toksyczności fentanylu i w razie konieczności należy zmniejszyć stosowaną dawkę produktu Durogesic (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 10% fentanylu jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki i w przeciwieństwie do morfiny, nie są znane żadne czynne metabolity wydalane przez nerki. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosujących Durogesic należy obserwować pod kątem objawów toksyczności fentanylu i w razie konieczności należy zmniejszyć stosowaną u nich dawkę (patrz punkt 5.2).

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

Model farmakokinetyczny wskazuje, że w przypadku wzrostu temperatury skóry do 40°C, stężenie fentanylu w surowicy może zwiększyć się o jedną trzecią. 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.

Badanie farmakologii klinicznej przeprowadzone u zdrowych osób dorosłych wykazało, że przyłożenie ciepła do systemu transdermalnego Durogesic powodowało zwiększenie wartości pola pod krzywą stężeń (AUC) o 120% oraz średnich wartości C_{max} o 61%.

Należy przestrzec pacjentów przed nadmierną ekspozycją miejsca przylepienia 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.

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 nie stosującej plastrów. Należy doradzić pacjentom, że w razie przypadkowego przyklejenia się plastra osobie nie stosującej 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 u pacjentów w podeszłym wieku może występować zmniejszony klirens nerkowy, wydłużony okres półtrwania oraz większa wrażliwość na lek w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Jeśli pacjenci w podeszłym wieku otrzymują 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.

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 punkt 4.2) i kontrolować, czy system transdermalny ściśle przylega do skóry.

Karmienie piersią

Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu Durogesic, gdyż fentanyl przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 4.6).

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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy:

Jednoczesne stosowanie innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak opioidy, leki uspokajające, leki nasenne, leki do znieczulenia ogólnego, pochodne fenotiazyny, leki trankwilizery, leki zmniejszające napięcie mięśniowe, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym lub napojów alkoholowych 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 chorym.

Inhibitory CYP3A4:

Fentanyl jest lekiem o dużym klirensie, który jest szybko metabolizowany, przede wszystkim przez enzymy CYP3A4. Jednoczesne stosowanie przezskórnie podawanego fentanylu z inhibitorami P450 (CYP3A4) (np.: rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, worykonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir, nefazodon, werapamil, diltiazem i amiodaron) 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. W takich sytuacjach zaleca się zapewnienie pacjentowi specjalnej opieki oraz uważną obserwację stanu chorego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 i przezskórnego produktu fentanylu, chyba że istnieje możliwość dokładnego monitorowania pacjenta (patrz też punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z lekami indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną) może powodować zmniejszenie stężenia fentanylu w osoczu i zmniejszenie działania terapeutycznego. Po zaprzestaniu stosowania induktora CYP3A4, jego działanie 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 ośrodka oddechowego. W takich sytuacjach zaleca się zapewnienie pacjentowi specjalnej opieki oraz uważną obserwację stanu chorego.

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.

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 punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu 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 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 4.4). Ponadto, ze względu na przenikanie przez łożysko, zastosowanie produktu Durogesic w okresie okołoporodowym może wywołać depresję oddechową u noworodka.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Durogesic może zaburzać psychiczną i (lub) fizyczną zdolność niezbędną do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu Durogesic w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego było oceniane u 1854 osób, które uczestniczyły w 11 badaniach klinicznych (badania z podwójnie ślepą próbą [z grupą kontrolną placebo lub z aktywną grupą kontrolną] i (lub) badania otwarte [bez grupy kontrolnej lub aktywnej 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 wyrażoną w %) były: nudności (35,7%), wymioty (23,2%), zaparcia (23,1%), senność (15,0%), zawroty głowy (13,1%) i ból głowy (11,8%).

Poniżej 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 nieznana (częstość nie może być określona podstawie dostępnych danych z badań klinicznych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane				
	Kategoria częstości				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
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		
Zaburzenia oka				Zwężenie źrenic	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy			
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, tachykardia	Bradykardia, sinica		
Zaburzenia naczyniowe		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	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane				
	Kategoria częstości				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
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, gorączka nadwrażliwość w miejscu podania, zespół z odstawienia	Zapalenie skóry w miejscu podania, wyprysk w miejscu podania	

Podobnie jak w przypadku innych opioidowych leków przeciwbólowych, 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 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).

Dzieci i młodzież

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 zmniejszania 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. Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych u dzieci były gorączka, wymioty oraz nudności.

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 (u dorosłych: nalokson 0,4 mg w razie konieczności co 2 do 3 minuty).

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. Czasami niezbędne jest wielokrotne jego podawanie lub nawet wlew ciągły, ze względu na utrzymujące się, nawet po usunięciu plastra, wchłanianie fentanylu ze skóry, co może powodować przedłużającą się depresję ośrodka oddechowego. 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.

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

Jego główne działania terapeutyczne to działanie przeciwbólowe i uspokajające. Minimalne skuteczne stężenie fentanylu w surowicy, wywołujące działanie farmakologiczne w postaci działania przeciwbólowego u osób wcześniej nieleczonych opioidami wynosi 0,3 do 1,5 ng/ml.

Częstość występowania działań niepożądanych zwiększa się, gdy stężenia fentanylu w surowicy wynoszą powyżej 2 ng/ml. Zarówno minimalne stężenie skuteczne, jak i stężenie, przy którym występują objawy toksyczności, zwiększają się wraz z narastaniem tolerancji na lek.

Prawdopodobieństwo rozwinięcia zjawiska tolerancji jest różne u poszczególnych osób.

Zahamowanie ośrodka oddechowego

Hamujący wpływ produktu na czynność ośrodka oddechowego przejawia się zwolnieniem częstości oddechów i wrażliwości ośrodka na CO_2 . Pomimo zmienności osobniczej, rzadko obserwuje się klinicznie istotne zmniejszenie pojemności minutowej, gdy stężenia fentanylu w surowicy wynoszą poniżej 3 ng/ml.

Zwężenie źrenic

W przypadku tego objawu nie zaobserwowano zjawiska tolerancji na lek. W związku z tym, może być on uznany za patognomoniczny objaw wysycenia fentanylem.

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty mogą zostać wywołane poprzez stymulację chemoreceptorów strefy wyzwalającej.

Inne działania na ośrodkowy układ nerwowy

Poza działaniem przeciwbólowym, do głównych działań fentanylu należy działanie uspokajające.

Działanie nasenne może być wykazane poprzez zapis zmian EEG. Możliwe jest również działanie euforyzujące i hamowanie kaszlu.

Wpływ na układ pokarmowy

Charakteryzuje się on spowolnieniem motoryki przewodu pokarmowego, zmniejszonym wydzielaniem i zwiększonym napięciem mięśniowym (nawet do skurczu) w obrębie zwieraczy przewodu pokarmowego.

Działania na układ sercowo-naczyniowy

Prawdopodobnie działanie cholinergiczne fentanylu podawanego w małych dawkach powoduje nieznaczną bradykardię i niewielkie zmniejszenie układowego oporu naczyniowego bez istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Bezpośrednie działanie na mięsień sercowy nie zostało stwierdzone. Fentanyl (w przeciwieństwie do morfiny i petydyny) nie powoduje uwolnienia histaminy.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Durogesic było oceniane w trzech otwartych badaniach klinicznych przeprowadzonych na grupie 293 dzieci z bólem przewlekłym, w wieku od 2 do 18 lat w tym 66 dzieci w wieku od 2 do 6 lat. W tych badaniach morfina podawana doustnie w dawkach 30-45 mg na dobę została zastąpiona jednym systemem transdermalnym Durogesic w dawce 12,5 µg/h. Dawki początkowe 25 µg /h i większe zostały zastosowane u 181 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali opioidy w dawkach odpowiadających co najmniej 45 mg/dawkę morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Durogesic zapewnia stałe dostarczanie fentanylu do układu krążenia w ciągu 72 godzin stosowania. Fentanyl jest uwalniany ze względnie stałą szybkością. Uwalnianie leku odbywa się dzięki gradientowi stężeń pomiędzy plasterem a niższym stężeniem w skórze. 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. Uzyskiwane stężenia fentanylu w surowicy są proporcjonalne do wielkości plastra produktu Durogesic. Na koniec drugiej 72 godzinnej aplikacji jest osiągany stan równowagi dynamicznej stężenia fentanylu, który utrzymuje się podczas dalszych aplikacji tego samego rozmiaru plastra. 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.

Dystrybucja

Fentanyl wiąże się z białkami osocza krwi w około 84%.

Metabolizm

Fentanyl jest lekiem o dużym klirensie, który jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany, przede wszystkim przez enzymy wątrobowe CYP3A4. Główny metabolit, norfentanyl jest nieczynny. Skóra nie metabolizuje fentanylu podawanego przezskórną. 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 usunięciu plastra Durogesic, stężenie fentanylu w surowicy krwi zmniejsza się stopniowo o około 50% w ciągu 17 godzin (zakres od 13 do 22 godzin), jeżeli plaster był stosowany przez 24 godziny. Po 72 godzinnej aplikacji średni okres półtrwania utrzymuje się w zakresie 20-27 godzin. Utrzymujące się wchłanianie leku ze skóry odpowiada za wolniejsze zmniejszanie się stężenia w surowicy niż ma to miejsce po podaniu dożylnym, gdzie średni okres półtrwania wynosi około 7 godzin (w zakresie od 3 do 12).

Podczas 72 godzinowego dożylnego podawania fentanylu około 75% dawki jest wydalone w moczu, w większości w postaci metabolitów a mniej niż 10% w postaci niezmienionej. Około 9% dawki jest wydalone z kałem, przede wszystkim w postaci metabolitów.

Szczegółne 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).

Dzieci

Durogesic nie był badany u dzieci poniżej 2 lat. Badania przeprowadzone u starszych dzieci wykazały po dostosowaniu do masy ciała, że klirens u dzieci był o około 20% większy niż u dorosłych. Odkrycia te były wzięte pod uwagę podczas ustalania zaleceń dawkowania u dzieci. Produkt Durogesic należy podawać wyłącznie dzieciom w wieku 2 lub więcej lat tolerującym opioidy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z marskością wątroby oceniano farmakokinetykę podczas jednokrotnej aplikacji produktu Durogesic w dawce 50 µg/h. Chociaż u tych pacjentów nie wykazano zmian T_{max} i $T_{1/2}$, wartości średnie C_{max} i AUC w osoczu zwiększyły się odpowiednio o około 35% i 73%. 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).

Zaburzenia czynności nerek

Dane pochodzące z badania fentanylu podawanego dożylnie pacjentom po przeszczepieniu nerki wskazują, że klirens fentanylu może być zmniejszony w tej populacji. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek stosujący Durogesic powinni być obserwowani pod kątem objawów toksyczności fentanylu i w razie konieczności należy zmniejszyć u nich stosowaną dawkę (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nad fentanylem prowadzonych *in vitro* w hodowlach komórkowych ssaków (podobnie jak w przypadku innych opioidowych leków przeciwbólowych) wykazano działanie mutagenne, ale tylko w przypadku stosowania stężeń toksycznych i tylko w przypadku aktywacji metabolicznej. Fentanyl nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vivo* prowadzonych na gryzoniach i bakteriach. W trwającym dwa lata badaniu rakotwórczości u szczurów fentanyl nie zwiększał częstości występowania guzów po podaniu podskórnym dawek do 33 µg/kg/dobę samcom lub 100 µg/kg/dobę samicom (na podstawie porównania AUC_{0-24h} odpowiada to 0,16 i 0,39 dobowej ekspozycji u ludzi uzyskiwanej z plastra 100 µg/h). Niektóre testy przeprowadzone na samicach szczurów wykazały zmniejszenie płodności oraz śmierć zarodków. Było to związane z działaniem toksycznym na organizm matki, a nie z bezpośrednim oddziaływaniem na organizm rozwijającego się płodu. Nie ma żadnych danych na temat działania teratogennego fentanylu.

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 12,5; 25; 50; 75 i 100 µg/h.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia zmniejszenia właściwości przylepnych 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 niedostępnym i niewidocznym 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

Instrukcja dotycząca stosowania produktu - patrz punkt 4.2.

Po odklejeniu od skóry, zużyty plaster powinien zostać szczelnie złożony na pół (klejącymi częściami do wewnątrz), tak aby jego klejące części nie były dostępne, umieszczony w oryginalnej torebce, a następnie wyrzucony poza zasięg dzieci, zgodnie z instrukcją postępowania na opakowaniu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Po przyklejeniu lub zdjęciu plastra należy umyć ręce.

Brak jest dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i farmakokinetyki w przypadku zastosowania systemu transdermalnego w innych miejscach.

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

12949, 7654, 7655, 7656, 7657

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

25 µg/ml; 50 µg/ml ; 75 µg/ml ; 100 µg/ml: 16.07.2008
12,5 µg/ml: 13.06.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO