

1. LEGEMIDLETS NAVN

Durogesic 12 mikrog/time depotplaster
Durogesic 25 mikrog/time depotplaster
Durogesic 50 mikrog/time depotplaster
Durogesic 75 mikrog/time depotplaster
Durogesic 100 mikrog/time depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

	Durogesic dose (mikrogram/time)	Plaster- størrelse (cm ²)	Mengde fentanyl per depotplaster (mg)
Durogesic 12 mikrog/time	12 ¹	5,25	2,1
Durogesic 25 mikrog/time	25	10,5	4,2
Durogesic 50 mikrog/time	50	21,0	8,4
Durogesic 75 mikrog/time	75	31,5	12,6
Durogesic 100 mikrog/time	100	42,0	16,8

¹ Den laveste dosen angis som 12 mikrog/time (men den virkelige dosen er 12,5 mikrog/time) for å skille den fra en dose på 125 mikrog/time som kan forskrives ved å bruke flere plastre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Durogesic er et transparent, rektangulært depotplaster med avrundede hjørner.
Hvert plaster er merket med trykkfarge som følger:

Durogesic 12 mikrog/time

Hvert plaster er 5,25 cm² og merket med en ytterkant og “DUROGESIC 12 µg fentanyl/h” i oransje trykkfarge.

Durogesic 25 mikrog/time

Hvert plaster er 10,5 cm² og merket med en ytterkant og “DUROGESIC 25 µg fentanyl/h” i rød trykkfarge.

Durogesic 50 mikrog/time

Hvert plaster er 21,0 cm² og merket med en ytterkant og “DUROGESIC 50 µg fentanyl/h” i grønn trykkfarge.

Durogesic 75 mikrog/time

Hvert plaster er 31,5 cm² og merket med en ytterkant og “DUROGESIC 75 µg fentanyl/h” i blå trykkfarge.

Durogesic 100 mikrog/time

Hvert plaster er 42,0 cm² og merket med en ytterkant og “DUROGESIC 100 µg fentanyl/h” i grå trykkfarge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Durogesic er indisert til behandling av sterk kronisk smerte som krever kontinuerlig, langvarig opioidadministrering.

Barn

Langtidsbehandling av sterk kronisk smerte hos barn over 2 år som får opioidbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen av Durogesic skal være individuell basert på pasientens status, og skal vurderes med jevne mellomrom etter påføring. Laveste effektive dose skal brukes. Depotplastrene er laget slik at de frisetter ca. 12, 25, 50, 75 og 100 mikrog/time av fentanyl til systemisk sirkulasjon, som tilsvarer henholdsvis ca. 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 og 2,4 mg/døgn.

Valg av initialdosering

Initialdosen av Durogesic bør baseres på pasientens nåværende opioidbruk. Det anbefales at Durogesic brukes hos pasienter med påvist opioidtoleranse. Andre faktorer som bør tas i betraktning er pasientens generelle helsetilstand og medisinske status, inkl. kroppsstørrelse, alder, hvor svekket pasienten er, og grad av opioidtoleranse.

Voksne

Opioidtolerante pasienter

For å konvertere opioidtolerante pasienter fra perorale eller parenterale opioider til Durogesic, vises det til Ekvianalgetisk potenskonvertering nedenfor. Dosen kan deretter titreres opp eller ned ved behov med enten 12 eller 25 mikrog/time å finne laveste tilstrekkelige dose av Durogesic, avhengig av pasientens respons og eventuelt behov for annen smertebehandling.

Opioidnaive pasienter

Generelt anbefales ikke transdermal administrering hos opioidnaive pasienter. Alternative administrasjonsveier (perorale, parenterale) bør vurderes. For å hindre overdosering anbefales det at opioidnaive pasienter får lave doser av opioider med umiddelbar frisetting (f.eks. morfin, hydromorfon, oksykodon, tramadol og kodein) som titreres til det oppnås en analgetisk dosering ekvivalent med Durogesic med en frisettingshastighet på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time. Pasienten kan deretter bytte til Durogesic.

Under omstendigheter der oppstart med perorale opioider ikke anses mulig og Durogesic anses å være eneste egnede behandlingsalternativ for opioidnaive pasienter, skal kun laveste startdose (dvs. 12 mikrog/time) vurderes. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes nøye. Faren for alvorlig eller livstruende hypoventilasjon foreligger selv ved bruk av laveste dose av Durogesic ved oppstart av behandling hos opioidnaive pasienter (se pkt. 4.4 og 4.9).

Ekvianalgetisk potenskonvertering

Hos pasienter som allerede bruker opioidanalgetika skal startdosen av Durogesic baseres på døgndosen av tidligere opioid. For å beregne riktig startdose av Durogesic, følg trinnene nedenfor.

1. Beregn døgndosen (mg/døgn) av opioidet som brukes.
2. Konverter denne mengden til ekvianalgetisk døgndose av peroral morfin ved hjelp av multiplikasjonsfaktorene i tabell 1 for aktuell administrasjonsvei.
3. For å finne doseringen av Durogesic som tilsvarer den beregnede ekvianalgetiske døgndosen av morfin, bruk dosekonverteringstabell 2 eller 3 som følger:
 - a. Tabell 2 er for voksne pasienter som har behov for skifte av opioid eller som er mindre klinisk stabile (konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 150:1).
 - b. Tabell 3 er for voksne pasienter som har en stabil og veltolerert opioidbehandling (konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 100:1).

Tabell 1: Konverteringstabell - Multiplikasjonsfaktorer for konvertering av døgndose av tidligere opioider til ekvivalgetisk døgndose av peroral morfin (mg/døgn av tidligere opioid x faktor = ekvivalgetisk døgndose av peroral morfin)		
Tidligere opioid	Administrasjonsvei	Multiplikasjonsfaktor
morfin	peroral	1 ^a
	parenteral	3
buprenorfin	sublingval	75
	parenteral	100
kodein	peroral	0,15
	parenteral	0,23 ^b
diamorfin	peroral	0,5
	parenteral	6 ^b
fentanyl	peroral	-
	parenteral	300
hydromorfon	peroral	4
	parenteral	20 ^b
ketobemidon	peroral	1
	parenteral	3
levorfanol	peroral	7,5
	parenteral	15 ^b
metadon	peroral	1,5
	parenteral	3 ^b
oksykodon	peroral	1,5
	parenteral	3
oksymorfon	rectal	3
	parenteral	30 ^b
petidin	peroral	-
	parenteral	0,4 ^b
tapentadol	peroral	0,4
	parenteral	-
tramadol	peroral	0,25
	parenteral	0,3

^a Peroral/intramuskulær potens for morfin er basert på klinisk erfaring hos pasienter med kroniske smerter.

^b Basert på enkeltdosestudier hvor en intramuskulær dose av hvert oppført virkestoff ble sammenlignet med morfin for å fastslå relativ potens. Perorale doser er de som anbefales ved bytte fra parenteral til peroral administrering.

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

Tabell 2: Anbefalt startdose av Durogesic basert på døgndose av peroral morfin (for pasienter som har behov for skifte av opioid eller for pasienter som er mindre klinisk stabile: konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 150:1)¹

Døgndose av peroral morfin (mg/døgn)	Durogesic dose (mikrog/time)
< 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
945-1 034	275
1 035-1 124	300

¹ I kliniske studier ble disse døgndosenivåene av peroral morfin brukt som grunnlag for konvertering til Durogesic.

Tabell 3: Anbefalt startdose av Durogesic basert på døgndose av peroral morfin (for pasienter som har en stabil og veltolerert opioidbehandling: konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 100:1)

Døgndose av peroral morfin (mg/døgn)	Durogesic dose (mikrog/time)
≤ 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

Første evaluering av maksimal analgetisk effekt av Durogesic kan ikke utføres før depotplasteret har sittet på i 24 timer. Denne forsinkelsen skyldes at serumkonsentrasjonen av fentanyl øker gradvis de første 24 timene etter første påføring av depotplaster.

Tidligere analgetisk terapi bør derfor seponeres gradvis etter påføring av første dose, inntil analgetisk effekt av Durogesic er oppnådd.

Dosetitrering og vedlikeholdsbehandling

Durogesic depotplaster bør skiftes hver 72. time.

Dosen bør titreres individuelt basert på gjennomsnittlig daglig bruk av annen smertebehandling, inntil en balanse mellom analgetisk effekt og tolerabilitet er oppnådd. Dosetitrering foretas vanligvis med økninger på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time, men behov for annen smertebehandling (peroral morfin 45/90 mg/døgn ≈ Durogesic 12/25 mikrog/time) og pasientens smertestatus må tas i betraktning. Etter en doseøkning kan det ta inntil 6 dager før pasientens likevekt på det nye dosenivået nås. Derfor bør pasienter etter en doseøkning bruke depotplasteret med høyere dose i to 72 timersperioder før en eventuell ytterligere økning av dosenivået.

Mer enn ett Durogesic depotplaster kan benyttes når doseringen er høyere enn 100 mikrog/time. Enkelte pasienter kan kreve periodevis supplering med kortvirkende analgetika for gjennombruddssmerter. Enkelte pasienter kan kreve tillegg eller alternative metoder av opioidadministrering når dosen av Durogesic overskrider 300 mikrog/time.

Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom overveies (se pkt. 4.4).

Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig smertelindring ved første påføring, kan Durogesic depotplaster etter 48 timer byttes med et depotplaster av samme dose, eller dosen kan økes etter 72 timer.

Dersom det er nødvendig å skifte depotplasteret (f.eks. hvis det faller av) før det er gått 72 timer, skal et depotplaster av samme styrke påføres på et annet hudområde. Dette kan medføre økte serumkonsentrasjoner (se pkt. 5.2), og pasienten bør overvåkes nøye.

Behandlingsvarighet og behandlingsmål

Før behandlingen med Durogesic startes, bør det avtales en behandlingsstrategi som inkluderer behandlingsvarighet og behandlingsmål, og en plan for avslutning av behandlingen. Dette bør gjøres sammen med pasienten, i samsvar med retningslinjer for smertehåndtering. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling, vurdere seponering og justere doseringene ved behov. Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom overveies (se punkt 4.4).

Seponering av Durogesic

Hvis seponering av Durogesic er nødvendig, bør erstatning med andre opioider være gradvis, og starte med en lav dose og øke sakte. Dette fordi fentanylkonsentrasjonen faller langsomt etter at Durogesic fjernes. Det kan ta 20 timer eller mer før serumkonsentrasjonen av fentanyl er redusert med 50 %. Generelt skal seponering av opioidanalgetika skje gradvis for å unngå seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Det har vært rapporter om at rask seponering av opioidanalgetika hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider har medført alvorlige seponeringssymptomer og ukontrollerte smerter. Nedtrapping skal baseres på individuell dose, behandlingsvarighet og pasientens respons med hensyn til smerter og seponeringssymptomer. Pasienter på langtidsbehandling kan trenge en mer gradvis nedtrapping. Hos pasienter som har blitt behandlet i en kort periode kan en raskere nedtrappingsplan vurderes.

Opioidseponeringssymptomer kan forekomme hos noen pasienter etter konvertering eller dosejustering.

Tabell 1, 2 og 3 skal kun brukes til konvertering fra andre opioider til Durogesic, og ikke fra Durogesic til annen terapi. Dette for å unngå overestimering av den nye analgetikadosen og potensiell overdosering.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Eldre pasienter bør observeres nøye og dosen bør tilpasses individuelt basert på pasientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos opioidnaive eldre pasienter bør behandling kun vurderes dersom fordelene oppveier risikoen. I slike tilfeller skal kun Durogesic 12 mikrog/time vurderes til oppstart av behandling.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør observeres nøye og dosen bør tilpasses individuelt basert på pasientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos opioidnaive pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør behandling kun vurderes dersom fordelene oppveier risikoen. I slike tilfeller skal kun Durogesic 12 mikrog/time vurderes til initial behandling.

Pediatrik populasjon

Barn over 16 år

Følg dosering for voksne.

Barn fra 2 til 16 år

Durogesic bør kun gis til opioid-tolerante pediatriske pasienter (fra 2 år til 16 år) som allerede får minst 30 mg perorale morfinekvivalenter daglig. Ved konvertering av pediatriske pasienter fra

perorale eller parenterale opioider til Durogesic, se Ekvivalenstetisk potenskonvertering (tabell 1) og Anbefalt dose av Durogesic basert på døgndose av peroral morfin (tabell 4).

Tabell 4: Anbefalt dose av Durogesic for pediatriske pasienter¹ basert på døgndose av peroral morfin²

Døgndose av peroral morfin (mg/døgn)	Durogesic dose (mikrog/time)
30-44	12
45-134	25

¹ Konvertering til doser av Durogesic over 25 mikrog/time er den samme for pediatriske pasienter som for voksne pasienter (se tabell 2).

² I kliniske studier ble disse døgndosenivåene av peroral morfin brukt som grunnlag for konvertering til Durogesic.

I to pediatriske studier ble den nødvendige doseringen av fentanyl depotplaster beregnet konservativt: 30 mg til 44 mg døgndose peroral morfin, eller en ekvivalent opioid-dose, ble erstattet med et Durogesic 12 mikrog/time depotplaster. Man bør merke seg at denne omregningstabellen for barn bare gjelder konvertering fra peroralt morfin (eller tilsvarende) til Durogesic depotplaster. Omregningstabellen skal ikke brukes til konvertering fra Durogesic til andre opioider, da dette kan føre til overdosering.

Den smertelindrende effekten av den første dosen med Durogesic depotplaster blir ikke optimal i løpet av de første 24 timene. De 12 første timene etter konvertering til Durogesic bør pasientene derfor fortsette med den smertelindrende behandlingen de allerede står på. De neste 12 timene bør klinisk behov være avgjørende for bruk av andre analgetika enn Durogesic.

Pasientoppfølging anbefales i minst 48 timer etter påbegynt Durogesic-behandling eller opptitrering av dosen, med tanke på bivirkninger som for eksempel hypoventilasjon (se pkt. 4.4).

Durogesic skal ikke brukes til barn under 2 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått.

Dosetitrering og vedlikeholdsbehandling hos barn

Durogesic depotplaster bør skiftes ut hver 72. time. Dosen bør titreres individuelt inntil en balanse mellom analgetisk effekt og tolerabilitet er oppnådd. Dosen skal ikke økes oftere enn hver 72. time. Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig smertelindring med Durogesic, bør det i tillegg gis morfin eller et annet kortvirkende opioid. Avhengig av behov for annen smertebehandling og barnets smertestatus, kan det besluttes å øke dosen. Dosejustering foretas i trinn på 12 mikrog/time.

Administrasjonsmåte

Durogesic er til transdermal bruk.

Durogesic skal festes på ikke-irriterte og ikke-bestrålte hudområder, på en jevn overflate på overkroppen eller overarmen.

Hos små barn er øvre del av ryggen å foretrekke for å begrense faren for at barnet fjerner depotplasteret.

Hår på applikasjonsstedet (et hudområde uten hår bør foretrekkes) bør klippes (ikke barberes) før depotplasteret festes. Hvis applikasjonsstedet for Durogesic må rengjøres før depotplasteret festes, bør dette gjøres med rent vann. Såpe, olje, lotion eller andre stoffer som kan irritere huden eller forandre dens egenskaper, bør ikke brukes. Huden skal være helt tørr før plasteret festes. Depotplastrene bør undersøkes før bruk. Depotplastre som har blitt klippet i, delt eller skadet bør ikke brukes.

Durogesic festes umiddelbart etter at det er tatt ut av den forseglede pakningen. For å ta plasteret ut av beskyttelsesposen, finn perforeringen (vist ved en pil på posens etikett) langs kanten av forseglingen. Brett posen langs perforeringen, og riv deretter forsiktig av. Åpne posen videre langs begge sider ved å bøye posen slik at den åpner seg som en bok. Depotplasterets beskyttelsesfilm er todelt. Brett depotplasteret på midten og fjern hver halvdel av beskyttelsesfilmen. Unngå å ta på den klebrige siden

av depotplasteret. Depotplasteret presses fast til huden med håndflaten i ca. 30 sekunder. Sørg for at depotplasterets kanter festes godt. Vask deretter hendene med rent vann.

Durogesic kan bæres kontinuerlig i 72 timer. Et nytt depotplaster bør festes på et nytt sted på huden etter fjerning av det forrige depotplasteret. Det bør gå flere dager før et nytt depotplaster festes på samme hudområde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt eller postoperativ smerte ettersom dosetitrering ikke er mulig ved korttidsbehandling og fordi alvorlig eller livstruende hypoventilasjon kan oppstå.

Alvorlig respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som har opplevd alvorlige bivirkninger skal monitoreres i minst 24 timer etter at Durogesic er fjernet, eller mer dersom kliniske symptomer tilsier det. Dette fordi serumkonsentrasjonen av fentanyl avtar gradvis og er redusert med ca. 50 % etter 20 til 27 timer. Pasienter og deres pårørende må informeres om at Durogesic inneholder et virkestoff i en mengde som kan være dødelig, spesielt for et barn. Derfor må de holde alle plaster utilgjengelig for barn, både før og etter bruk.

På grunn av risiko, inkludert fatalt utfall, forbundet med utilsiktet inntak, feilbruk og misbruk, skal pasienter og deres pårørende rådes til å oppbevare Durogesic på en sikker og trygg plass, utilgjengelig for andre.

Opioidnaive og ikke opioidtolerante tilfeller

Svært sjeldne tilfeller av signifikant respirasjonsdepresjon og/eller død har forekommet når Durogesic har blitt brukt som initial opioidbehandling hos opioidnaive pasienter, spesielt hos pasienter med smerte som ikke er kreftrelatert. Alvorlig eller livstruende hypoventilasjon kan forekomme også ved bruk av laveste dose av Durogesic som initial behandling hos opioidnaive pasienter, spesielt hos eldre eller pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Tendensen til toleranseutvikling varierer mye mellom individer. Det anbefales at Durogesic brukes hos pasienter med påvist opioidtoleranse (se pkt. 4.2).

Respirasjonsdepresjon

Noen pasienter kan oppleve uttalt respirasjonsdepresjon med Durogesic. Pasientene må observeres med tanke på slike effekter. Respirasjonsdepresjonen kan vedvare etter fjerning av Durogesic depotplaster. Forekomsten av respirasjonsdepresjon øker med økende dose av Durogesic (se pkt. 4.9).

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA bør det vurderes å redusere totaldosen av opioider.

Risiko ved samtidig bruk av legemidler som hemmer sentralnervesystemet, inkludert sedativa som benzodiazepiner eller beslektede legemidler, alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet

Samtidig bruk av Durogesic og sedativa, slik som benzodiazepiner eller beslektede legemidler, alkohol eller narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av denne risikoen skal samtidig forskrivning av sedativa forbeholdes pasienter hvor alternativ behandling ikke er mulig. Dersom det tas en beslutning om å foreskrive Durogesic samtidig med sedativa, skal det brukes laveste effektive dose og behandlingsvarigheten skal være så kort som mulig.

Pasientene skal følges nøye opp for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne sammenheng anbefales det sterkt å informere pasienter og deres omsorgspersoner om å være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesykdom

Durogesic kan gi mer alvorlige bivirkninger hos pasienter med kronisk obstruktiv eller annen lungesykdom. Hos slike pasienter kan opioider redusere respirasjonsevnen og øke luftveismotstanden.

Effekter av langtidsbehandling samt toleranse

Hos alle pasienter kan toleranse overfor de analgetiske effektene, hyperalgesi og fysisk og psykisk avhengighet utvikles ved gjentatt bruk av opioider, mens ufullstendig toleranse utvikles overfor enkelte bivirkninger, som opioidindusert forstoppelse. Særlig hos pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert, er det rapportert utilstrekkelig lindring av smerteintensitet ved kontinuerlig langtidsbruk av opioidbehandling. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling (se pkt. 4.2). Når det fastslås at fortsatt behandling ikke vil ha effekt, skal det foretas gradvis nedtitrering for å unngå seponeringssymptomer.

Durogesic skal ikke seponeres brått hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider. Legemiddelseponeringssyndrom kan oppstå ved brå seponering av behandling eller dosereduksjon. Det har vært rapporter om at rask nedtrapping av Durogesic hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider kan medføre alvorlige seponeringssymptomer og ukontrollerte smerter (se pkt. 4.2 og 4.8). Når en pasient ikke lenger trenger behandling, anbefales det å trappe dosen gradvis ned for å minimere seponeringssymptomer. Nedtrapping fra en høy dose kan ta uker til måneder. Opioidseponeringssyndromet kjennetegnes med noen eller alle av følgende: rastløshet, lakrimasjon, rhinoré, gjesping, perspirasjon, frysninger, myalgi, mydriasis og palpitasjoner. Andre symptomer kan også oppstå, inkludert irritabilitet, uro, angst, hyperkinesi, tremor, svakhet, insomni, anoreksi, abdominale kramper, kvalme, oppkast, diaré, økt blodtrykk, økt respirasjonsfrekvens og økt hjertefrekvens.

Avvikende opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Gjentatt bruk av Durogesic kan medføre avvikende opioidbruk (Opioid use disorder, OUD). En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller feilbruk av Durogesic kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for utvikling av OUD er økt hos pasienter med personlig eller familieanamnese (foreldre eller søsken) med stoffmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos tobakksbrukere og hos pasienter med personlig anamnese med andre sinnslidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser). Før og i løpet av behandlingen med Durogesic bør det avtales behandlingsmål og en seponeringsplan med pasienten (se punkt 4.2). Før og i løpet av behandlingen bør også pasienten bli informert om risikoene for og tegnene på OUD. Hvis disse tegnene forekommer, skal pasienter bli rådet til å ta kontakt med legen sin.

Pasienter som behandles med opioide legemidler skal overvåkes for tegn på OUD, slik som legemiddelsøkende atferd (f.eks. for tidlig forespørsel om påfyll), spesielt pasienter med økt risiko. Dette omfatter gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive legemidler (slik som benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes å konsultere en spesialist på stoffavhengighet. Dersom opioidet skal seponeres (se pkt. 4.4).

Sentralnervøse tilstander, inkludert økt intrakranielt trykk

Durogesic bør brukes med forsiktighet hos pasienter som kan være særlig følsomme for intrakranielle effekter av CO₂-retensjon, eksempelvis ved tegn på økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma. Durogesic bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjernetumor.

Hjertesykdom

Fentanyl kan gi bradykardi, og bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med bradyarytmier.

Hypotensjon

Opioider kan forårsake hypotensjon, spesielt hos pasienter med akutt hypovolemi. Underliggende symptomatisk hypotensjon og/eller hypovolemi bør korrigeres før behandling med fentanyl depotplastre startes.

Nedsatt leverfunksjon

Da fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i lever, kan nedsatt leverfunksjon forsinke eliminasjonen. Hvis pasienter med nedsatt leverfunksjon får Durogesic bør de observeres nøye for symptomer på fentanyltoksisitet og Durogesic-dosen reduseres hvis nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Selv om nedsatt nyrefunksjon ikke forventes å påvirke eliminasjon av fentanyl i klinisk relevant grad, bør det utvises forsiktighet da fentanyls farmakokinetikk ikke er undersøkt i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Behandling skal kun overveies dersom nytten oppveier risikoen. Hvis pasienter med nedsatt nyrefunksjon får Durogesic bør de observeres nøye for symptomer på fentanyltoksisitet og dosen reduseres hvis nødvendig. Ytterligere restriksjoner kan gjelde for opioidnaive pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Feber/påføring av ekstern varme

Fentanylkonsentrasjonen kan øke dersom hudtemperaturen øker (se pkt. 5.2). Pasienter med feber bør derfor monitoreres med tanke på opioide bivirkninger og dosen av Durogesic bør justeres hvis nødvendig. Det er mulighet for en temperaturavhengig økning av frisatt fentanyl fra plasteret, noe som kan resultere i overdosering og død.

Alle pasienter bør rådes til å unngå at applikasjonsstedet for Durogesic utsettes for kontakt med eksterne varmekilder som varmeputer, varmelaken, oppvarmet vannseng, varmelampe eller solarium, soling, varmeflaske, lange varme bad, badstue eller varme boblebad.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når Durogesic gis samtidig med legemidler som påvirker serotonerge neurotransmittersystemer.

Utvikling av potensielt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig bruk av serotoninerge legemidler, som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), og legemidler som hemmer metabolisme av serotonin (inkludert monoaminoksidase [MAO]-hemmere). Dette kan oppstå ved bruk av anbefalt dose (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom kan omfatte endringer i sinnstilstand (f.eks. uro, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsvansker, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Ved mistanke om serotonergt syndrom bør behandling med Durogesic seponeres.

Interaksjoner med andre legemidler

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av Durogesic og cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere kan medføre en økning i plasmakonsentrasjonen av fentanyl. Dette kan medføre økning i, eller forlengelse av, både den terapeutiske effekten og bivirkninger av fentanyl, og igjen føre til alvorlig respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av Durogesic og CYP3A4-hemmere er derfor ikke anbefalt med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for bivirkninger. Generelt bør en pasient vente 2 dager etter seponering av behandling med en CYP3A4-hemmer før bruk av første Durogesic depotplaster. Varigheten av hemmingen varierer imidlertid, og for noen CYP3A4-hemmere med lang halveringstid, som amiodaron, eller for tidsavhengige hemmere som erytromycin, idelalisib, nifedipin og ritonavir, kan det være nødvendig med en lengre periode. Preparatomtalen til CYP3A4-hemmeren skal derfor konsulteres for virkestoffets halveringstid og varigheten av den hemmende effekten, før bruk av første

Durogesic depotplaster. En pasient som behandles med Durogesic bør vente minst 1 uke etter fjerning av siste depotplaster før oppstart av behandling med en CYP3A4-hemmer. Dersom samtidig bruk av Durogesic og en CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, kreves nøye monitorering for tegn eller symptomer på økning i, eller forlengelse av, terapeutisk effekt og bivirkninger av fentanyl (særlig respirasjonsdepresjon), og Durogesic-dosen skal reduseres eller avbrytes hvis nødvendig (se pkt. 4.5).

Utilsiktet eksponering ved plasteroverføring

Utilsiktet overføring av et fentanylplaster til huden til en som ikke bruker slike plastre (særlig et barn), ved deling av seng eller tett fysisk kontakt med en plasterbruker, kan medføre opioidoverdosering hos ikke-brukeren. Pasienter bør informeres om at dersom utilsiktet plasteroverføring finner sted, skal det overførte plasket omgående fjernes fra huden til ikke-brukeren. (Se pkt. 4.9 Overdosering).

Bruk hos eldre pasienter

Data fra studier med intravenøs fentanyl tyder på at eldre pasienter kan ha redusert clearance og forlenget halveringstid og kan være mer følsomme overfor virkestoffet enn yngre pasienter. Dersom eldre pasienter får Durogesic bør de observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen reduseres om nødvendig (se pkt. 5.2).

Mage-tarmkanalen

Opioider øker tonus og reduserer peristaltiske kontraksjoner i glatt muskulatur i mage-tarmkanalen. Påfølgende forlenget passasjetid gjennom mage-tarmkanalen kan bidra til den forstoppende effekten til fentanyl. Pasienter bør rådes til å ta forholdsregler for å forebygge forstoppelse, og profylaktisk bruk av laksantia bør vurderes. Det bør utvises ekstra forsiktighet hos pasienter med kronisk forstoppelse. Ved bekreftet eller mistenkt paralytisk ileus bør behandling med Durogesic seponeres.

Pasienter med myasthenia gravis

Ikke-epileptiske (myo)kloniske reaksjoner kan forekomme. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med myasthenia gravis.

Samtidig bruk av blandede opioidagonister/antagonister

Samtidig bruk av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Pediatrik populasjon

Durogesic bør ikke gis til opioidnaive pediatriske pasienter (se pkt. 4.2). Alvorlig eller livstruende hypoventilasjon kan potensielt oppstå uavhengig av dose av Durogesic depotplaster.

Durogesic er ikke undersøkt hos barn under 2 år. Durogesic bør kun gis til opioidtolerante barn som er 2 år eller eldre (se pkt. 4.2).

Vær påpasselig med valg av applikasjonssted for Durogesic, for å forhindre at barn spiser plasket (se pkt. 4.2 og 6.6). Følg nøye med på at plasket sitter som det skal og ikke faller av.

Opioidindusert hyperalgesi

Opioidindusert hyperalgesi (OIH) er en paradoksalt respons på et opioid, hvor det er en økning i smerteopplevelse til tross for stabil eller økt opioideksponering. Det er forskjellig fra toleranse, hvor høyere opioiddoser er nødvendig for å oppnå samme analgetiske effekt eller behandle tilbakevendende smerter. OIH kan manifesteres som økt smertenivå, mer generaliserte smerter (dvs. mindre fokale) eller smerter som følge av ordinære (dvs. ikke smertefulle) stimuli (allodyni) uten tegn på sykdomsprogresjon. Ved mistanke om OIH skal opioiddosen reduseres eller nedtrappes, hvis mulig.

Endokrine effekter

Opioider slik som fentanyl, kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen eller -gonadeaksen, spesielt etter langtidsbruk. Noen endringer som kan ses, inkluderer en økning i serumprolaktin og reduksjon i plasmakortisol og testosteron. Kliniske tegn og symptomer kan manifesteres fra disse hormonforandringene. Ved mistanke om en endokrin effekt slik som hyperprolaktinemi eller binyresvikt, anbefales relevante laboratorieprøver, og seponering av behandling med Durogesic bør vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamikkrelaterte interaksjoner

Sentraltvirkende legemidler/legemidler som hemmer sentralnervesystemet, inkludert alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet

Samtidig bruk av Durogesic og andre legemidler som hemmer sentralnervesystemet (inkludert benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika, opioider, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer, alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet), muskelrelaksantia og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon, koma eller død. Samtidig forskrivning av legemidler som hemmer sentralnervesystemet og Durogesic skal forbeholdes pasienter hvor alternativ behandling ikke er mulig. Samtidig bruk av disse legemidlene og Durogesic krever nøye monitorering og observasjon. Dose og varighet av samtidig bruk skal begrenses (se pkt. 4.4).

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Durogesic anbefales ikke til pasienter som trenger samtidig behandling med en MAO-hemmer. Alvorlige og uforutsigbare interaksjoner med MAO-hemmere som innebærer en potensering av opiate eller serotonerge effekter har blitt rapportert. Durogesic bør ikke brukes de første 14 dagene etter at behandling med en MAO-hemmer er avsluttet.

Serotoninerge legemidler

Samtidig bruk av fentanyl og et serotoninergt legemiddel, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI), en serotonin-noradrenalinreopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidase (MAO)-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. Samtidig bruk krever forsiktighet. Pasienter skal observeres nøye, spesielt ved behandlingsstart og dosejustering (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av blandede opioidagonister/antagonister

Samtidig bruk av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin er ikke anbefalt. De har høy affinitet til opioidreseptorer med relativt lav egenaktivitet og antagoniserer derfor delvis den analgetiske effekten til fentanyl og kan forårsake seponeringsssymptomer hos opioidavhengige pasienter (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikkrelaterte interaksjoner

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere

Fentanyl, et virkestoff med høy clearance, metaboliseres raskt og i høy grad av CYP3A4.

Samtidig bruk av Durogesic og cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere kan medføre en økning i plasmakonsentrasjonen av fentanyl. Dette kan medføre økning i, eller forlengelse av, både den terapeutiske effekten og bivirkninger av fentanyl, og igjen føre til alvorlig respirasjonsdepresjon. Graden av interaksjon med sterke CYP3A4-hemmere forventes å være større enn med svake eller moderate CYP3A4-hemmere. Tilfeller av alvorlig respirasjonsdepresjon etter samtidig bruk av CYP3A4-hemmere og transdermal fentanyl er rapportert, inkludert et dødsfall etter samtidig bruk av en moderat CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere og Durogesic er ikke anbefalt, med mindre pasienten monitoreres nøye (se pkt. 4.4). Eksempler på virkestoffer som kan øke fentanylkonsentrasjonen omfatter: amiodaron, cimetidin, klaritromycin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil og vorikonazol (denne listen er ikke uttømmende). Etter samtidig bruk av svake, moderate eller sterke CYP3A4-hemmere og korttidsbruk av intravenøs fentanyl, var reduksjonen i fentanyls clearance vanligvis ≤ 25 %, men med ritonavir (en sterk CYP3A4-hemmer) ble fentanyls clearance redusert gjennomsnittlig med 67 %. Graden av interaksjon mellom CYP3A4-hemmere og langtidsbruk av transdermal fentanyl er ikke kjent, men kan være større enn med intravenøs korttidsbruk.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-inducere

Samtidig bruk av transdermal fentanyl og CYP3A4-inducere kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av fentanyl og redusert terapeutisk effekt. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av CYP3A4-inducere og Durogesic. Det kan være nødvendig å øke dosen av Durogesic eller bytte til et annet analgetisk virkestoff. En reduksjon av fentanyldosen og grundig monitorering er nødvendig dersom seponering av samtidig behandling med en CYP3A4-inducer forventes. Den induserende effekten vil gradvis avta og kunne medføre økt plasmakonsentrasjon av fentanyl, som kan gi økt eller forlenget terapeutisk effekt og bivirkninger, og forårsake alvorlig respirasjonsdepresjon. I slike situasjoner kreves nøye monitorering til stabile legemiddeleffekter oppnås. Eksempler på virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjon av fentanyl omfatter: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og rifampicin (denne listen er ikke uttømmende).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Durogesic hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent, selv om det er vist at fentanyl som intravenøst anestetikum passerer placenta ved graviditet hos mennesker. Neonatal abstinenssyndrom hos nyfødte er rapportert etter maternal langtidsbruk av Durogesic under graviditeten. Durogesic skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Bruk av Durogesic under fødsel er ikke anbefalt da det ikke skal brukes til behandling av akutte eller postoperative smerter (se pkt. 4.3). Fentanyl passerer dessuten placenta, og bruk av Durogesic under fødsel kan forårsake respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet.

Amming

Fentanyl skiller ut i morsmelk hos mennesker og kan forårsake sedasjon/respirasjonsdepresjon hos spedbarn som ammes. Amming bør derfor opphøre under behandling med Durogesic og i minst 72 timer etter at depotplasteret er fjernet.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende effekter av fentanyl på fertilitet. Noen rottestudier har vist redusert fertilitet og økt embryomortalitet ved maternaltoksiske doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Durogesic kan nedsette den mentale og/eller den fysiske evnen som kreves for å utføre risikofylte oppgaver som å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til Durogesic ble evaluert hos 1 565 voksne og 289 barn som deltok i 11 kliniske studier (1 dobbeltblindet og placebokontrollert, 7 åpne med aktiv kontroll, samt 3 åpne uten kontroll) brukt til behandling av kronisk malign eller ikke-malign smerte. Disse personene fikk minst én dose av Durogesic og genererte sikkerhetsdata. Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene var de mest vanlig rapporterte (dvs. $\geq 10\%$ insidens) bivirkningene: kvalme (35,7 %), oppkast (23,2 %), forstoppelse (23,1 %), somnolens (15,0 %), svimmelhet (13,1 %) og hodepine (11,8 %).

Bivirkningene rapportert ved bruk av Durogesic i disse kliniske studier, inkludert bivirkningene nevnt ovenfor, og etter markedsføring er listet opp i tabell 5 nedenfor.

Bivirkningene er fordelt i frekvensgrupper basert på følgende termer: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært

sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Bivirkninger er presentert etter organklassesystem og synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 5: Bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter					
Organklassesystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet			Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer					Androgenmangel
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi			
Psykiatriske lidelser		Insomni, depresjon, angst, forvirring, hallusinasjoner	Agitasjon, desorientering, eufori		Delirium, avhengighet
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, svimmelhet, hodepine	Tremor, parestesi	Hypoestesi, krampeanfall (inkl. kloniske kramper og generaliserte tonisk-kloniske anfall), amnesi, nedsatt bevissthet, bevissthetstap		
Øyesykdommer			Tåkesyn	Miose	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			
Hjertesykdommer		Palpasjoner, takykardi	Bradykardi, cyanose		
Karsykdommer		Hypertensjon	Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Respirasjonsdepresjon, respiratorisk distress	Apné, hypoventilering	Bradypné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, forstoppelse	Diaré, munntørrhet, magesmerter, øvre abdominalsmerte, dyspepsi	Ileus, dysfagi	Subileus	

Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose, pruritus, utslett, erytem	Eksem, allergisk dermatitt, hudlidelse, dermatitt, kontaktdermatitt		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelkramper	Muskelrykninger		
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erektildysfunksjon, seksuell dysfunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, perifert ødem, asteni, malaise, frysing	Reaksjoner på applikasjonsstedet, influensalignende sykdom, følelse av kroppstemperaturrendringer, overfølsomhet på applikasjonsstedet, abstinenssymptomer, feber*	Dermatitt på applikasjonsstedet, eksem på applikasjonsstedet	Toleranse
* Tildelt frekvens (mindre vanlig) er basert på analyse av insidens med kun voksne og pediatrike forsøkspersoner i kliniske studier med ikke kreftrelatert smerte.					

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til Durogesic ble evaluert hos 289 pediatrike forsøkspersoner (< 18 år) som deltok i 3 kliniske studier med behandling av kronisk eller kontinuerlig malign eller ikke-malign smerte. Disse personene tok minst 1 dose Durogesic og genererte sikkerhetsdata (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom behandlet med Durogesic var liknende den som ble observert hos voksne. Ingen risiko ble identifisert i den pediatrike populasjonen utover den som forventes når opioider brukes til å lindre smerte ved alvorlig sykdom. Det synes ikke å være noen spesifikk risiko forbundet med pediatrik bruk av Durogesic hos barn ned til 2 år når det brukes som anvist.

Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse 3 kliniske studiene hos pediatrike forsøkspersoner, var de mest vanlig rapporterte (dvs. $\geq 10\%$ insidens) bivirkningene oppkast (33,9 %), kvalme (23,5 %), hodepine (16,3 %), forstoppelse (13,5 %), diaré (12,8 %) og pruritus (12,8 %).

Toleranse

Toleranse kan utvikles ved gjentatt bruk.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Durogesic kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere etter en pasients individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se punkt 4.4).

Opioidseponeringssymptomer

Opioidseponeringssymptomer (som kvalme, oppkast, diaré, angst og tremor) kan opptre hos noen pasienter når de konverteres fra tidligere opioidbehandling til Durogesic eller hvis behandlingen plutselig stoppes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Neonatalt abstinenssyndrom

Svært sjeldne tilfeller av neonatalt abstinenssyndrom er rapportert hos nyfødte der moren brukte Durogesic i lang tid under graviditeten (se pkt. 4.6).

Serotonergt syndrom

Tilfeller av serotonergt syndrom er rapportert når fentanyl ble gitt samtidig med svært serotoninerge legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Overdosering med fentanyl manifesteres ved økt farmakologisk aktivitet. Den mest alvorlige effekten er respirasjonsdepresjon. Toksisk leukoencefalopati er også observert med overdosering av fentanyl.

Behandling

Ved respirasjonsdepresjon skal man umiddelbart fjerne Durogesic depotplaster og fysisk eller verbalt stimulere pasienten. Dette kan følges opp med administrering av en spesifikk opioidantagonist slik som nalokson. Respirasjonsdepresjon som følge av overdosering kan vare lengre enn effekten av opioidantagonisten. Intervallet mellom intravenøse doser av antagonist bør velges nøye på grunn av mulighet for renarkotisering etter at depotplasteret er fjernet; gjentatte injeksjoner eller kontinuerlig infusjon av nalokson kan bli nødvendig. Reversering av den narkotiske effekten kan utløse akutt smerte og frigjøring av katekolaminer.

Hvis den kliniske situasjonen tilsier det, bør frie luftveier sikres og vedlikeholdes, potensielt ved kunstig ventilasjon, om nødvendig med intubering, og oksygen bør administreres og respirasjonen kontrolleres og assisteres etter forholdene. Adekvat kroppstemperatur og væskeinntak bør vedlikeholdes.

Hypovolemi bør vurderes ved forekomst av alvorlig eller vedvarende hypotensjon og tilstanden bør håndteres med passende parenteral væskebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, Opioider, fenylpiperidinderivater, ATC-kode: N02A B03.

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum, som hovedsakelig interagerer med opioide μ -reseptorer. Primær terapeutisk respons er analgetisk og sedativ effekt.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til Durogesic ble evaluert i 3 åpne studier hos 289 pediatrike forsøkspersoner med kroniske smerter, i alderen 2 til 17 år. Åtti av barna var i alderen 2 til 6 år. Av de 289 forsøkspersonene som ble inkludert i disse 3 studiene, startet 110 med behandling med Durogesic i en

dose på 12 mikrog/time. Av disse 110 forsøkspersonene hadde 23 (20,9 %) tidligere fått <30 mg perorale morfinekvivalenter/døgn, 66 (60,0 %) hadde fått 30 til 44 mg perorale morfinekvivalenter/døgn og 12 (10,9 %) hadde fått minst 45 mg perorale morfinekvivalenter/døgn (data ikke tilgjengelige for 9 [8,2 %] forsøkspersoner). Startdoser på 25 mikrog/time eller mer ble brukt av de resterende 179 forsøkspersonene, hvorav 174 (97,2 %) hadde stått på opioiddoser på minst 45 mg perorale morfinekvivalenter/døgn. Blant de resterende 5 forsøkspersonene med en startdose på minst 25 mikrog/time og tidligere opioiddoser <45 mg perorale morfinekvivalenter/døgn, hadde 1 (0,6 %) tidligere fått <30 mg perorale morfinekvivalenter/døgn og 4 (2,2 %) hadde fått 30 til 44 mg perorale morfinekvivalenter/døgn (se pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Durogesic gir kontinuerlig systemisk frisetting av fentanyl i en 72 timers applikasjonsperiode. Etter applikasjon av Durogesic absorberer huden under systemet fentanyl, og et lager av fentanyl dannes i de øvre hudlag. Fentanyl blir deretter tilgjengelig i systemisk sirkulasjon. Polymermatriksen og diffusjon av fentanyl gjennom hudlagene holder frisettingshastigheten relativt konstant. Konsentrasjonsgradienten mellom systemet og den lavere konsentrasjonen i huden driver legemiddelfrisettingen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av fentanyl etter applikasjon av depotplaster er 92 %.

Etter første applikasjon av Durogesic øker serumkonsentrasjonen av fentanyl gradvis, og jevnes vanligvis ut etter 12-24 timer. Deretter holder den seg relativt konstant resten av 72-timersperioden. Ved slutten av den andre 72-timers applikasjonen oppnås en "steady-state" serumkonsentrasjon, som opprettholdes gjennom de senere plasterperiodene ved bruk av samme plasterstørrelse. Grunnet akkumulering er AUC- og C_{max} -verdiene i et doseringsintervall ved "steady-state" omtrent 40 % høyere enn etter en enkeltapplikasjon. Pasienter oppnår og opprettholder en "steady-state" serumkonsentrasjon som bestemmes av individuell variasjon i hudpermeabilitet og fentanylclearance. Det er observert stor grad av interindividuell variasjon i plasmakonsentrasjon.

En farmakokinetisk modell tyder på at serumkonsentrasjonen av fentanyl kan øke med 14 % (variasjonsbredde 0-26 %) hvis et nytt plaster settes på etter 24 timer istedenfor etter 72 timers bruk som anbefalt.

Økt hudtemperatur kan øke absorpsjonen av transdermalt tilført fentanyl (se pkt. 4.4). En økning i hudtemperaturen ved bruk av en varmepute på lav innstilling over Durogesic-systemet de første 10 timene av en enkeltapplikasjon økte gjennomsnittlig AUC-verdi for fentanyl 2,2 ganger og gjennomsnittlig konsentrasjon på slutten av varmebruken med 61 %.

Distribusjon

Fentanyl distribueres raskt til ulike vev og organer, som det store distribusjonsvolumet (3 til 10 l/kg etter intravenøs dosering hos pasienter) viser. Fentanyl akkumuleres i muskler og fett og frisettes langsomt til blodet.

I en studie med kreftpasienter behandlet med transdermal fentanyl, var plasmaproteinbindingen gjennomsnittlig 95 % (variasjonsbredde 77-100 %). Fentanyl passerer lett blod-hjernebarrieren. Det passerer også placenta og skilles ut i morsmelk.

Biotransformasjon

Fentanyl er et virkestoff med høy clearance, som metaboliseres raskt og i stor grad, hovedsakelig av CYP3A4 i leveren. Hovedmetabolitten, norfentanyl og andre metabolitter er inaktive. Huden ser ikke ut til å metabolisere fentanyl som opptas transdermalt. Dette ble vist i en analyse med humane keratinocytter, og i kliniske studier hvor 92 % av dosen som ble levert fra systemet ble registrert som uforandret fentanyl i systemisk sirkulasjon.

Eliminasjon

Etter en 72-timers applikasjon av depotplaster er gjennomsnittlig halveringstid for fentanyl 20-27 timer. Som følge av fortsatt absorpsjon av fentanyl fra hudlageret etter fjerning av depotplasteret, er fentanyls halveringstid etter transdermal administrering ca. 2-3 ganger lengre enn etter intravenøs administrering.

Etter intravenøs administrering var fentanyls gjennomsnittlige clearance på tvers av studier vanligvis mellom 34 og 66 l/time.

Innen 72 timer etter intravenøs administrering av fentanyl skilles ca. 75 % av dosen ut i urinen og ca. 9 % av dosen i feces. Utskillelse er hovedsakelig som metabolitter, med mindre enn 10 % av dosen utskilt som uforandret virkestoff.

Linearitet/ikke-linearitet

Serumkonsentrasjonen av fentanyl som oppnås er proporsjonal med plasterstørrelsen av Durogesic. Farmakokinetikken til transdermal fentanyl endres ikke ved gjentatt applikasjon.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er stor interindividuell variasjon i fentanyls farmakokinetikk, i forholdet mellom fentanylkonsentrasjon, terapeutisk effekt og bivirkninger samt i opioidtoleranse. Laveste effektive fentanylkonsentrasjon avhenger av smerteintensitet og tidligere bruk av opioidbehandling. Både laveste effektive konsentrasjon og toksisk konsentrasjon øker ved toleranse. Et optimalt terapeutisk konsentrasjonsområde for fentanyl kan derfor ikke fastslås. Justering av individuell fentanyldose skal baseres på pasientens respons og toleransenivå. Det må tas hensyn til en forsinkelse på 12 til 24 timer etter applikasjon av første depotplaster og etter en doseøkning.

Spesielle populasjoner

Eldre

Data fra studier med intravenøs fentanyl tyder på at eldre pasienter kan ha redusert clearance og forlenget halveringstid og kan være mer følsomme overfor legemidlet enn yngre pasienter. I en studie gjennomført med Durogesic hadde friske eldre forsøkspersoner en farmakokinetikk som ikke skilte seg signifikant fra den hos friske unge forsøkspersoner, selv om maksimal serumkonsentrasjon tenderte til å være lavere, og gjennomsnittlig halveringstid var forlenget til ca. 34 timer. Eldre pasienter bør observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen reduseres om nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til fentanyl forventes å være begrenset da urinutskillelse av uforandret fentanyl er mindre enn 10 % og ingen kjente aktive metabolitter elimineres via nyrene. Det bør imidlertid utvises forsiktighet da effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til fentanyl ikke er undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hepatic impairment

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet og Durogesic-dosen reduseres om nødvendig (se pkt. 4.4). Data fra forsøkspersoner med kirrhose og simulerte data for forsøkspersoner med ulik grad av nedsatt leverfunksjon behandlet med transdermal fentanyl, tyder på at fentanylkonsentrasjonen kan være økt og fentanylclearance kan være redusert sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Simuleringene tyder på at AUC ved "steady-state" hos pasienter med Child-Pugh grad B leversykdom (Child-Pugh skår = 8) vil være ca. 1,36 ganger større sammenlignet med hos pasienter med normal leverfunksjon (grad A; Child-Pugh skår = 5,5). For pasienter med grad C leversykdom (Child-Pugh skår = 12,5) tyder resultatene på at fentanylkonsentrasjonen akkumuleres ved hver administrering, noe som medfører at disse pasientene har ca. 3,72 ganger større AUC ved "steady-state".

Pediatrik populasjon

Fentanylkonsentrasjoner ble målt hos mer enn 250 barn i alderen 2 til 17 år som fikk applisert fentanyl depotplaster i doseområdet 12,5 til 300 mikrog/time. Når man justerer for kroppsvekt synes clearance (l/time/kg) å være ca. 80 % høyere hos barn i alderen 2 til 5 år og 25 % høyere hos barn i alderen 6 til 10 år, sammenlignet med barn i alderen 11 til 16 år som forventes å ha tilsvarende clearance som voksne. Disse funnene er tatt i betraktning ved bestemmelse av doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Standard studier av reproduksjons- og utviklingstoksicitet har blitt utført ved parenteral administrering av fentanyl. I en rottestudie påvirket ikke fentanyl fertilitet hos hanner. Noen studier med hunnrotter viste redusert fertilitet og økt embryomortalitet.

Effekter på embryo skyldtes maternal toksisitet og ikke direkte effekter av virkestoffet på embryo i utvikling. Det var ingen holdepunkter for teratogene effekter i studier med to arter (rotter og kaniner). I en studie av pre- og postnatal utvikling var overlevelsen hos avkom signifikant redusert ved doser som ga noe redusert maternal vekt. Denne effekten kan enten skyldes endret maternal omsorg eller en direkte effekt av fentanyl på avkom. Effekter på somatisk utvikling og atferd hos avkom ble ikke observert.

Mutagenitetstester i bakterier og gnagere ga negative resultater. Fentanyl induerte mutagene effekter i mammalske celler *in vitro*, sammenlignbart med andre opioidanalgetika. En mutagen risiko ved bruk av terapeutiske doser synes lite sannsynlig da effektene kun forekom ved høye konsentrasjoner.

En karsinogenitetsstudie (daglige subkutane injeksjoner av fentanylhydroklorid i to år hos Sprague Dawley-rotter) ga ingen funn som indikerte onkogen potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Plasterbakside: Film, polyester/etylenvinylacetatkopolymer
Beskyttelsesfilm: Film, silikonbehandlet polyester
Legemiddellag: Polyakrylatlim

Blekk (på bakside):

Durogesic 12 mikrog/time
Trykkfarge, oransje.

Durogesic 25 mikrog/time
Trykkfarge, rød.

Durogesic 50 mikrog/time
Trykkfarge, grønn.

Durogesic 75 mikrog/time
Trykkfarge, blå.

Durogesic 100 mikrog/time
Trykkfarge, grå.

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå at de gode hefteegenskapene til Durogesic reduseres, skal pasienten ikke bruke kremer, oljer, lotion eller pudder på hudområdet hvor Durogesic depotplasteret skal appliseres.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalposen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert depotplaster er pakket i en varmemorseglet pose. Posematerialet er en laminering av polyetylentereftalat (PET), lavtetthets polyetylen (LDPE), aluminiumsfolie, lim og akrylnitrilfilm eller papir, PET, lim, aluminiumsfolie og syklisk olefinkopolymer.

Durogesic leveres i esker som inneholder 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20 eller 30 individuelt pakkeede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for destruksjon:

Brukte depotplastre bør brettes sammen slik at limsidene festes til hverandre og kastes på en sikker måte. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Durogesic 12 mikrog/time:	04-2767
Durogesic 25 mikrog/time:	8097
Durogesic 50 mikrog/time:	8098
Durogesic 75 mikrog/time:	8099
Durogesic 100 mikrog/time:	8100

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Durogesic 12 mikrog/time:	01.08.2005/20.04.2010
Durogesic 25 mikrog/time:	12.05.1995/20.04.2010
Durogesic 50 mikrog/time:	12.05.1995/20.04.2010
Durogesic 75 mikrog/time:	12.05.1995/20.04.2010
Durogesic 100 mikrog/time:	12.05.1995/20.04.2010

10. OPPDATERINGSDATO

19.12.2024