



PRODUKTRESUMÉ

for

Durogesic, depotplaster

0. D.SP.NR.
08967

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Durogesic

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

	Durogesic [®] dosis (mikrog/time)	Plasterstørrelse (cm ²)	Fentanylindhold i plaster (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 dosis er angivet som 12 mikrog/time (den faktiske dosis er dog 12,5 mikrog/time) for at kunne skelne den fra en dosis på 125 mikrog/time, som ville kunne ordineres med flere plastre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Depotplastre

Transparent, rektangulært plaster med rundede hjørner.

Hvert plaster er mærket med farvet trykkeblæk som følger

12 mikrogram/time

Hvert plaster er 5,25 cm² og er mærket med en kant og "DUROGESIC 12 µg fentanyl/h" med orange trykkeblæk.

25 mikrogram/time

Hvert plaster er 10,5 cm² og er mærket med en kant og "DUROGESIC 25 µg fentanyl/h" med rødt trykkeblæk.

50 mikrogram/time

Hvert plaster er 21,0 cm² og er mærket med en kant og ”DUROGESIC 50 µg fentanyl/h” med grønt trykkeblæk.

75 mikrogram/time

Hvert plaster er 31,5 cm² og er mærket med en kant og ”DUROGESIC 75 µg fentanyl/h” med blå trykkeblæk.

100 mikrogram/time

Hvert plaster er 42,0 cm² og er mærket med en kant og ”DUROGESIC 100 µg fentanyl/h” med gråt trykkeblæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Durogesic er indiceret til behandling af svære kroniske smerter, som kræver kontinuerlig langtidsbehandling med opioider.

Børn

Langtidsbehandling af svære kroniske smerter hos børn over 2 år, der er i opioidbehandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosis af Durogesic skal baseres på den enkelte patients status og evalueres regelmæssigt efter påsætning. Den laveste effektive dosis skal anvendes. Plastrene er designet til at frigive hhv. ca. 12, 25, 50, 75 og 100 mikrogram fentanyl til det systemiske kredsløb per time, svarende til hhv. ca. 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 og 2,4 mg dagligt.

Valg af startdosis

Den rette startdosis af Durogesic skal baseres på patientens nuværende brug af opioider. Det anbefales, at Durogesic anvendes til patienter, som har udviklet opioidtolerans. Andre faktorer, der bør tages i betragtning, er patientens almentilstand og medicinske status, herunder legemstørrelse, alder og grad af svækkelse samt graden af opioidtolerans.

Voksne

Opioid-tolerante patienter

Ved omstilling af opioid-tolerante patienter fra orale eller parenterale opioider til Durogesic henvises til nedenstående tabel med ækvivalentalgetiske doser. Dosis kan efterfølgende titreres op eller ned efter behov med enten 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time for at opnå laveste tilstrækkelige dosis af Durogesic, afhængigt af respons og eventuelle behov for supplerende analgetika.

Opioid-naive patienter

Generelt frarådes transdermal administration til opioid-naive patienter. Andre administrationsveje bør overvejes (oral, parenteral). For at forebygge overdosering anbefales det at give opioid-naive patienter lave doser af et opioid med umiddelbar frigivelse (f.eks. morfin, hydromorphon, oxycodon, tramadol eller codein), som titreres, indtil dosis er ækvivalent

med Durogesic med en frigivelseshastighed på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time. Patienten kan herefter skifte til Durogesic.

I tilfælde, hvor initiering af behandlingen med orale opioider ikke anses for at være mulig, og Durogesic anses for at være den eneste egnede behandlingsmulighed for opioidnaive patienter, bør kun den laveste startdosis (dvs. 12 mikrog/time) overvejes. Under sådanne omstændigheder skal patienten overvåges nøje. Der er risiko for alvorlig eller livstruende hypoventilation ved initiering af behandling hos opioid-naive patienter. Dette er også tilfældet, selvom den laveste dosis af Durogesic anvendes (se pkt. 4.4 og 4.9).

Ækvivalenstalgetiske doser ved omstilling

Startdosis af Durogesic til patienter, som aktuelt tager opioid-analgetika, bør baseres på den daglige dosis af det tidligere opioid. Den egnede startdosis af Durogesic beregnes ved at følge trinnene nedenfor.

1. Beregn 24-timers-dosis (mg/dag) af det opioid, der aktuelt anvendes.
2. Konverter denne dosis til den ækvivalenstalgetiske 24-timers-dosis af oral morphin ved hjælp af multiplikationsfaktoren for den relevante administrationsvej i tabel 1.
3. For at få den dosis Durogesic, der svarer til den beregnede ækvivalenstalgetiske 24-timers-morphindosis, bruges tabel 2 eller tabel 3 til at omregne dosis på følgende måde:
 - a. Tabel 2 er for voksne patienter, som har behov for at skifte til et andet opioid, eller som er mindre klinisk stabile (konvertering fra oralt morphin til transdermalt fentanyl omtrent i forholdet 150:1).
 - b. Tabel 3 er for voksne patienter, der er på et stabilt og veltolereret opioid-regime (konvertering fra oralt morphin til transdermalt fentanyl omtrent i forholdet 100:1).

Tabel 1: Konverteringstabel – Multiplikationsfaktorer til konvertering af den daglige dosis af tidligere opioider til den ækvivalenstalgetiske 24-timers-dosis af oral morphin (mg/dag tidligere opioid x faktor = ækvivalenstalgetisk 24-timers-dosis af oral morphin)		
Tidligere opioid	Administrationsvej	Multiplikationsfaktor
Morphin	Oral	1 ^a
	Parenteral	3
Buprenorphin	Sublingual	75
	Parenteral	100
Codein	Oral	0,15
	Parenteral	0,23 ^b
Diamorphin	Oral	0,5
	Parenteral	6 ^b
Fentanyl	Oral	-
	Parenteral	300
Hydromorphon	Oral	4
	Parenteral	20 ^b
Ketobemidon	Oral	1
	Parenteral	3
Levorphanol	Oral	7,5
	Parenteral	15 ^b

Methadon	Oral	1,5
	Parenteral	3 ^b
Oxycodon	Oral	1,5
	Parenteral	3
Oxymorphon	Rektal	3
	Parenteral	30 ^b
Pethidin	Oral	-
	Parenteral	0,4 ^b
Tapentadol	Oral	0,4
	Parenteral	-
Tramadol	Oral	0,25
	Parenteral	0,3

^a Oral / i.m.-potensforholdet for morphin er baseret på klinisk erfaring fra patienter med kroniske smerter.

^b Baseret på enkeltdosis-studier, hvor en i.m.-dosis af hvert af de anførte stoffer blev sammenlignet med morphin for at fastsætte den relative potens. Orale doser er de anbefalede ved skift fra parenteral til oral dosering.

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

Tabel 2: Anbefalet startdosis af Durogesic baseret på daglig oral morphin-dosis (for patienter med behov for at skifte til et andet opioid, eller som er klinisk mindre stabile: konvertering af oralt morphin til transdermalt fentanyl er omtrent i forholdet 150:1)¹

Oral 24-timers morphin (mg/dag)	Dosis af Durogesic (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
945-1034	275
1035-1124	300

¹ I kliniske studier blev disse dosisintervaller for daglig oralt morphin brugt som grundlag for konvertering til Durogesic.

Tabel 3: Anbefalet startdosis af Durogesic på grundlag af daglig oral morphindosis (for patienter, der er i stabil og veltolereret opioid-behandling (konvertering af oralt morphin til transdermalt fentanyl er omtrent i forholdet 100:1))

Oral 24-timers morphin (mg/dag)	Dosis af Durogesic (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

Initial vurdering af den maximale analgetiske effekt af Durogesic kan tidligst foretages når et plaster har været påsat i 24 timer. Denne forsinkelse skyldes den gradvise øgning af serumkoncentrationen af fentanyl i de første 24 timer efter påsætning.

Tidligere analgetisk behandling bør derfor seponeres gradvist, indtil der opnås analgetisk effekt ved brug af Durogesic.

Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Durogesic plastrer bør skiftes efter hver 72. time.

Dosis bør titreres individuelt på baggrund af det gennemsnitlige daglige forbrug af supplerende analgetika, indtil en balance mellem analgetisk effekt og tolerabilitet er opnået. Dosistitrering bør normalt ske i trin på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time, men der skal tages hensyn til patientens brug af supplerende analgetika (oral morfin 45/90 mg/dag svarer til Durogesic 12/25 mikrog/time) og patientens smertestatus. Efter en øgning af dosis kan det tage op til 6 dage, før patienten når ækvilibrium ved det nye dosisniveau. Derfor skal patienten bære et depotplaster med den højere dosis i to perioder på 72 timer, før dosis justeres yderligere.

Der kan bruges mere end ét Durogesic-plaster ved doser over 100 mikrog/time. Visse patienter kan i perioder have behov for supplement med korttidsvirkende analgetika i tilfælde af gennembrudssmerter. Nogle patienter kan have behov for yderligere administration af opioid eller andre administrationsveje, når dosis af Durogesic overstiger 300 mikrog/time.

Ved fravær af passende smertedækning skal muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Hvis analgesien er utilstrækkelig i forbindelse med den første påsætning, kan Durogesic-plastrer udskiftes efter 48 timer med et plaster med samme styrke, eller styrken kan øges efter 72 timer.

Hvis depotplastrer skal udskiftes (hvis det for eksempel falder af), før der er gået 72 timer, skal der påsættes et depotplaster med samme styrke et andet sted på kroppen. Dette kan medføre øgede serumkoncentrationer (se pkt. 5.2), og patienten skal overvåges nøje.

Behandlingsvarighed og -mål

Før påbegyndelse af behandling med Durogesic bør der aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingsvarighed og -mål, og en plan for afslutning af behandlingen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet

for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere dosis. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom tages i betragtning (se punkt 4.4).

Seponering af Durogesic

Hvis seponering af Durogesic er nødvendig, bør skiftet til andre opioider foregå gradvist og starte med en lav dosis, som øges langsomt. Dette skyldes, at plasmakoncentrationen af fentanyl falder gradvist, efter at Durogesic-plastret er fjernet. Det kan tage 20 timer eller mere, før serumkoncentrationen af fentanyl er faldet med 50 %. Generelt bør seponering af opioid foregå gradvist for at undgå seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Det er blevet rapporteret, at hurtig seponering af opioide analgetika hos patienter, som er fysisk afhængige af opioider, har medført svære abstinenssymptomer og ukontrollerede smerter. Nedtrapning skal baseres på den enkelte patients dosis, behandlingens varighed og patientens respons på smerter og abstinenssymptomer. Hvis patienten har været i behandling i lang tid, kan der være brug for en mere gradvis nedtrapning. Hvis patienten har været i behandling i en kort periode, kan en kortere reduktionsplan overvejes.

Opioide seponeringssymptomer (se pkt. 4.8) kan forekomme hos nogle patienter efter konvertering eller dosisjustering.

Tabel 1, 2 og 3 må kun anvendes til at omstille fra andre opioider til Durogesic og ikke fra Durogesic til andre behandlinger. Hermed undgås risikoen for at overestimere dosis af det nye analgetikum, hvilket potentielt kan give anledning til overdosering.

Særlige populationer

Ældre patienter

Ældre patienter skal overvåges nøje, og dosis skal fastsættes individuelt på baggrund af patientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Behandling af opioid-naive ældre patienter bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene. I disse tilfælde bør behandling kun initieres med en dosis af Durogesic på 12 mikrog/time.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør observeres nøje, og dosis skal fastsættes individuelt på baggrund af patientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Behandling af opioid-naive patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene. I disse tilfælde bør behandling kun initieres med en dosis af Durogesic på 12 mikrog/time.

Pædiatrisk population

- *Børn på 16 år og derover*: Dosering som hos voksne.

- *Børn i alderen 2-16 år*: Durogesic bør kun administreres til opioid-tolerante børn (i alderen 2-16 år), som allerede får en daglig dosis svarende til mindst 30 mg oralt morphin. Ved skift fra behandling med orale eller parenterale opioider til Durogesic henvises der til tabel 1 for ækvivalanalgetiske doser ved konvertering og tabel 4 Anbefalet dosis af Durogesic på baggrund af daglig dosis oral morphin.

Tabel 4: Anbefalet dosis af Durogesic til pædiatriske patienter¹ på baggrund af daglig dosis oral morphin²

Oral morphin 24 timer (mg/dag)	Dosis af Durogesic (mikrog/time)
30-44	12
45-134	25

¹ Omregning til Durogesic-doser højere end 25 mikrog/time er ens for voksne og børn (se tabel 2).

² I kliniske studier blev disse intervaller for døgndoser af oralt morphin brugt som grundlag for omregning til Durogesic.

I to pædiatriske studier blev den nødvendige dosis af fentanyl transdermalt plaster beregnet konservativt: 30-44 mg oralt morphin dagligt eller opioid-doser ækvivalent hermed blev erstattet af et Durogesic-plaster på 12 mikrog/time. Det skal bemærkes, at denne omregningstabel for børn kun gælder ved skift fra oral morphin (eller ækvivalente doser) til Durogesic-plastre. Omregningstabellen bør ikke bruges ved skift fra Durogesic til andre opioider, da der i så fald kan forekomme overdosering.

Den analgetiske effekt af den første dosis af Durogesic-plaster er ikke optimal de første 24 timer. Derfor bør patienten fortsætte behandling med normal dosering af det tidligere analgetikum de første 12 timer efter skift til Durogesic. De efterfølgende 12 timer skal det tidligere analgetikum administreres efter klinisk behov.

Det anbefales at monitorere patienten for bivirkninger, herunder hypoventilation, i mindst 48 timer efter indledning af behandling med Durogesic eller optitrering af dosis (se pkt. 4.4).

Durogesic bør ikke anvendes til børn under 2 år, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt.

Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling hos børn

Durogesic-plastret skal skiftes hver 72. time. Dosis bør titreres individuelt, indtil der opnås en balance mellem analgetisk effekt og tolerabilitet. Dosis må ikke øges med intervaller mindre end 72 timer. Hvis Durogesics analgetiske effekt er utilstrækkelig, bør der administreres supplerende morphin eller et andet opioid med kort virkningsvarighed. Afhængigt af det yderligere behov for analgetika samt barnets smertestatus kan det besluttes at øge dosis. Dosis bør justeres med 12 mikrog/time ad gangen.

Administration

Durogesic er til transdermalt brug.

Durogesic anbringes på en plan overflade på overkroppen eller overarmen, som ikke er irriteret eller har været udsat for strålebehandling.

Hos mindre børn foretrækkes den øverste del af ryggen for at minimere risikoen for, at barnet fjerner plastret.

Eventuelle hår på påsætningsstedet (et ubehåret område er at foretrække) skal klippes (ikke barberes) af før påsætning. Hvis det er nødvendigt at vaske påsætningsstedet inden påsætning af Durogesic, skal dette ske med rent vand. Sæbe, olie, lotion eller andet, som kan irritere huden eller påvirke den, må ikke anvendes. Huden skal være fuldstændig tør, før pla-

stret påsættes. Plastret skal efterses inden brug. Et plaster, der er klippet i, klippet over eller på anden måde beskadiget, må ikke anvendes.

Durogesic skal påsættes straks efter udtagning fra den forseglede emballage. Plastret fjernes fra den beskyttende pose ved at finde hakket (angivet med en pil på posens etiket) langs kanten af forseglingen, folde posen ved hakket og derefter forsigtigt rive posen op. Åbn posen yderligere langs begge sider, så den åbnes som en bog. Den beskyttende film er perforeret. Fold plastret på midten og fjern hver halvdel af beskyttelsesfilmen separat. Undlad at røre ved plastrets klæbende side. Sæt plastret på huden ved at trykke let med håndfladen i ca. 30 sekunder. Sørg for, at plastrets kanter klæber godt fast. Vask derefter hænderne med rent vand.

Et Durogesic-plaster kan sidde på huden i 72 timer. Et nyt plaster skal anbringes på et andet sted end det forrige plaster, når det forrige plaster er fjernet. Der bør gå flere dage, før et nyt plaster sættes på et tidligere anvendt sted på huden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Akutte eller postoperative smerter, da det ikke er muligt at titrere dosis under korttidsbehandling, og fordi der kan opstå alvorlig eller livstruende hypoventilation.

Alvorlig respirationsdepression.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, som har haft alvorlige bivirkninger, skal overvåges i mindst 24 timer efter fjernelse af Durogesic-plastret, eller længere, hvis de kliniske symptomer indikere dette, da serumkoncentrationen af fentanyl mindskes gradvist og er reduceret med ca. 50 % efter 20-27 timer.

Patienter og deres omsorgspersoner skal informeres om, at mængden af det aktive stof i Durogesic kan være dødelig, specielt for børn. Derfor skal alle plastre opbevares utilgængeligt for børn, både før og efter brug.

På grund af risiciene, herunder død, i forbindelse med utilsigtet indtagelse, forkert anvendelse og misbrug, skal patienter og deres omsorgspersoner rådes til at opbevare Durogesic på et sikkert sted, som andre ikke har adgang til.

Opioïd-naive og ikke-opioïd-tolerante tilstande

Anvendelse af Durogesic hos opioïd-naive patienter er blevet sat i forbindelse med meget sjældne tilfælde af signifikant respirationsdepression og/eller dødsfald, når det anvendes som indledende opioïdbehandling, særligt hos patienter med ikke-cancerrelaterede smerter. Potentialet for alvorlig eller livstruende hypoventilation eksisterer, også selv om der anvendes den laveste dosis af Durogesic ved initiering af behandling hos opioïd-naive patienter, særligt hos ældre og patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Tendensen til toleransudvikling varierer meget fra person til person. Det anbefales, at Durogesic anvendes til patienter, der har udviklet opioïdtolerans (se pkt. 4.2).

Respirationsdepression

Nogle patienter kan få signifikant respirationsdepression ved anvendelse af Durogesic, og patienterne bør observeres for denne virkning. Respirationsdepression kan være ved, efter at Durogesic-plastret er fjernet. Forekomsten af respirationsdepression øges når Durogesic-dosis øges (se pkt. 4.9).

Opioider kan medføre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter med CSA skal det overvejes at reducere den samlede opioiddosis.

Risiko fra samtidig brug af hæmmere af centralnervesystemet (CNS), herunder sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler

Samtidig brug af Durogesic og sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, alkohol eller CNS-dæmpende euforiserende lægemidler, kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinerings af sedativa være forbeholdt patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Durogesic samtidig med sedativa, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingens varighed skal være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienterne og deres omsorgspersoner om, at de skal være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesygdom

Durogesic kan give anledning til mere alvorlige bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre lungesygdomme. Hos sådanne patienter kan opioider nedsætte det respiratoriske drive og øge modstanden i luftvejene.

Virksomheder og tolerance ved langvarig behandling

Hos alle patienter kan gentagen administration af opioider give anledning til udvikling af tolerans over for de analgetiske virkninger, hyperalgesi samt fysisk og psykisk afhængighed, hvorimod der udvikles ufuldstændig tolerans for visse bivirkninger såsom opioidinduceret obstipation. Især for patienter med kroniske ikke-cancersmerter er det blevet rapporteret, at de muligvis ikke oplever en meningsfuld bedring i smerteintensitet ved kontinuerlig opioidbehandling på længere sigt. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling (se punkt 4.2). Hvis det besluttet, at der ikke er nogen fordel ved at fortsætte, skal der iværksættes gradvis nedtitrering for at undgå abstinenssymptomer.

Durogesic må ikke seponeres pludseligt hos patienter med fysisk afhængighed af opioider. Abstinenssyndrom kan forekomme ved pludseligt ophør af behandlingen eller pludselig dosisreduktion.

Det er blevet rapporteret, at hurtig nedtrapning af Durogesic hos en patient med fysisk afhængighed af opioider kan føre til svære abstinenssymptomer og ukontrollerede smerter (se pkt. 4.2 og 4.8). Når patienten ikke længere har brug for behandlingen, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at minimere abstinenssymptomerne. Nedtrapning fra en høj dosis kan tage uger til måneder.

Opioidabstinenssyndrom er karakteriseret ved nogle eller alle af følgende: rastløshed, tårerstrøm, rinoré, gaben, perspiration, kulderystelser, myalgi, mydriasis og palpitationer. Der kan også udvikles andre symptomer, herunder irritabilitet, agitation, angst, hyperkinesi,

tremor, kraftesløshed, søvnløshed, anoreksi, abdominale kramper, kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk samt øget respirationsfrekvens eller hjertefrekvens.

Opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Gentagen brug af Durogesic kan føre til opioidmisbrug. En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle opioidmisbrug og -afhængighed. Misbrug eller forsætlig fejlagtig anvendelse af Durogesic kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug er højere hos patienter med tidligere stofmisbrug (personligt eller hos forældre eller søskende) i anamnesen (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med andre psykiske lidelser (personligt) i anamnesen (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før påbegyndelse af behandling med Durogesic og under behandlingen bør behandlingsmålene og en plan for seponering aftales med patienten (se punkt 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også orienteres om risici for og tegn på opioidmisbrug og -afhængighed. Hvis disse tegn forekommer, bør patienten rådes til at kontakte lægen. Patienter, der behandles med opioider, skal monitoreres for tegn på opioidmisbrug, som for eksempel stofopsøgende adfærd (eksempelvis for tidlig forespørgsel om receptfornyelse), især hos patienter med øget risiko. Dette omfatter en gennemgang af samtidige opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). Overvej at konsultere en misbrugsspecialist, hvis patienten viser tegn og symptomer på opioidmisbrug. I tilfælde af seponering af opioider henvises til pkt. 4.4.

Lidelser i centralnervesystemet, herunder forhøjet intrakranielt tryk

Durogesic bør anvendes med forsigtighed til patienter, som kan være specielt følsomme over for den intrakranielle effekt af CO₂-retention. Dette kan f.eks. være patienter med forhøjet intrakranielt tryk, patienter med nedsat bevidsthedsniveau eller patienter i koma. Durogesic skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjernetumorer.

Hjertesygdom

Fentanyl kan forårsage bradykardi, og bør anvendes med forsigtighed til patienter med bradyarytmi.

Hypotension

Opioider kan medføre hypotension, specielt hos patienter med akut hypovolæmi. Underliggende symptomatisk hypotension og/eller hypovolæmi skal korrigeres før behandling med fentanyl transdermalt plaster initieres.

Nedsat leverfunktion

Da fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren, kan nedsat leverfunktion forsinke eliminationen. Hvis patienter med nedsat leverfunktion får Durogesic, skal de observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis af Durogesic reduceres (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Selv om nedsat nyrefunktion ikke forventes at påvirke udskillelsen af fentanyl i klinisk relevant grad, tilrådes forsigtighed, da fentanyls farmakokinetik ikke er blevet evalueret i denne patientpopulation (se pkt. 5.2). Behandling bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene. Patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med Durogesic, skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis reduceres. Der gæl-

der yderligere begrænsninger for opioid-naive patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Feber/ekstern varmepåvirkning

Koncentrationen af fentanyl kan øges, hvis hudtemperaturen stiger (se pkt. 5.2). Derfor bør patienter med feber monitoreres for opioid-bivirkninger, og om nødvendigt skal Durogesic-dosis justeres. Der er risiko for en øget temperatur-afhængig frigivelse af fentanyl fra depotplastrer, hvilket kan resultere i overdosering og død.

Alle patienter bør rådes til at undgå at udsætte Durogesic påføringsstedet for direkte eksterne varmekilder som varmepuder, elektriske tæpper, opvarmede vandsenge, varme eller solarie-lamper, intensiv solbadning, varmedunke, langvarige varme bade, saunaer og varme boblebad/spabade.

Serotoninsyndrom

Forsigtighed tilrådes, når Durogesic administreres sammen med lægemidler, der påvirker den serotonerge neurotransmittersystem.

Potentielt livstruende serotoninsyndrom kan udvikles ved samtidig anvendelse af serotonerge lægemidler såsom selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er) og serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI'er), og af lægemidler, der nedsætter metabolismen af serotonin – herunder monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Dette kan forekomme med de anbefalede doser (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndromet kan omfatte ændringer i mental tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diaré).

Ved mistanke om serotoninsyndrom skal Durogesic seponeres.

Interaktioner med andre lægemidler

CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af Durogesic og cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-hæmmere kan resultere i øget plasmakoncentration af fentanyl, hvilket kan øge eller forlænge både den terapeutiske virkning og bivirkninger og forårsage alvorlig respirationsdepression. Derfor frarådes samtidig anvendelse af Durogesic og CYP3A4-hæmmere, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for bivirkninger. Generelt bør patienten vente i 2 dage efter afslutning af behandling med en CYP3A4-hæmmer, før det første Durogesic-plaster påsættes. Hæmnings varighed varierer dog, og for nogle CYP3A4-hæmmere med en lang eliminationshalveringstid, som f.eks. amiodaron, eller for tidsafhængige hæmmere, som f.eks. erythromycin, idelalisib, nicardipin og ritonavir, skal denne periode muligvis være længere. Der henvises derfor til produktinformationen for CYP3A4-hæmmeren for oplysninger om det aktive stofs halveringstid og varigheden af den hæmmende virkning, før det første Durogesic-plaster påsættes. En patient, som er i behandling med Durogesic, bør vente i mindst 1 uge efter fjernelse af det sidste plaster, før behandling med en CYP3A4-hæmmer indledes. Hvis samtidig anvendelse af Durogesic og en CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal patienten monitoreres nøje for symptomer på øget eller forlænget terapeutisk virkning og bivirkninger af fentanyl (særligt respirationsdepression), og Durogesic-dosis skal reduceres eller behandlingen afbrydes efter behov (se pkt. 4.5).

Utilsigtet eksponering ved overførsel af et plaster

Utilsigtet overførsel af et fentanylplaster til huden på en person, der ikke er plasterbruger (især et barn), f.eks. under ophold i samme seng eller ved anden nær fysisk kontakt med en plasterbruger, kan resultere i en overdosis opioid for ikke-brugeren. Patienterne skal informeres om, at hvis et plaster ved en fejltagelse overføres til en anden person, skal plastrer straks fjernes hos denne person (Se pkt. 4.9).

Brug til ældre patienter

Data fra studier med i.v.-fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance, forlænget halveringstid, og at de kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ældre patienter, der bruger Durogesic, bør observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis reduceres (se pkt. 5.2).

Mave-tarm-kanalen

Opioider øger tonus og nedsætter de fremadgående kontraktioner i den glatte muskulatur i mave-tarm-kanalen. Derved forlænges transporttiden gennem tarmen, hvilket kan være årsagen til, at fentanyl giver obstipation. Patienter skal informeres om forholdsregler for at forebygge obstipation, og profylaktisk brug af laksantia bør overvejes. Der skal udvises ekstra forsigtighed hos patienter med kronisk obstipation. Ved paralytisk ileus eller mistanke derom skal Durogesic seponeres.

Patienter med myasthenia gravis

Ikke-epileptiske (myo)klone reaktioner kan forekomme. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med myasthenia gravis.

Samtidig anvendelse af partielle opioidagonister/-antagonister

Samtidig anvendelse af buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin frarådes (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Durogesic bør ikke administreres til opioid-naive pædiatriske patienter (se pkt. 4.2). Potentialet for alvorlig eller livstruende hypoventilation eksisterer uanset den administrerede dosis af Durogesic depotplaster.

Durogesic er ikke undersøgt hos børn under 2 år. Durogesic bør kun administreres til opioid-tolerante børn i alderen 2 år og derover (se pkt. 4.2).

For at forhindre at børn utilsigtet indtager plastrer, skal der udvises forsigtighed ved valg af påsætningssted for Durogesic (se pkt. 4.2 og 6.6), og det skal nøje overvåges, at plastrer sidder godt fast.

Opioid-induceret hyperalgesi

Opioid-induceret hyperalgesi (OIH) er et paradoksalt respons på et opioid, hvor der er en stigning i smerteoplevelse på trods af stabil eller øget opioideksponering. Det adskiller sig fra tolerans, hvor der kræves højere opioiddoser for at opnå den samme analgetiske virkning eller behandle tilbagevendende smerter. OIH kan manifestere sig som øgede smerte-niveauer, mere generaliserede smerter (dvs. mindre fokuserede) eller smerter fra almindelige (dvs. ikke-smertefulde) stimulanser (allodyni) uden evidens for sygdomsprogression. Ved mistanke om OIH skal opioiddosis reduceres eller nedtrappes, hvis det er muligt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamisk relaterede interaktioner

Centralt virkende lægemidler/hæmmere af centralnervesystemet (CNS), inklusive alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler

Samtidig anvendelse af Durogesic med andre CNS-supprimerende stoffer (herunder benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika, opioider, midler til generel anæstesi, phenothiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer, alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler), skeletmuskel-relaksantia og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død. Samtidig ordinerung af CNS-dæmpende lægemidler og Durogesic skal forbeholdes patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Anvendelse af ethvert af disse lægemidler samtidigt med Durogesic kræver nøje monitorering og observation. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

Det frarådes at anvende Durogesic til patienter, hvor samtidig behandling med en MAO-hæmmer er nødvendig. Der er rapporteret om alvorlige og uforudsigelige interaktioner med MAO-hæmmere, som involverede potensering af opiate eller serotonerge virkninger. Durogesic bør ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af en MAO-hæmmer.

Serotonerge lægemidler

Samtidig administration af fentanyl og et serotonergt lægemiddel såsom en selektiv serotoningenoptagelseshæmmer (SSRI), en serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmer (SNRI) eller en monoaminoxidasehæmmer (MAO-hæmmer) kan øge risikoen for serotonsyndrom, som er en potentielt livstruende tilstand. Vær forsigtig ved samtidig anvendelse. Observer patienten nøje, især under indledning af behandlingen og dosisjustering (se pkt. 4.4).

Samtidig anvendelse af partielle opioidagonister/-antagonister

Samtidig anvendelse af buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin frarådes. Disse lægemidler har høj affinitet for opioidreceptorer med relativt lav *intrinsic* aktivitet, hvorfor de delvist antagoniserer fentanyls analgetiske virkning og kan udløse abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter (se pkt. 4.4).

Farmakokinetisk relaterede interaktioner

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-hæmmere

Fentanyl er et aktivt stof med høj clearance, der metaboliseres hurtigt og ekstensivt hovedsageligt af CYP3A4.

Samtidig anvendelse af Durogesic og cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-hæmmere kan resultere i øget plasmakoncentration af fentanyl, hvilket kan øge eller forlænge både terapeutisk virkning og bivirkninger og medføre alvorlig respirationsdepression. Graden af interaktion med potente CYP3A4-hæmmere forventes at være større end med svage eller moderate CYP3A4-hæmmere. Der er rapporteret tilfælde af alvorlig respirationsdepression efter samtidig administration af CYP3A4-hæmmere og transdermal fentanyl, herunder et tilfælde med dødelig udgang efter samtidig administration med en moderat CYP3A4-hæmmer. Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere og Durogesic frarådes, medmindre patienten overvåges tæt (se pkt. 4.4). Eksempler på stoffer, der kan øge fentanylkoncentrationen, er amiodaron, cimetidin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir, verapamil og voriconazol (listen er ikke udtømmende). Ef-

ter administration af svage, moderate eller potente CYP3A4-hæmmere sammen med i.v.-administration af korttidsvirkende fentanyl blev fentanyl-clearance generelt nedsat ≤ 25 %, men med ritonavir (en potent CYP3A4-hæmmer) reduceredes fentanyl-clearance gennemsnitligt med 67 %. Omfanget af interaktion mellem CYP3A4-hæmmere og langtidsvirkende transdermal fentanyl kendes ikke, men kan være mere udtalt end med korttidsvirkende intravenøs administration.

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-induktorer

Samtidig anvendelse af transdermal fentanyl og CYP3A4-induktorer kan resultere i et fald i plasmakoncentrationen af fentanyl og en reduceret terapeutisk virkning. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer og Durogesic. Det kan være nødvendigt at øge dosis af Durogesic eller at skifte til et analgetikum med et andet aktivt stof. Nedsættelse af fentanyl dosis og omhyggelig overvågning tilrådes forud for seponering af samtidig behandling med en CYP3A4-induktor. Induktorens virkning falder gradvist og kan resultere i øgede plasmakoncentrationer af fentanyl, som kan øge eller forlænge både terapeutisk virkning og bivirkninger og forårsage alvorlig respirationsdepression. Omhyggelig overvågning skal fortsættes, indtil der opnås en stabil lægemiddelvirkning. Eksempler på stoffer, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af fentanyl, er carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og rifampicin (listen er ikke udtømmende).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Durogesic til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt, selvom fentanyl som i.v.-anæstetikum hos mennesker er vist at kunne krydse placenta under graviditet. Neonatalt abstinenssymptom er blevet rapporteret hos nyfødte børn efter langvarig behandling med Durogesic under graviditeten. Durogesic bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Det frarådes at anvende Durogesic under fødsel, da det ikke bør anvendes til behandling af akutte eller postoperative smerter (se pkt. 4.3). Hertil kommer, at fordi fentanyl passerer placenta, kan brug af Durogesic under fødslen forårsage respirationsdepression hos det nyfødte barn.

Amning

Fentanyl udskilles i human mælk og kan forårsage sedation og respirationsdepression hos spædbørn, der ammes. Amning skal derfor ophøre under behandling med Durogesic og i mindst 72 timer efter fjernelse af plastret.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data om indvirkningen af fentanyl på fertilitet. Visse rottestudier har vist reduceret fertilitet og øget embryo-mortalitet ved maternelt toksiske doser (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

Durogesic kan påvirke de fysiske og/eller psykiske evner, der kræves for at kunne udføre potentielt farlige opgaver, som f.eks. at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Durogesics sikkerhed er blevet evalueret i 1565 voksne og 289 pædiatriske forsøgspersoner, der deltog i 11 kliniske forsøg (1 dobbelt-blindt og placebokontrolleret, 7 åbne med aktiv kontrol og 3 åbne uden kontrol) vedrørende behandling af kronisk maligne eller non-maligne smerter. Forsøgspersonerne fik mindst 1 dosis af Durogesic og frembragte dermed sikkerhedsdata. Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske studier var de hyppigst rapporterede bivirkninger (forekomst $\geq 10\%$): kvalme (35,7 %), opkastning (23,2 %), obstipation (23,1 %), døsigthed (15,0 %), svimmelhed (13,1 %) og hovedpine (11,8 %).

De bivirkninger, der er blevet rapporteret ved brug af Durogesic fra disse kliniske forsøg, inklusive ovennævnte bivirkninger, og efter markedsføring, er anført nedenfor i tabel 5.

De viste hyppighedsgrupper bruger følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed, og de alvorligste bivirkninger i hver hyppighedsgruppe er anført først.

Tabel 5: Bivirkninger hos voksne og pædiatriske patienter					
Systemorganklasse	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet		Overfølsomhed			Anafylaktisk shock, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Det endokrine system					Androgenmangel
Metabolisme og ernæring		Anoreksi			
Psykiske forstyrrelser		Insomni, depression, angst, konfusion, hallucination	Agitation, desorientering, euforisk sindstilstand		Delirium, lægemiddelfafhængighed
Nervesystemet	Døsigthed, svimmelhed, hovedpine	Tremor, paræstesi	Hypæstesi, konvulsjoner (herunder kloniske konvulsjoner og grand mal anfald), amnesi, bevidsthedssvækkelse, bevidsthedstab		
Øjne			Sløret syn	Miosis	
Øre og labyrinth		Vertigo			
Hjerte		Palpitationer, Takykardi	Bradykardi, cyanose		
Vaskulære sygdomme		Hypertension	Hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø	Respirationsdepression, åndenød	Apnø, hypoventilation	Bradypnø
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning, obstipation	Diarré, mundtørhed, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, dyspepsi	Ileus	Subileus	

Hud og subkutane væv		Hyperhidrose, pruritus, udslæt, erytem	Eksem, allergisk dermatitis, hudlidelse, dermatitis, kontaktdermatitis		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer	Muskelsitren		
Nyrer og urinveje		Urinretention			
Det reproduktive system og mammae			Erektile dysfunktion, Seksuel dysfunktion		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, perifert ødem, asteni, utilpashed, kuldefølelse	Reaktion på påsætningsstedet, influenzalignende sygdom, følelse af ændringer i kropstemperaturen, overfølsomhed på påsætningsstedet, seponerings-syndrom, pyreksi*	Dermatitis på påsætningsstedet, eksem på påsætningsstedet	Lægemedeltolerance
* Den tildelte hyppighed (ikke almindelig) er udelukkende baseret på analyser af forekomsten i kliniske studier hos børn og voksne med ikke-cancerrelaterede smerter.					

Pædiatrisk population

Durogesics sikkerhed er blevet evalueret hos 289 pædiatriske patienter (<18 år), som deltog i 3 kliniske studier vedrørende behandling af kroniske eller konstante smerter af malign eller non-malign oprindelse. Disse forsøgspersoner fik mindst 1 dosis Durogesic og frembragte dermed sikkerhedsdata (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen hos børn og unge i behandling med Durogesic svarede til den, der sås hos voksne. Der blev ikke identificeret nogen risiko for den pædiatriske population udover den, der forventes ved brug af opioider til smertelindring i forbindelse med alvorlig sygdom, og der synes ikke at være nogen specifik risiko forbundet med Durogesic til børn ned til 2 år, når lægemidlet anvendes som anvist.

Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse 3 kliniske studier hos pædiatriske forsøgspersoner var de hyppigst rapporterede bivirkninger (forekomst $\geq 10\%$): opkastning (33,9 %), kvalme (23,5 %), hovedpine (16,3 %), obstipation (13,5 %), diarré (12,8 %) og pruritus (12,8 %).

Tolerance

Der kan udvikles tolerance ved gentagen brug.

Lægemedelafhængighed

Gentagen brug af Durogesic kan medføre lægemedelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemedelafhængighed er forskellig og afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen og varigheden af opioidbehandling (se punkt 4.4).

Opioide seponeringssymptomer

Opioide seponeringssymptomer (såsom kvalme, opkastning, diarré, angst og kuldegysninger) kan opstå hos nogle patienter efter skift fra et andet opioidt analgetikum til Durogesic, eller hvis behandlingen seponeres pludseligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Neonatale abstinenssymptomer

Meget sjældent er der rapporteret om nyfødte, der oplevede neonatale abstinenssymptomer, når moderen havde brugt Durogesic kronisk under graviditeten (se også pkt. 4.6).

Serotoninsyndrom

Der er rapporteret tilfælde af serotoninsyndrom, når fentanyl blev administreret samtidigt med udpræget serotonerge lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Ved fentanyl-overdosering ses som en forlængelse af dets farmakologiske virkning. Den alvorligste effekt er respirationsdepressionen. Der er også observeret toksisk leukoencefalopati ved overdosering af fentanyl.

Behandling

Ved respirationsdepression omfatter de øjeblikkelige modforanstaltninger fjernelse af Durogesic-plastret og fysisk eller verbal stimulering af patienten. Efterfølgende kan der gives en specifik opioidantagonist såsom naloxon. Respirationsdepression som følge af overdosering kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Intervallerne mellem dosering af i.v.-antagonisten skal vælges med omhu pga. risikoen for re-narkotisering, efter plastret er fjernet. Gentagen administration eller kontinuerlig infusion af naloxon kan være nødvendig. Reversering af den narkotiske effekt kan resultere i akutte smerter og frigørelse af katekolaminer.

Hvis den kliniske situation nødvendiggør det, skal frie luftveje sikres og opretholdes, eventuelt med en tungeholder eller endotrakealtube, ligesom der efter behov skal gives oxygen og respiratorisk assistance eller overvågning. Passende kropstemperatur samt væskeindtagelse bør opretholdes.

Hvis alvorlig vedblivende hypotension opstår, bør hypovolæmi overvejes og passende parenteral væsketerapi gives.

4.10 Udlevering

A§4 (kopieringspligtigt)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farnakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, opioider, phenylpiperidin-derivater.

ATC-kode: N 02 AB 03.

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioid-analgetikum, som overvejende påvirker μ -opioidreceptoren. Fentanyls primære terapeutiske virkning er analgesi og sedation.

Pædiatrisk population

Durogesics sikkerhed blev evalueret i 3 åbne studier med 289 pædiatriske forsøgspersoner med kroniske smerter. Børnene var mellem 2 og 17 år gamle. 80 af børnene var mellem 2 og 6 år gamle. Af de 289 forsøgspersoner, der deltog i disse 3 studier, indledte 110 behandling med Durogesic med en dosis på 12 mikrog/time. Af disse 110 patienter havde 23 (20,9 %) tidligere fået <30 mg orale morphinækvivalenter dagligt, 66 (60,0 %) havde fået 30 til 44 mg orale morphinækvivalenter dagligt, og 12 (10,9 %) havde fået mindst 45 mg orale morphinækvivalenter dagligt (der er ingen tilgængelige data for 9 forsøgspersoner [8,2 %]). Startdoser på 25 mikrog/time og højere blev brugt af de resterende 179 patienter, hvoraf 174 (97,2 %) før havde været i behandling med daglige opioiddoser på mindst 45 mg orale morphinækvivalenter. Blandt de resterende 5 forsøgspersoner med en startdosis på mindst 25 mikrog/time, hvis tidligere opioiddosis var <45 mg orale morphinækvivalenter dagligt, havde 1 (0,6 %) tidligere fået <30 mg orale morphinækvivalenter dagligt, og 4 (2,2 %) havde fået 30 til 44 mg orale morphinækvivalenter dagligt (se pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Durogesic frigiver fentanyl kontinuerligt til det systemiske kredsløb i en påsætningsperiode på 72 timer. Efter påsætning af Durogesic absorberer huden under plastret fentanyl, og et depot af fentanyl koncentrerer i de øvre hudlag. Fentanyl bliver herefter tilgængeligt for det systemiske kredsløb. Polymermatricen og diffusionen af fentanyl gennem hudlagene sikrer, at frigivelseshastigheden er relativt konstant. Det er den koncentrationsgradient, der eksisterer mellem plastret og den lavere koncentration i huden, der driver lægemidlets frigivelse. Den gennemsnitlige biotilgængelighed af fentanyl efter påsætning af det transdermale plaster er 92 %.

Efter den første påsætning af Durogesic stiger serumkoncentrationen af fentanyl gradvist, indtil denne stigning flader ud 12-24 timer efter påsætningen, hvorefter koncentrationen forbliver relativt konstant i resten af de 72 timer. Ved slutningen af 72-timers perioden efter det andet plaster opnås *steady state* serumkoncentration, som opretholdes under de efterfølgende påsætninger af plastre med samme styrke. På grund af akkumulering er AUC og C_{max} over et doseringsinterval ved *steady state* cirka 40 % højere end efter en enkelt påsætning. Patienterne opnår og opretholder en *steady state* serumkoncentration, der afhænger af de individuelle variationer i hudens permeabilitet og kroppens clearance af fentanyl. Der er observeret store inter-individuelle forskelle i plasmakoncentrationen.

En farmakokinetisk model peger på, at serumkoncentrationen af fentanyl kan øges med 14 % (interval 0-26 %), hvis et nyt plaster påsættes efter 24 timer i stedet for efter de anbefalede 72 timer.

Forhøjelse af hudtemperaturen kan øge absorptionen af transdermalt administreret fentanyl (se pkt. 4.4). En forhøjelse af hudtemperaturen ved hjælp af en varmepude på lav indstilling over Durogesic-plastret i de første 10 timer af en enkelt påsætning øgede den gennemsnitlige

AUC for fentanyl 2,2 gange og den gennemsnitlige koncentration ved afslutningen af varmebehandlingen med 61 %.

Fordeling

Fentanyl fordeles hurtigt til forskellige væv og organer, som antydtes af den store distributivsvolumen (3 til 10 l/kg efter intravenøs administration til patienter). Fentanyl akkumuleres i skeletmuskulatur og fedtvæv og frigives langsomt til blodet.

I et studie med cancerpatienter, der blev behandlet med transdermalt fentanyl, var plasma-proteinbindingen i gennemsnit 95 % (interval 77-100 %). Fentanyl passerer nemt blod-hjernebarrieren, ligesom det passerer placenta og udskilles i mælk.

Biotransformation

Fentanyl er et lægemiddel med en høj clearance og det bliver hurtigt og ekstensivt metaboliseret hovedsageligt af CYP3A4 i leveren. Hovedmetabolitten, norfentanyl, og andre metabolitter er inaktive. Det lader ikke til, at huden metaboliserer fentanyl administreret transdermalt. Dette blev påvist i et humant keratinocyt-assay og i kliniske forsøg, hvor 92% af den dosis, der frigivet fra plastret, blev påvist som uomdannet fentanyl i den systemiske cirkulation.

Elimination

Efter plasterapplikation i 72 timer ligger fentanyls gennemsnitlige halveringstid i intervallet fra 20 til 27 timer. Som følge af den fortsatte absorption af fentanyl fra huden efter fjernelse af plastret er fentanyls halveringstid efter transdermal administration omkring 2 til 3 gange længere end efter i.v.-administration.

Efter intravenøs administration ligger de gennemsnitlige værdier for fentanyls samlede clearance på tværs af studierne generelt mellem 34 og 66 l/time.

Inden for 72 timer efter i.v.-administration af fentanyl udskilles cirka 75 % af dosis i urinen og cirka 9 % af dosis i fæces. Udskillelsen sker primært som metabolitter, og mindre end 10 % af dosis udskilles som uomdannet aktivt stof.

Linearitet/non-linearitet

De opnåede serumkoncentrationer af fentanyl er proportionale med Durogesic-plastrets styrke. Farmakokinetikken af transdermal fentanyl ændres ikke ved gentagen applikation.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er en høj inter-individuel variabilitet i fentanyls farmakokinetik, i forholdet mellem fentanylkonzentration, terapeutisk virkning og bivirkninger og i opioidtolerans. Den mindste effektive fentanylkonzentration afhænger af smerteintensiteten og af tidligere opioidbehandling. Både den mindste effektive koncentration og den toksiske koncentration øges ved toleransudvikling. Et optimalt terapeutisk koncentrationsinterval for fentanyl kan derfor ikke fastsættes. Justering af den individuelle fentanyldosis skal baseres på patientens respons og toleransniveau. Der skal tages højde for en forsinkelse på 12 til 24 timer efter påsætning af det første plaster og efter dosisøgning.

Særlige populationer

Ældre

Data fra studier med intravenøst fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og at de kan være mere følsomme over for lægemid-

let end yngre patienter. I et studie med Durogesic havde raske ældre forsøgspersoner en fentanylfarmakokinetik, som ikke afveg væsentligt fra raske unge menneskers, selv om de maksimale serumkoncentrationer havde en tendens til at være lavere, og den gennemsnitlige halveringstid var forlænget til ca. 34 timer. Ældre patienter bør observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis reduceres (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på fentanyls farmakokinetik forventes at være begrænset, fordi mindre end 10 % fentanyl udskilles uomdannet i urinen, og der ikke er kendte aktive metabolitter, der elimineres via nyrerne. Men eftersom indvirkningen af nedsat nyrefunktion på fentanyls farmakokinetik ikke er blevet evalueret, skal der udvises forsigtighed (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og dosis af Durogesic skal om nødvendigt reduceres (se pkt. 4.4). Data for forsøgspersoner med cirrose og simulerede data fra forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat leverfunktion, der blev behandlet med transdermal fentanyl, antyder, at fentanylkoncentrationen kan være forhøjet og fentanyl-clearance nedsat sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Simuleringerne peger på, at *steady state* AUC for patienter med leversygdom i Child-Pugh klasse B (Child-Pugh-score = 8) vil være cirka 1,36 gange højere sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (klasse A; Child-Pugh-score = 5,5). For patienter med leversygdom i klasse C (Child-Pugh-score = 12,5) tyder resultaterne på, at fentanyl akkumuleres ved hver administration, hvilket medfører, at disse patienter har et cirka 3,72 gange større AUC ved *steady state*.

Pædiatrisk population

Fentanylkoncentrationen blev målt hos mere end 250 børn i alderen fra 2 til 17 år, som fik påsat fentanyl-plastre i intervallet fra 12,5 til 300 mikrog/time. Justeret for legemsvægt synes clearance (l/time/kg) at være cirka 80 % højere hos børn i alderen 2 til 5 år og 25 % højere hos børn i alderen 6 til 10 år sammenlignet med børn i alderen 11 til 16 år, som forventes at have en clearance, der svarer til voksnes. Der er taget hensyn til disse resultater ved fastsættelse af dosisbefalingerne for pædiatriske patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser.

Der er udført standardstudier af reproduktions- og udviklingstoksicitet med parenteral administration af fentanyl. I et rottestudie påvirkede fentanyl ikke handyreneres fertilitet. Nogle forsøg med hunrotter viste nedsat fertilitet og øget embryonal mortalitet.

Virkningerne på embryoet skyldtes maternal toksicitet og ikke en direkte indvirkning af stoffet på det udviklende embryo. Der sås ingen tegn på teratogene virkninger i studier hos to arter (rotter og kaniner). I et studie af præ- og postnatal udvikling sås en signifikant nedsat overlevelsesrate for afkommet ved doser, der medførte en lille reduktion i moderdyrets vægt. Denne virkning kan enten skyldes ændringer i moderdyrets pleje eller en direkte indvirkning af fentanyl på ungerne. Der sås ingen indvirkning på afkommets somatiske udvikling og adfærd.

Tests af mutagenicitet i bakterier og gnavere gav negative resultater. Fentanyl inducerede mutagene virkninger i pattedyrsceller *in vitro* i lighed med andre opioidanalgetika. En mutagen risiko ved anvendelse af terapeutiske doser forekommer at være usandsynlig, eftersom virkningen kun sås ved høje koncentrationer.

Et karcinogenicitetsstudie (daglige subkutane injektioner af fentanylhydrochlorid i to år hos Sprague Dawley-rotter) gav ingen resultater, der kunne tyde på et onkogen potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Bagsidelag: Film, polyester/ethylenvinylacetat-copolymer.

Beskyttelseslag: Film, silikoniseret polyester.

Lægemiddellag: Polyacrylat-klæbemiddel.

Blæk (på bagsiden)

12 mikrog/time: Orange trykkeblæk.

25 mikrog/time: Rødt trykkeblæk.

50 mikrog/time: Grønt blæk.

75 mikrog/time: Blåt blæk.

100 mikrog/time: Gråt blæk.

6.2 Uforlideligheder

For at forhindre, at Durogesics klæbeevne påvirkes, bør der ikke benyttes creme, olie, lotion eller talkum på det hudområde, hvor Durogesic depotplaster skal sidde.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i det originale brev for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvert plaster er pakket i en varmemorseglet pose. Posematerialet er et laminat af polyethylen-terephthalat (PET), lavdensitets-polyethylen (LDPE), aluminiumsfolie, klæbemiddel og acrylonitrilfilm eller papir, PET, klæbemiddel, aluminiumsfolie og cyklisk olefin-copolymer.

Pakningsstørrelser: Æsker med 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20 eller 30 enkeltvis indpakkede plastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vejledning vedrørende bortskaffelse: Brugte plastre skal foldes, så den klæbende side af plastrer klæber til sig selv, hvorefter de skal bortskaffes på sikker vis.

Ikke anvendt lægemiddel og affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen Cilag A/S

Bregnerødvej 133

3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

12 mikrog/time: 37604

25 mikrog/time: 15451

50 mikrog/time: 15452

75 mikrog/time: 15453

100 mikrog/time: 15454

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21. december 1995

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

6. december 2023