

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Durogesic 12 mikrog/tunti depotlaastari
Durogesic 25 mikrog/tunti depotlaastari
Durogesic 50 mikrog/tunti depotlaastari
Durogesic 75 mikrog/tunti depotlaastari
Durogesic 100 mikrog/tunti depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

	Durogesic-annos (mikrog/tunti)	Laastarin koko (cm ²)	Fentanyylimäärä per laastari (mg)
Durogesic 12 mikrog/tunti	12 ¹	5,25	2,1
Durogesic 25 mikrog/tunti	25	10,5	4,2
Durogesic 50 mikrog/tunti	50	21,0	8,4
Durogesic 75 mikrog/tunti	75	31,5	12,6
Durogesic 100 mikrog/tunti	100	42,0	16,8

¹ Pienimmäksi annokseksi on mainittu 12 mikrog/tunti (todellinen annos on kuitenkin 12,5 mikrog/tunti), jotta se voidaan erottaa annoksesta 125 mikrog/tunti, joka voidaan toteuttaa määräämällä useita laastareita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Durogesic on läpikuultava, suorakulmainen depotlaastari, jossa on pyöristetyt kulmat. Laastareissa on seuraavat merkinnät värillisellä musteella:

Durogesic 12 mikrog/tunti

Depotlaastarin pinta-ala on 5,25 cm². Depotlaastariin on painettu oranssilla painomusteella värillinen reunus ja teksti ”Durogesic 12 µg fentanyl/h”.

Durogesic 25 mikrog/tunti

Depotlaastarin pinta-ala on 10,5 cm². Depotlaastariin on painettu punaisella painomusteella värillinen reunus ja teksti ”Durogesic 25 µg fentanyl/h”.

Durogesic 50 mikrog/tunti

Depotlaastarin pinta-ala on 21,0 cm². Depotlaastariin on painettu vihreällä painomusteella värillinen reunus ja teksti ”Durogesic 50 µg fentanyl/h”.

Durogesic 75 mikrog/tunti

Depotlaastarin pinta-ala on 31,5 cm². Depotlaastariin on painettu sinisellä painomusteella värillinen reunus ja teksti ”Durogesic 75 µg fentanyl/h”.

Durogesic 100 mikrog/tunti

Depotlaastarin pinta-ala on 42,0 cm². Depotlaastariin on painettu harmaalla painomusteella värillinen reunus ja teksti ”Durogesic 100 µg fentanyl/h”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Durogesic on tarkoitettu opioidien pitkäaikaiskäyttöä vaativan vaikean kroonisen kivun hoitoon.

Lapset

Vaikean kroonisen kivun pitkäaikaishoito 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla, jotka saavat opioidihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tarvittava Durogesic-annos määritellään yksilöllisesti potilaan tilan perusteella ja sitä tulee arvioida säännöllisesti aina laastarin kiinnittämisen jälkeen. Pienintä tehokasta annosta pitää käyttää. Laastareista vapautuu fentanylä systeemiseen verenkiertoon noin 12, 25, 50, 75 ja 100 mikrog/tunti, jolloin vuorokausiannokseksi muodostuu vastaavasti noin 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 ja 2,4 mg.

Aloituserannostuksen valinta

Asiannukaisen aloituserannoksen tulee perustua potilaan opioidien käyttöön Durogesic-hoitoa aloitettaessa. On suositeltavaa, että Durogesic-hoitoa käytetään potilaille, joiden on todettu sietävän opioideja. Muita huomioitavia tekijöitä ovat potilaan yleiskunto, terveydentila, koko, ikä, toimintakyky ja opioidien sietokyky hoitoa aloitettaessa.

Aikuiset

Potilaat, jotka sietävät opioidihoitoa

Siirryttäessä suun kautta otettavista tai parenteraalisista opioideista Durogesic-hoitoon, katso jäljempänä kohta Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen. Annostusta voidaan myöhemmin titrata tarpeen mukaan suuremmaksi tai pienemmäksi joko 12 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti annosmuutoksina, jotta saavutetaan vasteen sekä lisäkipulääkkeiden tarpeen perusteella pienin tarkoituksenmukainen Durogesic-annos.

Potilaat, jotka eivät ole saaneet opioidihoitoa

Potilaille, jotka eivät ole saaneet opioidihoitoa, ei yleensä suositella ihon läpi annettavaa hoitoa, vaan on harkittava muita antoreittejä (suun kautta, parenteraalinen). Yliannostuksen välttämiseksi suositellaan, että potilaalle, joka ei ole saanut aiemmin opioidihoitoa, hoito aloitetaan pienillä annoksilla nopeasti vapautuvaa opioidivalmistetta (esim. morfiini, hydromorfon, oksikodoni, tramadoli ja kodeiini). Tämän jälkeen annosta titrataan, kunnes saavutetaan analgeettiannos, joka vastaa Durogesic-depotlaastareita 12 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti, jolloin potilas voi siirtyä käyttämään Durogesic-depotlaastareita.

Jos hoidon aloittamista suun kautta otettavilla opioideilla ei katsota mahdolliseksi ja Durogesic on ainoa hoitovaihtoehto potilaalle, joka ei ole saanut opioidihoitoa, vain pienintä aloituserannosta (eli 12 mikrog/tunti) tulee harkita. Potilasta pitää tällöin seurata tarkoin. Vakava tai hengenvaarallinen hypoventilaatio on mahdollinen, vaikka potilas, joka ei ole saanut opioidihoitoa, aloittaisikin hoidon pienimmällä Durogesic-annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen

Opioidianalgeetteja parhaillaan käyttävien potilaiden Durogesic-hoidon aloitusannoksen pitää perustua aiemman opioidin vuorokausiannokseen. Laske Durogesic-hoidon sopiva aloitusannos seuraavasti:

1. Laske viimeisen 24 tunnin aikana käytetty opioidimäärä (mg/vrk).
2. Muunna saatu summa vastaamaan suun kautta 24 tunnin aikana otettavaa morfiiniannosta taulukossa 1 esitetyillä antoreitin mukaisilla kertoimilla.
3. Laskettua 24 tunnin ekvianalgeettista morfiiniannostusta vastaava Durogesic-annostus lasketaan muuntotaulukon 2 tai 3 mukaisesti:
 - a. Taulukossa 2 esitetään annostus aikuisille potilaille, joiden tila vaatii opioidin vuorottelua tai joiden tila ei ole kliinisesti kovin vakaa (muuntosuhde siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyltiin on noin 150:1).
 - b. Taulukossa 3 esitetään annostus aikuisille potilaille, joiden opioidihoidon annostus on stabiili ja jotka sietävät hoidon hyvin (muuntosuhde siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyltiin on noin 100:1).

Taulukko 1. Muuntotaulukko: kertoimet aiemmin käytetyn opioidin vuorokausiannoksen muuntamiseen suun kautta 24 tunnin aikana otettavaksi ekvianalgeettiseksi morfiiniannokseksi (aiempaa opioidia mg/vrk x kerroin = suun kautta 24 tunnin aikana otettava ekvianalgeettinen morfiiniannos)

Aiempi opioidi	Antoreitti	Kerroin
morfiini	suun kautta	1 ^a
	parenteraalisesti	3
buprenorfiini	kielen alle	75
	parenteraalisesti	100
kodeiini	suun kautta	0,15
	parenteraalisesti	0,23 ^b
diamorfiini	suun kautta	0,5
	parenteraalisesti	6 ^b
fentanylli	suun kautta	-
	parenteraalisesti	300
hydromorfoni	suun kautta	4
	parenteraalisesti	20 ^b
ketobemidoni	suun kautta	1
	parenteraalisesti	3
levorfanoli	suun kautta	7,5
	parenteraalisesti	15 ^b
metadoni	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3 ^b
oksikodoni	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3
oksimorfoni	peräsuoleen	3
	parenteraalisesti	30 ^b
petidiini	suun kautta	-
	parenteraalisesti	0,4 ^b
tapentadoli	suun kautta	0,4
	parenteraalisesti	-
tramadoli	suun kautta	0,25
	parenteraalisesti	0,3

^a Suun kautta/lihakseen annettavan morfiinin teho perustuu kroonista kipua sairastavista potilaista saatuuun kliiniseen kokemukseen.

^b Perustuu kerta-annostuskimuksiin, joissa jokaisen edellä mainitun vaikuttavan aineen lihakseen annettua annosta verrattiin morfiiniin vastaavan tehon aikaansaamiseksi. Suun kautta otettavat annokset ovat suositusannoksia siirryttäessä

parenteraalisesta hoidosta suun kautta otettavaan hoitoon.

Viite: Muokattu lähteistä 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 ja 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.

Taulukko 2. Suositeltava Durogesic-aloitusannos perustuu suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannokseen (potilaille, joiden tila vaatii opioidin vuorottelua tai joiden tila ei ole kliinisesti kovin vakaa: muuntosuhde suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyliliin on noin 150:1)¹

24 tunnin aikana suun kautta otettava morfiiniannos (mg/vrk)	Durogesic-annostus (mikrog/tunti)
< 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 Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin perustana kliinisissä tutkimuksissa vaihdettaessa lääkitys Durogesic-hoitoon.

Taulukko 3. Suositeltava Durogesic-aloitusannos perustuu suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannokseen (potilaille, joiden opioidihoidon annostus on stabiili ja jotka sietävät hoidon hyvin: muuntosuhde suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyliliin on noin 100:1)

24 tunnin aikana suun kautta otettava morfiiniannos (mg/vrk)	Durogesic-annostus (mikrog/tunti)
≤ 44	12
45–89	25
90–149	50
150–209	75
210–269	100
270–329	125
330–389	150
390–449	175
450–509	200
510–569	225
570–629	250
630–689	275
690–749	300

Durogesic-hoidon maksimaalista analgeettista tehoa ei voi hoidon alussa arvioida ennen kuin depotlaastari on ollut kiinnitettynä 24 tuntia, koska seerumin fentanyyliipitoisuus nousee asteittain 24 tunnin aikana ensimmäisen laastarin kiinnittämisen jälkeen.

Aiempi analgeettinen hoito tulee lopettaa asteittain ensimmäisen Durogesic-depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen, kunnes Durogesic-depotlaastareiden analgeettinen vaikutus saavutetaan.

Annoksen titraaminen ja ylläpitohoito

Durogesic-depotlaastari vaihdetaan 72 tunnin välein.

Annos titrataan yksilöllisesti lisäkipulääkkeiden keskimääräisen vuorokausitarpeen perusteella, kunnes tasapaino analgeettisen tehon ja siedettävyyden välillä saavutetaan. Annosta titrataan tavallisesti 12 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti annosmuutoksin, mutta kipulääkkeiden lisätarve (suun kautta otettava morfiini 45/90 mg/vrk \approx Durogesic 12/25 mikrog/tunti) ja potilaalla esiintyvä kipu tulee ottaa huomioon. Annoksen suurentamisen jälkeen voi viedä jopa kuusi päivää ennen kuin potilas on uudella annostuksella jälleen hoitotasapainossa. Potilaan tulee annoksen suurentamisen jälkeen käyttää tätä suurempaa lääkannosta sisältävää laastaria kahden 72 tunnin kestoisen annostelujakson ajan (laastari vaihdetaan aina 72 tunnin välein) ennen kuin annosta voidaan suurentaa uudelleen.

Annoksiin yli 100 mikrog/tunti voidaan käyttää useampaa kuin yhtä Durogesic-depotlaastaria yhtä aikaa. Potilaat saattavat tarvita määräajoin lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä ns. läpilyöntikipuun. Durogesic-annoksen ylittäessä 300 mikrog/tunti, osa potilaista saattaa tarvita lisäopioideja tai vaihtoehtoisen opioidien antotavan.

Jos kivun lievittyminen ei ole riittävää, hyperalgesian, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus pitää ottaa huomioon (ks. kohta 4.4).

Durogesic-hoitoa aloitettaessa, jos kipu ei lieviy riittävästi ensimmäisen Durogesic-depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen, laastari voidaan vaihtaa uuteen samanvahvuiseen laastariin 48 tunnin kuluttua tai annosta voidaan suurentaa 72 tunnin kuluttua.

Jos laastari on tarpeen vaihtaa (esim. laastari irtoaa) ennen kuin on kulunut 72 tuntia, samanvahvuinen laastari tulee kiinnittää eri ihoalueelle. Tämä saattaa aiheuttaa fentanyyliipitoisuuden suurenemisen seerumissa (ks. kohta 5.2) ja potilasta tulee tällöin seurata tarkoin.

Hoidon kesto ja tavoitteet

Ennen Durogesic-depotlaastarin käytön aloittamista on sovittava kivun hallintaa koskevien ohjeiden mukaisesti yhdessä potilaan kanssa hoitostrategiasta, joka käsittää hoidon keston ja hoitotavoitteet sekä hoidon lopettamista koskevan suunnitelman. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta, harkita hoidon lopettamista ja muuttaa tarvittaessa annostusta. Jos kipu ei lieviy riittävästi, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Durogesic-hoidon lopettaminen

Jos Durogesic-hoito on tarpeen lopettaa, korvaava opioidilääkitys aloitetaan pienellä annoksella, jota suurennetaan hitaasti asteittain. Durogesic-depotlaastarin poistamisen jälkeen seerumin fentanyyliipitoisuus laskee hitaasti ja sen pieneneminen puoleen saattaa viedä 20 tuntia tai pidempään. Vieroitusoireiden välttämiseksi opioidikipulääkitys on tavallisesti lopetettava vähitellen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Opioideista fyysisesti riippuvaisilla potilailla on raportoitu, että opioidikipulääkityksen nopeasta lopettamisesta on aiheutunut vakavia

vieroitusoireita ja hallitsematonta kipua. Hoidon vähittäisen lopettamisen pitää perustua yksilölliseen annokseen, hoidon kestoon ja potilaan vasteeseen kivun ja vieroitusoireiden osalta. Pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla hoidon vähittäinen lopettaminen voi olla tarpeen tehdä hitaammin. Lyhytaikaista hoitoa saavilla potilailla voidaan harkita annoksen pienentämistä nopeammin.

Opioidien vieroitusoireet ovat mahdollisia joillakin potilailla lääkkeen vaihtamisen tai annostuksen muuttamisen jälkeen.

Taulukot 1, 2 ja 3 on tarkoitettu annoksen muuntamiseen vain siirryttäessä muista opioideista Durogesic-hoitoon. Niitä ei ole tarkoitettu annoksen muuntamiseen siirryttäessä Durogesic-hoidosta muihin hoitoihin, jotta vältetään uuden kipulääkeannoksen yliarvioiminen ja mahdollinen yliannostus.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita pitää seurata tarkoin, ja heidän annostuksensa tulee määrittää yksilöllisesti potilaan tilan mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos iäkäs potilas ei ole aiemmin saanut opioidihoitoa, hoitoa tulisi harkita vain, jos sen hyötyjen katsotaan olevan riskejä suuremmat. Hoidon aloittamiseen tulee tällöin harkita vain Durogesic 12 mikrog/tunti -depotlaastareita.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää seurata tarkoin, ja heidän annostuksensa tulee määrittää yksilöllisesti potilaan tilan mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastava potilas ei ole aiemmin saanut opioidihoitoa, hoitoa tulisi harkita vain, jos sen hyötyjen katsotaan olevan riskejä suuremmat. Hoidon aloittamiseen tulee tällöin harkita vain Durogesic 12 mikrog/tunti -depotlaastareita.

Pediatriset potilaat

16-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

Käytetään aikuisten annostusta.

2–16-vuotiaat lapset

Durogesic-depotlaastareita käytetään vain sellaisten aiemmin opioideja käyttäneiden pediatristen potilaiden (2–16-vuotiaiden) hoitoon, jotka jo saavat vähintään 30 mg:aa suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia. Muunnettaessa pediatristen potilaiden annostus suun kautta otettavista tai parenteraalisista opioideista Durogesic-laastareihin katso Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen (taulukko 1) ja Suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksen perusteella suositeltava Durogesic-annos (taulukko 4).

Taulukko 4. Suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksen² perusteella pediatrisille potilaille¹ suositeltava Durogesic-annos

Suun kautta 24 tunnin aikana otettava morfiiniannos (mg/vrk)	Durogesic-annostus (mikrog/tunti)
30–44	12
45–134	25

-
- ¹ Muuntotaulukko on Durogesic-annosta 25 mikrog/tunti suurempien annosten osalta sama sekä pediatriisille että aikuisille potilaille (ks. taulukko 2).
- ² Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa perustana vaihdettaessa lääkitys Durogesic-hoitoon.

Fentanylidepotlaastareiden tarvittava vahvuus laskettiin kahdessa pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa konservatiivisesti: 30–44 mg:n vuorokausiannos suun kautta otettavaa morfiinia tai sitä vastaava annos muuta opioidia korvattiin yhdellä Durogesic 12 mikrog/tunti-depotlaastarilla. On huomioitava, että nämä lapsia koskevat muunto-ohjeet soveltuvat vain siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista (tai vastaavasta) Durogesic-depotlaastareihin. Muuntotaulukkoa ei saa käyttää siirtymiseen Durogesic-depotlaastareista muihin opioideihin, koska yliannostus on tällöin mahdollinen.

Ensimmäisen Durogesic-annoksen analgeettinen vaikutus ei ole optimaalinen ensimmäisten 24 tunnin aikana. Sen vuoksi ensimmäisen 12 tunnin ajan Durogesic-depotlaastareihin siirtymisen jälkeen potilaalle on annettava tavanomainen annos hänen aiemmin käyttämäänsä kipulääkettä. Seuraavien 12 tunnin ajan tätä kipulääkettä annetaan kliinisen tarpeen mukaan.

Potilasta suositellaan seuraamaan 48 tunnin ajan Durogesic-hoidon aloittamisen jälkeen tai annoksen suurentamisen jälkeen, jotta mahdolliset haittavaikutukset, kuten hypoventilaatio, voidaan havaita (ks. kohta 4.4).

Durogesic-depotlaastareita ei saa käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, koska niiden turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu.

Lasten annoksen titraaminen ja ylläpitohoito

Durogesic-depotlaastari vaihdetaan 72 tunnin välein. Annos titrataan yksilöllisesti, kunnes tasapaino analgeettisen tehon ja siedettävyyden välillä saavutetaan. Annosta ei saa suurentaa tiheämmin kuin 72 tunnin välein. Jos Durogesic-depotlaastareiden analgeettinen vaikutus ei ole riittävä, lisänä voidaan antaa morfiinia tai muuta lyhytvaikutteista opioidia. Annosta saattaa olla tarpeen suurentaa lisäkipulääkkeiden tarpeen ja lapsella esiintyvän kivun perusteella. Annosta voidaan säätää annosmuutoksina 12 mikrog/tunti.

Antotapa

Durogesic annetaan ihon läpi.

Durogesic kiinnitetään tasaiselle alueelle ylävartaloon tai olkavarteen ihoalueelle, joka ei ole ärtynyt ja jolle ei ole annettu sädehoitoa.

Pienille lapsille laastari suositellaan kiinnittämään yläselkään, jolloin lapsen mahdollisuudet irrottaa laastari vähenevät.

Depotlaastari kiinnitetään mieluiten karvattomalle alueelle. Ihokarvat on leikattava (ei ajeltava) laastarin kiinnityskohdasta ennen sen kiinnittämistä. Jos ihoalue on tarpeen puhdistaa ennen Durogesic-depotlaastarin kiinnittämistä, se tulee tehdä puhtaalla vedellä. Saippuaa, öljyä, voiteita tai muita ihoa ärsyttäviä tai ihon ominaisuuksia muuttavia aineita ei saa käyttää. Ihon pitää olla täysin kuiva ennen laastarin kiinnittämistä. Tarkasta depotlaastari ennen käyttöä. Leikattua, paloitetua tai muuten vioittunutta laastaria ei saa käyttää.

Durogesic kiinnitetään välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu sinetöidystä pakkauksesta. Avataksesi lapsiturvallisen suojaussin etsi saumatusta reunasta lovi (osoitettu nuolella laastarin etiketissä). Taivuta suojaussin loven kohdalta ja revi suojaussi varovasti auki. Vedä suojaussin kumpaakin sivureunaa auki ja taita se auki kirjan tavoin. Taivuta laastaria kevyesti keskeltä, jotta laastarin suojakalvon leikkaus avautuu, ja poista suojakalvon puolikkaat erikseen. Älä koske laastarin liimapintaa. Kiinnitä laastari ihoon painamalla sitä

kämmenellä noin 30 sekunnin ajan. Varmista, että laastarin reunat kiinnittyvät hyvin. Pese sen jälkeen kätesi vedellä.

Durogesic-depotlaastari voi olla kiinnitettynä 72 tunnin ajan. Uusi depotlaastari pitää kiinnittää aina eri kohtaan kuin edellinen. Samaa kiinnityskohtaa voidaan käyttää uudelleen vasta usean päivän tauon jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti tai postoperatiivinen kipu, koska annostitraaminen ei ole mahdollista lyhyen käytön aikana. Seurauksena saattaa olla vakava tai hengenvaarallinen hypoventilaatio.

Vaikea hengityslama.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta on seurattava vakavan haittapahtuman jälkeen vähintään 24 tuntia Durogesic-depotlaastarin poistamisen jälkeen tai pidempään kliinisten oireiden niin vaatiessa, koska seerumin fentanylipitoisuudet pienenevät vähitellen, noin puoleen 20–27 tunnin kuluessa.

Potilaalle ja hänen perheenjäsenilleen on kerrottava, että Durogesic sisältää vaikuttavaa ainetta määrän, joka voi johtaa kuolemaan, etenkin lapsilla. Laastarit on siksi pidettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, sekä ennen käyttöä että käytön jälkeen.

Vahingossa tapahtuvaan nielemiseen, virheelliseen käyttöön ja väärinkäyttöön liittyvien, myös kuolemaan johtavien, riskien vuoksi potilaita ja heidän hoitajiaan on kehoitettava säilyttämään Durogesic-depotlaastarit turvallisessa paikassa, johon muut eivät pääse.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa tai eivät siedä opioideja
Durogesic-depotlaastareiden käyttöön potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, on liittynyt hyvin harvinaisissa tapauksissa huomattavaa hengityslamaa ja/tai se on johtanut kuolemaan, kun valmistetta on etenkin muilla kuin syöpäpotilailla käytetty ensimmäisenä opioidilääkityksenä. Vakava tai hengenvaarallinen hypoventilaatio on mahdollinen myös käytettäessä pienimpiä Durogesic-annoksia hoidon aloittamiseen potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, etenkin jos potilas on iäkäs tai sairastaa maksan tai munaisten vajaatoimintaa. On hyvin yksilöllistä, miten potilaan elimistö alkaa sietää opioidihoitoa. On suositeltavaa, että Durogesic-hoitoa annetaan potilaille, jotka ovat sietäneet opioideja aiemmin (ks. kohta 4.2).

Hengityslama

Durogesic voi aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hengityslamaa, joten potilaita on tarkkailtava tämän vaikutuksen havaitsemiseksi. Hengityslama voi jatkua Durogesic-laastarin poistamisen jälkeen. Hengityslaman ilmaantuvuus lisääntyy Durogesic-annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.9).

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvaisesti. Jos potilaalla on sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

Keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, alkoholin ja keskushermostoa lamaavien huumausaineiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski

Durogesic-depotlaastareiden ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, alkoholin tai keskushermostoa lamaavien huumausaineiden, samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi sedatiiveja saa määrätä samanaikaisesti vain niille potilaille, joilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Jos lääkäri päättää määrätä Durogesic-depotlaastareita samaan aikaan sedatiivien kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava niin lyhyt kuin mahdollista.

Potilaita on seurattava tiiviisti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa, että potilaille ja heidän hoitajilleen kerrotaan, mitä nämä oireet ovat, jotta he voivat seurata niitä (ks. kohta 4.5).

Krooninen keuhkosairaus

Durogesic-hoito voi aiheuttaa keuhkohtaumatautia tai muuta keuhkosairautta sairastaville potilaille vaikeampia haittavaikutuksia. Opioidit saattavat tällä potilasryhmällä vähentää hengitystiheyttä ja lisätä ilmanvastusta.

Pitkäkestoisen hoidon vaikutukset ja toleranssi

Toistettujen opioidiannosten seurauksena kaikille potilaille saattaa kehittyä toleranssia analgeettiselle vaikutukselle, hyperalgesiaa, sekä fyysistä ja psyykkistä lääkeriippuvuutta. Joillekin haittavaikutuksille, kuten opioidien aiheuttamalle ummetukselle, kehittyä vain osittaista toleranssia. Erityisesti potilailla, joilla on krooninen syöpään liittymätön kipu, on raportoitu, ettei kipu välttämättä lievity riittävästi jatkuvassa pitkäaikaisessa opioidihoidossa. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta (ks. kohta 4.2). Kun lääkkeen käytön jatkamisesta ei enää katsota olevan hyötyä, hoito pitää lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Älä lopeta opioideista fyysisesti riippuvaisen potilaan Durogesic-hoitoa äkillisesti. Hoitoa äkillisesti lopetettaessa tai annosta äkillisesti pienennettäessä voi ilmetä vieroitusoireyhtymä.

Opioideista fyysisesti riippuvaisilla potilailla on raportoitu, että Durogesic-hoidon nopeasta lopettamisesta on aiheutunut vakavia vieroitusoireita ja hallitsematonta kipua (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8). Kun potilas ei enää tarvitse hoitoa, annosta kehoitetaan pienentämään asteittain vieroitusoireiden minimoimiseksi. Suurten annosten käytön jälkeen hoidon vähittäinen lopettaminen voi kestää viikkoja tai kuukausia.

Opioidien vieroitusoireyhtymälle tyypillistä ovat jotkut tai kaikki seuraavista: levottomuus, kyynelvuoto, nuha, haukottelu, hikoilu, vilunväristykset, lihassärky, mydriaasi ja sydämentykytys. Myös muita oireita voi kehittyä, kuten ärtyisyyttä, agitaatiota, ahdistuneisuutta, hyperkinesiaa, vapinaa, heikotusta, unettomuutta, ruokahaluttomuutta, vatsakrampeja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, verenpaineen kohoamista, hengitystiheyden tai sydämen sykkeen tihenemistä.

Opioidien käyttöhäiriö (OUD, opioid use disorder)

Durogesic-depotlaastareiden toistuva käyttö voi aiheuttaa opioidien käyttöhäiriön. Opioidihoidon annoksen suurentaminen ja keston pidentäminen voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Durogesic-depotlaastareiden väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön riski on suurempi, jos potilaalla itsellään tai perheessä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on lääkkeiden (myös alkoholin) väärinkäyttöä, jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on ollut mielenterveysongelmia (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus tai persoonallisuushäiriö).

Ennen Durogesic-depotlaastarin käytön aloittamista ja hoidon aikana on sovittava potilaan kanssa hoitotavoitteista ja hoidon lopettamista koskevasta suunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on ennen hoitoa ja sen aikana kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Jos näitä merkkejä ilmenee, potilaita kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Opioidihoitoa saavia potilaita on seurattava opioidien käyttöhäiriön, kuten lääkehakuisuuden (esim. tiheän reseptin uusimispyynnön) varalta, etenkin riskiryhmään kuuluvien potilaiden kohdalla. Tässä yhteydessä on tarkistettava samanaikaiset opioidilääkitykset ja psyykkisiin toimintoihin vaikuttavat lääkitykset (kuten bentsodiatsepiinit). Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava kääntymistä riippuvuuksien hoitoon perehtyneen ammattilaisen puoleen. Jos opioidien käyttö lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Keskushermostosairaudet, mukaan lukien kohonnut aivopaine

Durogesic-hoidossa on oltava varovainen, jos potilas on erityisen altis hiilidioksidiretention kallonsisäisille vaikutuksille, kuten esimerkiksi potilaat, joilla on todettu aivopaineen kohoamista, tajunnantason heikkenemistä tai kooma. Durogesic-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on todettu aivokasvain.

Sydänsairaudet

Fentanyyli saattaa aiheuttaa bradykardiaa, joten sen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on sydämen bradyarytmiaa.

Hypotensio

Opioidit saattavat aiheuttaa hypotensiota, etenkin jos potilaalla on akuutti hypovolemia. Jos potilaalla on perussairautena oireinen hypotensio ja/tai hypovolemia, se on korjattava ennen fentanyylidepotlaastareiden käytön aloittamista.

Maksan vajaatoiminta

Fentanyyli metaboloituu inaktiiviseksi metaboliiteiksi maksassa, joten maksan vajaatoiminta saattaa hidastaa fentanyylin poistumista elimistöstä. Jos Durogesic-depotlaastareita käytävällä potilaalla on maksan vajaatoimintaa, häntä pitää seurata fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi. Tarvittaessa Durogesic-annosta pienennetään (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta kliinisesti oleellisesti fentanyylin eliminaatioon. Fentanyylin käytössä kehoitetaan kuitenkin varovaisuuteen, koska sen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2). Hoitoa voi harkita vain, jos hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit. Jos munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas saa Durogesic-hoitoa, potilasta pitää seurata fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi. Tarvittaessa Durogesic-annosta pienennetään. Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa ja joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on myös lisärajoituksia (ks. kohta 4.2).

Kuume/ulkoiset lämmönlähteet

Fentanyylipitoisuudet saattavat suurentua, jos ihon lämpötila nousee (ks. kohta 5.2). Kuumeisia potilaita pitää siksi tarkkailla opioidien haittavaikutusten havaitsemiseksi, ja tarvittaessa pitää muuttaa Durogesic-annosta. Lämpötila saattaa lisätä fentanyylin vapautumista laastarista, mikä voi johtaa yliannostukseen ja kuolemaan.

Potilaille tulee kertoa, että Durogesic-depotlaastarin kiinnityskohtaa ei saa altistaa ulkoiselle lämmönlähteelle, kuten lämpötyynylle tai -huovalle, lämmitettävälle vesisängylle, lämpölampulle, ruskettavalle lampulle, auringonotolle, kuumavesipullolle, pitkäkestoisille kuumille kylvyille, saunomiselle eikä kuumalle porealtaalle.

Serotoniinioireyhtymä

Durogesic-depotlaastareiden samanaikaisessa käytössä serotonergisiin hermovälittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen.

Serotonergisten vaikuttavien aineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), sekä serotoniinin metaboliaa heikentävien vaikuttavien aineiden (monoamiinioksidaasin estäjät eli MAO:n estäjät mukaan lukien) samanaikaiseen käyttöön fentanyylin kanssa saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän kehittyminen. Tällaista voi esiintyä suositusannoksia käytettäessä (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla mielentilan muutokset (esim. agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelu, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaation häiriöt, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Durogesic-hoito on lopetettava.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A4:n estäjät

Durogesic-depotlaastareiden samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien kanssa voi johtaa plasman fentanyylipitoisuuden suurenemiseen, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia, ja se voi aiheuttaa vakavan hengityslaman. Siksi Durogesic-depotlaastarien ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, paitsi jos hoidon hyödyt ovat haittavaikutusriskiä suuremmat. Potilaan pitää tavallisesti odottaa 2 vuorokautta CYP3A4:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen ennen kuin ensimmäinen Durogesic-depotlaastari voidaan kiinnittää. Estovaikutuksen kesto kuitenkin vaihtelee, ja joidenkin CYP3A4:n estäjien, joiden puoliintumisaika on pitkä, kuten amidaronin, tai ajasta riippuvien estäjien, kuten erytromysiinin, idelalisibin, nikardipiinin ja ritonaviirin, joten valmisteiden käytön välisen ajan on mahdollisesti oltava pidempi. CYP3A4:n estäjän valmistetiedoista pitää siksi tarkistaa vaikuttavan aineen puoliintumisaika ja estovaikutuksen kesto aika ennen kuin ensimmäinen Durogesic-depotlaastari voidaan kiinnittää. Durogesic-hoitoa saaneen potilaan pitää odottaa vähintään 1 viikko depotlaastarin poistamisen jälkeen ennen kuin hoito CYP3A4:n estäjillä voidaan aloittaa. Jos Durogesic-depotlaastareiden ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, voimistuneiden tai pitkittyneiden terapeutisten vaikutusten oireita ja löydöksiä sekä fentanyylin haittavaikutuksia (etenkin hengityslamaa) pitää seurata tarkasti. Durogesic-annosta pitää tarvittaessa pienentää tai hoito keskeyttää (ks. kohta 4.5).

Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön

Fentanyylilaastarin tahaton siirtyminen laastareita käyttämättömän henkilön (etenkin lapsen) iholle samassa sängyssä nukuttaessa tai läheisessä fyysisessä kosketuksessa laastaria käyttävän henkilön kanssa saattaa aiheuttaa laastareita käyttämättömälle henkilölle opioidiyliaannostuksen. Potilaalle on kerrottava, että jos laastari tarttuu vahingossa laastaria käyttämättömän henkilön iholle, siirtynyt laastari on poistettava viipymättä (ks. kohta 4.9).

Iäkkäät potilaat

Tutkimukset, joissa fentanyyliä on annettu laskimoon, viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla fentanyylin puhdistuma voi olla vähentynyt ja puoliintumisaika pidentynyt ja että he saattavat olla nuoria herkempiä vaikuttavan aineen vaikutuksille. Jos iäkäs potilas käyttää Durogesic-depotlaastareita, häntä pitää seurata tarkasti fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi. Durogesic-annosta pienennetään tarvittaessa (ks. kohta 5.2).

Ruoansulatuselimistö

Opioidit lisäävät maha-suolikanavan sileälihaksen tonusta ja heikentävät motiliteettisupistuksia. Tästä aiheutuva läpikulkuajan pidentyminen maha-suolikanavassa saattaa olla synnä fentanylin ummetusta aiheuttavaan vaikutukseen. Potilaalle on neuvottava keinoja, joilla ummetusta ehkäistään, ja laksatiivien käyttöä ummetuksen estohoitona tulee harkita. Potilaan hoidossa on oltava erittäin varovainen, jos hänellä on kroonista ummetusta. Jos potilaalla on tai epäillään olevan paralyyttinen ileus, Durogesic-hoito on lopetettava.

Myasthenia gravis -potilaat

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia reaktioita voi esiintyä. Jos potilaalla on myasthenia gravis, hoidossa on oltava varovainen.

Samanaikainen käyttö osittaisten opioidiagonistien/-antagonistien kanssa

Samanaikaista käyttöä buprenorfiinin, nalbufiinin tai pentatsosiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Durogesic-hoitoa ei saa antaa pediatrialle potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa opioideilla (ks. kohta 4.2). Vakavaa tai hengenvaarallista hypoventilaatiota voi ilmetä annetusta Durogesic-annoksesta riippumatta.

Durogesic-hoitoa ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla. Durogesic-depotlaastareita saa käyttää vain aiempaa opioidihoitoa saaneilla 2-vuotiailla tai vanhemmilla lapsilla (ks. kohta 4.2).

Jotta lasta voitaisiin estää vahingossa nielemästä Durogesic-depotlaastaria, laastarin kiinnityskohta on valittava harkiten (ks. kohdat 4.2 ja 6.6) ja laastarin pysymistä iholla on seurattava tarkoin.

Opioidien aiheuttama hyperalgesia

Opioidien aiheuttama hyperalgesia on paradoksinen vaste opioidiin. Hyperalgesiassa kiputuntemus voimistuu, vaikka opioidialtistus on tasainen tai lisääntyy. Se eroaa toleranssista, jossa sama analgeettinen teho tai toistuvan kivun hoito vaatii suurempia opioidiannoksia. Opioidien aiheuttama hyperalgesia voi ilmetä kivun voimistumisena, kivun yleistymisenä (eli vähemmän paikallisena) tai tavallisten (eli kivuttomien) ärsykkeiden aiheuttamana kipuna (allodynia) ilman havaintoja sairauden etenemisestä. Kun opioidien aiheuttamaa hyperalgesiaa epäillään, opioidiannosta pitää pienentää tai opioidihoito pitää lopettaa vähitellen, jos mahdollista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet / keskushermostoa lamaavat aineet, mukaan lukien alkoholi ja keskushermostoa lamaavat huumausaineet

Durogesic-depotlaastareiden samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit ja muut sedatiivit/unilääkkeet, opioidit, yleisanestetit, fentiatsiinit, rauhoittavat aineet, väsyttävät antihistamiinit, alkoholi ja keskushermostoa lamaavat huumausaineet), luustolihasrelaksanttien sekä gabapentinoideiden (gabapentiinin ja pregabaliinin) kanssa saattaa aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, voimakasta sedaatiota, koomaa tai kuolemia. Keskushermostoa lamaavia aineita ja Durogesic-depotlaastareita saa määrätä samanaikaisesti vain potilaille, joilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti Durogesic-depotlaastarien kanssa käyttäviä potilaita pitää seurata ja tarkkailla erityisen huolellisesti. Annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja samanaikaisen käytön mahdollisimman lyhytaikaista (ks. kohta 4.4).

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Durogesic-hoitoa ei suositella potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista hoitoa MAO:n estäjillä. MAO:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita ja ennakoimattomia yhteisvaikutuksia, kuten opiaattivaikutuksen voimistumista tai serotonergisen vaikutuksen voimistumista. Durogesic-depotlaastareita ei saa käyttää 14 vuorokauden MAO:n estäjien käytön lopettamisen jälkeen.

Serotonergiset lääkevalmisteet

Fentanyylin samanaikainen anto jonkin serotonergisen lääkevalmisteen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI-lääkkeen) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI-lääkkeen) tai monoamiinioksidaasin estäjän (MAO:n estäjän), kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä. Samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti, erityisesti hoidon alussa ja annosmuutosten yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö osittaisten opioididiagonistien/-antagonistien kanssa

Samanaikaista käyttöä buprenorfiinin, nalbufiinin tai pentatsosiinin kanssa ei suositella. Niillä on voimakas affiniteetti opioidireseptoreihin, mutta suhteellisen heikko ominaisvaikutus. Tämän takia nämä aineet estävät osittain fentanyylin analgeettista vaikutusta ja saattavat aiheuttaa opioidiriippuvaisille potilaille vieroitusoireita (ks. kohta 4.4).

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Sytokromin P450 3A4 (CYP3A4) estäjät

Fentanyylin puhdistuma on suuri, ja fentanyyli metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti lähinnä CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Durogesic-depotlaastareiden ja sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia, mikä voi voimistaa ja pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia ja saattaa aiheuttaa vakavan hengityslaman. Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa ovat oletettavasti vaikeampia kuin yhteisvaikutukset heikkojen tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. CYP3A4:n estäjien ja ihon läpi annettavan fentanyylin samanaikaisessa käytössä on raportoitu vakavaa hengityslamaa, myös kuolemaan johtanut tapaus, kun samaan aikaan käytettiin kohtalaista CYP3A4:n estäjää. CYP3A4:n estäjien ja Durogesic-depotlaastareiden samanaikaista käyttöä ei suositella, paitsi jos potilas on tarkassa seurannassa (ks. kohta 4.4). Esimerkkejä vaikuttavista aineista, jotka saattavat suurentaa fentanyylipitoisuuksia, ovat amiodaroni, simetidiini, klaritromysiini, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, ritonaviiri, verapamiili ja vorikonatsoli (luettelo ei ole kattava). Kun heikkoja, kohtalaisia ja voimakkaita CYP3A4:n estäjiä annettiin samanaikaisesti lyhytkestoisesti laskimoon annettavan fentanyylin kanssa, fentanyylin puhdistuma väheni yleensä $\leq 25\%$. Ritonaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä) vähensi kuitenkin fentanyylin puhdistumaa keskimäärin 67%. CYP3A4:n estäjien ja ihon läpi pitkäkestoisesti käytettävän fentanyylin yhteisvaikutusten vaikeusastetta ei tunneta, mutta ne saattavat olla vaikeasteisempia kuin annettaessa valmistetta lyhyen aikaa laskimoon.

Sytokromin P450 3A4 (CYP3A4) indusorit

Ihon läpi annettavan fentanyylin ja CYP3A4-entsyymin indusorien samanaikainen käyttö voi pienentää fentanyylipitoisuutta plasmassa ja heikentää terapeutista vaikutusta. CYP3A4:n indusorien ja Durogesic-depotlaastareiden samanaikaisessa käytössä tulee olla varovainen. Durogesic-annosta saattaa olla tarpeen suurentaa tai siirtyminen toisen analgeettisen vaikuttavan aineen käyttöön saattaa olla aiheellista. Jos samanaikainen hoito CYP3A4:n indusorilla aiotaan lopettaa, fentanyyliannosta tulee pienentää ja potilasta seurata tarkoin.

Indusorin vaikutukset vähenevät vähitellen ja saattavat aiheuttaa plasman fentanyylipitoisuuksien suurenemisen, mikä voi voimistaa tai pidentää sekä terapeuttista vaikutusta että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vakavan hengityslaman. Potilaan tulee olla tarkassa seurannassa, kunnes lääkkeen vaikutukset vakiintuvat. Esimerkkejä vaikuttavista aineista, jotka saattavat pienentää fentanyylipitoisuuksia plasmassa, ovat karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini ja rifampisiini (luettelo ei ole kattava).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoa Durogesic-depotlaastareiden käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä, mutta anesteettina laskimoon ihmisen raskauden aikana annetun fentanyylin on todettu läpäisevän istukan. Vastasyntyneillä lapsilla on raportoitu vastasyntyneen vieroitusoireita, kun äiti oli käyttänyt raskauden aikana pitkäaikaisesti Durogesic-depotlaastareita. Durogesic-depotlaastareita ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Durogesic-depotlaastareiden käyttöä synnytyksen yhteydessä ei suositella, koska sitä ei saa käyttää akuutin tai postoperatiivisen kivun hoitoon (ks. kohta 4.3). Lisäksi fentanyyli läpäisee istukan, joten Durogesic-depotlaastareiden käyttö synnytyksen yhteydessä voi aiheuttaa syntyvälle lapselle hengityslamaa.

Imetys

Fentanyyli erittyy äidinmaitoon ja voi aiheuttaa imetettävälle lapselle sedaatiota/hengityslaman. Siksi imettäminen on lopetettava Durogesic-hoidon ajaksi ja vähintään 72 tunnin ajaksi laastarin poistamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Fentanyylin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Joissakin rotilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu emolle toksisilla annoksilla heikentynyttä hedelmällisyyttä ja lisääntynyttä alkiokuolleisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Durogesic saattaa heikentää henkistä ja/tai fyysistä suorituskykyä vaaraa mahdollisesti aiheuttavissa tehtävissä, kuten autolla ajo ja koneiden käyttö.

4.8 Haittavaikutukset

Durogesic-depotlaastareiden turvallisuutta arvioitiin 11 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 565 aikuista ja 289 pediatria tutkittavaa (yksi kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus; seitsemän avointa, aktiivisella aineella kontrolloitua tutkimusta, kolme avointa kontrolloimatonta tutkimusta), jotka käyttivät Durogesic-depotlaastareita kroonisen pahanlaatuisen tai hyvänlaatuisen kivun hoitoon. Tutkittaville annettiin vähintään yksi Durogesic-annos, ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuutta koskevien tietojen perusteella yleisimmän (esiintyvyys $\geq 10\%$) raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (35,7%), oksentelu (23,2%), ummetus (23,1%), uneliaisuus (15,0%), huimaus (13,1%) ja päänsärky (11,8%).

Durogesic-depotlaastareiden käytön yhteydessä näissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, edellä mainitut haittavaikutukset mukaan lukien, ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 5.

Haittavaikutusten esiintyvyydet on esitetty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tutkimustieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssluokka				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys					Androgeenipuutos
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuustilat, aistiharhat	Agitaatio, desorientaatio, euforinen mielentila		Delirium, riippuvuus
Hermosto	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky	Vapina, tuntoharhat	Heikentynyt tunto, kouristuskohtaukset (mukaan lukien klooniset kouristukset ja grand mal-kohtaukset), amnesia, alentunut tajunnantaso, tajunnanmenetyt		
Silmät			Näön sumeneminen	Mioosi	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän		Sydämentykytys, takykardia	Bradykardia, syanoosi		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea	Hengityslama, hengitysvaikeudet	Apnea, hypoventilaatio	Bradypnea

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssluokka				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus	Ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriöt	Ileus	Subileus	
Iho ja ihonalainen kudos		Liikahikoilu, kutina, ihottuma, eryteema	Ekseema, allerginen dermatiitti, ihosairaus, dermatiitti, kosketusihoittuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Lihasnäykäykset		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsauampi			
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, ääreisosien turvotus, voimattomuus, huonovointisuus, viluisuus	Kiinnityskohdan reaktio, influenssan kaltainen sairaus, tunne kehon lämpötilan muutoksista, yliherkkyys kiinnityskohdassa, lääkityksen vieroitusoireet, kuume*	Kiinnityskohdan dermatiitti tai ekseema	Lääketoleranssi

* Mainittu esiintyvyys (melko harvinainen) perustuu pelkästään kliinisissä tutkimuksissa mukana olleiden aikuisten ja pediatrien tutkittavien syöpään liittymättömän kivun yhteydessä tehtyyn ilmaantuvuusanalyysiin.

Pediatriset potilaat

Durogesic-depotlaastareiden turvallisuutta arvioitiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 289 pediatria (alle 18-vuotiasta) tutkittavaa. Lääkevalmistetta käytettiin kroonisen tai jatkuvan pahanlaatuisen tai hyvänlaatuisen kivun hoitoon. Tutkittaville annettiin vähintään yksi Durogesic-annos ja heistä kerättiin turvallisuustiedot (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutusprofiili oli Durogesic-hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Pediatrisilla potilailla todettiin ainoastaan riskejä, jotka ovat olettavissa, kun opioideja käytetään kivunlievitykseen vakavissa sairauksissa. Myöskään erityisesti pediatriin potilaisiin kohdistuvia riskejä ei näyttäisi olevan käytettäessä Durogesic-depotlaastareita ohjeiden mukaisesti niinkin pienille kuin 2-vuotiaille lapsille.

Näiden kolmen kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella pediatrisilla tutkittavilla yleisimmin (esiintyvyys $\geq 10\%$) raportoituja haittavaikutuksia olivat oksentelu (33,9 %), pahoinvointi (23,5 %), päänsärky (16,3 %), ummetus (13,5 %), ripuli (12,8 %) ja kutina (12,8 %).

Toleranssi

Toleranssi voi kehittyä toistuvan käytön seurauksena.

Lääkeriippuvuus

Durogesic-depotlaastarin toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, vaikka sitä käytetään lääkemääräyksen mukaisina hoitoannoksina. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

Opioidien vieroitusoireet

Opioidien vieroitusoireita (kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ahdistuneisuutta ja vilunväristyksiä) voi esiintyä joillakin potilailla siirryttäessä aiemmasta opioidikipulääkkeestä Durogesic-depotlaastarien käyttöön tai hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä

Vastasyntyneillä lapsilla on raportoitu hyvin harvoin vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää, kun äiti oli käyttänyt raskauden aikana pitkään Durogesic-depotlaastareita (ks. kohta 4.6).

Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymätapauksia on ilmoitettu käytettäessä fentanyyliä samanaikaisesti voimakkaasti serotonergisten lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Oireet ovat fentanyylin farmakologisten vaikutusten ylikorostumisia. Vakavin oire on hengityslama. Fentanyylin yliannostuksen yhteydessä on havaittu myös toksista leukoenkefalopatiaa.

Hoito

Hengityslaman hoito aloitetaan välittömästi poistamalla Durogesic-depotlaastari ja stimuloimalla potilasta fyysisesti tai puhuttelemalla häntä. Tämän jälkeen voidaan antaa spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia. Yliannoksesta johtuva hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin opioidiantagonistin vaikutus. Laskimoon annettavien antagonistien antoväli on arvioitava tarkoin, koska narkoottinen vaikutus saattaa uusiutua laastarin poistamisen jälkeen. Tarvittaessa naloksoniannos uusitaan tai annetaan jatkuvana infuusiona. Narkoottisen vaikutuksen kumoutuminen saattaa aiheuttaa akuutin kivun alkamisen ja katekoliamiinien vapautumisen.

Jos potilaan kliininen tila niin vaatii, hengitystiet tulee avata ja pitää avoimena tarvittaessa nieluputken tai intubaatioputken avulla. Lisähappea tulee antaa ja hengitystä avustaa ja valvoa tarpeen mukaan. Riittävä ruumiinlämpö ja nestetasapaino on ylläpidettävä.

Jos vaikea-asteista tai pitkäkestoista hypotensiota ilmaantuu, hypovolemian mahdollisuus pitää ottaa huomioon ja tilanne hoitaa sopivaksi katsotulla parenteraalisella nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, fenyylipiperidiinijohdokset, ATC-koodi: N02AB03

Vaikutusmekanismi

Fentanyyli on opioidikipulääke, joka sitoutuu pääasiallisesti μ -reseptoreihin. Sen ensisijaiset terapeuttiset vaikutukset ovat analgesia ja sedaatio.

Pediatriset potilaat

Durogesic-depotlaastareiden turvallisuutta arvioitiin kolmessa avoimessa tutkimuksessa 289 pediatrisella tutkittavalla, joilla oli kroonista kipua. Tutkittavat olivat iältään 2–17-vuotiaita, ja kahdeksankymmentä heistä oli iältään 2–6-vuotiaita. Näihin kolmeen tutkimukseen mukaan otetuista 289 tutkittavasta 110 aloitti Durogesic-hoidon annostuksella 12 mikrog/tunti. Näistä 110 tutkittavasta 23 (20,9 %) oli saanut aiemmin < 30 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia, 66 (60,0 %) oli saanut aiemmin 30–44 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia ja 12 (10,9 %) oli saanut vähintään 45 mg:aa suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia (9 [8,2 %] tutkittavan tietoja ei ollut saatavissa). Loput 179 tutkittavaa aloitti hoidon annoksella 25 mikrog/tunti tai suuremmalla annoksella, ja näistä 174 (97,2 %) oli saanut opioidia vähintään 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia. Lopuista 5 tutkittavasta, jotka aloittivat hoidon vähintään annoksella 25 mikrog/tunti ja joiden aiempi opioidiannos oli < 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia, 1 (0,6 %) tutkittava oli saanut aiemmin < 30 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia ja 4 (2,2 %) tutkittavaa oli saanut 30–44 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Durogesic vapauttaa fentanyyliä elimistöön jatkuvasti 72 tunnin ajan depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen. Fentanyyli imeytyy Durogesic-depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen laastarin alle jäävään ihoon ja varastoituu ihon ylempiin kerroksiin. Tämän jälkeen fentanyyli pääsee systeemiseen verenkiertoon. Polymeerimatriksin ja ihokerrosten läpi tapahtuvan fentanyylin diffuusion ansiosta lääkeaineen vapautumisnopeus on suhteellisen tasainen. Laastarin ja ihon pienemmän pitoisuuden välinen pitoisuusero ohjaa lääkkeen vapautumista. Fentanyylin keskimääräinen hyötyosuus depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen on 92 %.

Ensimmäisen Durogesic-depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen seerumin fentanyylipitoisuudet suurenevat asteittain ja tasoittuvat tavallisesti 12–24 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuudet pysyvät suhteellisen tasaisina 72 tuntiin asti. Toisen 72 tunnin jakson loppuun mennessä saavutetaan vakaan tilan pitoisuus seerumissa ja se säilyy seuraavien samankokoisten laastareiden käytön aikana. Vakaan tilan AUC ja C_{\max} -arvot ovat kumuloidumisen vuoksi koko antovälin ajan noin 40 % suuremmat kuin kerta-annoksen jälkeen. Seerumissa olevat pitoisuudet saavuttavat vakaan tilan ja säilyvät siinä yksilöllisesti, mihin vaikuttavat ihon läpäisevyys ja fentanyylin puhdistuma elimistöstä. Plasman pitoisuuksissa on havaittu suurta yksilöllistä vaihtelua.

Farmakokineettinen malli viittaa siihen, että seerumin fentanyylipitoisuudet saattavat nousta 14 % (vaihteluväli 0–26 %), jos uusi laastari kiinnitetään jo 24 tunnin kuluttua suositellun 72 tunnin sijaan.

Ihon lämpötilan kohoaminen saattaa lisätä fentanyylin imeytymistä depotlaastarista (ks. kohta 4.4). Ihon lämmittäminen asettamalla matalalle lämmitysteholle säädetty lämpötyyny yhden kerta-annoksena käytetyn Durogesic-depotlaastarin päälle ensimmäisten 10 tunnin ajaksi suurensi fentanyylin keskimääräisen AUC-arvon 2,2-kertaiseksi. Se suurensi myös keskimääräistä pitoisuutta 61 % lämmityksen päättyessä.

Jakautuminen

Fentanyyli jakautuu nopeasti eri kudoksiin ja elimiin, minkä osoittaa suuri jakautumistilavuus (3–10 l/kg potilaalle laskimoon annettuna). Fentanyyli kertyy luustolihaksiin ja rasvaan, ja vapautuu hitaasti verenkiertoon.

Syöpöpotilailla tehdyssä fentanyylilaastaritutkimuksessa fentanyyli sitoutui plasman proteiineihin keskimäärin 95-prosenttisesti (vaihteluväli 77–100 %). Fentanyyli läpäisee veri-aivoesteen helposti. Se läpäisee myös istukan ja erityy äidinmaitoon.

Biotransformaatio

Fentanyylin puhdistuma on suuri ja se metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta maksassa. Päämetaboliitti norfentanyyli ja muut metaboliitit ovat inaktiivisia. Ihon läpi annettu fentanyyli ei vaikuta metaboloituvan ihossa. Tämä todettiin ihmisen keratinosyyttisolomäärityksissä ja kliinisissä tutkimuksissa, joissa 92 % laastarista saadusta annoksesta oli muuttumattomana fentanyylinä systeemisessä verenkierrossa.

Eliminaatio

Laastarin 72 tunnin kiinnitysaikana fentanyylin keskimääräinen puoliintumisaika on 20–27 tuntia. Fentanyylin imeytyminen jatkuu ihoon muodostuneesta varastosta laastarin poistamisen jälkeen, joten ihon läpi annetun fentanyylin puoliintumisaika on noin 2–3 kertaa pidempi kuin laskimoon annettuna.

Laskimoon annetun fentanyylin keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli eri tutkimuksissa yleensä 34–66 l/h.

72 tunnin kuluessa fentanyylin laskimoon antamisen jälkeen noin 75 % annoksesta erittyy virtsaan ja noin 9 % annoksesta erittyy ulosteeseen. Erittyminen tapahtuu pääasiassa metaboliitteina, ja alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Seerumin fentanyyliipitoisuudet ovat suhteessa Durogesic-depotlaastarin kokoon. Ihon läpi annetun fentanyylin farmakokinetiikka ei muutu toistuvassa annossa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fentanyylin farmakokinetiikka, fentanyyliipitoisuuksien suhde, terapeuttiset vaikutukset ja haittavaikutukset sekä opioidien sietokyky ovat hyvin yksilöllisiä. Pienin tehokas fentanyyliipitoisuus riippuu kivun voimakkuudesta ja aiemmasta opioidiohoidosta. Sekä pienin tehokas pitoisuus että toksiset pitoisuudet suurenevät, kun sietokyky paranee. Siksi fentanyylin optimaalisia terapeuttisia pitoisuuksia ei voida määritellä. Fentanyyliannos pitää säätää yksilöllisesti potilaan saaman vasteen ja sietokyvyn mukaisesti. Ensimmäisen laastarin kiinnittämisen ja annoksen suurentamisen jälkeen on 12–24 tunnin viive ennen kuin vaikutus voidaan havaita, mikä on otettava huomioon.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Laskimoon annettavalla fentanyyllillä tehtyjen tutkimusten tiedot viittasivat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla pienempi ja puoliintumisaika pidentynyt ja että he voivat olla herkempiä lääkeaineen vaikutuksille kuin nuoremmat potilaat. Durogesic-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa terveiden iäkkäiden tutkittavien ja terveiden nuorten tutkittavien välillä ei todettu merkitsevää eroa fentanyylin farmakokinetiikassa. Iäkkäiden huippupitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin matalampia ja keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 34 tuntiin. Iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus fentanyylin farmakokinetiikkaan on oletettavasti vähäinen, koska muuttumatonta fentanyyliä erittyy-virtsaan alle 10 % annoksesta eikä munuaisten kautta erittyviä aktiivisia metaboliitteja tiedetä olevan. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta fentanyylin farmakokinetiikkaan ei kuitenkaan ole tutkittu, joten varovaisuutta suositellaan noudattamaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkoin fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja Durogesic-annosta pitää tarvittaessa pienentää (ks. kohta 4.4). Kirroosia sairastavien tutkittavien tiedot ja fentanyyliä ihon läpi saaneiden eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien simuloitujen tiedot viittaavat siihen, että fentanyyliipitoisuudet saattavat suurentua ja fentanyylin puhdistuma saattaa pienentyä verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta on normaali. Simulaatiot viittaavat siihen, että Child–Pugh-luokan B maksasairautta (Child–Pugh-pisteet = 8) sairastavien potilaiden vakaan tilan AUC-arvo olisi noin 1,36 kertaa suurempi kuin potilaiden, joiden maksan toiminta on normaali (luokka A, Child–Pugh-pisteet = 5,5). Luokan C maksasairautta (Child–Pugh-pisteet = 12,5) sairastavien potilaiden tulokset osoittavat, että fentanyyliipitoisuus kumuloituu jokaisen antokerran yhteydessä, minkä vuoksi näiden potilaiden vakaan tilan AUC-arvo on noin 3,72 kertaa suurempi.

Pediatriset potilaat

Fentanyylipitoisuudet mitattiin yli 250 lapselta, jotka olivat iältään 2–17-vuotiaita ja joille kiinnitetyn fentanyylilaastarin vahvuus oli 12,5–300 mikrog/tunti. Painoon suhteutettu puhdistuma (l/h/kg) vaikuttaa olevan 2–5-vuotiailla lapsilla noin 80 % suurempi ja 6–10-vuotiailla lapsilla 25 % suurempi verrattuna 11–16-vuotiaisiin lapsiin, joiden puhdistuma on oletettavasti samansuuruinen kuin aikuisilla. Nämä löydökset on otettava huomioon, kun pediatristen potilaiden annossuosituksia määritellään (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Parenteraalisesti annetulla fentanyylillä on tehty tavanomaiset lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevat tutkimukset. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa fentanyyli ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen. Naarasrotilla havaittiin joissakin tutkimuksissa hedelmällisyyden heikentymistä ja lisääntynyttä alkiokuolleisuutta.

Vaikutukset alkioon johtuivat emoon kohdistuneesta toksisuudesta eivätkä vaikuttavan aineen suorista vaikutuksista kehittyvään alkioon. Kahdella lajilla (rotalla ja kaniinilla) tehdyissä tutkimuksissa ei ollut viitteitä teratogeenisista vaikutuksista. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa jälkeläisten eloonjäänti oli heikentynyt huomattavasti annoksilla, jotka vähensivät hieman emon painoa. Tämä vaikutus saattoi johtua joko poikasten hoitamiseen liittyvistä muutoksista emon käyttäytymisessä tai fentanyylin suorasta vaikutuksesta poikasiin. Vaikutuksia jälkeläisten somaattiseen kehitykseen ja käyttäytymiseen ei havaittu.

Bakteereilla ja jyrsijöillä tehtyjen mutageenisuustestien tulokset olivat negatiivisia. Fentanyyli aiheutti nisäkässoluihin mutageenisia vaikutuksia *in vitro*, ja nämä vaikutukset olivat verrannollisia muihin opioidikipulääkkeisiin nähden. Mutageenisuusriski on terapeuttisia annoksia käytettäessä epätodennäköinen, koska vaikutuksia esiintyi vain suurten pitoisuuksien yhteydessä.

Karsinogeenisuustutkimuksessa (Sprague Dawley -rottien ihon alle kahden vuoden ajan päivittäin annetuilla fentanyylihydrokloridi-injektioilla) ei todettu löydöksiä, jotka viittaisivat onkogeenisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Taustakalvo: polyesteri-etyylivinyliasetaattikopolymeerikalvo.
Suojakalvo: silikonoitu polyesterikalvo.
Lääkekerros: polyakrylaattiliima-aine.

Musteet (laastarin taustakalvossa):

Durogesic 12 mikrog/tunti
Painomuste, oranssi.

Durogesic 25 mikrog/tunti
Painomuste, punainen.

Durogesic 50 mikrog/tunti
Painomuste, vihreä.

Durogesic 75 mikrog/tunti
Painomuste, sininen.

Durogesic 100 mikrog/tunti
Painomuste, harmaa.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihovoiteet ja -öljyt, kosteusvoiteet ja talkki voivat heikentää Durogesic-depotlaastarin kiinnittymisominaisuuksia eikä niitä siksi pidä käyttää ihoalueella, jolle Durogesic-depotlaastari kiinnitetään.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä suojapussissa. Herkkä valolle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jokainen laastari on pakattu kuumasaumattuun pussiin. Pussin materiaali on polyeteenitereftalaattilaminaatti (PET), pientiheyspolyeteeni (LDPE), alumiinifolio, liima-aine ja akrylonitriilikalvo tai paperi, PET, liima-aine, alumiinifolio ja syklinen olefiinikopolymeeri.
Durogesic on pakattu kartonkikoteloihin, jotka sisältävät 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20 tai 30 yksittäin pakattua laastaria.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Depotlaastarin hävittäminen:
Käytetyt depotlaastarit taitetaan liimapinnat vastakkain ja hävitetään turvallisesti.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy
PL 15
02621 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Durogesic 12 mikrog/tunti, myyntiluvan numero: 19678
Durogesic 25 mikrog/tunti, myyntiluvan numero: 11791
Durogesic 50 mikrog/tunti, myyntiluvan numero: 11792
Durogesic 75 mikrog/tunti, myyntiluvan numero: 11793
Durogesic 100 mikrog/tunti, myyntiluvan numero: 11794

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Durogesic 12 mikrog/tunti: 22.4.2005/2.5.2006
Durogesic 25 mikrog/tunti: 24.5.1995/2.5.2006
Durogesic 50 mikrog/tunti: 24.5.1995/2.5.2006
Durogesic 75 mikrog/tunti: 24.5.1995/2.5.2006
Durogesic 100 mikrog/tunti: 24.5.1995/2.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.9.2023