

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Breakyl 200 mikrog bukkaalikalvo
Breakyl 400 mikrog bukkaalikalvo
Breakyl 600 mikrog bukkaalikalvo
Breakyl 800 mikrog bukkaalikalvo
Breakyl 1 200 mikrog bukkaalikalvo
Breakyl Start 200, 400, 600, 800 mikrog bukkaalikalvo

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Breakyl 200 mikrog bukkaalikalvo
Yksi bukkaalikalvo sisältää fentanyylisitraattia määrän, joka vastaa 200 mikrog fentanyyliä,

Breakyl 400 mikrog bukkaalikalvo
Yksi bukkaalikalvo sisältää fentanyylisitraattia määrän, joka vastaa 400 mikrog fentanyyliä,

Breakyl 600 mikrog bukkaalikalvo
Yksi bukkaalikalvo sisältää fentanyylisitraattia määrän, joka vastaa 600 mikrog fentanyyliä,

Breakyl 800 mikrog bukkaalikalvo
Yksi bukkaalikalvo sisältää fentanyylisitraattia määrän, joka vastaa 800 mikrog fentanyyliä,

Breakyl 1 200 mikrog bukkaalikalvo
Yksi bukkaalikalvo sisältää fentanyylisitraattia määrän, joka vastaa 1 200 mikrog fentanyyliä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Breakyl, vahvuus (mikrogrammaa)	200	400	600	800	1 200
Apuaine					
propyleeniglykoli (E1520) (mg)	0,17	0,35	0,52	0,70	1,04
natriumbentsoaatti (E211) (mg)	0,11	0,23	0,34	0,46	0,69
metyyli parahydroksibentsoaatti (E218) (mg)	0,12	0,24	0,36	0,48	0,71
propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) (mg)	0,03	0,06	0,09	0,12	0,18

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Bukkaalikalvo

Breakyl on liukeneva, suorakaiteen muotoinen, litteä, joustava bukkaalikalvo, jossa on vaaleanpunainen ja valkoinen puoli. Vaaleanpunainen puoli sisältää vaikuttavaa ainetta, fentanyyliä, josta se vapautuu suoraan verenkiertoon. Valkoinen puoli minimoi fentanyylin vapautumisen sylkeen, jotta sen nielemiseltä vältytään.

Seuraavassa kaaviossa on Breakyl-valmisteen saatavilla olevat vahvuudet.



Bukkaalikalvot ovat yksittäispakatuissa, sinetöidyissä, lapsiturvallisissa annospusseissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Breakyl on tarkoitettu läpilyöntikivun hoitoon syöpää sairastavilla aikuisilla, jotka käyttävät jo entuudestaan opioideja kroonisen syöpäkivun ylläpitohoitona.

Läpilyöntikipu tarkoittaa kivun tilapäistä pahenemista potilaalla, jonka pitkäaikainen kipu on muutoin hallinnassa.

Opioidikipulääkkeiden ylläpitohoidolla tarkoitetaan sitä, että potilas käyttää vähintään 60 mg morfiinia suun kautta vuorokaudessa, vähintään 25 mikrog fentanyyliä ihon läpi tunnissa, vähintään 30 mg oksikodonia vuorokaudessa, vähintään 8 mg hydromorfonta suun kautta vuorokaudessa tai ekvianalgeettista annosta jotakin muuta opioidilääkitystä vähintään viikon ajan.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo lääkäri, joka on perehtynyt opioidilääkitykseen syöpäpotilailla. Opioidien aiheuttamien haittavaikutusten minimoimiseksi ja tehokkaan annoksen selvittämiseksi on erittäin tärkeää, että hoitohenkilöstö seuraa potilaan tilaa huolellisesti titrausvaiheen aikana.

Tehokasta Breakyl-annosta syövän läpilyöntikipuun ei voida ennakoida opioidien päivittäisen ylläpitoannoksen eikä muun syövän läpilyöntikivun hoitoon käytettävän lääkityksen perusteella, joten annos on määritettävä titraamalla.

Annostitraus

Ennen kuin Breakyl-annoksen titraaminen aloitetaan, potilaan pitkäaikaisen kivun on oltava hallinnassa opioidiylläpitohoidon avulla. Jos potilaalla on yli neljä läpilyöntikipujaksoa vuorokaudessa, opioidiylläpitoannoksen suurentamista on harkittava ennen Breakyl-annoksen titraamista.

Titraus potilailla, jotka siirtyvät jonkin muun fentanyylivalmisteen käytöstä Breakyl-valmisteeseen
Valmisteiden imeytymisprofiilit ovat erilaiset, joten siirtoa ei voida toteuttaa suhteessa 1:1. Jonkin muun fentanyylisitraattivalmisteen käytöstä Breakyl-valmisteen käyttöön siirryttäessä Breakyl-annos on titrattava erikseen, sillä valmisteiden biologiset hyötyosuudet eroavat toisistaan merkittävästi (ks. kaavio kohdassa 5.2).

Aloituserä

Breakyl-aloituserä on 200 mikrog, ja sitä suurennetaan tarpeen mukaan saatavilla olevia annosvahvuuksia käyttäen (200, 400, 600, 800 ja 1 200 mikrog). Titrausvaihetta on valvottava tarkasti, kunnes saadaan määritettyä annos, jolla on riittävä analgesia eikä sietämättömiä haittavaikutuksia yhden läpilyöntikipujakson hoitoon käytetyn kerta-annoksen jälkeen. Näin määritellään tehokas annos. Breakyl-annosten väliin on jätävä vähintään 4 tuntia.

Annostitrausta varten on saatavilla kaksi pakkauskokoja:
Breakyl Start (sisältää yhden 200, 400, 600 ja 800 mikrog bukkaalikalvon)

ja

Breakyl 200 mikrog bukkaalikalvo.

Annoksia voidaan suurentaa käyttämällä useampia Breakyl 200 mikrog bukkaalikalvoja samanaikaisesti:

Yksi Breakyl 200 bukkaalikalvo vastaa 200 mikrog annosta.

Kaksi Breakyl 200 bukkaalikalvoa vastaa 400 mikrog annosta.

Kolme Breakyl 200 bukkaalikalvoa vastaa 600 mikrog annosta.

Neljä Breakyl 200 bukkaalikalvoa vastaa 800 mikrog annosta.

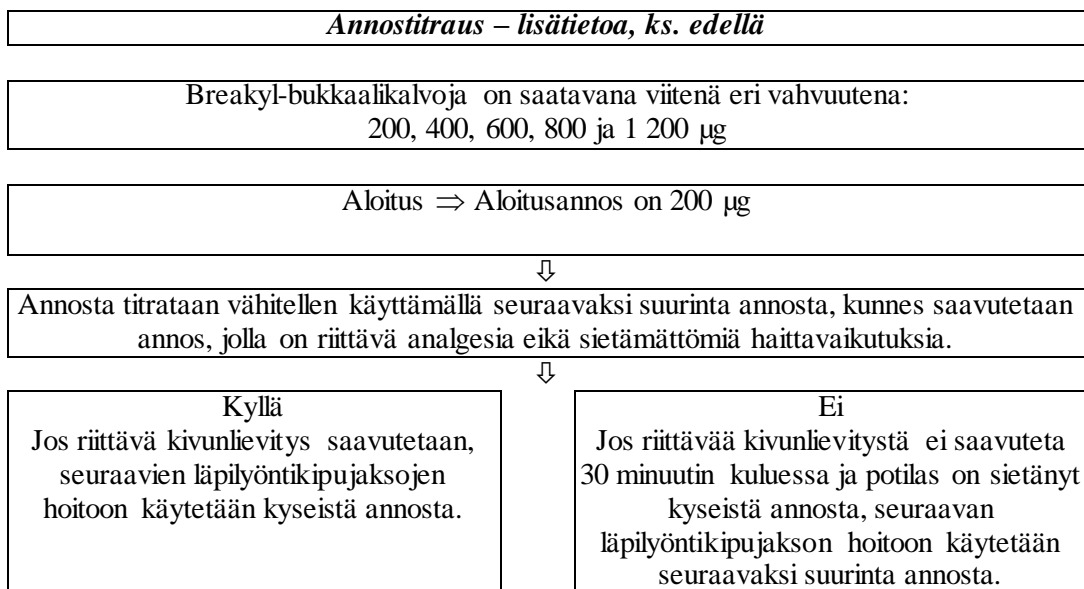
Jos Breakyl Start -pakkauksen suurin vahvuus (800 mikrog) tai neljän Breakyl 200 bukkaalikalvon (800 mikrog) samanaikainen käyttö ei lievitä kipua tarpeeksi tehokkaasti, potilaalle voidaan määrätä Breakyl 1 200. Se on suurin saatavilla oleva vahvuus.

Jos riittävä kivunlievitys *saavutetaan* tietyn suuruisen annoksen jälkeen, seuraavien läpilyöntikipujaksojen hoitoon käytetään kyseistä annosta.

Jos riittävä kivunlievitystä *ei* saavuteta 30 minuutin kuluessa tietyn suuruisesta Breakyl-annoksesta ja potilas on sietänyt kyseistä annosta, potilaan tulee käyttää seuraavan läpilyöntikipujakson hoitoon seuraavaksi suurinta Breakyl-annosta.

Jos riittävä kivunlievitystä *ei* saavuteta 30 minuutin kuluessa 1 200 mikrog Breakyl-annoksesta (suurin saatavilla oleva annosvahvuus), potilaan on keskusteltava hoitovaihtoehdoista lääkärin kanssa. Pieniannoksisten bukkaalikalvojen samanaikainen käyttö seuraavaksi suurimman annoksen saavuttamiseksi on mahdollista titrausvaiheessa. Yli 1 200 mikrog kokonaisannosten samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu kontrolloiduissa olosuhteissa.

Jos riittävä kivunlievitystä *ei* saavuteta läpilyöntikipujakson aikana 30 minuutin kuluessa bukkaalikalvon asettamisesta, potilas voi käyttää lisälääkitystä läpilyöntikivun hoitoon lääkärin ohjeiden mukaisesti. Opioidilisälääkitystä ei pidä kuitenkaan käyttää, jos Breakyl aiheuttaa sietämättömiä haittavaikutuksia tai opioiditoksiisuuden merkkejä havaitaan.



Breakyl-annosten väliin on jäätävä vähintään 4 tuntia. Jos riittävä kivunlievitystä ei saavuteta läpilyöntikipujakson aikana 30 minuutin kuluessa, potilas voi käyttää lisälääkitystä ohjeiden mukaisesti.

Ylläpitohoito

Kun sopiva annos on määritetty, bukkaalikalvoja saa käyttää läpilyöntikivun hoitoon enintään neljästi vuorokaudessa, ja niiden käytön välillä on oltava vähintään 4 tuntia. Breakyl-bukkaalikalvoja saa käyttää yhtä läpilyöntikipujaksoa kohden vain kerran.

Myöhemmät annosmuutokset

Breakyl-annosta tai (ympäri vuorokautisen) opioidianalgeettisellä läpityöhoiton annosta on ehkä muutettava uudelleen joillain potilailla, jotta läpityöntikivun lievitys säilyisi riittävänä. Potilaan jatkuvan opioidilääkityksen annoksen suurentamista on harkittava, jos potilaalla on yli neljä läpityöntikipujaksoa vuorokaudessa vähintään neljänä peräkkäisenä päivänä. Jos pitkävaikutteisen opioidin annosta suurennetaan, läpityöntikivun hoitoon tarkoitettu Breakyl-annos on ehkä arvioitava uudelleen.

Lääkärin on valvottava kaikkien analgeettien annosmuutoksia kaikissa vaiheissa.

Hoidon lopettaminen

Jos potilas jatkaa pitkäaikaisen kivun hoitoon tarkoitettua opioidilääkitystä, Breakyl-hoito voidaan yleensä lopettaa heti, kun sitä ei enää tarvita vain läpityöntikivun hoitoon.

Jos potilaan on lopetettava kaikki opioidihoidot, on harkittava Breakyl-annoksen pienentämistä vähitellen äkillisten vieroitusoireiden välttämiseksi.

Antotapa

Potilas

- avaa Breakyl-annospussin juuri ennen käyttöä kuten annospussissa neuvotaan.
- kostuttaa kielellä posken sisäpinnan tai huuhtelee suun vedellä kostuttaakseen kohdan, johon bukkaalikalvo kiinnitetään.
- tarttuu bukkaalikalvoon kuivin käsin niin, että se on etusormen ja peukalon välissä vaaleanpunainen puoli peukaloon päin.
- asettaa bukkaalikalvon suuhun niin, että vaaleanpunainen puoli on tiiviisti posken limakalvoa vasten.
- painaa ja pitää bukkaalikalvoa paikallaan vähintään 5 sekuntia, kunnes se kiinnittyy tiiviisti (valkoinen puoli päälle päin).
- Jos potilas käyttää samanaikaisesti useampaa bukkaalikalvoa (200 µg), hänen on varmistettava, että jokainen bukkaalikalvo kiinnittyy suoraan suun limakalvolle. Bukkaalikalvoja voidaan kiinnittää sekä oikean että vasemman posken limakalvolle, jotta ne eivät menisi päällekkäin.

Bukkaalikalvon pitäisi pysyä tämän jälkeen paikallaan itsestään. Nesteitä voi ottaa 5 minuutin kuluttua. Bukkaalikalvo liukenee yleensä täysin 15–30 minuutin kuluessa. Yksittäistapauksissa kalvon liukeneminen voi kestää yli 30 minuuttia, mutta se ei vaikuta fentanyylin imeytymiseen. Potilasta on neuvottava välttämään koskemasta bukkaalikalvoa kielellä tai sormella ja välttämään syömistä, kunnes kalvo on liennut.

Bukkaalikalvon pureskeleminen tai nieleminen voi aiheuttaa pienempiä huippupitoisuuksia ja pienemmän biologisen hyötyosuuden kuin oikein käytettynä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Breakyl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Käyttö iäkkäillä potilailla

Iäkkäiden potilaiden on osoitettu olevan herkempiä laskimoon annetun fentanyylin vaikutukselle nuorempiin verrattuna. Iäkkäillä potilailla fentanyylin eliminaatio on hitaampaa ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on pidempi, mikä saattaa aiheuttaa vaikuttavan aineen kumuloitumista ja haittavaikutusriskin suurenemista. Annostitruuksessa on siis noudatettava erityistä varovaisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa 65 vuotta täyttäneiden ja alle 65-vuotiaiden titratun Breakyl-annoksen mediaanissa ei kuitenkaan ollut eroa.

Erityisryhmät

Titrausvaiheessa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Jos potilaalla on asteen 1 mukosiitti, hänen tilaansa on seurattava tarkasti ja annoksen muuttamista on harkittava. Breakyl-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden mukosiitin vaikeusaste on suurempi kuin 1.

Bukkaalikalvoa ei pidä käyttää, jos annospussi on vaurioitunut ennen avaamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys fentanyylille tai apuaineille (ks. kohta 6.1).

Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) samanaikainen käyttö tai kahden viikon kuluessa niiden käytön lopettamisesta (ks. myös kohta 4.5).

Vaikea hengityslama tai vaikea ahtauttava keuhkosairaus.

Potilaat, jotka eivät saa opioidiyläpitohoitoa (ks. kohta 4.1), koska hengityslaman riski on heillä suurempi.

Akuutin kivun, muun kuin läpilyöntikivun, hoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, että Breakyl-valmisteen sisältämä määrä vaikuttavaa ainetta voi johtaa lapsen kuolemaan, joten bukkaalikalvoja ei saa koskaan jättää lasten eikä muidenkaan ulottuville eikä näkyville.

Opioidien aiheuttamien haittavaikutusten minimoimiseksi ja tehokkaan annoksen selvittämiseksi on erittäin tärkeää, että lääkäri seuraa potilaan tilaa huolellisesti titrausvaiheen aikana.

On tärkeää, että potilaan pitkäaikaiseen kipuun käytettävä pitkävaikutteinen opioidilääkitys on vakautettu stabiilille annostasolle ennen Breakyl-hoidon aloittamista.

Hengityslama

Fentanyyli-hoitoon liittyy kliinisesti merkitsevän hengityslaman riski. Breakyl-hoidon titrauksessa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti tai jokin muu hengityslaman riskiä suurentava tila. Näillä potilailla normaalitkin Breakyl-hoitoannokset saattavat heikentää hengitystoimintaa niin paljon, että potilaalle kehittyy hengitysvajaus.

Kohonnut kallonsisäinen paine

Breakyl-hoidossa on noudatettava suurta varovaisuutta potilailla, jotka saattavat olla erityisen alttiita CO₂-retention intrakraniaalisille vaikutuksille (esim. potilaat, joilla on merkkejä aivopaineen noususta tai alentunut tajunnan taso). Opioidit saattavat vaikeuttaa potilaan kliinisen tilan tulkintaa päävamman jälkeen, ja niitä tulee käyttää vain, jos se on kliinisesti aiheellista.

Sydänsairaus

Fentanyyli voi aiheuttaa bradykardiaa. Fentanyylin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on entuudestaan tai on aikaisemmin ollut bradyarytmioita.

Tilannetta on harkittava tarkoin, jos potilaalla on hypovolemiaa tai hypotensiota.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta myös siinä tapauksessa, että potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Maksan tai munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta lääkevalmisteen farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu. Laskimoon annetun fentanyylin puhdistuman on kuitenkin todettu muuttuvan, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, sillä metabolinen puhdistuma ja plasman proteiinitasapaino muuttuvat. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa sekä suurentaa Breakyl-valmisteen sisältämän fentanyylin biologista hyötyosuutta että pienentää lääkkeen systeemistä puhdistumaa, jolloin opioidivaikutukset saattavat voimistua ja niiden kesto pidentyä. Titrausvaiheessa onkin noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuutta on noudatettava, kun Breakyl-valmistetta annetaan yhdessä serotoninergiisiin välittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä saattaa kehittyä ja ilmetä käytettäessä samanaikaisesti serotoninergeisiä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-läkkeitä) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI-läkkeitä), ja käytettäessä lääkkeitä, jotka heikentävät serotoniinin metaboliaa (mukaan lukien monoamiinioksidaasin estäjät [MAO-estäjät]). Tämä saattaa tapahtua suositeltua annosta käytettäessä.

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpainemuutokset, hypertermia), hermo-lihastoiminnan poikkeavuudet (esim. heijasteiden vilkastuminen, koordinaatiokyvyn heikkeneminen, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Breakyl-hoito pitää lopettaa.

Toleranssi ja riippuvuus

Opioidien (kuten fentanyyliin) toistuvan käytön yhteydessä voi kehittyä toleranssia sekä psyykkistä ja/tai fyysistä riippuvuutta. Hoidosta aiheutuva opioidiriippuvuus on kuitenkin harvinaista.

Urheilijoita tulee varoittaa, että fentanyylihoito voi aiheuttaa positiivisen tuloksen doping-testissä.

Breakyl sisältää natriumbentsoaattia, metyyli parahydroksibentsoaattia, propyyli parahydroksibentsoaattia ja propyleeniglykolia. Natriumbentsoaatti aiheuttaa lievää ihon, silmien ja limakalvojen ärsytystä. Metyyli parahydroksibentsoaatti ja propyyli parahydroksibentsoaatti voivat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita. Propyleeniglykoli saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

Jos potilaalla on asteen 1 mukosiitti, hänen tilaansa on seurattava tarkasti ja annoksen muuttamista on harkittava. Breakyl-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden mukositiin vaikeusaste on suurempi kuin 1 (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Breakyl-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilas käyttää tai on käyttänyt MAO-estäjiä edeltävien 14 päivän aikana, sillä MAO-estäjien on ilmoitettu voimistaneen opioidikipulääkkeitä vaikutuksia. Vaikutus on ollut voimakas ja ennalta-arvaamaton (ks. kohta 4.3).

Serotoninergiset lääkkeet

Fentanyyliin antaminen samanaikaisesti serotoninergisen lääkeaineen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI) tai monoamiinioksidiaasin estäjän (MAO:n estäjän), kanssa saattaa lisätä mahdollisesti henkeä uhkaavan sairauden, serotoniinioireyhtymän, riskiä.

Fentanyyli metaboloituu CYP3A4-isoentsyymin välityksellä maksassa ja suolen limakalvolla (ks. myös kohta 5.2). CYP3A4:n estäjät kuten

- makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini),
- atsolisieniläkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli ja flukonatsoli),
- tietyt proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri),
- kalsiuminestäjät (esim. diltiatseemi tai verapamiili),
- pahoinvointiläkkeet (esim. aprepitantti tai dronabinoli),
- masennuslääkkeet (esim. fluoksetiini),
- antasidit (esim. simetidiini)

voivat suurentaa potilaan valmisteesta nielemän fentanyyliin biologista hyötyosuutta ja pienentää sen systeemistä puhdistumaa, jolloin opioidivaikutukset saattavat voimistua ja niiden kesto pidentyä ja seurauksena voi olla myös mahdollisesti kuolemaan johtava hengityslama. Greippimehun samanaikaisella käytöllä voi olla samanlaisia vaikutuksia, sillä sen tiedetään estävän CYP3A4-toimintaa. Varovaisuutta on siis noudatettava, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa. Jos Breakyl-valmistetta käyttävä potilas aloittaa CYP3A4:n estäjähoidon tai CYP3A4:n estäjäannosta suurennetaan, häntä on seurattava huolellisesti opioiditoksisuuden merkkien varalta tavallista pidempään.

Breakyl-valmisteen ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kuten

- barbituraattien ja muiden sedatiivien (esim. fenobarbitaalin),
- epilepsialäkkeiden (esim. karbamatsepiinin, fenytoiinin ja okskarbatsepiinin),
- tiettyjen viruslääkkeiden (esim. efavirensin ja nevirapiinin),
- tulehdusta hillitsevien lääkkeiden tai immunosuppressanttien (esim. glukokortikoidien),
- diabeteslääkkeiden (esim. pioglitatsonin),
- tuberkuloosin hoitoon käytettävien antibioottien (esim. rifabutiinin ja rifampisiinin),
- psyykenlääkkeiden (esim. modafiniilin),

- masennuslääkkeiden (esim. mäkikuisman) samanaikainen käyttö saattaa pienentää fentanyyliipitoisuuksia plasmassa, mikä taas voi heikentää Breakyl-valmisteen tehoa. Jos Breakyl-valmistetta käyttävä potilas lopettaa CYP3A4:n estäjähoidon tai CYP3A4:n estäjäänosta pienennetään, häntä on seurattava huolellisesti fentanyylin vaikutuksen voimistumisen ja toksisuuden merkkien varalta ja Breakyl-annosta on muutettava asianmukaisesti.

Muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. muut opioidit, sedatiivit tai uni- tai nukahtamislääkkeet, yleisanestetit, fentiatsiinit, rauhoittavat lääkkeet, luustolihasrelaksantit, sedatiiviset antihistamiinit ja alkoholi) samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa additiivisia keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

Opioidiantagonistit (esim. naloksoni) tai osittaiset opioidiagonistit (esim. pentatsosiini, butorfanoli, buprenorfiini ja nalbufiini) saattavat aiheuttaa vieroitusoireita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja fentanyylin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Fentanyyliä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Fentanyylin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Fentanyylin käyttö synnytyksen aikana ei ole suositeltavaa (koskee myös keisarileikkauksia), sillä fentanyyli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa lapselle hengityslamaa. Jos valmistetta käytetään, lapselle on oltava välittömästi saatavilla vastalääkettä.

Imetys

Fentanyyli erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa imetettävän lapsen tokkuraisuutta ja hengityslamaa. Imettävät naiset voivat käyttää fentanyyliä vasta vähintään 48 tunnin kuluttua viimeisestä fentanyyliannoksesta, eikä imetystäkään saa jatkaa ennen tätä.

Hedelmällisyys

Tietoja ihmisen hedelmällisyydestä ei ole käytettävissä. Eläinkokeissa urosten ja naaraiden hedelmällisyys heikkeni, kun käytettiin sedatiivisia annoksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Opioidikipulääkkeet saattavat kuitenkin heikentää psyykkistä ja/tai fyysistä kykyä selvitä mahdollisesti vaarallisista tehtävistä (esim. auton ajaminen tai koneiden käyttö). Potilasta on kiellettävä ajamasta ja käyttämästä koneita, jos Breakyl-hoidon aikana esiintyy uneliaisuutta, huimausta, näön hämärtymistä tai kahtena näkemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Breakyl-hoidon yhteydessä voidaan odottaa esiintyvän opioidien tyypillisiä haittavaikutuksia. Nämä loppuvat tai lievittyvät usein, kun valmisteen käyttöä jatketaan ja annos titrataan sopivimmalle tasolle. Vakavimmat kaikkien opioidien (myös Breakyl-valmisteen) käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat hengityslama (joka saattaa johtaa hengityksen pysähtymiseen), verenkiertovajaus, hypotensio ja sokki. Kaikkia potilaita on seurattava huolellisesti näiden vaikutusten varalta.

Breakyl-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa pyrittiin selvittämään lääkkeen turvallisuutta ja tehoa syöpään liittyvän läpilyöntikivun hoidossa, joten kaikki potilaat käyttivät samanaikaisesti myös muita opioideja (esim. depotmuotoista morfiinia tai oksikodonia tai ihon läpi annettavaa fentanyyliä) pitkäaikaisen kivun hoitoon. Näin ollen Breakyl-valmisteen vaikutuksia ei pystytty erottamaan varmuudella muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden vaikutuksista.

Tässä esitetyt haittavaikutuksia koskevat tiedot kuvaavat toistaiseksi saatuja kokemuksia läpilyöntikivun Breakyl-hoidosta ja samanaikaisesta pitkäaikaisen kivun opioidihoidosta. Hyvin harvinaisiksi luokitellut haittatapahtumat ovat toisaalta liittyneet fentanyylin käyttöön, mutta niitä ei ole toistaiseksi havaittu Breakyl-valmisteen kliinisissä

tutkimuksissa. Haittavaikutusten listauksessa ei ole yritetty poistaa muiden opioidien yhtäaikaisesta käytöstä johtuvia oireita tai Breakyl-hoidon kestosta tai syöpään liittyviä oireita.

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, uneliaisuus ja huimaus.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on ryhmitelty niiden esiintymistiheyden perusteella seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) tai yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittatapahtumia, joiden katsotaan voivan (mahdollisesti) liittyä hoitoon, ovat seuraavat:

Elinluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahaluttomuus	
Psyykkiset häiriöt	sekavuustilat	ahdistuneisuus, aistiharhat, harhaluulot, poikkeavat unet, hermostuneisuus, unettomuus, levottomuus	ajattelun poikkeavuudet, depersonalisaatio, masennus, tunne-elämän ailahtelevuus, euforia
Hermosto	uneliaisuus, huimaus, päänsärky, sedaatio	makuastein häiriöt, letargia, muistinmenetykset, kognitiiviset häiriöt	myoklonus, parestesiat (mm. hyperastesia/perioraalinen parestesia), kävely-/koordinaatiohäiriöt, kouristus
Silmät	näköhäiriöt (näön hämärtyminen, kahtena näkeminen)		
Verisuonisto		kuumat aallot, punastuminen	vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengityslama, sivuonteloiden kongestio	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen	ripuli, stomatiitti, verenvuoto ikenistä, dyspepsia, suun haavaumat, suukipu, nielemiskipu	vatsakipu, ilmavaivat, vatsan turvotus
Iho ja ihonalainen kudos	kutina	voimakas hikoilu, mustelma-alttius	ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasten nykiminen, nivelkipu, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, raajakipu, leukakipu	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsanpidätys- kyvyttömyys	virtsaumpi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys	astenia, vilunväristykset, kuume, jano	huonovointisuus, perifeeninen edeema
Tutkimukset		verenpaineen nousu	
Vammat ja myrkytykset		tapaturmavammat (esim. kaatumiset)	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Breakyl-yliannostuksen oireet tai toksisuuden merkit ovat todennäköisesti samankaltaisia kuin laskimoon annettavaa fentanyyliä ja muita opioideja käytettäessä. Kyseessä on lääkkeen farmakologisten vaikutusten liiallinen voimistuminen. Vakavin merkitsevä haittavaikutus on hengityslama. Muita oireita voivat olla syvä sedaatio, kooma, bradykardia, hypotonia, hypotermia, lihastonuksen alentuminen, ataksia, kouristukset ja mioosi.

Hoito

Hengityslaman hoidossa tulee aloittaa välittömät vastatoimet. Nämä sisältävät kaiken bukkaalikalvon poiston, jos potilaalla on sitä edelleen suussa, potilasta herätellään kosketuksen avulla ja sanallisesti, tajunnan taso ja hengityksen ja verenkierron tila arvioidaan. Jos kliininen tila niin vaatii, potilaan hengitystiet tulee avata ja pitää auki (mahdollisesti nieluputken tai intubaatioputken avulla). Potilaalle tulee antaa happea ja hengitystä avustaa tai tarkkailla tarpeen mukaan.

Suoniyhteys avataan ja potilaalle voidaan antaa naloksonia tai muita opioidiantagonisteja kliinisen tarpeen mukaan. Yliannostuksen jälkeinen hengityslama saattaa kestää pidempään kuin opioidiantagonistin vaikutus (esim. naloksonin puoliintumisaika on 30–81 minuuttia), ja naloksonin tai muiden opioidiantagonistien toistuva annostelu tai jatkuva infuusio voi olla tarpeen. Huumaavan vaikutuksen kumoaminen saattaa aiheuttaa akuuttia kipua ja katekoliamiinien vapautumista. *Opioidilääkitystä ylläpitohoitona käyttävällä potilaalla* naloksonin tai jonkin muun opioidiantagonistin käyttöön liittyy nopeutettujen akuuttien vieroitusoireiden riski.

Lisäksi tulee huolehtia riittävästä ruumiinlämmöstä ja nesteiden saannista. Jos potilaalla on vaikeaa tai jatkuvaa hypotensiota, hypovolemian mahdollisuus tulee ottaa huomioon ja tila tulee hoitaa asianmukaisella parenteraalisella nestehoidolla. Mikäli ilmenee lihasjäykkyyttä, myös se tulee hoitaa; viimeisenä keinona turvaudutaan hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen käyttöön.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit; opioidit; fenyylipiperidiini johdokset
ATC-koodi: N02AB03

Fentanyyli on puhdas opioidiagonisti, joka vaikuttaa pääasiassa aivojen, selkäytimen ja sileälihaksen μ -opioidireseptorien kautta. Terapeuttinen vaikutus kohdistuu ensisijaisesti keskushermostoon. Fentanyylin ja μ -opioidireseptorien yhteisvaikutuksen kliinisesti hyödyllisin farmakologinen vaikutus on analgesia.

Breakyl vähensi merkittävästi kivun voimakkuutta 15, 30, 45 ja 60 minuutissa lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, joilla oli kroonista syöpäkivua ja jotka käyttivät säännöllisesti kiinteäannoksisia opioideja pitkäaikaisen kivun hoitoon. Arvioinnissa käytettiin kivun voimakkuuden eron summaa (SPID).

Fentanyylin analgeettivaikutus riippuu sen pitoisuudesta veressä, mutta vaikuttavan aineen siirtyminen keskushermostoon ja eliminoituminen sieltä on huomioitava (3–5 minuutin puoliintumisaika). Jos potilas ei ole aiemmin saanut opioidihoitoa, analgesia saavutetaan pitoisuuksien ollessa 1–2 ng/ml. 10–20 ng/ml pitoisuudet riittävät leikkauksen vaatimaan anestesiaa ja aiheuttavat vaikean hengityslaman.

Toissijaisia vaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan sileälihaksen tonuksen lisääntyminen ja supistuksien väheneminen, mikä pidentää ruoansulatuskanavan läpikulkuaikaa ja saattaa olla syy opioidien aiheuttamaan ummetukseen.

Opioidit lisäävät yleensä virtsateiden sileälihaksen tonusta, millä on erilaisia vaikutuksia. Toisilla tämä aiheuttaa virtsapakkoa, toisilla virtsaamisvaikeuksia.

Kaikki μ -opioidireseptoriagonistit, myös fentanyyli, aiheuttavat annosriippuvaista hengityslamaa. Hengityslaman riski pienenee pitkäaikaista opioidihoitoa saavilla potilailla, sillä näille potilaille kehittyy toleranssia hengitystä lamaavaa vaikutusta ja opioidien muita vaikutuksia kohtaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleistä

Fentanyyli on hyvin lipofiilinen aine, joka imeytyy hyvin nopeasti suun limakalvon läpi. Tavanomaiseen tapaan suun kautta otettuna se imeytyy hitaammin ruoansulatuskanavasta. Fentanyyli läpikäy ensikierron maksametabolian ja metaboloituu myös suolistossa. Metaboliiteilla ei ole osuutta fentanyylin farmakologiseen vaikutukseen.

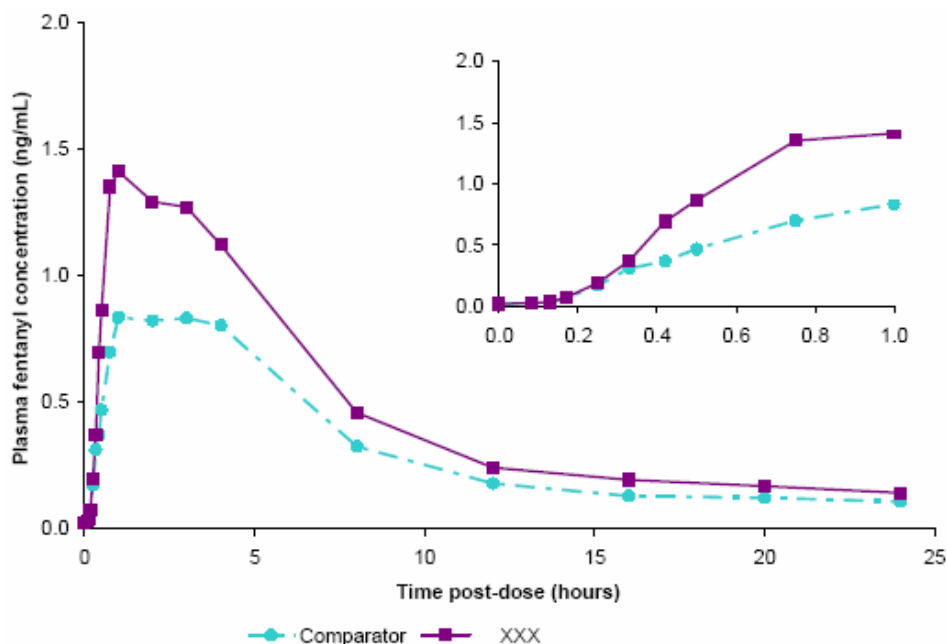
Imeytyminen

Farmakokineettisessä tutkimuksessa Breakyl-valmisteen sisältämä fentanyyli imeytyi nopeasti suonteloon tapahtuvan annostelun jälkeen, ja sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 71 %. Samassa absoluuttista biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa farmakokineetiikka oli samaa luokkaa alaryhmissä, joissa oli kuusi miespuolista ja kuusi naispuolista aikuista tervettä koehenkilöä.

Breakyl-valmisteen sisältämän fentanyylin imeytymisfarmakokineetiikka muodostuu nopeasta suun limakalvon läpi tapahtuvasta imeytymisestä pian annostelun jälkeen ja niellyn fentanyylin hitaammasta imeytymisestä ruoansulatuskanavasta. Absoluuttista biologista hyötyosuutta koskevan tutkimuksen perusteella noin 51 % kokonaisannoksesta imeytyy nopeasti suun limakalvon läpi ja kulkeutuu systeemiseen verenkiertoon. Jäljelle jäävä osuus, 49 % kokonaisannoksesta, niellään syljen mukana ja imeytyy hitaasti ruoansulatuskanavasta. Noin 1/3 tästä määrästä (joka oli 20 % kokonaisannoksesta) ei metaboloitu ensikierron maksa- ja suolistometabolian yhteydessä, vaan kulkeutuu systeemiseen verenkiertoon. Havaittu 71 % absoluuttinen biologinen hyötyosuus koostuu siis nopeasta imeytymisestä limakalvon läpi ja hitaammasta imeytymisestä ruoansulatuskanavasta. Bukkaalikalvon pureskeleminen tai nieleminen aiheuttaa todennäköisesti pienempiä huippupitoisuuksia ja pienemmän biologisen hyötyosuuden kuin oikein käytettynä.

Lineaarisuus suhteessa annokseen on osoitettu saatavilla olevilla (200–1 200 mikrog) lääkeannoksilla. Breakyl-kerta-annoksen (200–1 200 mikrog) jälkeen keskimääräinen C_{max} -arvo on yleensä 0,38–2,19 ng/ml (annoksesta riippuen) ja T_{max} -arvo 45–240 minuuttia (mediaani 60 min). Syöpäpotilailla, joilla oli aktiivinen asteen 1

mukosiitti, Breakyl-valmisteen käyttöön liittyi C_{max} - ja AUC_{inf} -arvojen pienenemistä. Jos potilaalla on asteen 1 mukosiitti, on suositeltavaa, että hänen tilaansa seurataan tarkasti. Annoksen muuttamista on harkittava. Breakyl-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden mukosiitin vaikeusaste on suurempi kuin 1.



Fentanyylin keskimääräiset pitoisuudet plasmassa vs. aikaprofiilit (vain 24 tuntia ja 1. tunti) 800 µg Breakyl- (XXX) tai 800 µg vertailuvalmistekerta-annoksen (suuonteloon annosteltava fentanyyli) jälkeen terveillä aikuisilla koehenkilöillä

Jakautuminen

Fentanyyli metaboloituu suuressa määrin. Eläintutkimusten tulokset osoittivat, että imeytymisen jälkeen fentanyyli jakautuu nopeasti aivoihin, sydämeen, keuhkoihin, munuaisiin ja pernaan. Tämän jälkeen fentanyyli jakautuu uudelleen hitaammin lihas- ja rasvakudokseen. Fentanyyli sitoutuu 80–85-prosenttisesti plasman proteiineihin. Se sitoutuu lähinnä happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, mutta jossain määrin myös albumiiniin ja lipoproteiineihin. Asidoosi lisää vapaan fentanyylin osuutta. Sen vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V_{ss}) on 4 l/kg.

Biotransformaatio

Fentanyyli metaboloituu CYP450-isoformi CYP3A4:n vaikutuksesta norfentanyyliksi maksassa ja suoliston limakalvolla. Norfentanyyli ei ollut farmakologisesti aktiivinen eläintutkimuksissa. Fentanyyli eliminoituu pääasiassa (yli 90-prosenttisesti) biotransformoitumalla N-dealkylaation ja hydroksylaation kautta inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Alle 7 % annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan, ja vain noin 1 % erittyy muuttumattomassa muodossa ulosteeseen. Metaboliitit erittyvät lähinnä virtsaan ja vähemmässä määrin ulosteeseen. Fentanyylin kokonaispuhdistuma plasmasta on 0,5 l/h/kg (vaihteluväli 0,3–0,7 l/h/kg). Breakyl-valmisteen annon jälkeen fentanyylin kliinisesti merkitsevä puoliintumisaika on noin seitsemän tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin 14 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Alkio-sikiökehitysvaiheen toksisuustutkimukset rotilla ja kaniineilla eivät osoittaneet yhdisteen aiheuttavan epämuodostumia eikä kehitysvariaatioita, kun yhdistettä käytettiin organogeneesin aikana. Hedelmällisyyttä ja alkuiden varhaisvaiheen kehitystä koskevissa tutkimuksissa rotilla havaittiin uroksesta johtuva vaikutus suurilla annoksilla (300 mikrog/kg/vrk ihon alle) käytettäessä. Se on yhdenmukainen eläinkokeissa havaittujen fentanyylin sedatiivisten vaikutusten kanssa. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa rotilla poikasten eloonjäämisprosentti pieneni merkittävästi, kun käytettiin vaikeaa emoon kohdistuvaa toksisuutta aiheuttavia annoksia. Emoon kohdistuneilla toksisilla annoksilla muita F1-poikasiin liittyneitä löydöksiä olivat viiveet

fyysisessä kehityksessä, aistitoiminnoissa, reflekseissä ja käyttäytymisessä. Nämä vaikutukset saattoivat olla joko emon antaman hoivan muutoksista ja/tai laktaation vähenemisestä johtuvia epäsuoria vaikutuksia tai fentanyylin suoria vaikutuksia poikasiin.

Karsinogeenisuustutkimuksissa (26 viikkoa kestänyt ihon vaihtoehtoinen bioanalyysi siirtogeenisillä (Tg.AC) hiirillä ja kaksi vuotta kestänyt ihonalaista karsinogeenisuutta koskeva tutkimus rotilla) ei todettu onkogeenisuuteen viittaavia löydöksiä. Rotilla tehdystä karsinogeenisyystutkimuksesta saatuja aivonäytteitä tarkasteltaessa havaittiin aivoleesioita eläimillä, jolle oli annettu suuria annoksia fentanyylisitraattia. Näiden havaintojen merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttava kerros:

propyleeniglykoli (E1520)
natriumbentsoaatti (E211)
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
propyyliparahydroksibentsoaatti (E216)
punainen rautaoksidi (E172)
vedetön sitruunahappo
all-*rac*-alfatokoferyliasetaatti
vedetön yksiemäksinen natriumfosfaatti
natriumhydroksidi
vedetön kolmiemäksinen natriumfosfaatti
polykarbofiili
hydroksipropyyliselluloosa
hydroksietyyyliselluloosa
karmelloosinatrium

Taustakalvo:

natriumbentsoaatti (E211)
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
propyyliparahydroksibentsoaatti (E216)
vedetön sitruunahappo
all-*rac*-alfatokoferyliasetaatti
hydroksipropyyliselluloosa
hydroksietyyyliselluloosa
titaanidioksidi (E 171)
sakkariinatrium
piparminttuöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Älä säilytä kylmässä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Bukkaalikalvot ovat yksittäispakatuissa, lapsiturvallisissa annospusseissa, jotka on valmistettu polyakryylinitriili/a lumiini/polyetyleenitereftalaatti (PET)/paperilaminaatista.

Breakyl 200, 400, 600, 800 ja 1200 mikrog:

Pakkaukset, joissa 4, 10 tai 28 annospussia, joissa kussakin yksi bukkaalikalvo.

Breakyl Start: Pakkaus, jossa annospusseja, jotka sisältävät yhden 200, 400, 600 ja 800 mikrog bukkaalikalvon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

200 mikrog: 25011
400 mikrog: 25012
600 mikrog: 25013
800 mikrog: 25014
1200 mikrog: 25015
Breakyl Start: 25016

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.2.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.1.2015