

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Matrifen 12 mikrog/tunti -depotlaastari
Matrifen 25 mikrog/tunti -depotlaastari
Matrifen 50 mikrog/tunti -depotlaastari
Matrifen 75 mikrog/tunti -depotlaastari
Matrifen 100 mikrog/tunti -depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Matrifen 12 mikrog/tunti: Yksi depotlaastari sisältää 1,38 mg fentanyyliä 4,2 cm²:n laastaria kohden ja vapauttaa 12 mikrogrammaa fentanyyliä/tunti.

Matrifen 25 mikrog/tunti: Yksi depotlaastari sisältää 2,75 mg fentanyyliä 8,4 cm²:n laastaria kohden ja vapauttaa 25 mikrogrammaa fentanyyliä/tunti.

Matrifen 50 mikrog/tunti: Yksi depotlaastari sisältää 5,50 mg fentanyyliä 16,8 cm²:n laastaria kohden ja vapauttaa 50 mikrogrammaa fentanyyliä/tunti.

Matrifen 75 mikrog/tunti: Yksi depotlaastari sisältää 8,25 mg fentanyyliä 25,2 cm²:n laastaria kohden ja vapauttaa 75 mikrogrammaa fentanyyliä/tunti.

Matrifen 100 mikrog/tunti: Yksi depotlaastari sisältää 11,0 mg fentanyyliä 33,6 cm²:n laastaria kohden ja vapauttaa 100 mikrogrammaa fentanyyliä/tunti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Suorakulmainen, läpikuultava laastari suojakalvon päällä. Suojakalvo on suurempi kuin laastari.

Laastareihin on värillisellä painatuksella merkitty tuotenimi ja vahvuus:

Matrifen 12 mikrog/tunti -laastari: ruskea merkintä
Matrifen 25 mikrog/tunti -laastari: punainen merkintä
Matrifen 50 mikrog/tunti -laastari: vihreä merkintä
Matrifen 75 mikrog/tunti -laastari: vaaleansininen merkintä
Matrifen 100 mikrog/tunti -laastari: harmaa merkintä

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Matrifen on tarkoitettu opioidien pitkäaikaiskäyttöä vaativan vaikean kroonisen kivun hoitoon.

Lapset:

Vaikean kroonisen kivun pitkäaikainen hoito vähintään 2-vuotiailla opioidihoitoa saavilla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aloitusannostuksen valinta

Asianmukaisen aloitusannoksen pitää perustua potilaan opioidien käyttöön Matrifen-hoitoa aloitettaessa. On suositeltavaa, että Matrifen-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, 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

Katso jäljempää kohdasta Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen, miten toimitaan siinä tapauksessa kun opioidihoitoa sietävien potilaiden lääkityksessä siirrytään suun kautta otettavien tai parenteraalisten opioidien käytöstä Matrifen-valmisteen käyttöön. Annosta voidaan myöhemmin tarvittaessa titrata suuremmaksi tai pienemmäksi 12 tai 25 mikrogrammaa/tunti kerrallaan, jotta saavutetaan vasteen ja lisäkipulääkkeiden tarpeen perusteella pienin tarkoituksenmukainen Matrifen-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, annetaan pieniä annoksia nopeasti vapautuvaa opioidivalmistetta (esim. morfiini, hydromorfon, oksikodoni, tramadoli ja kodeiini). Sen annosta titrataan, kunnes saavutetaan kipulääkeannos, joka vastaa Matrifen-depotlaastareita 12 mikrogrammaa/tunti tai 25 mikrogrammaa/tunti. Sen jälkeen potilas voi siirtyä käyttämään Matrifen-depotlaastareita.

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

Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen

Opioidikipulääkkeitä parhaillaan käyttävien potilaiden Matrifen-hoidon aloitusannoksen pitää perustua aiemman opioidin vuorokausiannokseen. Laske Matrifen-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 Matrifen-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 fentanyyliin on noin 150:1).

b. Taulukossa 3 esitetään annostus aikuisille potilaille, joiden opioidihoidon annostus on stabiili ja jotka sietävät hoitoa hyvin (muuntosuhde siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin 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	1a
	parenteraalisesti	3
Buprenorfiini	kielen alle	75
	parenteraalisesti	100
Kodeiini	suun kautta	0,15
	parenteraalisesti	0,23b
Diamorfiini	suun kautta	0,5
	parenteraalisesti	6b
Fentanyyli	suun kautta	-
	parenteraalisesti	300
Hydromorfon	suun kautta	4
	parenteraalisesti	20b
Ketobemidoni	suun kautta	1
	parenteraalisesti	3
Levorfanoli	suun kautta	7,5
	parenteraalisesti	15b
Metadoni	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3b
Oksikodoni	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3
Oksimorfon	peräsuoleen	3
	parenteraalisesti	30b
Petidiini	suun kautta	-
	parenteraalisesti	0,4b
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 saatuun kliiniseen kokemukseen.

^b Perustuu kerta-annostuskokeisiin, 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.

Taulukko 2. Suositeltu Matrifen-aloitusannos, joka perustuu päivittäiseen suun kautta otettavan morfiinin annokseen (potilaille, joiden tila vaatii opioidin vuorottelua tai joiden tila ei ole kliinisesti kovin vakaa: muuntosuhde suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin on noin 150:1)¹

Suun kautta otettava morfiiniannos 24 tuntia

Matrifen-

<i>kohden (mg/vrk)</i>	<i>annostus (mikrog/tunti)</i>
< 90	12
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

¹ Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin perustana kliinisissä tutkimuksissa vaihdettaessa lääkitys Matrifen-hoitoon.

Taulukko 3. Suositeltu Matrifen-aloitusannos, perustuu suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannokseen (potilaille, jotka käyttävät vakaata ja hyvin siedettyä opioidihoitoa : muuntosuhde suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin on noin 100:1)

Suun kautta otettava morfiiniannos 24 tuntia

<i>kohden (mg/vrk)</i>	<i>Matrifen- annostus (mikrog/tunti)</i>
< 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

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

Aiempi kipulääkehoito pitää lopettaa asteittain ensimmäisen depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen, kunnes Matrifen-depotlaastareiden analgeettinen vaikutus saavutetaan.

Annostitraus ja ylläpitohoito

Matrifen-laastari vaihdetaan 72 tunnin välein.

Annosta titrataan yksilöllisesti lisäkipulääkkeiden keskimääräisen vuorokausitarpeen perusteella, kunnes saavutetaan tasapaino analgeettisen tehon ja siedettävyyden välillä. Annosta titrataan tavallisesti annoksilla 12 mikrogrammaa/tunti tai 25 mikrogrammaa/tunti, mutta lisäkipulääkkeen tarve (suun kautta otettava morfiini 45/90 mg/vrk \approx Matrifen 12/25 mikrogrammaa/tunti) ja potilaan kiputilanne pitää ottaa huomioon. Annoksen suurentamisen jälkeen voi viedä jopa kuusi päivää ennen kuin potilas on uudella annostuksella jälleen hoitotasapainossa. Potilaan pitää annoksen suurentamisen jälkeen käyttää tätä suurempaa lääkeannosta sisältävää laastaria kahden 72 tunnin kestoisen annostelujakson ajan ennen kuin annosta voidaan suurentaa uudelleen.

Useampaa kuin yhtä Matrifen-laastaria voidaan käyttää, kun tarvitaan suurempia annoksia kuin 100 mikrogrammaa/tunti. Potilaat saattavat ajoittain tarvita lisäannoksia lyhytvaikutteista kipulääkettä läpilyöntikivun hoitoon. Jotkut potilaat saattavat tarvita lisänä käytettäviä tai vaihtoehtoisia kivun hoidon menetelmiä tai vaihtoehtoisia opioidien antotapaa, kun tarvittava Matrifen-laastarien annos on suurempi kuin 300 mikrogrammaa/tunti.

Jos kipu ei lieydy riittävästi ensimmäisen Matrifen-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 pitää kiinnittää eri ihoalueelle. Tämä saattaa aiheuttaa fentanyylipitoisuuden suurenemisen seerumissa (ks. kohta 5.2), ja potilaan tilaa pitää tällöin seurata tarkoin.

Matrifen-laastarien käytön lopettaminen

Jos Matrifen-laastarien käyttö on tarpeen lopettaa, korvaava opioidihoito pitäisi aloittaa vähitellen, käyttämällä ensin pientä annosta ja suurentamalla sitä hitaasti. Tämä johtuu siitä, että elimistön fentanyylipitoisuus pienenee vähitellen Matrifen-laastarin poistamisen jälkeen. Saattaa kestää 20 tuntia tai pidempään, ennen kuin seerumin fentanyylipitoisuus pienenee 50 %:lla. Opioidihoito pitäisi yleensäkin lopettaa asteittain, jotta vältetään vieroitusoireilta (ks. kohta 4.8).

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 Matrifen-hoitoon. Niitä ei ole tarkoitettu annoksen muuntamiseen siirryttäessä Matrifen-hoidosta muihin hoitoihin, jotta vältetään uuden kipulääkeannoksen yliarvioiminen ja mahdollinen yliannostus.

Eritysisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti ja heidän annostuksensa pitää määrittää yksilöllisesti potilaan tilan mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos iäkäs potilas ei ole aiemmin saanut opioidihoitoa, hoitoa pitäisi harkita vain, jos sen hyötyjen katsotaan olevan riskejä suuremmat. Hoidon aloittamiseen pitää tällöin harkita vain Matrifen 12 mikrogrammaa/tunti -depotlaastareita.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti ja heidän annostuksensa pitää määrittää yksilöllisesti potilaan tilan mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Pediatriset potilaat

Vähintään 16-vuotiaat lapset
Noudata aikuisten annostusta.

2–16-vuotiaat lapset

Matrifen-laastareita saa käyttää vain sellaisten lapsipotilaiden (ikä 2–16 vuotta) hoidossa, jotka sietävät opioidihoitoa ja joiden jo käyttämä vuorokausiannos vastaa vähintään 30 mg:aa suun kautta otettavaa morfiinia. Katso kohdista ”Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen” (taulukko 1) ja ”Suositeltu Matrifen-annos, joka perustuu päivittäiseen suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannokseen” (taulukko 4), miten lapsipotilaiden opioidiannos muunnetaan suun kautta otettavasta tai parenteraalisesta annoksesta Matrifen-laastareiksi.

Taulukko 4. Pediatrisille potilaille¹ suositeltu Matrifen-annos, joka perustuu suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannokseen²

Suun kautta otettava morfiini 24 tuntia kohden (mg/vrk)	Matrifen-annostus (mikrogrammaa/tunti)
30–44	12
45–134	25

¹ Muuntotaulukko on Matrifen-annosta 25 mikrogrammaa/tunti suurempien annosten osalta sama sekä pediatrisille että aikuisille potilaille (ks. taulukko 2).

² Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin klinisissä tutkimuksissa perustana vaihdettaessa lääkitys Matrifen-hoitoon.

Fentanyylidepotlaastareiden tarvittava vahvuus laskettiin kahdessa pediatrisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa konservatiivisesti: 30–44 mg:n vuorokausiannos suun kautta otettavaa morfiinia tai sitä vastaava annos muuta opioidia korvattiin yhdellä 12 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa vapauttavalla depotlaastarilla. On huomioitava, että nämä lapsia koskevat muunto-ohjeet soveltuvat vain siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista (tai vastaavasta) fentanyylidepotlaastareihin. Muuntotaulukkoa ei saa käyttää siirtymiseen fentanyylidepotlaastareista muihin opioideihin, koska yliannostus on tällöin mahdollinen.

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

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

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

Lasten annoksen titraaminen ja ylläpitohoito

Matrifen-depotlaastari vaihdetaan 72 tunnin välein. Annos titrataan yksilöllisesti, kunnes tasapaino kivunlievitystehon ja siedettävyyden välillä saavutetaan. Annosta ei saa suurentaa tiheämmin kuin 72

tunnin välein. Jos Matrifen-depotlaastareiden kipua lievittävä vaikutus ei ole riittävä, lisänä voidaan antaa morfiinia tai muuta lyhytvaikutteista opioidia. Annosta saattaa olla tarpeen suurentaa lisäkipulääkkeiden tarpeen ja lapsen kiputilanteen perusteella. Annosta voidaan muuttaa annoksilla 12 mikrogrammaa/tunti.

Antotapa

Matrifen annetaan ihon läpi.

Matrifen kiinnitetään ylävartalon tai käsivarren tasaiselle iholle sellaiseen kohtaan, joka ei ole ärtynyt ja jolle ei ole annettu sädehoitoa.

Pikkulapsilla yläselkä on suositeltu laastarin kiinnityskohta. Näin minimoidaan mahdollisuus, että lapsi poistaa laastarin iholta.

Kiinnityskohdan karvat (ihokohdan tulisi mieluiten olla karvaton) leikataan (ei ajella) ennen laastarin kiinnitystä. Jos ihokohta pitää puhdistaa ennen laastarin laittamista paikoilleen, puhdistus pitää tehdä puhtaalla vedellä. Saippuota, öljyä, ihovoiteita tai muita aineita, jotka saattavat ärsyttää ihoa tai muuttaa sen ominaisuuksia, ei saa käyttää. Ihon pitää olla täysin kuiva ennen laastarin kiinnittämistä. Tarkasta depotlaastari ennen käyttöä. Leikattua, paloiteltua tai muuten vioittunutta laastaria ei saa käyttää.

Matrifen kiinnitetään välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu sinetöidystä pakkauksesta. Etsi lapsiturvallisen suojapussin saumatusta reunasta lovi (osoitettu nuolella laastarin etiketissä). Taivuta suojapussia loven kohdalta ja avaa suojapussi varovasti. Vedä suojapussin 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 kevyesti kämmenellä 30 sekunnin ajan. Varmista, että laastarin reunat kiinnittyvät hyvin. Pese sen jälkeen kätesi puhtaalla vedellä.

Matrifen-depotlaastari voi olla kiinnitettynä 72 tunnin ajan. Uusi depotlaastari pitää kiinnittää eri kohtaan edellisen laastarin poistamisen jälkeen. 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 annostitus ei ole mahdollista lyhytaikaisen käytön aikana ja koska on olemassa vakavan tai henkeä uhkaavan hypoventilaation mahdollisuus
- Vaikea hengityslama

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalle on tullut vakavia haittavaikutuksia, hänen tilaansa pitää tarkkailla kliinisten oireiden perusteella vähintään 24 tuntia sen jälkeen kun Matrifen-depotlaastari on poistettu, sillä seerumin fentanylipitoisuus pienenee vähitellen. Pitoisuus on pienentynyt noin 50 %:lla 20–27 tuntia laastarin poiston jälkeen.

Potilaalle ja hänen perheenjäsenille on kerrottava, että Matrifen 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.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa ja potilaat, jotka eivät siedä opioideja

Matrifen-depotlaastareiden käyttöön potilailla, 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 Matrifen-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 Matrifen-hoitoa annetaan potilaille, jotka ovat sietäneet opioideja aiemmin. (ks. kohta 4.2).

Hengityslama

Joillekin potilaille saattaa tulla huomattavaa hengityslamaa Matrifen-depotlaastarien käytön aikana; potilaiden tilaa on seurattava, jotta tällaiset vaikutukset havaitaan. Hengityslama saattaa jatkua vielä laastarin poiston jälkeen. Hengityslaman ilmaantuvuus lisääntyy Matrifen-annoksen suurentuessa (ks. kohta 4.9).

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet saattavat lisätä hengityslamaa (ks. kohta 4.5).

Samanaikaiseen rauhoittavien lääkkeiden (esim. bentsodiatsepiinien tai lähisukuisten lääkkeiden) käyttöön liittyvät riskit

Matrifen-depotlaastareiden ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai näille lähisukuisten lääkeaineiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Em. riskin vuoksi kyseisten rauhoittavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä Matrifen-valmisteen kanssa on määrättävä ainoastaan potilaille, joille mitkään muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos päädytään määräämään Matrifen-lääkettä yhdessä rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä mahdollista, tehokasta annosta, ja hoidon kestoa on rajoitettava mahdollisimman lyhyeen aikaan.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisten hengityslamaan ja sedaatioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Näissä tapauksissa on ehdottomasti suositeltavaa pyytää potilaita ja heidän hoitajiaan seuraamaan tilannetta em. oireiden varalta (ks. kohta 4.5).

Krooninen keuhkosairaus

Matrifen saattaa aiheuttaa vaikeampia haittavaikutuksia potilaille, jotka sairastavat kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta tai muuta keuhkosairautta. Tällaisille potilaille opioidit saattavat aiheuttaa hengityslamaa ja hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä.

Lääkeriippuvuus ja väärinkäytön mahdollisuus

Toleranssia, fyysistä riippuvuutta ja psyykkistä riippuvuutta saattaa kehittyä, kun opioideja käytetään toistuvasti. Fentanyyliä voidaan käyttää väärin samalla tavoin kuin muita opioidiagonisteja. Matrifen-laastareiden väärinkäyttö voi johtaa yliannostukseen ja kuolemaan. Jos potilaalla on aiemmin ollut lääkeriippuvuutta / alkoholin väärinkäyttöä, hänellä on suurempi riippuvuuden kehittymisen ja väärinkäytön riski opioidihoidon aikana. Vaikka potilaalla olisi suurentunut opioidien väärinkäytön riski, häntä voidaan silti hoitaa asianmukaisesti opioideja säädellysti vapauttavilla lääkemuodoilla. Näitä potilaita pitää kuitenkin seurata sen varalta, että heillä ilmenee väärinkäytön tai riippuvuuden merkkejä.

Keskushermoston sairaudet, mukaan lukien kohonnut kallonsisäinen paine

Matrifen-laastareita on käytettävä varoen potilaille, jotka saattavat olla erityisen alttiita hiilidioksidiretention kallonsisäisille vaikutuksille. Tällaisia ovat mm. potilaat, joilla on todettu kohonnutta kallonsisäistä painetta, tajunnantason heikentymistä tai kooma. Matrifen-depotlaastareita pitää käyttää varoen aivokasvainpotilaiden hoidossa.

Sydänsairaus

Fentanyyli saattaa aiheuttaa bradykardiaa ja sen vuoksi sitä tulee käyttää varoen, jos potilaalla on bradyarytmiaa.

Hypotensio

Opioidit saattavat aiheuttaa hypotensiota, erityisesti potilaille, joilla on akuutti hypovolemia. Taustalla oleva oireinen hypotensio tai hypovolemia pitää hoitaa ennen kuin hoito fentanyylidepotlaastareilla aloitetaan.

Maksan vajaatoiminta

Koska fentanyyli metaboloituu inaktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa, maksan vajaatoiminta saattaa hidastaa sen eliminaatiota. Jos maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat käyttävät Matrifen-depotlaastareita, heidän tilaansa pitää seurata huolellisesti siltä varalta, että heillä ilmenee merkkejä fentanyylitoksisuudesta, ja Matrifen-annosta pitää tarvittaessa pienentää (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). Jos munuaisten vajaatoimintaa sairastavat käyttävät Matrifen-depotlaastareita, heidän tilaansa pitää seurata huolellisesti siltä varalta, että esiintyy merkkejä fentanyylitoksisuudesta, ja annosta pitää tarvittaessa pienentää. Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa ja joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on myös lisärajoituksia (ks. kohta 4.2).

Kuume/ulkoinen lämmönlähde

Fentanyylipitoisuudet saattavat suurentua, jos ihon lämpötila nousee (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi kuumepotilaita on tarkkailtava siltä varalta, että heille tulee opioidien aiheuttamia haittavaikutuksia. Tarvittaessa Matrifen-annosta pitää muuttaa. Fentanyylin vapautuminen depotlaastarista saattaa lisääntyä lämpötilasta riippuen, mikä voi aiheuttaa yliannostuksen ja kuoleman.

Kaikkia potilaita tulee neuvoa välttämään iholle kiinnitetyn Matrifen-depotlaastarin altistumista suoralle ulkoiselle lämmönlähteelle, kuten lämpötyynyille, sähköhuoville, lämmitettäville vesisängyille, lämpö- tai rusketuslampuille, voimakkaalle auringonpaisteelle, kuumavesipulloille, pitkille kuumille kylvyille, saunomiselle ja kuumille poreallaskylvyille.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuutta on syytä noudattaa kun Matrifen-depotlaastareita käytetään samanaikaisesti serotoninergiseen hermovälittäjäainejärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä voi kehittyä, kun serotoninergisiä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) ja serotoniinin-noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI-lääkkeet), ja serotoniinin metaboliaa heikentäviä lääkkeitä (mm. MAO:n estäjät) käytetään samanaikaisesti. Näin voi tapahtua käytettäessä suositeltua annosta.

Serotoniinioireyhtymään voi liittyä mentaalisia muutoksia (esim. agitaatiota, hallusinaatioita, koomaa), autonomista epävakautta (esim. takykardiaa, verenpaineen muutoksia, hypertermiaa), neuromuskulaarisia poikkeavuuksia (esim. hyperrefleksiaa, koordinaation puutetta, jäykkyyttä) ja/tai maha-suolikanavan oireita (esim. pahoinvointia, oksentelua, ripulia).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Matrifen-hoito on lopetettava.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien kanssa:

Matrifen-depotlaastareiden ja sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman fentanyylipitoisuutta, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeuttisia että haitallisia vaikutuksia ja aiheuttaa vakavaa hengityslamaa. Tämän vuoksi Matrifen-depotlaastarien ja CYP3A4:n estäjien yhteiskäyttöä ei suositella, paitsi jos hoidon hyödyt ovat haittavaikutusriskiä suuremmat. Potilaan pitää tavallisesti odottaa 2 vuorokautta CYP3A4:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen ennen kuin ensimmäinen Matrifen-depotlaastari

voidaan kiinnittää. Estovaikutuksen kesto kuitenkin vaihtelee, ja joidenkin CYP3A4:n estäjien, joiden puoliintumisaika on pitkä (kuten amiodaroni), tai ajasta riippuvien estäjien (kuten erytromysiini, idelalisibi, nikardipiini ja ritonaviiri) käytön välisen ajan on oltava pidempi. CYP3A4:n estäjän valmistetiedoista pitää siksi tarkistaa vaikuttavan aineen puoliintumisaika ja estovaikutuksen kesto aika ennen kuin ensimmäinen Matrifen-depotlaastari voidaan kiinnittää. Matrifen-hoitoa saaneen potilaan pitää odottaa vähintään 1 viikko depotlaastarin poistamisen jälkeen ennen kuin hoito CYP3A4:n estäjillä voidaan aloittaa. Jos Matrifen-depotlaastareiden ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, voimistuneiden tai pitkittyneiden terapeuttisten vaikutusten merkkejä ja oireita sekä fentanyylin häiritseviä vaikutuksia (etenkin hengityslamaa) pitää seurata tarkasti. Matrifen-annosta pitää tarvittaessa pienentää tai hoito keskeyttää (ks. kohta 4.5).

Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön

Fentanyyli-laastarin 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 laastareita käyttämättömän henkilön iholle, siirtynyt laastari on poistettava viipymättä (ks. kohta 4.9).

Iäkkäät potilaat

Tutkimukset, joissa fentanyyliä on annettu laskimoon, viittaavat siihen että ikääntyneillä potilailla fentanyylin puhdistuma saattaa olla hitaampi ja puoliintumisaika pidentynyt, ja he saattavat olla herkempiä vaikuttavalle aineelle kuin nuoremmat potilaat. Jos iäkkäät potilaat käyttävät Matrifen-depotlaastareita, heidän tilaansa pitää seurata huolellisesti siltä varalta, että heille tulee fentanyyliintoksisuuden merkkejä, ja annosta pitää pienentää tarvittaessa (ks. kohta 5.2).

Maha-suolikanava

Opioidit lisäävät maha-suolikanavan sileän lihaksen tonusta ja vähentävät sen eteenpäin vievää supistelua. Tästä aiheutuva maha-suolikanavan sisällön läpikulkuajan pidentyminen voi olla fentanyylin aiheuttaman ummetusvaikutuksen syy. Potilaille pitää neuvoa, miten ummetusta voi ehkäistä, ja laksatiivien käyttöä ummetuksen estoon pitää harkita. Erityistä varovaisuutta pitää noudattaa hoidettaessa kroonista ummetusta potevia potilaita. Jos potilaalla on paralyyttinen ileus tai sitä epäillään, Matrifen-hoito pitää lopettaa.

Myasthenia gravis -potilaat

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia reaktioita saattaa esiintyä. Varovaisuutta pitää noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on myasthenia gravis.

Osittaisten agonistien/antagonistien samanaikainen käyttö

Buprenorfiiniin, nalbufiiniin tai pentatsosiiniin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. myös kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Matrifen-laastareita ei saa käyttää sellaisten lapsipotilaiden hoidossa, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet opioidihoitoa (ks. kohta 4.2). Vakavan tai henkeä uhkaavan hypoventilaation mahdollisuus on olemassa käytettävästä Matrifen-depotlaastarien annoksesta riippumatta.

Matrifen-depotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa. Matrifen-laastareita saa käyttää vain sellaisten 2-vuotiaiden tai sitä vanhempien lasten hoidossa, jotka sietävät opioidihoitoa (ks. kohta 4.2).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet ja alkoholi

Samanaikainen muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (kuten opioidien; sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien ja niille lähisukuisten aineiden; unilääkkeiden, anestesia-aineiden, fentiatsiinien, rauhoittavien lääkkeiden, väsyttävien antihistamiinien ja alkoholijuomien) ja lihasrelaksanttien, käyttö saattaa lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Hypotensiota, syvää sedaatiota, hypoventilaatiota tai koomaa saattaa esiintyä tai potilas voi kuolla. Tämän vuoksi edellä mainittujen lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Matrifen-depotlaastarien kanssa edellyttää potilaan erityisen huolellista hoitoa ja seurantaa.

Samanaikaisen käytön yhteydessä on rajoitettava sekä annosta että hoidon kestoa (ks. kohta 4.4).

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät):

Matrifen-depotlaastarien käyttöä ei suositella potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaisesti hoitoa MAO:n estäjillä. MAO:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ja odottamattomia yhteisvaikutuksia, mm. opiaattien vaikutusten voimistumista tai serotoninergisten vaikutusten voimistumista. Tämän vuoksi Matrifen-depotlaastareita ei saa käyttää 14 vuorokauden aikana MAO:n estäjien käytön lopettamisen jälkeen.

Serotoninergiset lääkevalmisteet

Fentanyylidepotlaastarien ja serotoninergisten lääkevalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI-lääkkeen) tai serotoniinin-noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI-lääkkeen), tai monoamiinioksidaasinestäjän (MAO:n estäjän), samanaikainen käyttö voi suurentaa serotoniinioireyhtymän, mahdollisesti henkeä uhkaavan tilan, riskiä.

Osittaisten agonistien/antagonistien samanaikainen käyttö

Buprenorfiinin, nalbufiinin tai pentatsosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Niillä on suuri affiniteetti opioidireseptoreihin ja suhteellisen vähäinen ominaisvaikutus, ja sen vuoksi ne antagonisoivat osittain fentanyylin analgeettista vaikutusta ja saattavat aiheuttaa vieroitusoireita opioideista riippuvaisille henkilöille (ks. myös kohta 4.4).

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

CYP3A4:n estäjät

Fentanyylin puhdistuma on suuri, ja fentanyyli metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4:n kautta.

Matrifen-depotlaastarien ja sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Tämä saattaa voimistaa tai pitkittää sekä terapeuttisia vaikutuksia että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vaikeaa hengityslamaa. 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 ihon läpi annettavan fentanyylin samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei potilaan tilaa seurata huolellisesti (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.

CYP3A4:n induosorit

Ihon läpi annettavan fentanyylin ja CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää plasman fentanyyliipitoisuutta ja heikentää valmisteen tehoa. CYP3A4:n induosorien ja Matrifen-depotlaastarien samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen. Matrifen-annosta saattaa olla tarpeen suurentaa tai siirtyminen toisen analgeettisen vaikuttavan aineen käyttöön saattaa olla aiheellista. Jos samanaikainen hoito CYP3A4:n induosorilla aiotaan lopettaa, fentanyyliannosta pitää pienentää ja potilaan tilaa seurata tarkoin. Indusorin vaikutukset vähenevät vähitellen ja saattavat aiheuttaa plasman fentanyyliipitoisuuksien suurenemisen, mikä voi voimistaa tai pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vakavan hengityslaman. Potilaan pitää olla tarkassa seurannassa, kunnes lääkkeen vaikutukset vakiintuvat. Esimerkkejä vaikuttavista aineista, jotka saattavat pienentää fentanyyliipitoisuuksia 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 olemassa riittävästi tietoa Matrifen-depotlaastarien käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta, mutta laskimoon annettavan fentanyylin on havaittu läpäisevän istukan ihmisen raskauden alkuvaiheessa. Vastasyntyneen vieroitustoireyhtymää on raportoitu vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet Matrifen-depotlaastareita pitkäaikaisesti raskauden aikana. Matrifen-depotlaastareita ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Matrifen-depotlaastarien käyttöä synnytyksen aikana ei suositella, koska sitä ei pitäisi käyttää akuutin tai postoperatiivisen kivun hoitoon (ks. kohta 4.3). Lisäksi fentanyyli kulkeutuu istukan läpi, joten Matrifen-depotlaastarien käyttö synnytyksen aikana saattaa aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneelle lapselle.

Imetys

Fentanyyliä erittyy rintamaitoon ja se saattaa aiheuttaa sedaatiota/hengityslamaa imetettävälle lapselle. Tämän vuoksi imetys pitäisi keskeyttää Matrifen-depotlaastarien käytön ajaksi ja siihen asti, kunnes laastarien poistamisesta iholta on kulunut vähintään 72 tuntia.

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

Matrifen voi heikentää mahdollisesti vaarallisiin tehtäviin, kuten ajamiseen tai koneiden käyttöön, tarvittavaa henkistä ja/tai fyysistä toimintakykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Ihon läpi annettavan fentanyylin turvallisuutta arvioitiin 1565 aikuisella ja 289 pediatrisella koehenkilöllä, jotka osallistuivat 11 kliiniseen tutkimukseen (1 kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu, 7 avointa ja aktiivikontrolloitua, 3 avointa ja kontrolloimatonta tutkimusta). Valmistetta käytettiin kroonisen pahanlaatuisen tai ei-pahanlaatuisen kivun hoitoon. Koehenkilöt saivat vähintään 1 annoksen fentanyyliä ihon läpi ja heistä kerättiin tiedot valmisteen turvallisuudesta.

Näistä tutkimuksista kerättyjen turvallisuustietojen perusteella yleisimmin ($\geq 10\%$:n esiintyvyys) raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (35,7 %), oksentelu (23,2 %), ummetus (23,1 %), uneliaisuus (15,0 %), huimaus (13,1 %) ja päänsärky (11,8 %).

Ihon läpi annettavan fentanyylin käytöstä näissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, mukaan lukien yllä mainitut haittavaikutukset, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 5.

Alla olevissa esiintyvyyssuokittelussa käytetään seuraavia luokkia: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssuokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Immuuni-järjestelmä		Yliherkkyys			Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahaluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, masennus, ahdistuneisuus, sekavuustila, hallusinaatiot	Kiihtymys, disorientaatio, euforinen mieliala		
Hermosto	Uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky	Vapina, parestesiat	Heikentynyt tuntoaisti, kouristukset (mukaan lukien klooniset kouristukset ja grand mal -kouristukset), muistinmenetykset, tajunnantason aleneminen, tajuttomuus		
Silmät			Näön hämärtyminen	Mioosi	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän		Palpitaatiot, takykardia	Bradykardia, syanoosi		

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyden luokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Hengityslama, hengitysvaikeudet	Apnea, hypoventilaatio	Bradypnea
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus	Ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia	Ileus	Subileus	
Iho ja ihonalainen kudosis		Liikahikoilu, kutina, ihottuma, eryteema	Ekseema, allerginen ihotulehdus, ihovaivat, dermatiitti, kosketusihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Lihasten nykiminen		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsauampi			
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, ääreisturvotus, voimattomuus, huonovointisuus, palelu	Kiinnityskohdan reaktiot, influenssan kaltainen sairaus, tunne ruumiinlämmön muutoksesta, yliherkkyys kiinnityskohdassa, vieroitusoireyhtymä, kuume*	Kiinnityskohdan dermatiitti tai ekseema	

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

Lapsipotilaat

Fentanylidepotlaastareiden turvallisuutta arvioitiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 289 pediatria (alle 18-vuotiasta) koehenkilöä. Lääkevalmistetta käytettiin kroonisen tai jatkuvan pahanlaatuisen tai ei-pahanlaatuisen kivun hoitoon. Koehenkilöt saivat vähintään yhden annoksen fentanyyliä ihon läpi, ja heistä kerättiin turvallisuustiedot (ks. kohta 5.1).

Fentanylidepotlaastareilla hoidettujen lasten ja nuorten haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla. Lapsipotilaiden hoidossa ei havaittu muuta riskiä kuin se, joka on odotettavissa, kun

käytetään opioideja vakavaan sairauteen liittyvän kivun lievitykseen. Ei ole havaittu mitään erityisesti lasten fentanylidepotlaastarihoitoon liittyvää riskiä (nuorimpien hoidettujen lasten ikä 2 vuotta), kun laastareita käytetään ohjeiden mukaan.

Näiden kolmen kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella pediatriassa 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 %).

Toleranssia ja fyysistä riippuvuutta tai psyykkistä riippuvuutta saattaa kehittyä käytettäessä fentanyyliä toistuvasti (ks. kohta 4.4).

Opioidien vieroitusoireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus ja vapina) ovat mahdollisia joillakin potilailla, kun siirrytään aiemman opioidikipulääkehoidon jälkeen käyttämään fentanylidepotlaastareita tai jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.2).

Hyvin harvoin on raportoitu vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää, kun äiti on käyttänyt pitkäaikaisesti ihon läpi annettavaa fentanyyliä raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

Serotoniinioireyhtymätapauksia on raportoitu 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 ja merkit

Fentanyyliin yliannostuksen oireet liittyvät sen farmakologisiin vaikutuksiin, joista vakavin on hengityslama.

Hoito

Hengityslaman hoidon välittömiä vastatoimia ovat Matrifen-laastarin poistaminen ja potilaan virkistäminen fyysisesti tai sanallisesti. Näiden toimenpiteiden jälkeen voidaan antaa spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia. Yliannostusta seuraava hengityslama saattaa kestää pidempään kuin opioidiantagonistin vaikutus. Laskimoon annettavien antagonistien väli pitää valita huolellisesti, sillä laastarin poistamisen jälkeen on olemassa huumaavan vaikutuksen uudelleen ilmenemisen mahdollisuus; toistuvat naloksoniannokset tai jatkuva naloksoni-infuusio voivat olla tarpeen. Huumaavan vaikutuksen kumoaminen saattaa aiheuttaa akuuttia kipua ja katekoliamiinien vapautumista.

Jos kliininen tilanne niin vaatii, potilaan ilmatiet pitää avata ja niiden auki pysymisestä pitää huolehtia, mahdollisesti nieluputken tai intubaatioputken avulla, ja tarvittaessa pitää antaa happea ja avustaa hengitystä. Riittävästä ruumiinlämmöstä ja nesteiden saannista pitää huolehtia.

Jos esiintyy vaikeaa tai jatkuvaa hypotensiota, hypovolemian mahdollisuus pitää ottaa huomioon ja potilasta pitää hoitaa asianmukaisella 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

Ihon läpi annettavan fentanyylin turvallisuutta arvioitiin kolmessa avoimessa tutkimuksessa 289 pediatrisella koehenkilöllä, joilla oli kroonista kipua. Koehenkilöt olivat iältään 2–17-vuotiaita, ja kahdeksankymmentä heistä oli iältään 2–6-vuotiaita. Näihin kolmeen tutkimukseen mukaan otetuista 289 koehenkilöstä 110 aloitti fentanyylidepotlaastarihoidon annostuksella 12 mikrogrammaa/tunti. Näistä 110 koehenkilöstä 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 %] koehenkilön tietoja ei ollut saatavissa). Loput 179 koehenkilöä aloittivat hoidon annoksella 25 mikrogrammaa/tunti tai suuremmalla annoksella, ja näistä 174 (97,2 %) oli saanut opioidia vähintään 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia. Lopuista 5 koehenkilöstä, jotka aloittivat hoidon vähintään annoksella 25 mikrogrammaa/tunti ja joiden aiempi opioidiannos oli < 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia, 1 (0,6 %) koehenkilö oli saanut aiemmin < 30 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia ja 4 (2,2 %) koehenkilöä oli saanut 30–44 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Fentanyylidepotlaastari vapauttaa fentanyyliä elimistöön jatkuvasti 72 tunnin ajan depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen. Fentanyyli imeytyy laastarin 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 laastarin kiinnittämisen jälkeen seerumin fentanyylipitoisuus suurenee vähitellen ja tasoittuu tavallisesti 12–24 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuus pysyy suhteellisen tasaisena koko 72 tunnin käyttöajan. Kun toinen laastari kiinnitetään paikalleen seuraaviksi 72 tunniksi, seerumin vakaan tilan fentanyylipitoisuus on saavutettu ja säilyy tasaisena seuraavien samankokoisten laastarien käyttöaikana. Vakaan tilan AUC- ja C_{max} -arvot ovat kumuloitumisen 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 suurentua 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 Matrifen-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 luustolihaan ja rasvaan, ja vapautuu hitaasti verenkiertoon.

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

Biotransformaatio

Fentanyylin puhdistuma on suuri, ja se metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta maksassa. Päämetaboliitti norfentanyyli ja muut metaboliitit ovat inaktiivisia. Ihon läpi annettu fentanyyli ei vaikuta metaboloituvan ihossa. Tämä todettiin ihmisen keratinosyyttisolunäärityksissä 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

Seurumin fentanyylipitoisuudet ovat suhteessa fentanyylidepotlaastarin kokoon. Ihon läpi annetun fentanyylin farmakokinetiikka ei muutu toistuvassa annossa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fentanyylin farmakokinetiikka, fentanyylipitoisuuksien suhde, terapeutitset vaikutukset ja haittavaikutukset sekä opioidien sietokyky ovat hyvin yksilöllisiä. Pienin tehokas fentanyylipitoisuus riippuu kivun voimakkuudesta ja aiemmasta opioidiohoidosta. Sekä pienin tehokas pitoisuus että toksiset pitoisuudet suurenevat, kun sietokyky paranee. Siksi fentanyylin optimaalisia terapeutisia pitoisuuksia ei voida määrittellä. 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.

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät

Laskimoon annettavalla fentanyylillä tehtyjen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla pienempi ja puoliintumisaika pidempää ja että he voivat olla herkempiä lääkeaineen vaikutuksille kuin nuoremmat potilaat. Ihon läpi annettavalla fentanyylillä tehdyssä tutkimuksessa terveiden iäkkäiden koehenkilöiden ja terveiden nuorten koehenkilöiden välillä ei

todettu merkitsevää eroa fentanyylin farmakokinetiikassa. Iäkkäillä fentanyylin huippupitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin pienempiä ja keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 34 tuntiin. Iäkkäitä potilaita pitää 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 pitää seurata tarkoin fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja ihon läpi annettavan fentanyylin annosta pitää tarvittaessa pienentää (ks. kohta 4.4). Kirroosia sairastavien koehenkilöiden tiedot ja fentanyyliä ihon läpi saaneiden eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden simuloitua tiedot viittaavat siihen, että fentanyylipitoisuudet 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 fentanyylipitoisuus 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 mikrogrammaa/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

Ei-kliniiset tiedot, jotka perustuvat perinteisiin toistettujen annosten toksisuustutkimuksiin, eivät osoittaneet erityistä ihmisille aiheutuvaa riskiä.

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 lisääntyntä 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.

Mutageenisyytystestaus bakteereilla ja jyrsijöillä antoi negatiivisia tuloksia. Kuten muillakin opioideilla, fentanyylillä oli mutageenisia vaikutuksia nisäkässoluissa *in vitro*. Mutageenisyyden riski vaikuttaa

epätodennäköiseltä terapeuttisissa olosuhteissa, sillä vaikutuksia ilmeni vain hyvin suurilla pitoisuuksilla.

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

Dipropyleeniglykoli

Hydroksipropyyliselluloosa

Dimetikoni

Silikoniliima (amiiniresistentti)

Läpäisykalvo, etyleenivinyylisetaatti (EVA)

Taustakalvo, polyetylenitereftalaattikalvo (PET)

Poistettava suojakalvo, fluoropolymeerillä päällystetty polyesterikalvo

Painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rasvoja, öljyjä, ihovoiteita tai puuteria ei saa käyttää ihoalueella, johon Matrifen-laastari kiinnitetään. Tällä tavoin varmistetaan laastarin pysyminen iholla.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Kukin laastari on pakattu kuumasaumattuun, paperista, alumiinista ja akryylinitriili-metyyliakrylaatti-butadieenistä (AMAB) tai paperista, alumiinista, polyetylenitereftalaatista (PET), polyetyleenistä (PE) ja syklistä olefiinikopolymeeristä (LAS Pol A) valmistettuun annospussiin.

Pakkauskoot:

1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 16 ja 20 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.

Pese kädet vedellä laastarin kiinnittämisen tai irrottamisen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy

PL 1406

00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12 mikrogrammaa/tunti: 21927
25 mikrogrammaa/tunti: 21928
50 mikrogrammaa/tunti: 21929
75 mikrogrammaa/tunti: 21930
100 mikrogrammaa/tunti: 21931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntilupien myöntämisen päivämäärä: 15.1.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.1.2019