

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl Sandoz 12,5 mikrog/tunti depotlaastari  
Fentanyl Sandoz 25 mikrog/tunti depotlaastari  
Fentanyl Sandoz 50 mikrog/tunti depotlaastari  
Fentanyl Sandoz 75 mikrog/tunti depotlaastari  
Fentanyl Sandoz 100 mikrog/tunti depotlaastari

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Fentanyl Sandoz 12,5 mikrog/tunti depotlaastari*

Yhdestä laastarista vapautuu 12,5 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 5,25 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 2,1 mg fentanyyliä.

*Fentanyl Sandoz 25 mikrog/tunti depotlaastari*

Yhdestä laastarista vapautuu 25 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 10,5 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 4,2 mg fentanyyliä.

*Fentanyl Sandoz 50 mikrog/tunti depotlaastari*

Yhdestä laastarista vapautuu 50 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 21 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 8,4 mg fentanyyliä.

*Fentanyl Sandoz 75 mikrog/tunti depotlaastari*

Yhdestä laastarista vapautuu 75 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 31,5 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 12,6 mg fentanyyliä.

*Fentanyl Sandoz 100 mikrog/tunti depotlaastari*

Yhdestä laastarista vapautuu 100 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 42 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 16,8 mg fentanyyliä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Läpinäkyvä, pyöristetty, pitkänomainen depotlaastari, jonka taustakalvoon on painettu seuraava teksti:

“fentanyl 12 µg/h”

“fentanyl 25 µg/h”

“fentanyl 50 µg/h”

“fentanyl 75 µg/h”

“fentanyl 100 µg/h”

Depotlaastarissa on suojakalvo (joka poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä) ja kaksi toiminnallista kerrosta: fentanyyliä sisältävä itsestään liimautuva matriksikerros ja vettä läpäisemätön taustakalvo.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aikuiset

Fentanyl Sandoz on tarkoitettu opioidien pitkäaikaiskäyttöä vaativan vaikean kroonisen kivun hoitoon.

#### Lapset

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Fentanyylidepotlaastarien annos määritellään yksilöllisesti potilaan tilan perusteella, ja sitä tulee arvioida säännöllisesti aina laastarin kiinnittämisen jälkeen. Pienintä tehokasta annosta pitää käyttää. Laastareista vapautuu fentanyyliä systeemiseen verenkiertoon noin 12,5, 25, 50, 75 ja 100 mikrog/tunti, jolloin vuorokausiannokseksi muodostuu vastaavasti noin 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 ja 2,4 mg.

#### Aloituserannoksen valinta

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

#### Aikuiset

#### Potilaat, jotka sietävät opioidihoitoa

Siirrettäessä opioideja sietäviä potilaita suun kautta otettavista tai parenteraalisista opioideista Fentanyl Sandoz -hoitoon, katso jäljempänä kohta Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen. Annostusta voidaan myöhemmin titrata tarpeen mukaan suuremmaksi tai pienemmäksi joko 12,5 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti annosmuutoksina, jotta saavutetaan vasteen sekä lisäkipulääkkeiden tarpeen perusteella pienin tarkoituksenmukainen fentanyylilaastariannos.

#### Potilaat, jotka eivät ole saaneet opioidihoitoa

Potilaille, jotka eivät ole saaneet opioidihoitoa, ei yleensä suositella ihon läpi annettavaa hoitoa, vaan on harkittava muita antoreittejä (suun kautta, parenteraalinen). Yliannostuksen välttämiseksi suositellaan, että potilaalle, joka ei ole saanut aiemmin opioidihoitoa, hoito aloitetaan pienillä annoksilla nopeasti vapautuvaa opioidivalmistetta (esim. morfiini, hydromorfiini, oksikodoni, tramadoli ja kodeiini). Tämän jälkeen annosta titrataan, kunnes saavutetaan analgeettiannos, joka vastaa fentanyylilaastareita 12,5 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti, jolloin potilas voi siirtyä käyttämään Fentanyl Sandoz -depotlaastareita.

Jos hoidon aloittamista suun kautta otettavilla opioideilla ei katsota mahdolliseksi ja fentanyylilaastarit ovat ainoa hoitovaihtoehto potilaalle, joka ei ole saanut opioidihoitoa, vain pienintä aloituserannosta (eli 12,5 mikrog/tunti) tulee harkita. Potilasta pitää tällöin seurata tarkoin. Vakava tai hengenvaarallinen hypoventilaatio on mahdollinen, vaikka potilas, joka ei ole saanut opioidihoitoa, aloitaisikin hoidon pienimmällä Fentanyl Sandoz -annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

#### Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen

Opioidianalgeetteja parhaillaan käyttävien potilaiden Fentanyl Sandoz -hoidon aloituserannoksen pitää perustua aiemman opioidin vuorokausiannokseen. Laske Fentanyl Sandoz -hoidon sopiva aloituseranos seuraavasti:

1. Laske viimeisten 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 Fentanyl Sandoz -annostus lasketaan muuntotaulukon 2 tai 3 mukaisesti:
- 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).
  - Taulukossa 3 esitetään annostus aikuisille potilaille, joiden opioidihoidon annostus on stabiili ja jotka sietävät hoidon hyvin (muuntosuhde siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan 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
<b>morfiini</b>	suun kautta	1 <sup>a</sup>
	parenteraalisesti	3
<b>buprenorfiini</b>	kielen alle	75
	parenteraalisesti	100
<b>kodeiini</b>	suun kautta	0,15
	parenteraalisesti	0,23 <sup>b</sup>
<b>diamorfiini</b>	suun kautta	0,5
	parenteraalisesti	6 <sup>b</sup>
<b>fentanyyli</b>	suun kautta	-
	parenteraalisesti	300
<b>hydromorfoni</b>	suun kautta	4
	parenteraalisesti	20 <sup>b</sup>
<b>ketobemidoni</b>	suun kautta	1
	parenteraalisesti	3
<b>levorfanoli</b>	suun kautta	7,5
	parenteraalisesti	15 <sup>b</sup>
<b>metadoni</b>	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3 <sup>b</sup>
<b>oksikodoni</b>	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3
<b>oksimorfoni</b>	peräsuoleen	3
	parenteraalisesti	30 <sup>b</sup>
<b>petidiini</b>	suun kautta	-
	parenteraalisesti	0,4 <sup>b</sup>
<b>tapentadoli</b>	suun kautta	0,4
	parenteraalisesti	-
<b>tramadoli</b>	suun kautta	0,25
	parenteraalisesti	0,3

<sup>a</sup> Suun kautta/lihakseen annettavan morfiinin teho perustuu kroonista kipua sairastavista potilaista saatuun kliiniseen kokemukseen.

<sup>b</sup> Perustuu kerta-annostutkimuksiin, joissa jokaisen edellä mainitun vaikuttavan aineen lihakseen annettua annosta verrattiin morfiiniin vastaavan tehon aikaansaamiseksi. Suun kautta otettavat annokset ovat suositusannoksia siirryttäessä parenteraalisesta hoidosta suun kautta otettavaan hoitoon.

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

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

<b>24 tunnin aikana suun kautta otettava morfiiniannos (mg/vrk)</b>	<b>Fentanyl Sandoz -annostus (mikrog/tunti)</b>
< 90	12,5
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1 034	275
1 035–1 124	300

<sup>1</sup> Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin perustana kliinisissä tutkimuksissa vaihdettaessa lääkitys fentanyylidepotlaastarihoitoon.

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

<b>24 tunnin aikana suun kautta otettava morfiiniannos (mg/vrk)</b>	<b>Fentanyl Sandoz -annostus (mikrog/tunti)</b>
≤ 44	12,5
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

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

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

#### Annoksen titraaminen ja ylläpitohoito

Fentanyl Sandoz -depotlaastari vaihdetaan 72 tunnin välein.

Annos titrataan yksilöllisesti lisäkipulääkkeiden keskimääräisen vuorokausitarpeen perusteella, kunnes tasapaino analgeettisen tehon ja siedettävyyden välillä saavutetaan. Annosta titrataan tavallisesti 12,5 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti annosmuutoksin, mutta kipulääkkeiden lisatarve (suun kautta otettava morfiini 45/90 mg/vrk  $\approx$  Fentanyl Sandoz 12,5/25 mikrog/tunti) ja potilaalla esiintyvä kipu tulee ottaa huomioon. Annoksen suurentamisen jälkeen voi viedä jopa kuusi päivää ennen kuin potilas on uudella annostuksella jälleen hoitotasapainossa. Potilaan tulee annoksen suurentamisen jälkeen käyttää tätä suurempaa lääkeannosta sisältävää laastaria kahden 72 tunnin kestoisen annostelujakson ajan ennen kuin annosta voidaan suurentaa uudelleen.

Annoksiin yli 100 mikrog/tunti voidaan käyttää useampaa kuin yhtä Fentanyl Sandoz -depotlaastaria yhtä aikaa. Potilaat saattavat tarvita ajoittain lisäannoksina lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä ns. läpilyöntikipuun. Fentanyylilaastariannoksen ylittäessä 300 mikrog/tunti osa potilaista saattaa tarvita lisäopioideja tai vaihtoehdoisen opioidien antotavan.

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

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

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

#### Hoidon kesto ja tavoitteet

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

#### Fentanyylidepotlaastarihoidon lopettaminen

Jos fentanyylilaastarihoito on tarpeen lopettaa, korvaava opioidilääkitys aloitetaan pienellä annoksella, jota suurennetaan hitaasti asteittain. Fentanyylilaastarin poistamisen jälkeen seerumin fentanyylipitoisuus laskee hitaasti ja sen pieneneminen puoleen saattaa viedä 20 tuntia tai pidempään. Vieroitusoireiden välttämiseksi opioidikipulääkitys on tavallisesti lopetettava vähitellen (ks. kohta 4.8). Opioideista fyysisesti riippuvaisilla potilailla on raportoitu, että opioidikipulääkityksen nopeasta lopettamisesta on aiheutunut vakavia vieroitusoireita ja hallitsematonta kipua. Hoidon vähittäisen lopettamisen pitää perustua yksilölliseen annokseen, hoidon keston ja potilaan vasteeseen kivun ja vieroitusoireiden osalta. Pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla hoidon vähittäinen lopettaminen voi olla tarpeen tehdä hitaammin. Lyhytaikaista hoitoa saavilla potilailla voidaan harkita annoksen pienentämistä nopeammin.

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

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

### Erityiset potilasryhmät

#### Iäkkäät potilaat

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

Jos iäkäs potilas ei ole aiemmin saanut opioidihoitoa, hoitoa tulisi harkita vain, jos sen hyötyjen katsotaan olevan riskejä suuremmat. Hoidon aloittamiseen tulee tällöin harkita vain 12,5 mikrog/tunti -fentanyylilaastareita.

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Jos munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastava potilas ei ole aiemmin saanut opioidihoitoa, hoitoa tulisi harkita vain, jos sen hyötyjen katsotaan olevan riskejä suuremmat. Hoidon aloittamiseen tulee tällöin harkita vain 12,5 mikrog/tunti -fentanyylilaastareita.

### Pediatriset potilaat

#### 16-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

Käytetään aikuisten annostusta.

#### 2–16-vuotiaat lapset

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

Taulukko 4. Suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksen<sup>2</sup> perusteella pediatrisille potilaille<sup>1</sup> suositeltava fentanyylilaastariannos

<b>Suun kautta 24 tunnin aikana otettava morfiiniannos (mg/vrk)</b>	<b>Fentanyl Sandoz -annostus (mikrog/tunti)</b>
30–44	12,5
45–134	25

<sup>1</sup> Muuntotaulukko on fentanyylilaastariannosta 25 mikrog/tunti suurempien annosten osalta sama sekä pediatrisille että aikuisille potilaille (ks. taulukko 2).

<sup>2</sup> Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa perustana vaihdettaessa lääkitys fentanyylilaastarihoitoon.

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 12,5 mikrog/tunti -fentanyylilaastarilla. On huomioitava, että nämä lapsia koskevat muunto-ohjeet soveltuvat vain siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista (tai vastaavasta) fentanyylilaastareihin. Muuntotaulukkoa ei saa käyttää siirtymiseen Fentanyl Sandoz -depotlaastareista muihin opioideihin, koska yliannostus on tällöin mahdollinen.

Ensimmäisen fentanyylilaastariannoksen analgeettinen vaikutus ei ole optimaalinen ensimmäisten 24 tunnin aikana. Sen vuoksi ensimmäisen 12 tunnin ajan fentanyylidepotlaastareihin siirtymisen

jälkeen potilaalle on annettava tavanomainen annos hänen aiemmin käyttämänsä kipulääkettä. Seuraavien 12 tunnin ajan tätä kipulääkettä annetaan kliinisen tarpeen mukaan.

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

Fentanyl Sandoz -depotlaastareita ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon, koska niiden turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu.

#### *Lasten annoksen titraaminen ja ylläpitohoito*

Fentanyl Sandoz -depotlaastari vaihdetaan 72 tunnin välein. Annos titrataan yksilöllisesti, kunnes tasapaino analgeettisen tehon ja siedettävyyden välillä saavutetaan. Annosta ei saa suurentaa tiheämmin kuin 72 tunnin välein. Jos fentanyylilaastareiden analgeettinen vaikutus ei ole riittävä, lisänä voidaan antaa morfiinia tai muuta lyhytvaikutteista opioidia. Annosta saattaa olla tarpeen suurentaa lisäkipulääkkeiden tarpeen ja lapsella esiintyvän kivun perusteella. Annosta voidaan säätää annosmuutoksina 12,5 mikrog/tunti.

#### Antotapa

Fentanyl Sandoz annetaan ihon läpi.

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

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

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

Fentanyl Sandoz kiinnitetään välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu sinetöidystä pakkauksesta. Avataksesi laastarin suojapussin etsi suojapussissa oleva lovi. Revi suojapussi reunaan pitkin kokonaan auki. Vedä suojapussin kumpaakin sivureunaa auki ja taita se auki kirjan tavoin. Laastarin suojakalvo on kaksiosainen. Vedä toinen suojakalvon puolikas pois laastarin keskeltä alkaen. Älä koske laastarin liimapintaa. Paina laastarin tahmea puoli ihoa vasten. Poista suojakalvon toinen puolikas. Kiinnitä koko laastari ihoon painamalla sitä kevyesti kämmenellä noin 30 sekunnin ajan. Varmista, että laastarin reunat kiinnittyvät hyvin. Pese sen jälkeen kätesi puhtaalla vedellä.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea hengityslama.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta on seurattava vakavan haittatapahtuman jälkeen vähintään 24 tuntia fentanyyli-laastarin poistamisen jälkeen tai pidempään kliinisten oireiden niin vaatiessa, koska seerumin fentanyyli-pitoisuudet pienenevät vähitellen, noin puoleen 20–27 tunnin kuluessa.

Potilaalle ja häntä hoitaville on kerrottava, että Fentanyl Sandoz sisältää vaikuttavaa ainetta määrään, joka voi johtaa kuolemaan, etenkin lapsilla. Laastarit on siksi pidettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, sekä ennen käyttöä että käytön jälkeen.

Fentanyl Sandoz -depotlaastareiden vahingossa tapahtuvaan nielemiseen, virheelliseen käyttöön ja väärinkäyttöön liittyvien sekä mahdollisesti kuolemaan johtavien riskien vuoksi potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on neuvottava säilyttämään Fentanyl Sandoz -depotlaastarit turvallisessa ja varmassa paikassa, johon muilla ei ole pääsyä.

##### Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa tai jotka eivät siedä opioideja

Fentanyyli-laastareiden 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 pienempiä Fentanyl Sandoz -annoksia hoidon aloittamiseen potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, etenkin jos potilas on iäkäs tai sairastaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. On hyvin yksilöllistä, miten potilaan elimistö alkaa sietää opioidihoitoa. On suositeltavaa, että fentanyyli-laastarihoitoa annetaan potilaille, jotka ovat sietäneet opioideja aiemmin (ks. kohta 4.2).

##### Hengityslama

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

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

##### Keskushermostoa lamaavien aineiden kuten bentsodiatsepiinien, alkoholin ja keskushermostoa lamaavien narkoottisten aineiden samanaikaisen käytön riskit

Fentanyylidepotlaastareiden käyttö samanaikaisesti keskushermostoa lamaavien aineiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden sekä alkoholin ja keskushermostoa lamaavien narkoottisten aineiden kanssa voi voimistaa fentanyylidepotlaastareiden haittavaikutuksia ja siten johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Jos fentanyylidepotlaastareiden ja keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti välttämätöntä, on käytettävä kummankin lääkevalmisteen pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. On siis erittäin suositeltavaa informoida potilaita ja heidän hoitajiaan näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

##### Krooninen keuhkosairaus

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

##### Pitkäkestoisen hoidon vaikutukset ja toleranssi

Toistettujen opioidiannosten seurauksena kaikille potilaalle saattaa kehittyä toleranssia analgeettiselle vaikutukselle, hyperalgesiaa, sekä fyysistä ja psyykkistä lääkeriippuvuutta. Joillekin haittavaikutuksille, kuten opioidien aiheuttamalle ummetukselle, kehittyä vain osittaista toleranssia.



Erityisesti potilailla, joilla on krooninen syöpään liittymätön kipu, on raportoitu, ettei kipu välttämättä lieviy riittävästi jatkuvassa pitkäaikaisessa opioidihoidossa. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta (ks. kohta 4.2). Kun lääkkeen käytön jatkamisesta ei enää katsota olevan hyötyä, hoito pitää lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Älä lopeta opioideista fyysisesti riippuvaisen potilaan fentanylilaastarihoitoa äkillisesti. Hoitoa äkillisesti lopetettaessa tai annosta äkillisesti pienennettäessä voi ilmetä vieroitusoireyhtymä. Opioideista fyysisesti riippuvaisilla potilailla on raportoitu, että fentanylilaastarihoidon nopeasta lopettamisesta on aiheutunut vakavia vieroitusoireita ja hallitsematonta kipua (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8). Kun potilas ei enää tarvitse hoitoa, annosta kehoitetaan pienentämään asteittain vieroitusoireiden minimoimiseksi. Suurten annosten käytön jälkeen hoidon vähittäinen lopettaminen voi kestää viikkoja tai kuukausia. Opioidien vieroitusoireyhtymälle tyypillistä ovat jotkut tai kaikki seuraavista: levottomuus, kyynelvuoto, nuha, haukottelu, hikoilu, vilunväristykset, lihassärky, mydriaasi ja sydämentykytys. Myös muita oireita voi kehittyä, kuten ärtyisyyttä, agitaatiota, ahdistuneisuutta, hyperkinesiaa, vapinaa, heikotusta, unettomuutta, ruokahaluttomuutta, vatsakramppeja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, verenpaineen kohoamista, hengitystiheyden tai sydämen sykkeen tihenemistä.

#### Opioidien käyttöhäiriö (OUD, opioid use disorder)

Toistettujen opioidiannosten seurauksena saattaa kehittyä toleranssia sekä fyysistä ja psyykkistä lääke riippuvuutta. Fentanyyliä voidaan käyttää väärin samalla tavalla kuin muitakin opioidiagonisteja. Fentanyl Sandoz -depotlaastareiden toistuva käyttö voi aiheuttaa opioidien käyttöhäiriön. Opioidihoidon annoksen suurentaminen ja keston pidentäminen voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Fentanyl Sandoz -depotlaastareiden väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön riski on suurempi, jos potilaalla itsellään tai perheessä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on lääkkeiden (myös alkoholin) väärinkäyttöä, jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on ollut mielenterveysongelmia (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus tai persoonallisuushäiriö). Ennen Fentanyl Sandoz -depotlaastarin käytön aloittamista ja hoidon aikana on sovittava potilaan kanssa hoitotavoitteista ja hoidon lopettamista koskevasta suunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on ennen hoitoa ja sen aikana kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Jos näitä merkkejä ilmenee, potilaita kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin.

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

#### Keskushermostosairaudet, mukaan lukien kohonnut aivopaine

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

#### Sydänsairaudet

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

#### Hypotensio

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta kliinisesti oleellisesti fentanyylin eliminaatioon. Fentanyylin käytössä kehoitetaan kuitenkin varovaisuuteen, koska sen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2). Jos munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas saa fentanyyli-laastarihoitoa, potilasta pitää seurata fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi.

Tarvittaessa fentanyyli-laastariannosta pienennetään. Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa ja joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on myös lisärajoituksia (ks. kohta 4.2).

#### Kuume/ulkoiset lämmönlähteet

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

Kaikille potilaille tulee kertoa, että fentanyyli-laastarin kiinnityskohtaa ei saa altistaa suoraan ulkoiselle lämmönlähteelle, kuten lämpötyynylle tai -huovalle, lämmitettävälle vesisängylle, lämpölampulle, ruskettavalle lampulle, auringonotolle, kuumavesipullolle, pitkäkestoisille kuumille kylvyille, saunomiselle eikä kuumalle porealtaalle.

#### Serotoniinioireyhtymä

Fentanyyli-laastareiden samanaikaisessa käytössä serotonergisiin hermovälittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen.

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Fentanyl Sandoz -hoito on lopetettava.

#### CYP3A4:n estäjät

Fentanyyli-laastareiden samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien kanssa voi johtaa plasman fentanyyli-pitoisuuden suurenemiseen, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia, ja se voi aiheuttaa vakavan hengityslaman. Siksi Fentanyl Sandoz -depotlaastarien ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, paitsi jos hoidon hyödyt ovat suurentunutta haittavaikutusriskiä suuremmat. Potilaan pitää tavallisesti odottaa 2 vuorokautta CYP3A4:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen ennen kuin ensimmäinen Fentanyl Sandoz -depotlaastari voidaan kiinnittää. Estovaikutuksen kesto kuitenkin vaihtelee, ja joidenkin CYP3A4:n estäjien, joiden puoliintumisaika on pitkä, kuten amiodaronin, tai ajasta riippuvien estäjien, kuten erytromysiinin, idelalisibin, nikardipiinin ja ritonaviirin, kohdalla valmisteiden käytön välisen ajan on oltava pidempi. CYP3A4:n estäjän valmistetiedoista pitää siksi tarkistaa vaikuttavan aineen puoliintumisaika ja estovaikutuksen kesto aika ennen kuin ensimmäinen Fentanyl

Sandoz -depotlaastari voidaan kiinnittää. Fentanyylilaastarihoitoa saaneen potilaan pitää odottaa vähintään 1 viikko viimeisen laastarin poistamisen jälkeen ennen kuin hoito CYP3A4:n estäjillä voidaan aloittaa. Jos fentanyylilaastareiden ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, voimistuneiden tai pitkittyneiden terapeuttisten vaikutusten oireita ja löydöksiä sekä fentanyylin haittavaikutuksia (etenkin hengityslamaa) pitää seurata tarkasti. Fentanyylilaastariannosta pitää tarvittaessa pienentää tai hoito keskeyttää (ks. kohta 4.5).

#### Samanaikainen käyttö osittaisten opioidiagonistien/-antagonistien kanssa

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

#### Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön

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

#### Iäkkäät potilaat

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

#### Ruoansulatuselimistö

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

#### Myasthenia gravis -potilaat

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

#### Pediatriset potilaat

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

Fentanyl Sandoz -hoitoa ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla. Fentanyl Sandoz -depotlaastareita saa käyttää vain opioideja sietävillä 2-vuotiailla tai vanhemmilla lapsilla (ks. kohta 4.2).

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

#### Opioidien aiheuttama hyperalgesia

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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

Fentanyylidepotlaastareiden ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit ja muut sedatiivit/unilääkkeet, opioidit, yleisanesteetit, fentiatsiinit, rauhoittavat aineet, väsyttävät antihistamiinit, alkoholi ja keskushermostoa lamaavat narkoottiset aineet), luustolihasrelaksanttien sekä gabapentinoidien (gabapentiinin tai pregabaliinin) samanaikainen käyttö saattaa lisätä suhteettomasti keskushermostoa lamaavia vaikutuksia, kuten hengityslama, hypotensio, voimakas sedaatio, kooma tai kuolema. Näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti Fentanyl Sandoz -depotlaastarien kanssa käytäviä potilaita pitää hoitaa ja tarkkailla erityisen huolellisesti. Samanaikaisessa käytössä annosta ja käytön kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

#### Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

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

#### Serotonergiset lääkevalmisteet

Fentanyylin samanaikainen anto jonkin serotonergisen lääkevalmisteeseen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI-lääkkeen) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI-lääkkeen) tai monoamiinioksidaasin estäjän (MAO:n estäjän), kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä (ks. myös kohta 4.4).

#### Samanaikainen käyttö osittaisten opioidiagonistien/-antagonistien kanssa

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

### Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

#### Sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4:n) estäjät

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

Fentanyylilaastareiden ja sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia, mikä voi voimistaa ja pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia ja saattaa aiheuttaa vakavan hengityslaman. Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa ovat oletettavasti vaikeampia kuin yhteisvaikutukset heikkojen tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. CYP3A4:n estäjien ja ihon läpi annettavan fentanyylin samanaikaisessa käytössä on raportoitu vakavaa hengityslamaa, myös kuolemaan johtanut tapaus, kun samaan aikaan käytettiin kohtalaista CYP3A4:n estäjää. CYP3A4:n estäjien ja fentanyylilaastareiden samanaikaista käyttöä ei suositella, paitsi jos potilas on tarkassa seurannassa (ks. kohta 4.4). Esimerkkejä vaikuttavista aineista, jotka saattavat suurentaa fentanyylipitoisuuksia, ovat: amiodaroni, simetidiini, klaritromysiini, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, ritonaviiri, verapamiili ja vorikonatsoli (luettelo ei ole kattava).

Kun heikkoja, kohtalaisia ja voimakkaita CYP3A4:n estäjiä annettiin samanaikaisesti lyhytkestoisesti laskimoon annettavan fentanyylin kanssa, fentanyylin puhdistuma väheni yleensä  $\leq 25\%$ . Ritonaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä) vähensi kuitenkin fentanyylin puhdistumaa keskimäärin  $67\%$ . CYP3A4:n estäjien ja ihon läpi pitkäkestoisesti käytettävän fentanyylin yhteisvaikutusten

vaikeusastetta ei tunneta, mutta ne saattavat olla vaikea-asteisempia kuin annettaessa valmistetta lyhyen aikaa laskimoon (ks. myös kohta 4.4).

#### Sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4:n) induorit

Ihon läpi annettavan fentanyylin ja CYP3A4-entsyymin induorien samanaikainen käyttö voi pienentää fentanyyliipitoisuutta plasmassa ja heikentää terapeuttista vaikutusta. CYP3A4:n induorien ja Fentanyl Sandoz -depotlaastarien samanaikaisessa käytössä tulee olla varovainen. Fentanyl Sandoz -annosta saattaa olla tarpeen suurentaa tai siirtyminen toisen analgeettisen vaikuttavan aineen käyttöön saattaa olla aiheellista. Jos samanaikainen hoito CYP3A4:n induorilla aiotaan lopettaa, fentanyyliannosta tulee pienentää ja potilasta seurata tarkoin. Indusorin vaikutukset vähenevät vähitellen ja saattavat aiheuttaa plasman fentanyyliipitoisuuksien suurenemisen, mikä voi voimistaa tai pidentää sekä terapeuttista vaikutusta että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vakavan hengityslaman. Potilaan tulee olla tarkassa seurannassa, kunnes lääkkeen vaikutukset vakiintuvat. Esimerkkejä vaikuttavista aineista, jotka saattavat pienentää 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 riittävästi tietoa fentanyylidepotlaastareiden käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä, mutta anesteettina laskimoon ihmisen raskauden aikana annetun fentanyylin on todettu läpäisevän istukan. Vastasyntyneillä lapsilla on raportoitu vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää, kun äiti oli käyttänyt raskauden aikana pitkäaikaisesti fentanyylidepotlaastareita. Fentanyl Sandoz -depotlaastareita ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Fentanyylidepotlaastareiden turvallisuutta arvioitiin 11 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 565 aikuista ja 289 pediatrista tutkittavaa (yksi kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus; seitsemän avointa, aktiivisella aineella kontrolloitua tutkimusta, kolme avointa kontrolloimatonta tutkimusta), jotka käyttivät fentanyylidepotlaastareita kroonisen pahanlaatuisen tai hyvänlaatuisen kivun hoitoon. Tutkittaville annettiin vähintään yksi fentanyylidepotlaastariannos, ja heistä kerättiin turvallisuustiedot.

Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuutta koskevien tietojen perusteella yleisimmin (ilmaantuvuus  $\geq 10$  %) raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (35,7 %), oksentelu (23,2 %), ummetus (23,1 %), uneliaisuus (15,0 %), huimaus (13,1 %) ja päänsärky (11,8 %).

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

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

<b>Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset</b>					
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyydsluokka</b>				
	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys			Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
<b>Umpieritys</b>					Androgeeniputos
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Ruokahaluttomuus			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuustilat, aistiharhat	Agitaatio, desorientaatio, euforinen mielentila		Delirium, riippuvuus
<b>Hermosto</b>	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky	Vapina, tuntoharhat	Heikentynyt tunto, kouristuskohtaukset (mukaan lukien klooniset kouristukset ja grand mal-kohtaukset), amnesia, alentunut tajunnantaso, tajunnanmenetykset		
<b>Silmät</b>			Näön sumeneminen	Mioosi	

<b>Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset</b>					
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyden luokka</b>				
	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kiertohuimaus			
<b>Sydän</b>		Sydämen-tykytys, takykardia	Bradykardia, syanoosi		
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio	Hypotensio		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Dyspnea	Hengityslama, hengitysvaikeudet	Apnea, hypoventilaatio	Bradypnea
<b>Ruoansulatuselimestö</b>	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus	Ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriöt	Ileus	Subileus	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Liikahikoilu, kutina, ihottuma, eryteema	Ekseema, allerginen dermatiitti, ihosairaus, dermatiitti, kosketusihottuma		
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihakskouristukset	Lihasnäköykset		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsauampi			
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsymys, ääreisosien turvotus, voimattomuus, huonovointisuus, viluisuus	Kiinnityskohdan reaktio, influenssan kaltainen sairaus, tunnekehon lämpötilan muutoksista, yliherkkyys kiinnityskohdassa, lääkityksen vieroitusoireet, kuume*	Kiinnityskohdan dermatiitti tai ekseema	Lääketoleranssi

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

Pediatriiset potilaat

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

Turvallisuusprofiili oli fentanyylilaastarihoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Pediatriassa potilailla todettiin ainoastaan riskejä, jotka ovat olettavissa, kun opioideja käytetään kivunlievitykseen vakavissa sairauksissa. Myöskään erityisesti pediatriassa potilaisiin kohdistuvia riskejä ei näyttäisi olevan käytettäessä fentanyylilaastareita ohjeiden mukaisesti niinkin pienille kuin 2-vuotiaille lapsille.

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

#### Toleranssi

Toleranssi voi kehittyä toistuvan käytön seurauksena.

#### Lääkeriippuvuus

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

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

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

#### Hoito

Hengityslaman hoito aloitetaan välittömästi poistamalla fentanyylilaastari ja stimuloimalla potilasta fyysisesti tai puhuttelemalla häntä. Tämän jälkeen voidaan antaa spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia. Yliannoksesta johtuva hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin opioidiantagonistin vaikutus. Laskimoon annettavien antagonistien antoväli on arvioitava tarkoin, koska narkoottinen vaikutus saattaa uusiutua laastarin poistamisen jälkeen. Tarvittaessa naloksoniannos



uusitaan tai annetaan jatkuvana infuusiona. Narkoottisen vaikutuksen kumoutuminen saattaa aiheuttaa akuutin kivun alkamisen ja katekoliamiinien vapautumisen.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Pediatriset potilaat

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

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Fentanyl Sandoz vapauttaa fentanyyliä elimistöön jatkuvasti 72 tunnin ajan depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen. Fentanyyli imeytyy fentanyylidepotlaastarin 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 biologinen hyötyosuus depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen on 92 %.

Ensimmäisen Fentanyl Sandoz -depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen seerumin fentanyylipitoisuudet suurenevät asteittain ja tasoittuvat tavallisesti 12–24 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuudet pysyvät suhteellisen tasaisina 72 tuntiin asti. Toisen 72 tunnin jakson loppuun mennessä saavutetaan vakaan tilan pitoisuus seerumissa ja se säilyy seuraavien samankokoisten laastareiden käytön aikana. Vakaan tilan AUC ja  $C_{max}$ -arvot ovat 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 nousta 14 % (vaihteluväli 0–26 %), jos uusi laastari kiinnitetään jo 24 tunnin kuluttua suositellun 72 tunnin sijaan.

Ihon lämpötilan kohoaminen saattaa lisätä fentanyylin imeytymistä depotlaastarista (ks. kohta 4.4). Ihon lämmittäminen asettamalla matalalle lämmitysteholle säädetty lämpötyyny yhden kerta-annoksena käytetyn fentanyylilaastarin 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-entsyymien vaikutuksesta maksassa. Päämetaboliitti norfentanyyli ja muut metaboliitit ovat inaktiivisia. Ihon läpi annettu fentanyyli ei vaikuta metaboloituvan ihossa. Tämä todettiin ihmisen keratinosyyttisolümüäärityksissä ja kliinisissä tutkimuksissa, joissa 92 % laastarista saadusta annoksesta oli muuttumattomana fentanyylinä systeemissä verenkierrossa.

#### Eliminaatio

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

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

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Seerumin fentanyylipitoisuudet ovat suhteessa Fentanyl Sandoz -depotlaastarin kokoon. Ihon läpi annetun fentanyylin farmakokinetiikka ei muutu toistuvassa annossa.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fentanyylin farmakokinetiikka, fentanyylipitoisuuksien suhde, terapeutiset vaikutukset ja haittavaikutukset sekä opioidien sietokyky ovat hyvin yksilöllisiä. Pienin tehokas fentanyylipitoisuus riippuu kivun voimakkuudesta ja aiemmasta opioidihoidosta. 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.

#### Erityispotilasryhmät

##### Iäkkäät

Laskimoon annettavalla fentanyylillä tehtyjen tutkimusten tiedot viittasivat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla pienempi ja puoliintumisaika pidempää ja että he voivat olla herkempiä

lääkeaineen vaikutuksille kuin nuoremmat potilaat. Fentanyyliastaarivalmisteella tehdyssä tutkimuksessa terveiden iäkkäiden tutkittavien ja terveiden nuorten tutkittavien välillä ei todettu merkitsevää eroa fentanyylin farmakokinetiikassa. Iäkkäiden huippupitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin matalampia ja keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 34 tuntiin. Iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkoin fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja Fentanyl Sandoz -annosta pitää tarvittaessa pienentää (ks. kohta 4.4). Kirroosia sairastavien tutkittavien tiedot ja fentanyyliä ihon läpi saaneiden eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien simuloidut 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 fentanyyliastaarin vahvuus oli 12,5–300 mikrog/tunti. Painoon suhteutettu puhdistuma (l/h/kg) vaikuttaa olevan 2–5-vuotiailla lapsilla noin 80 % suurempi ja 6–10-vuotiailla lapsilla 25 % suurempi verrattuna 11–16-vuotiaisiin lapsiin, joiden puhdistuma on oletettavasti samansuuruinen kuin aikuisilla. Nämä löydökset on otettava huomioon, kun pediatrien potilaiden annossuosituksia määritellään (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Parenteraalisesti annetulla fentanyyllillä 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 eloonjäanti oli heikentynyt huomattavasti annoksilla, jotka vähensivät hieman emon painoa. Tämä vaikutus saattoi johtua joko poikasten hoitamiseen liittyvistä muutoksista emon käyttäytymisessä tai fentanyylin suorasta vaikutuksesta poikasiin. Vaikutuksia jälkeläisten somaattiseen kehitykseen ja käyttäytymiseen ei havaittu.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Suojakalvo:*

Polyetyleenitereftalaattikalvo, silikonoitu

*Liimamatriksikerros:*

Akryylivinyyliaetaattikopolymeeri

*Taustakalvo:*

Polyetyleenitereftalaattikalvo

Painomuste

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Depotlaastarit on yksittäispakattu lapsiturvallisiiin annospusseihin (PETP/alumiini/PE).

Pakkausissa on 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 ja 20 depotlaastaria.

Sairaalapakkauksissa on 5 depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

12,5 mikrog/tunti: 23654

25 mikrog/tunti: 23655

50 mikrog/tunti: 23657

75 mikrog/tunti: 23658

100 mikrog/tunti: 23659

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.09.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.08.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.09.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl Sandoz 12,5 mikrog/timme depotplåster  
Fentanyl Sandoz 25 mikrog/timme depotplåster  
Fentanyl Sandoz 50 mikrog/timme depotplåster  
Fentanyl Sandoz 75 mikrog/timme depotplåster  
Fentanyl Sandoz 100 mikrog/timme depotplåster

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Fentanyl Sandoz 12,5 mikrog/timme depotplåster*

Ett plåster frisätter 12,5 mikrogram fentanyl per timme. Ett depotplåster på 5,25 cm<sup>2</sup> innehåller 2,1 mg fentanyl.

*Fentanyl Sandoz 25 mikrog/timme depotplåster*

Ett plåster frisätter 25 mikrogram fentanyl per timme. Ett depotplåster på 10,5 cm<sup>2</sup> innehåller 4,2 mg fentanyl.

*Fentanyl Sandoz 50 mikrog/timme depotplåster*

Ett plåster frisätter 50 mikrogram fentanyl per timme. Ett depotplåster på 21 cm<sup>2</sup> innehåller 8,4 mg fentanyl.

*Fentanyl Sandoz 75 mikrog/timme depotplåster*

Ett plåster frisätter 75 mikrogram fentanyl per timme. Ett depotplåster på 31,5 cm<sup>2</sup> innehåller 12,6 mg fentanyl.

*Fentanyl Sandoz 100 mikrog/timme depotplåster*

Ett plåster frisätter 100 mikrogram fentanyl per timme. Ett depotplåster på 42 cm<sup>2</sup> innehåller 16,8 mg fentanyl.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster

Genomskinligt avlångt plåster med rundande kanter och med tryck på baksidan:

”fentanyl 12 µg/h”  
”fentanyl 25 µg/h”  
”fentanyl 50 µg/h”  
”fentanyl 75 µg/h”  
”fentanyl 100 µg/h”

Depotplåstret består av en skyddsfilm (ska tas bort innan plåstret appliceras) och två funktionslager: ett självhäftande matrisskikt som innehåller fentanyl och en baksida som är ogenomtränglig för vatten.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Fentanyl Sandoz är indicerat för behandling av svår kronisk smärta som kräver kontinuerlig långtidsbehandling med opioider.

### Barn

Långtidsbehandling av svår kronisk smärta hos barn från 2 år och uppåt som får opioidbehandling.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Dosering

Doseringen av fentanyl depotplåster ska anpassas individuellt och baseras på patientens status, och ska bedömas regelbundet efter varje administrering. Lägsta effektiva dos ska användas. Depotplåstren är utformade så att de frisätter ca 12,5, 25, 50, 75 och 100 mikrogram fentanyl per timme till den systemiska cirkulationen, vilket motsvarar ca 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 respektive 2,4 mg per dag.

### Val av startdos

En lämplig startdos av fentanyl depotplåster ska baseras på patientens aktuella användning av opioider. Det rekommenderas att fentanyl depotplåster används hos patienter som har uppvisat opioidtolerans. Andra faktorer som ska beaktas är patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status, inklusive kroppsstorlek, ålder, funktionsförmåga och graden av opioidtolerans.

### Vuxna

#### Opioidtoleranta patienter

Då opioidtoleranta patienter ska övergå från perorala eller parenterala opioider till Fentanyl Sandoz, se ”Ekvianalgetisk dosomvandling” nedan. Beroende på kliniskt svar och behov av ytterligare smärtlindring kan dosen senare vid behov titreras uppåt eller nedåt i intervaller på 12,5 mikrog/timme eller 25 mikrog/timme för att finna lägsta lämpliga dos av fentanyl depotplåster.

#### Opioidnaiva patienter

Transdermal administreringsväg rekommenderas vanligtvis inte för opioidnaiva patienter. Alternativa administreringsvägar (oral, parenteral) bör övervägas. För att förhindra överdosering rekommenderas det att opioidnaiva patienter får låga doser av opioider med omedelbar frisättning (t.ex. morfin, hydromorfon, oxikodon, tramadol och kodein) som titreras upp till en ekvianalgetisk dos i förhållande till fentanyldepotplåster med en frisättningshastighet på 12,5 mikrog/timme eller 25 mikrog/timme. Patienterna kan därefter övergå till Fentanyl Sandoz.

I de fall då det inte anses möjligt att börja med orala opioider och fentanyldepotplåster anses vara det enda lämpliga behandlingsalternativet för opioidnaiva patienter, ska endast den lägsta startdosen (dvs. 12,5 mikrog/timme) övervägas. I sådana fall måste patienten övervakas noga. Risken för allvarlig eller livshotande hypoventilering föreligger även om den lägsta dosen av Fentanyl Sandoz används som inledande behandling hos opioidnaiva patienter (se avsnitt 4.4 och 4.9).

#### Ekvianalgetisk dosomvandling

Hos patienter som redan tar opioidanalgetika ska startdosen av Fentanyl Sandoz baseras på den dagliga dosen av den tidigare opioiden. Följ stegen nedan för att beräkna en lämplig startdos av Fentanyl Sandoz.

1. Beräkna dygnsdosen (mg/dag) för den opioid som nu används.
2. Omvandla denna mängd till den ekvianalgetiska orala dygnsdos av morfin som behövs genom att använda multiplikationsfaktorerna i tabell 1 för lämplig administreringsväg.
3. För att bestämma dosen av Fentanyl Sandoz, som motsvarar den ekvianalgetiska dygnsdosen av morfin, använd tabell 2 eller 3 för dosomvandling enligt följande:
  - a. Tabell 2 är för vuxna patienter som är i behov av byte av opioid eller som är mindre kliniskt stabila (omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär lika med 150:1).
  - b. Tabell 3 är för vuxna patienter med stabil och väl tolererad opioidbehandling (omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är 100:1).

Tabell 1. Omvandlingstabell: multiplikationsfaktorer för att omvandla den dagliga dosen av tidigare opioider till ekvivalenstetisk dygnsdos av oralt morfin (mg/dag tidigare opioid x faktor = ekvivalenstetisk, oral dygnsdos av morfin)

Tidigare opioid	Administreringsväg	Multiplikationsfaktor
<b>morfin</b>	oral	1 <sup>a</sup>
	parenteral	3
<b>buprenorfin</b>	sublingual	75
	parenteral	100
<b>kodein</b>	oral	0,15
	parenteral	0,23 <sup>b</sup>
<b>diamorfin</b>	oral	0,5
	parenteral	6 <sup>b</sup>
<b>fentanyl</b>	oral	-
	parenteral	300
<b>hydromorfon</b>	oral	4
	parenteral	20 <sup>b</sup>
<b>ketobemidon</b>	oral	1
	parenteral	3
<b>levorfanol</b>	oral	7,5
	parenteral	15 <sup>b</sup>
<b>metadon</b>	oral	1,5
	parenteral	3 <sup>b</sup>
<b>oxikodon</b>	oral	1,5
	parenteral	3
<b>oximorfon</b>	rektal	3
	parenteral	30 <sup>b</sup>
<b>petidin</b>	oral	-
	parenteral	0,4 <sup>b</sup>
<b>tapentadol</b>	oral	0,4
	parenteral	-
<b>tramadol</b>	oral	0,25
	parenteral	0,3

<sup>a</sup> Morfinets potens vid oral/intramuskulär administrering är baserad på klinisk erfarenhet hos patienter med kronisk smärta.

<sup>b</sup> Baserat på studier med engångsdoser där en intramuskulär dos av varje angiven aktiv substans jämfördes med morfin för att fastställa relativ potens. Orala doser är det som rekommenderas när man byter från parenteral till oral administreringsväg.

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



Tabell 2. Rekommenderad startdos av Fentanyl Sandoz baserat på daglig oral morfindos (för patienter som behöver byta opioid eller för kliniskt mindre stabila patienter: omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär lika med 150:1).<sup>1</sup>

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Fentanyl Sandoz dos (mikrog/timme)
< 90	12,5
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1 034	275
1 035–1 124	300

<sup>1</sup> I kliniska studier användes dessa intervall för daglig oral morfindos vid dosomvandlingen till fentanyl depotplåster.

Tabell 3. Rekommenderad startdos av Fentanyl Sandoz baserat på daglig oral morfindos (för patienter med stabil och väl tolererad opioidbehandling: omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär lika med 100:1)

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Fentanyl Sandoz dos (mikrog/timme)
≤ 44	12,5
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

En första utvärdering av den maximala analgetiska effekten av Fentanyl Sandoz kan göras först när depotplåstret suttit på i 24 timmar. Denna fördröjning beror på att fentanylkoncentrationen i serum stiger gradvis under de första 24 timmarna efter applicering av depotplåstret.

Tidigare behandling med analgetikum ska därför sättas ut gradvis efter att det första Fentanyl Sandoz depotplåstret fästs på huden och en analgetisk effekt uppnås.

#### Dostitrering och underhållsbehandling

Fentanyl Sandoz depotplåster ska bytas ut med 72 timmars mellanrum.

Dosen ska titreras fram individuellt på grundval av den genomsnittliga dagliga användningen av tilläggsanalgetika, tills en balans mellan analgetisk effekt och tolererbarhet erhålls. Dostitreringen ska normalt göras i steg om 12,5 mikrog/timme eller 25 mikrog/timme, men även patientens behov av tilläggsanalgetika (oralt morfin 45/90 mg/dag  $\approx$  Fentanyl Sandoz 12,5/25 mikrog/timme) och smärtstatus ska beaktas. Efter en dosökning kan det ta upp till 6 dagar innan patienten når en jämvikt för den nya dosnivån. Därför ska patienterna efter en dosökning bära depotplåstret med den högre dosen under två 72-timmarsappliceringar innan dosen eventuellt höjs ytterligare.

Fler än ett Fentanyl Sandoz depotplåster kan användas för doser över 100 mikrog/timme. Patienterna kan periodvis behöva extradoser av ett kortverkande analgetikum i händelse av genombrottssmärter. Vissa patienter kan behöva kompletterande eller alternativa metoder för opioidadministrering när dosen av Fentanyl Sandoz överstiger 300 mikrog/timme.

Vid avsaknad av tillräcklig smärtkontroll ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

Om smärtlindringen är otillräcklig efter den första applikationsperioden kan fentanyl depotplåster antingen bytas ut efter 48 timmar mot ett depotplåster som ger samma dos, eller så kan dosen ökas efter 72 timmar.

Om depotplåstret måste bytas ut (t.ex. om plåstret lossnar) innan 72 timmar har gått, bör ett depotplåster av samma styrka appliceras på ett annat ställe på huden. Detta kan leda till ökade serumkoncentrationer (se avsnitt 5.2) och patienten bör övervakas noga.

#### Behandlingslängd och behandlingsmål

Innan behandling med Fentanyl Sandoz inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd, behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande av utsättning och vid behov dosjusteringar. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

#### Utsättning av fentanyl depotplåster

Om utsättning av fentanyl depotplåster är nödvändigt ska ersättning med andra opioider sättas in gradvis med låg initialdos som ökas långsamt. Detta beroende på att fentanylkoncentrationen sjunker gradvis efter att fentanyl depotplåster avlägsnats. Det kan ta 20 timmar eller längre tid för fentanylkoncentrationen i serum att minska med 50 %. Analgetika av opioidtyp ska i allmänhet sättas ut gradvis för att undvika abstinenssymtom (se avsnitt 4.8). Det har rapporterats att snabb utsättning av opioida analgetika hos patienter som är fysiskt beroende av opioider har resulterat i allvarliga abstinenssymtom och okontrollerad smärta. Nedtrappning ska baseras på patientens individuella dos, behandlingslängd och svar vad gäller smärta och abstinenssymtom. Patienter på långtidsbehandling kan behöva en mer gradvis nedtrappning. För patienter som har behandlats en kort tid kan ett snabbare minskningsschema övervägas.

Vissa patienter kan få opioidabstinenssymtom efter byte av behandling eller vid dosjustering.

För att undvika att den nya analgetikadosen blir för hög och potentiellt kan orsaka överdosering ska tabell 1, tabell 2 och tabell 3 endast användas vid byte från andra opioider till Fentanyl Sandoz och inte från Fentanyl Sandoz till andra terapier.

#### Särskilda populationer

### Äldre patienter

Äldre patienter ska observeras noggrant och dosen ska anpassas individuellt och baseras på patientens status (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hos opioidnaiva äldre patienter ska behandling endast övervägas om nyttan bedöms uppväga riskerna. I dessa fall ska endast Fentanyl Sandoz på 12,5 mikrog/timme övervägas som initial behandling.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska observeras noggrant och dosen ska anpassas individuellt och baseras på patientens status (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hos opioidnaiva patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska behandling endast övervägas om nyttan bedöms uppväga riskerna. I dessa fall ska endast en dos av fentanyl depotplåster på 12,5 mikrog/timme övervägas som initial behandling.

### Pediatrisk population

#### Barn 16 år och äldre

Följ vuxendoseringen.

#### Barn 2 till 16 år

Fentanyl depotplåster ska endast ges till opioidtoleranta pediatrika patienter (2 till 16 år) som redan får minst 30 mg orala morfinkvivalenter per dygn. För att föra över pediatrika patienter från orala eller parenterala opioider till fentanyl depotplåster, se "Ekvivalengetisk dosomvandling" (tabell 1) och Rekommenderad dos av fentanyl depotplåster baserad på daglig oral morfindos (tabell 4).

Tabell 4: Rekommenderad dos av fentanyl depotplåster för pediatrika patienter<sup>1</sup> baserat på daglig oral morfindos<sup>2</sup>

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Dosering av Fentanyl Sandoz (mikrog/timme)
30-44	12,5
45-134	25

<sup>1</sup> Omvandling till doser av fentanyl depotplåster som är större än 25 mikrog/timme görs på samma sätt för pediatrika patienter som för vuxna patienter (se tabell 2).

<sup>2</sup> I kliniska studier användes dessa dygnsnivåer av oralt morfin vid dosomvandlingen till fentanyl depotplåster.

I två pediatrika studier gjordes en konservativ beräkning av den nödvändiga fentanyldosen i form av depotplåster: 30 mg till 44 mg oralt morfin dagligen, eller en ekvivalent opioiddos, ersattes med ett fentanyl depotplåster 12,5 mikrog/timme. Det ska noteras att detta konverteringsschema för barn endast gäller för byte från oralt morfin (eller motsvarande) till fentanyl depotplåster.

Konverteringsschemat ska inte användas för byten från Fentanyl Sandoz till andra opioider eftersom överdosering då kan inträffa.

Den analgetiska effekten av den första dosen fentanyl depotplåster kommer inte att vara optimal inom de första 24 timmarna. Därför bör patienten få den tidigare normala dosen av analgetika under de första 12 timmarna efter bytet till fentanyl depotplåster. Under de följande 12 timmarna ska dessa analgetika ges baserat på kliniskt behov.

Det rekommenderas att patienten övervakas med avseende på biverkningar som kan inkludera hypoventilation. Övervakning bör ske under minst 48 timmar efter påbörjad behandling med fentanyl depotplåster eller efter upptitrering av dosen (se avsnitt 4.4).

Fentanyl Sandoz ska inte användas till barn under 2 år eftersom säkerheten och effekten inte har fastställts.

### Dostitrering och underhållsbehandling hos barn

Fentanyl Sandoz depotplåster ska bytas ut med 72 timmars mellanrum. Dosen ska titreras fram individuellt tills en balans mellan analgetisk effekt och tolererbarhet erhålls. Dosen får inte ökas i intervall kortare än 72 timmar. Om den analgetiska effekten av fentanyl depotplåster inte är tillräcklig bör tillägg av morfin eller av annan kortverkande opioid ges. Beroende på behovet av ytterligare analgetika och barnets smärtstatus kan man besluta att öka dosen. Dosjusteringar bör göras i steg om 12,5 mikrog/timme.

#### Administreringssätt

Fentanyl Sandoz är avsett för transdermal användning.

Fentanyl Sandoz ska appliceras på en platt yta på bålen eller överarmarna där huden inte är irriterad eller bestrålad.

Hos små barn rekommenderas det att depotplåstret appliceras på övre delen av ryggen för att minska risken för att barnet tar bort det.

Hår på applikationsstället (en hårlös yta är att föredra) ska klippas (inte rakas) före appliceringen. Om applikationsstället behöver rengöras innan fentanyl depotplåster appliceras ska rent vatten användas. Tvål, olja, lotion eller andra medel som kan irritera huden eller förändra dess egenskaper ska inte användas. Huden ska vara helt torr innan depotplåstret appliceras. Depotplåstret bör kontrolleras före användning. Depotplåster som delats, klippts itu eller skadats på något sätt ska inte användas.

Fentanyl Sandoz ska appliceras direkt efter att det tagits ut ur den förseglade förpackningen. För att ta ut depotplåstret ur det skyddande kuvertet lokaliseras först skåran. Vik kuvertet i skåran och riv sedan försiktigt av en bit av kuvertet. Fortsätt sedan att öppna kuvertet längs med båda sidorna, så att kuvertet öppnas upp som en bok.

Depotplåstrets skyddsplast är delad i mitten. Ta bort den första delen av skyddsplasten från mitten av plåstret. Undvik att beröra depotplåstrets vidhäftande sida. Tryck fast depotplåstrets häftande del på huden. Ta bort andra delen av skyddsplasten. Tryck fast hela depotplåstret på huden genom att trycka lätt med handflatan i ungefär 30 sekunder. Se till att depotplåstrets kanter fäster ordentligt. Tvätta sedan händerna med rent vatten.

Fentanyl Sandoz depotplåster kan bäras kontinuerligt i 72 timmar. Ett nytt depotplåster ska appliceras på en annan hudyta efter att det föregående depotplåstret tagits bort. Det måste gå flera dagar innan ett nytt depotplåster kan appliceras på samma hudyta.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut eller postoperativ smärta eftersom det inte finns någon möjlighet för dositering vid korttidsbehandling och eftersom allvarlig eller livshotande hypoventilering kan uppstå.

Allvarlig andningsdepression.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienter som har fått allvarliga biverkningar bör efter utsättande av fentanyl depotplåster övervakas under minst 24 timmar eller mer, beroende på vad de kliniska symtomen kräver. Detta eftersom serumkoncentrationen av fentanyl minskar gradvis och har reducerats med cirka 50 % efter 20 till 27 timmar.

Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Fentanyl Sandoz innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig, i synnerhet för ett barn. Därför måste de förvara alla plåster utom syn- och räckhåll för barn, både före och efter användning.

På grund av de risker, inklusive dödsfall, som är förknippade med oavsiktlig förtäring, felanvändning och missbruk måste patienter och deras vårdgivare rådas att förvara Fentanyl Sandoz på ett säkert ställe som inte är tillgängligt för andra.

### Opioidnaiva och icke-opioidtoleranta tillstånd

Användning av fentanyl depotplåster till opioidnaiva patienter har varit förknippat med mycket sällsynta fall av betydande andningsdepression och/eller dödlighet vid användning som initial opioidterapi, särskilt hos patienter med smärta som inte är relaterad till cancer. Risken för allvarlig eller livshotande hypoventilering föreligger även om den lägsta dosen av Fentanyl Sandoz används som inledande behandling hos opioidnaiva patienter, särskilt hos äldre eller patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Benägenheten för toleransutveckling varierar kraftigt mellan olika individer. Det rekommenderas att fentanyl depotplåster används hos patienter som har uppvisat opioidtolerans (se avsnitt 4.2).

### Andningsdepression

Vissa patienter kan få betydande andningsdepression med fentanyl depotplåster och patienterna måste övervakas för detta. Andningsdepressionen kan kvarstå även efter att fentanyl depotplåster har avlägsnats. Förekomsten av andningsdepression ökar när dosen av fentanyl depotplåster höjs (se avsnitt 4.9).

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter som uppvisar CSA.

### Risk vid samtidig användning med CNS-depressiva läkemedel såsom bensodiazepiner, bl.a. alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel

Samtidig användning av fentanyldepotplåster och CNS-depressiva läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, inklusive alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel kan öka biverkningarna av fentanyldepotplåster och kan därmed leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig användning undvikas.

Om samtidig användning av fentanyldepotplåster och ett CNS-depressivt läkemedel är kliniskt nödvändig ska den lägsta effektiva dosen och den kortaste behandlingstiden för båda läkemedlen ordineras. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. På grund av detta rekommenderas det starkt att patienter och deras vårdgivare informeras om att de ska vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

### Kronisk lungsjukdom

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra lungsjukdomar kan fentanyl depotplåster ge mer allvarliga biverkningar. Hos sådana patienter kan opioider minska andningsförmågan och öka luftvägsmotståndet.

### Effekter av långtidsbehandling och tolerans

Hos alla patienter kan tolerans mot de analgetiska effekterna, hyperalgesi, fysiskt och psykiskt beroende utvecklas vid upprepad administrering av opioider, medan ofullständig tolerans utvecklas för vissa biverkningar som opioidinducerad förstoppning. Särskilt hos patienter med kronisk smärta som inte är relaterad till cancer har det rapporterats att de kanske inte upplever en meningsfull förbättring av smärtintensiteten med kontinuerlig opioidbehandling på lång sikt. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för bedömning av behovet av fortsatt behandling (se avsnitt 4.2). Vid beslut att fortsatt behandling inte är till någon nytta, ska successiv nedtitrering ske för att hantera abstinenssyndrom.

Behandling med fentanyl depotplåster ska inte sättas ut abrupt hos patienter som är fysiskt beroende av opioider. Abstinenssymtom kan förekomma vid abrupt utsättning av behandling eller dosminskning. Det har rapporterats att snabb nedtrappning av behandling med fentanyl depotplåster hos patienter som är fysiskt beroende av opioider har resulterat i allvarliga abstinenssymtom och okontrollerad smärta (se avsnitt 4.2 och 4.8). När en patient inte längre behöver behandling bör nedtrappningen av dosen ske gradvis för att minimera abstinenssymtomen. Nedtrappning från en hög dos kan ta veckor till månader. Opioidabstinenssymtom kännetecknas av några eller samtliga av följande: rastlöshet, lakrimation, rinorré, gäspningar, svettningar, frossa, myalgi, mydriasis och palpitationer. Andra symtom kan också utvecklas, inklusive irritabilitet, agitation, oro, hyperkinesi,

tremor, svaghet, insomni, anorexi, bukkramper, illamående, kräkningar, diarré, förhöjt blodtryck, ökad andningsfrekvens eller ökad hjärtfrekvens.

#### Opioidbrukssyndrom (OUD, opioid use disorder)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende, kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Fentanyl kan missbrukas på liknande sätt som andra opioidagonister. Upprepad användning av Fentanyl Sandoz kan leda till opioidbrukssyndrom. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Fentanyl Sandoz kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos personer som använder tobak eller hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Innan behandling med Fentanyl Sandoz inleds och under behandlingen ska läkare och patient i samråd fastställa behandlingsmål och utsättningsplan (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienter som behandlas med opioidläkemedel ska övervakas avseende tecken på opioidbrukssyndrom, såsom drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning), särskilt hos patienter som löper ökad risk. Detta inkluderar genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva droger (som bensodiazepiner). Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska en konsultation med en beroendespecialist övervägas. Om opioidutsättning ska ske, se avsnitt 4.4

#### Tillstånd i centrala nervsystemet, inklusive förhöjt intrakraniellt tryck

Fentanyl depotplåster bör användas med försiktighet hos patienter som är särskilt känsliga för intrakraniella effekter av CO<sub>2</sub>-retention såsom patienter som visat sig ha förhöjt intrakraniellt tryck, sänkt medvetande eller koma. Fentanyl depotplåster ska användas med försiktighet hos patienter med hjärntumörer.

#### Hjärtsjukdom

Fentanyl kan orsaka bradykardi och bör därför ges med försiktighet till patienter med bradyarytmier.

#### Hypotoni

Opioider kan orsaka hypotoni, speciellt hos patienter med akut hypovolemi. Underliggande, symtomatisk hypotoni och/eller hypovolemi bör korrigeras innan behandlingen med fentanyl depotplåster sätts in.

#### Nedsatt leverfunktion

Eftersom fentanyl metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern kan nedsatt leverfunktion orsaka en fördröjd eliminering. Om patienter med nedsatt leverfunktion får fentanyl depotplåster bör de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet, och vid behov ska dosen fentanyl depotplåster minskas (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Även om nedsatt njurfunktion inte förväntas påverka elimineringen av fentanyl så pass mycket att det är kliniskt relevant, bör försiktighet iaktas eftersom farmakokinetiken för fentanyl inte har utvärderats i denna patientpopulation (se avsnitt 5.2). Om patienter med nedsatt njurfunktion får fentanyl depotplåster ska de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen minskas.

Ytterligare restriktioner gäller för opioidnaiva patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Feber/tillförsel av yttre värme

Fentanylkoncentrationen kan öka om hudtemperaturen ökar (se avsnitt 5.2). Därför ska patienter med feber övervakas med avseende på opioidbiverkningar och vid behov ska dosen av fentanyl depotplåster anpassas. Det finns risk för temperaturberoende ökning av mängden fentanyl som frisätts från plåstret vilket eventuellt kan orsaka överdos och dödsfall.

Alla patienter ska rådas att undvika att exponera applikationsstället för Fentanyl Sandoz för direkta yttre värmekällor såsom värmedynor, elektriska filter, uppvärmda vattensängar, värme- eller sollampor, solande, varmvattenflaskor, långvariga varma bad, bastu eller varma bubbelpooler.

#### Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iakttas när fentanyl depotplåster administreras samtidigt med läkemedel som påverkar det serotonerga signalsubstanssystemet.

#### Interaktioner med andra läkemedel

Ett eventuellt livshotande serotonergt syndrom kan uppkomma vid samtidig användning av serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som påverkar metabolismen av serotonin (t.ex. monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mentalt status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska behandlingen med Fentanyl Sandoz sättas ut.

#### CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av fentanyl depotplåster och cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av fentanyl. Detta kan medföra ökade eller förlängda terapeutiska effekter och biverkningar, vilket kan orsaka allvarlig andningsdepression. Därför rekommenderas inte samtidig användning av Fentanyl Sandoz och CYP3A4-hämmare såvida inte nyttan bedöms uppväga den ökade risken för biverkningar. En patient bör vanligtvis vänta i 2 dagar efter avslutad behandling med en CYP3A4-hämmare innan det första Fentanyl Sandoz depotplåstret appliceras. Hämmningseffektens varaktighet varierar emellertid och för vissa CYP3A4-hämmare med lång halveringstid, såsom amiodaron, eller för tidsberoende hämmare såsom erytromycin, idelalisib, nikardipin och ritonavir, kan denna tidsperiod behöva förlängas. Därför måste produktinformationen för CYP3A4-hämmaren studeras för att få uppgifter om den aktiva substansens halveringstid och hämmningseffektens varaktighet innan det första Fentanyl Sandoz depotplåstret appliceras. En patient som behandlats med fentanyl depotplåster bör vänta minst 1 vecka efter att det sista depotplåstret avlägsnats innan behandling med en CYP3A4-hämmare påbörjas. Om samtidig användning av fentanyl depotplåster och en CYP3A4-hämmare inte kan undvikas finns det skäl för noggrann övervakning avseende tecken eller symtom på ökade eller förlängda behandlingseffekter och biverkningar av fentanyl (särskilt andningsdepression), och dosen av fentanyl depotplåster måste minskas eller sättas ut efter behov (se avsnitt 4.5).

#### Samtidig användning av blandade opioidagonister/-antagonister

Samtidig användning av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin rekommenderas inte (se även avsnitt 4.5).

#### Oavsiktlig exponering genom överföring av depotplåster

Oavsiktlig överföring av ett fentanylplåster till huden hos en icke-plåsterbärare (särskilt barn) vid sängdelning eller nära fysisk kontakt med en plåsterbärare, kan resultera i en opioidöverdos hos icke-plåsterbäraren. Patienterna bör informeras om att om oavsiktlig plåsteröverföring sker måste det överförda plåstret omedelbart tas bort från icke-plåsterbärarens hud (se avsnitt 4.9).

#### Användning hos äldre patienter

Data från studier där fentanyl administrerats intravenöst tyder på att äldre patienter kan ha minskad clearance, förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för den aktiva substansen än yngre

patienter. Om äldre patienter får fentanyl depotplåster bör de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet, och vid behov ska dosen minskas (se avsnitt 5.2).

#### Magtarmkanalen

Opioider ökar tonus och minskar de framdrivande kontraktionerna av glatt muskulatur i magtarmkanalen. Det resulterar i en förlängd passagetid genom magtarmkanalen vilket kan vara orsak till den förstoppande effekten av fentanyl. Patienter bör rådas att vidta åtgärder för att förhindra förstoppning och användning av profylaktiskt laxativa ska övervägas. Extra försiktighet bör iaktas hos patienter med kronisk förstoppning. Om paralytisk ileus föreligger eller misstänks bör behandling med Fentanyl Sandoz avbrytas.

#### Patienter med myastenia gravis

Icke-epileptiska (myo)kloniska reaktioner kan förekomma. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med myastenia gravis.

#### Pediatrik population

Fentanyl Sandoz ska inte ges till opioidnaiva pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Risken för allvarlig eller livshotande hypoventilering föreligger oavsett vilken dos av Fentanyl Sandoz som administreras.

Fentanyl Sandoz har inte studerats hos barn under 2 år. Fentanyl Sandoz ska endast ges till opioidtoleranta barn som är 2 år eller äldre (se avsnitt 4.2).

För att förhindra att barn av olyckshändelse får i sig depotplåstret bör applikationsstället för fentanyl depotplåster väljas med omsorg (se avsnitt 4.2 och 6.6) och depotplåstrets vidhäftning bör övervakas noga.

#### Opioidinducerad hyperalgesi

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH) är ett paradoxalt svar på en opioid då det sker en ökning av smärtperceptionen trots stabil eller ökad opioidexponering. Det skiljer sig från tolerans, där högre opioiddoser krävs för att uppnå samma analgetiska effekt eller behandla recidiverande smärta. OIH kan manifesteras sig som ökade smärtnivåer, mer generaliserad smärta (dvs. inte lika fokal) eller smärta från normala (dvs. icke smärtsamma) stimuli (allodyni) utan tecken på sjukdomsprogression. Vid misstänkt OIH ska opioiddosen minskas eller trappas ut, om möjligt.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Farmakodynamiska interaktioner

##### *Centralt verkande läkemedel/CNS-depressiva läkemedel, inklusive alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel*

Samtidig behandling med fentanyldepotplåster och andra CNS-depressiva läkemedel (inklusive bensodiazepiner och andra sedativa/hypnotika, opioider, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, sederande antihistaminer, alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel), muskelavslappnande medel och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan framkalla oproportionerlig ökning av CNS-depressiva effekter, såsom andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall. Användning av något av dessa läkemedel samtidigt med Fentanyl Sandoz kräver därför utökad grad av vård och övervakning av patienten. Dosen och längden av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

##### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Fentanyl depotplåster rekommenderas inte till patienter som behöver samtidig behandling med en MAO-hämmare. Allvarliga och oförutsägbara interaktioner med MAO-hämmare, vilka omfattar förstärkta opiateffekter eller förstärkta serotonerga effekter, har rapporterats. Fentanyl Sandoz ska därför inte ges inom 14 dagar efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

##### *Serotonerga läkemedel*



Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en selektiv serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd (se också avsnitt 4.4).

#### Samtidig användning av blandade opioidagonister/-antagonister

Samtidig användning av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin rekommenderas inte. De har en hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg inneboende aktivitet, och motverkar därför delvis den analgetiska effekten av fentanyl vilket kan inducera abstinensbesvär hos opioidberoende patienter (se också avsnitt 4.4).

#### Farmakokinetiska interaktioner

##### Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare

Fentanyl, en aktiv substans med högt clearance, metaboliseras snabbt och i stor omfattning främst av CYP3A4.

Samtidig användning av fentanyl depotplåster och cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av fentanyl. Detta kan medföra ökade eller förlängda terapeutiska effekter och biverkningar, vilket kan orsaka allvarlig andningsdepression. Graden av interaktion med starka CYP3A4-hämmare förväntas vara större än med svaga eller måttligt starka CYP3A4-hämmare. Fall av allvarlig andningsdepression efter samtidig administrering av CYP3A4-hämmare med transdermalt fentanyl har rapporterats, inklusive ett dödsfall efter samtidig administrering med en måttligt stark CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av CYP3A4-hämmare och fentanyl depotplåster rekommenderas inte, såvida inte patienten övervakas noga (se avsnitt 4.4). Exempel på läkemedel som kan orsaka förhöjda fentanylkoncentrationer inkluderar: amiodaron, cimetidin, klaritromycin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil and vorikonazol (denna lista är inte fullständig).

Efter samtidig administrering av svaga, måttligt starka eller starka CYP3A4-hämmare med kortvarig intravenös administrering av fentanyl var minskningen i clearance av fentanyl vanligtvis  $\leq 25\%$ . Med ritonavir (en stark CYP3A4-hämmare) minskade emellertid clearance av fentanyl med i genomsnitt 67%. Graden av interaktion med CYP3A4-hämmare vid långvarig transdermal administrering av fentanyl är inte känd, men den kan vara större än vid kortvarig intravenös administrering (se också avsnitt 4.4).

##### Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-inducerare

Samtidig användning av transdermalt fentanyl och CYP3A4-inducerare kan resultera i minskade plasmakoncentrationer av fentanyl och en minskad terapeutisk effekt. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av CYP3A4-inducerare och Fentanyl Sandoz. Antigen kan dosen av Fentanyl Sandoz behöva ökas eller så kan man behöva byta till ett annat smärtstillande läkemedel. Om man förväntar att samtidig behandling med CYP3A4-inducerare kommer att sättas ut, finns det grund för att minska fentanyldosen och att övervaka patienten noggrant. Inducerarens effekter minskar gradvis och kan leda till ökad plasmakoncentration av fentanyl, vilket kan öka eller förlänga både den terapeutiska effekten och biverkningarna samt orsaka allvarlig andningsdepression. Noggrann övervakning ska upprätthållas tills stabila effekter av läkemedlet uppnåtts. Exempel på läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av fentanyl inkluderar: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och rifampicin (denna lista är inte fullständig).

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av fentanyl depotplåster hos gravida kvinnor. Djurstudier har påvisat viss reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa

är inte känd men fentanyl som används vid intravenös anestesi har visats passera placentan hos gravida kvinnor. Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda barn vid kronisk användning av fentanyl depotplåster hos modern under graviditeten. Fentanyl Sandoz ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Användning av Fentanyl Sandoz rekommenderas inte under förlossning eftersom det inte ska användas vid akut eller postoperativ smärta (se avsnitt 4.3). Om Fentanyl Sandoz används under förlossningen kan dessutom det nyfödda barnet drabbas av andningsdepression, eftersom fentanyl passerar placenta.

#### Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjölk och kan orsaka sederig och andningsdepression hos det ammade barnet. Amning ska därför avbrytas under behandling med Fentanyl Sandoz och i minst 72 timmar efter borttagande av depotplåstret.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data på effekten av fentanyl på fertilitet. Några studier på råttor har påvisat minskad fertilitet samt ökad mortalitet hos embryon vid toxiska doser hos modern (se även avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fentanyl depotplåster kan försämra den mentala och/eller fysiska förmågan som krävs för att genomföra potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fentanyl depotplåster utvärderades hos 1 565 vuxna och 289 pediatrika patienter som deltog i 11 kliniska studier (1 dubbelblind, placebokontrollerad; 7 öppna med aktiv kontroll; 3 öppna, okontrollerade) för att behandla kronisk malign eller icke-malign smärta. Patienterna fick minst en dos fentanyl depotplåster och genererade säkerhetsdata samlades in.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste (dvs.  $\geq 10\%$  incidens) rapporterade biverkningarna: illamående (35,7 %), kräkningar (23,2 %), förstoppning (23,1 %), somnolens (15,0 %), yrsel (13,1 %) och huvudvärk (11,8 %).

Biverkningarna som rapporterats från användning av fentanyl depotplåster i dessa kliniska prövningar, inklusive de ovan nämnda biverkningarna, samt från tiden efter marknadsintroduktionen anges nedan i tabell 5.

De presenterade frekvenskategorierna anges enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga kliniska data). Biverkningarna presenteras enligt organsystem och efter fallande allvarlighetsgrad för varje frekvenskategori.

Organsystem	Frekvenskategori				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet			Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion

<b>Endokrina systemet</b>					Androgenbrist
<b>Metabolism och nutrition</b>		Anorexi			
<b>Psykiska störningar</b>		Sömlöshet, depression, ångest, förvirring, hallucinationer	Agitation, desorientering, eufori		Delirium, läkemedelsberoende
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Tremor, parestesier	Hypoestesi, kramper (inklusive kloniska kramper och grand mal-kramper), amnesi, sänkt medvetandegrad, medvetandeförlust		
<b>Ögon</b>			Dimsyn	Mios	
<b>Öron och balansorgan</b>		Vertigo			
<b>Hjärtat</b>		Palpitationer, takykardi	Bradykardi, cyanos		
<b>Blodkär</b>		Hypertoni	Hypotoni		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Dyspné	Andningsdepression, andnöd	Apné, hypoventilering	Bradypné
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, kräkningar, förstoppning	Diarré, muntorrhet, buksmärta, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi	Ileus	Subileus	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hyperhidros, pruritus, utslag, erytem	Eksem, allergisk dermatit, hudåkomma, dermatit, kontaktdermatit		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Muskelspasmer	Muskelryckningar		
<b>Njurar och urinvägar</b>		Urinretention			
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Erektildysfunktion, sexuell dysfunktion		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet, perifera ödem, asteni, sjukdomskänsla, köldkänsla	Reaktioner vid administreringsstället, influensaliknande sjukdom, känsla av förändrad kroppstemperatur, överkänslighet vid	Dermatit vid administreringsstället, eksem vid administreringsstället	Läkemedelstolerans

			administrerings- stället, abstinens- syndrom, pyrexia*		
--	--	--	--	--	--

\*den tilldelade frekvensen (mindre vanlig) är baserad på analyser av incidenser och inkluderar endast vuxna och pediatrika patienter från kliniska studier med icke cancerrelaterad smärta.

### Pediatrik population

Säkerheten hos fentanyl depotplåster utvärderades hos 289 pediatrika patienter (< 18 år) som deltog i 3 kliniska studier för att behandla kronisk eller kontinuerlig malign eller icke-malign smärta. Patienterna fick minst en dos fentanyl depotplåster och genererade säkerhetsdata samlades in. (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som behandlats med fentanyl depotplåster var liknande den som observerats hos vuxna. Någon risk utöver vad som kan förväntas vid användning av opioider för smärtlindring vid allvarlig sjukdom har inte påvisats i den pediatrika populationen. Fentanyl depotplåster tycks inte vara förknippad med någon specifik risk för pediatrika populationen hos barn så unga som 2 år då det används enligt rekommendationerna.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från de 3 kliniska studierna på barn var de vanligaste (dvs.  $\geq 10\%$  incidens) rapporterade biverkningarna: kräkningar (33,9 %), illamående (23,5 %), huvudvärk (16,3 %), förstoppning (13,5 %), diarré (12,8 %) och klåda (12,8 %).

### Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning.

### Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Fentanyl Sandoz kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Opioidabstinenssymtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré, oro och skakningar) är möjliga hos vissa patienter efter byte från deras tidigare opioidanalgetikum till fentanyl depotplåster, eller om behandlingen plötsligt avbryts (se avsnitt 4.2).

Nyfödda barn med neonatal abstinenssyndrom har rapporterats i mycket sällsynta fall då mödrarna långtidsbehandlats med fentanyldepotplåster under graviditeten (se avsnitt 4.6).

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats när fentanyl har getts samtidigt med kraftigt serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Symtomen på överdosering av fentanyl är förstärkning av dess farmakologiska effekter, där andningsdepression är det allvarligaste symtomet. Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

### Behandling

Vid behandling av andningsdepression ska motåtgärder vidtas omedelbart, däribland borttagande av fentanyl depotplåster samt fysisk eller verbal stimulering av patienten. Dessa åtgärder kan följas av administrering av en specifik opioidantagonist såsom naloxon. Andningsdepression på grund av överdosering kan kvarstå längre än effekten av opioidantagonisten. Intervallet mellan i.v.-doser av antagonisten ska väljas omsorgsfullt på grund av risken för en episod av förnyad andningsdepression efter att depotplåstret avlägsnats. Upprepad administrering eller kontinuerlig infusion av naloxon kan behövas. Upphävande av den narkotiska effekten kan ge akut smärtdebut och frisättning av katekolaminer.

Om den kliniska situationen så kräver ska fri luftväg skapas och upprätthållas, eventuellt med svalg- eller endotrakealtub. Syrgas ska ges och vid behov ska andningen assisteras eller kontrolleras. Adekvat kroppstemperatur samt vätskeintag ska upprätthållas.

Om allvarlig eller bestående hypotoni inträffar bör möjligheten av hypovolemi övervägas och situationen åtgärdas med tillförsel av lämplig parenteral vätsketerapi.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, fenyloperidinderivat,  
ATC-kod: N02AB03

#### Verkningsmekanism

Fentanyl är ett opioidanalgetikum som framförallt interagerar med  $\mu$ -opioidreceptorn. Dess huvudsakliga terapeutiska effekter är smärtlindring och sedering.

#### Pediatrik population

Säkerheten för fentanyl depotplåster undersöktes i 3 öppna studier med 289 pediatrika patienter med kronisk smärta i åldrarna 2 till och med 17 år. Åttio av barnen var i åldrarna 2 till och med 6 år. Av de 289 patienterna som inkluderades i de 3 studierna påbörjade 110 en behandling med fentanyl depotplåster med en dos på 12,5 mikrog/timme. Av dessa 110 patienter hade 23 (20,9 %) tidigare fått en dos ekvivalent med < 30 mg peroralt morfin per dag, 66 (60,0 %) hade fått en dos ekvivalent med 30 till 44 mg peroralt morfin per dag och 12 (10,9 %) hade fått en dos ekvivalent med minst 45 mg peroralt morfin per dag (data ej tillgängliga för 9 [8,2 %] patienter). Startdoser på 25 mikrog/timme och högre användes av de återstående 179 patienterna varav 174 (97,2 %) hade fått opioiddoser ekvivalenta med minst 45 mg peroralt morfin per dag. Hos de återstående 5 patienterna med en startdos på minst 25 mikrog/timme vars tidigare opioiddoser var ekvivalenta med < 45 mg peroralt morfin per dag hade 1 (0,6 %) tidigare fått en dos ekvivalent med < 30 mg peroralt morfin per dag och 4 (2,2 %) hade fått doser ekvivalenta med 30 till 44 mg peroralt morfin per dag (se avsnitt 4.8).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Fentanyl Sandoz ger en kontinuerlig, systemisk tillförsel av fentanyl under den 72 timmar långa appliceringsperioden. Efter appliceringen av fentanyl depotplåster absorberas fentanyl av huden under depotplåstret och en depå av fentanyl byggs upp i de övre hudlagren. Fentanyl blir sedan tillgängligt för den systemiska cirkulationen. Polymermatrixet och diffusionen av fentanyl genom hudlagren ser till att frisättningshastigheten är relativt konstant. Koncentrationsgradienten som finns mellan depotplåstret och den lägre koncentrationen i huden påverkar frisättningen av läkemedlet. Den genomsnittliga biotillgängligheten för fentanyl efter appliceringen av depotplåstret är 92 %.

Efter den första appliceringen av Fentanyl Sandoz ökar serumkoncentrationen av fentanyl gradvis. Den jämnar vanligen ut sig efter 12–24 timmar och förblir relativt konstant under resten av den 72 timmar långa appliceringsperioden. Serumkoncentration vid steady-state uppnås vid slutet av den

andra 72-timmarsappliceringen och denna bibehålls under efterföljande appliceringar av ett depotplåster i samma storlek. På grund av ackumulering är värdena för AUC och  $C_{max}$  under ett doseringsintervall vid steady state ungefär 40 % högre än efter en engångsapplicering. Patienterna uppnår och bibehåller en serumkoncentration vid steady state som styrs av individuell variation i hudens permeabilitet och kroppens clearance av fentanyl. Hög variation av plasmakoncentrationerna mellan individer har observerats.

En farmakokinetisk modell tyder på att fentanylkoncentrationerna i serum ökar med 14 % (0–26 %) om ett nytt depotplåster appliceras efter 24 timmar jämfört med den rekommenderade 72-timmars appliceringen.

Högre hudtemperatur kan göra att absorptionen av transdermalt administrerad fentanyl ökar (se avsnitt 4.4). En höjning av hudtemperaturen med en värmedyna med låg värme över fentanyl depotplåstret under de första 10 timmarna efter en applicering ökade medelvärdet för AUC 2,2 gånger och medelkoncentrationen vid slutet av värmeappliceringen med 61 %.

#### Distribution

Fentanyl distribueras snabbt till olika vävnader och organ vilket också visas av den stora distributionsvolymen (3 till 10 liter/kg efter intravenös administrering till patienter). Fentanyl ackumuleras i skelettmuskulatur och fett och frisätts långsamt till blodet.

I en studie på cancerpatienter som behandlades med transdermalt fentanyl låg proteinbindningen i plasma på i genomsnitt 95 % (77–100 %). Fentanyl passerar lätt blod-hjärnbarriären. Det passerar också placentan och utsöndras i bröstmjölks.

#### Metabolism

Fentanyl är en aktiv substans med högt clearance som metaboliseras snabbt och i stor omfattning primärt av CYP3A4 i levern. Den huvudsakliga metaboliten, norfentanyl, och andra metaboliter är inaktiva. Fentanyl verkar inte metaboliseras i huden när det ges transdermalt. Detta fastställdes i en analys av humana keratinocytceller och i kliniska studier där 92 % av den administrerade dosen uppträdde som oförändrat fentanyl i den systemiska cirkulationen.

#### Eliminering

Efter en 72-timmars applicering av depotplåstret varierar den genomsnittliga halveringstiden mellan 20–27 timmar. Kontinuerlig absorption av fentanyl från huddepan efter att depotplåstret tagits bort gör att halveringstiden för fentanyl efter transdermal administrering är 2 till 3 gånger längre än efter intravenös administrering.

Efter intravenös administrering ligger medelvärdena för totalt clearance för fentanyl vanligtvis på mellan 34 och 66 liter/tim.

Inom 72 timmar efter att fentanyl administrerats intravenöst utsöndras ca 75 % av dosen i urinen och ca 9 % av dosen återfinns i feces. Det är primärt metaboliter som utsöndras och mindre än 10 % elimineras som oförändrad aktiv substans.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Fentanylkoncentrationen i serum som uppnås står i proportion till storleken på Fentanyl Sandoz depotplåster. Farmakokinetiken för transdermalt fentanyl förändras inte vid upprepad applicering.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det är en hög interindividuell variation i fentanyls farmakokinetik, i förhållanden mellan fentanylkoncentration, terapeutisk effekt och biverkningar samt i opioidtolerans. Lägsta effektiva fentanylkoncentration beror på smärtintensiteten och tidigare opioidbehandling. Både den lägsta effektiva koncentrationen och den toxiska koncentrationen ökar med toleransen. Ett optimalt terapeutiskt koncentrationsintervall för fentanyl kan därför inte fastställas. Justeringar av den individuella dosen av fentanyl ska baseras på patientens kliniska svar och toleransnivå. En

eftersläpningsperiod på 12 till 24 timmar efter applicering av det första depotplåstret och efter en dosökning måste tas i beaktande.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Data från studier där fentanyl administrerats intravenöst tyder på att äldre patienter kan ha minskad clearance, förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för läkemedlet än yngre patienter. I en studie med fentanyl depotplåster uppvisade friska äldre patienter en fentanylfarmakokinetik som inte avvek i betydande grad från den hos friska yngre personer. De maximala serumkoncentrationerna var dock oftast lägre och de genomsnittliga halveringstiderna förlängda till cirka 34 timmar. Äldre patienter ska övervakas noga för tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen minskas (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Nedsatt njurfunktion förväntas endast ha en begränsad inverkan på fentanyls farmakokinetik eftersom utsöndringen av oförändrat fentanyl i urin är mindre än 10 % och inga kända aktiva metaboliter elimineras via njurarna. Eftersom det ännu inte undersökts om nedsatt njurfunktion påverkar fentanyls farmakokinetik bör emellertid försiktighet iakttas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med nedsatt leverfunktion bör övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen Fentanyl Sandoz minskas (se avsnitt 4.4). Data från patienter med cirrhos och simulerade data hos patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion som behandlats med transdermalt fentanyl antyder att fentanylkoncentrationerna kan vara högre och clearance för fentanyl lägre jämfört med patienter som har normal leverfunktion. Simuleringarna antyder att steady-state AUC för patienter med leversjukdom av Child-Pugh klass B (Child-Pugh-poäng = 8) skulle vara ca 1,36 gånger större jämfört med patienter med normal leverfunktion (klass A; Child-Pugh-poäng = 5,5). Vad gäller patienter med leversjukdom av klass C (Child-Pugh-poäng = 12,5) tyder resultaten på att fentanylkoncentrationen ackumuleras med varje administrering, vilket leder till att dessa patienter har en 3,72 gånger större AUC vid steady-state.

#### *Pediatrisk population*

Fentanylkoncentrationerna mättes hos över 250 barn i åldrarna 2 till 17 år som fick fentanylplåster i doser från 12,5 till 300 mikrog/timme. När clearance (liter/tim/kg) justerats för kroppsvikt verkar det vara ca 80 % högre hos barn mellan 2 och 5 år, och 25 % högre hos barn mellan 6 och 10 år jämfört med barn mellan 11 och 16 år, som förväntas ha ett clearance liknande det hos vuxna. Dessa fynd har beaktats när dosrekommendationerna fastställdes för pediatrika patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data visar inte på några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av toxicitet vid upprepad dosering.

Standardiserade studier på reproduktions- och utvecklingstoxicitet har utförts där parenteral administrering av fentanyl har använts. I en studie på råttor påverkade fentanyl inte fertiliteten hos hanar. Några studier på honråttor visade på minskad fertilitet och ökad mortalitet hos embryon.

Effekter på embryot berodde på maternell toxicitet och inte på direkta effekter av substansen på det utvecklande embryot. Det fanns inga tecken på teratogena effekter i studier på två arter (råttor och kanin). I en studie på pre- och postnatal utveckling var överlevnadsfrekvensen för avkomman signifikant nedsatt vid doser som reducerade den maternella vikten något. Den här effekten kan antingen bero på förändrad maternell omsorg eller vara en direkt effekt av fentanyl på avkomman. Inga effekter på somatisk utveckling och beteende hos avkomman har observerats.

Mutagenitetstester på bakterier och hos gnagare gav negativa resultat. Fentanyl inducerade mutagena effekter på mammalieceller *in vitro* som är jämförbara med effekterna av andra opioidanalgetika. En

risk för mutagenitet vid användning av terapeutiska doser verkar osannolik, eftersom effekterna endast uppkommer vid höga koncentrationer.

En karcinogenicitetsstudie (dagliga subkutana injektioner av fentanylhydroklorid i två år i Sprague Dawley-råttor) gav inga fynd som tyder på en tumörframkallande potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Skyddsfilm:*

Polyetylentereftalatfilm, silikoniserad

*Självhäftande matrisskikt:*

Akryl-vinylacetat sampolymer

*Baksida:*

Polyetylentereftalatfilm

Trycksvärta

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje depotplåster är packat i en separat barnskyddad dospåse (PETP/Al/PE).

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 och 20 depotplåster.

Sjukhusförpackning med 5 depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Använda depotplåster ska vikas så att den självhäftande sidan av depotplåstret klistras ihop och därefter ska de kasseras på säkert sätt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala förordningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12,5 mikrog/timme: 23654

25 mikrog/timme: 23655



50 mikrog/timme: 23657  
75 mikrog/timme: 23658  
100 mikrog/timme: 23659

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12.09.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 04.08.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.09.2023