

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl Hexal 25 mikrog/tunti, depotlaastari
Fentanyl Hexal 50 mikrog/tunti, depotlaastari
Fentanyl Hexal 75 mikrog/tunti, depotlaastari
Fentanyl Hexal 100 mikrog/tunti, depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fentanyl Hexal 25 mikrog/tunti, depotlaastari:
yksi depotlaastari (aktiivinen pinta-ala 10 cm²) sisältää 2,5 mg fentanyyliä (vastaten fentanyylin vapautumisnopeutta 25 µg/tunti).

Fentanyl Hexal 50 mikrog/tunti, depotlaastari:
yksi depotlaastari (aktiivinen pinta-ala 20 cm²) sisältää 5,0 mg fentanyyliä (vastaten fentanyylin vapautumisnopeutta 50 µg/tunti).

Fentanyl Hexal 75 mikrog/tunti, depotlaastari:
yksi depotlaastari (aktiivinen pinta-ala 30 cm²) sisältää 7,5 mg fentanyyliä (vastaten fentanyylin vapautumisnopeutta 75 µg/tunti).

Fentanyl Hexal 100 mikrog/tunti, depotlaastari:
yksi depotlaastari (aktiivinen pinta-ala 40 cm²) sisältää 10,0 mg fentanyyliä (vastaten fentanyylin vapautumisnopeutta 100 µg/tunti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Läpinäkyvä pitkänomainen laastari, joka koostuu suojakalvosta (poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä) ja neljästä toiminnallisesta kerroksesta: päälliskalvo, lääkesäiliö, kontrollikalvo ja liimapinta.

Depotlaastarin pinta-ala:

Fentanyl Hexal 25 mikrog/tunti: 10 cm²
Fentanyl Hexal 50 mikrog/tunti: 20 cm²
Fentanyl Hexal 75 mikrog/tunti: 30 cm²
Fentanyl Hexal 100 mikrog/tunti: 40 cm²

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Opioidien käyttöä vaativan vaikean kroonisen kivun (esim. syöpäkivun) hoito.

Lapset:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Fentanyl Hexal -depotlaastareista vapautuu fentanyyliä 72 tunnin ajan. Fentanyylin vapautumisnopeus on 25, 50, 75 tai 100 mikrog/tunti, ja vastaava aktiivinen pinta-ala on 10, 20, 30 tai 40 cm².

Tarvittava fentanyyliannos on yksilöllinen, ja se tulee arvioida säännöllisesti kunkin antokerran jälkeen.

Annostus

Aikuiset:

Aloituserännoksen valinta:

Asianmukaisen Fentanyl Hexal -aloituserännoksen on perustuttava potilaan tämänhetkiseen opioidien käyttöön. Muita huomioitavia tekijöitä ovat potilaan tämänhetkinen yleiskunto, terveydentila, koko, ikä, toimintakyky ja opioiditoleranssin aste.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja

Aloituserännos ei saa olla yli 25 mikrog/tunti potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu opioideilla.

Kliininen kokemus fentanyylidepotlaastareista on vähäistä potilailla, jotka eivät ole saaneet opioidihoitoa. Jos Fentanyl Hexal -hoitoa pidetään asianmukaisena potilaalle, joka ei ole saanut aiemmin opioidihoitoa, annos suositellaan titrattavaksi ensin pieniannoksisella nopeasti vapautuvalla opioidilla (esim. morfiinilla) vapautumisnopeuden 25 mikrog/tunti ekvianalgeettiselle tasolle. Potilaan hoitoon voidaan tämän jälkeen vaihtaa 25 mikrog/tunti laastarit. Annosta voidaan myöhemmin titrata tarvittaessa suuremmaksi, jotta saavutetaan vasteen ja lisäkipulääkkeiden tarpeen perusteella pienin tarkoituksenmukainen annos.

Aiemmin opioideja käyttämättömien, iäkkäiden tai heikkokuntoisten potilaiden opioidihoitoa ei tulisi aloittaa fentanyylidepotlaastareilla, sillä nämä potilaat ovat tunnetusti herkkiä opioideille. Näissä tapauksissa on parempi aloittaa hoito pienillä annoksilla nopeavaikutteisista morfiinia ja määrätä potilaalle Fentanyl Hexal -depotlaastareita vasta, kun optimaalinen annostus on selvillä.

Siirtyminen muista opioideista fentanyylihoitoon

Siirryttäessä oraalista tai parenteraalisista opioideista fentanyylihoitoon aloituserännos lasketaan seuraavasti:

1. Lasketaan edellisten 24 tunnin aikana tarvittu analgeettien määrä.
2. Saatu summa muunnetaan vastaavaksi oraaliseksi morfiiniannokseksi taulukon 1 mukaisesti.
3. Vastaava fentanyyliannos määritetään:
 - a) taulukon 2 mukaisesti, jos potilas tarvitsee opioidirotaatiota (muuntosuhde on 150:1 siirryttäessä suun kautta annettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin)
 - b) taulukon 3 mukaisesti, jos potilas saa vakaa-annoksista ja hyvin siedettyä opioidihoitoa (muuntosuhde on 100:1 siirryttäessä suun kautta annettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin).

Taulukko 1: Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen

Kaikki taulukon annokset (lihakseen tai suun kautta) vastaavat analgeettiselta teholtaan 10 mg lihakseen annettua morfiinia.

| Vaikuttava aine | Ekvianalgeettinen annos (mg) | |
|-----------------|------------------------------|---------------------------------------|
| | Lihakseen* | Suun kautta |
| Morfiini | 10 | 30-40 (oletuksena toistuva annostelu) |

| | | |
|----------------|-----|-------------------|
| Hydromorfoloni | 1,5 | 7,5 |
| Metadoni | 10 | 20 |
| Oksikodoni | 15 | 30 |
| Levorfanoli | 2 | 4 |
| Oksimorfiini | 1 | 10 (peräsuoleen) |
| Diamorfiini | 5 | 60 |
| Petidiini | 75 | - |
| Kodeiini | 130 | 200 |
| Buprenorfiini | 0,4 | 0,8 (kielen alle) |
| Ketobemidoni | 10 | 20-30 |

* Perustuu kerta-annostutkimuksiin, joissa jokaisen yllä mainitun lääkkeen lihakseen annettavaa annosta verrattiin morfiiniin suhteellisen tehon aikaansaamiseksi. Suun kautta annettavat annokset ovat suositusannoksia siirryttäessä parenteraalisesta antoreitistä oraaliseen antoreittiin.

Taulukko 2: Suositeltava Fentanyl Hexal -aloitusannos suun kautta annettavan morfiinin vuorokausiannoksen perusteella (jos potilas tarvitsee opioidirotaatiota)

| Suun kautta annettava morfiiniannos (mg/24 h) | Fentanyl Hexal -annos (mikrog/tunti) |
|---|--------------------------------------|
| 90-134 | 25 |
| 135-224 | 50 |
| 225-314 | 75 |
| 315-404 | 100 |
| 405-494 | 125 |
| 495-584 | 150 |
| 585-674 | 175 |
| 675-764 | 200 |
| 765-854 | 225 |
| 855-944 | 250 |
| 945-1034 | 275 |
| 1035-1124 | 300 |

Taulukko 3: Suositeltava Fentanyl Hexal -aloitusannos suun kautta annettavan morfiinin vuorokausiannoksen perusteella (jos potilas saa vakaa-annoksista ja hyvin siedettyä opioidihoitoa)

| Suun kautta annettava morfiiniannos (mg/24 h) | Fentanyl Hexal -annos (mikrog/tunti) |
|---|--------------------------------------|
| 60-89 | 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 |

Taulukoissa 2 ja 3 lueteltuja suun kautta annettavia morfiiniannoksia käytettiin perustana kliinisissä tutkimuksissa, kun lääkitys vaihdettiin fentanyylidepotlaastareihin. On olemassa myös muita konversiomalleja, jotka ovat osoittautuneet hyödyllisiksi kliinisessä työssä ja joita voidaan käyttää.

Aiempi analgeettinen hoito pitää lopettaa vähitellen ensimmäisen depotlaastarin asettamisen jälkeen, kunnes toivottu analgeettinen teho saavutetaan Fentanyl Hexal -depotlaastareilla. Analgeettista tehoa vahvaa opioidihoitoa ensi kertaa saavilla ja opioideja sietävillä potilailla ei pidä arvioida hoidon alussa ennen kuin depotlaastari on ollut asetettuna 24 tuntia, koska seerumin fentanyylipitoisuus suurenee vähitellen 24 tunnin aikana.

Annoksen titraus ja ylläpitohoito

Fentanyl Hexal -depotlaastari on vaihdettava 72 tunnin välein. Annos titrataan yksilöllisesti, kunnes analgeettinen teho saavutetaan. Jos potilaan kivunlievitys heikentyy huomattavasti 48-72 tunnin kuluttua laastarin asettamisesta, Fentanyl Hexal -depotlaastarin vaihtaminen 48 tunnin kuluttua voi olla tarpeen. Jos analgesia on riittämätön ensimmäisen laastarin käyttöajan lopussa, annosta voidaan suurentaa kolmen päivän välein, kunnes kunkin potilaan kohdalla saavutetaan toivottu teho. Annosta suurennetaan yleensä 25 mikrog/tunti kerrallaan (90 mg/vrk peroraalinen morfiini \approx 25 mikrog/tunti Fentanyl Hexal), mutta lisälääkityksen tarve ja potilaan kokemaa kipua tulee ottaa huomioon. Kun tarvittava annos on yli 100 mikrog/tunti, halutun annoksen saavuttamiseksi voidaan käyttää useampaa depotlaastaria. Potilaat saattavat myös tarvita ajoittain lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä läpilyöntikipuun. Lisäanalgesiaa tai jotakin toista kivunlievityskeinoa tulee harkita, jos transdermaalisen fentanyylin annos on yli 300 mikrog/tunti.

Hoidon vaihtaminen tai lopettaminen

Mikäli Fentanyl Hexal -hoidon lopettaminen on tarpeen, muu opioidilääkitys aloitetaan asteittain käyttäen ensin pieniä annoksia ja suurentaen sitten annosta hitaasti. Depotlaastarin poiston jälkeen seerumin fentanyylipitoisuus pienenee hitaasti ja sen pieneminen puoleen kestää vähintään 17 tuntia (ks. kohta 5.2). Vieroitusoireiden välttämiseksi opioidikipulääkitys on yleensä lopetettava asteittain.

Toiseen lääkkeeseen siirtymisen tai annoksen muuttamisen jälkeen joillakin potilailla voi esiintyä opioidivieroitusoireita (ks. kohta 4.8).

Taulukoita 2 ja 3 ei tule käyttää annoksen muuntamiseen siirryttäessä Fentanyl Hexal -hoidosta muihin hoitoihin uuden analgeettiannoksen yliarvioimisen ja mahdollisen yliannostuksen välttämiseksi.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita on seurattava huolellisesti fentanyylitoksisuuden merkkien varalta, ja annosta on pienennettävä tarvittaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

16-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

Käytetään aikuisten annostusta.

2–16-vuotiaat lapset

Fentanyl Hexal -depotlaastareita annetaan **vain opioideja sietäville (2–16-vuotiaille) lapsipotilaille**, jotka jo saavat vähintään suun kautta otettavia 45 mg morfiiniannoksia vastaavia vuorokausiannoksia. Pienempi aloitusannos ja titrausaikataulu lapsilla saattaa vaatia pienemmän fentanyylin vapautumisnopeuden kuin 25 mikrog/tunti. Fentanyl Hexal -valmisteen pienin vahvuus on 25 mikrog/tunti, joten käyttöä lapsilla ei suositella. Muiden fentanyylidepotlaastarien käyttöä on harkittava.

Oraalisten opioidien vaihto Fentanyl Hexal -laastareihin lapsipotilailla, ks. taulukko 4.

Taulukko 4: Oraalisen morfiinin vuorokausiannokseen perustuva suositeltu fentanyylidepotlaastariannos¹

| Oraalinen 24 tunnin morfiiniannos (mg/vrk) | Fentanyylidepotlaastari (mikrog/tunti) |
|---|---|
|---|---|

| Pediatriiset potilaat ² | |
|------------------------------------|------|
| 30–44 | 12,5 |
| 45–134 | 25 |

¹ Näitä oraalisia morfiiniannoksia käytettiin perustana kliinisissä tutkimuksissa vaihdettaessa lääkitys fentanyylidepotlaastareihin

² Muuntosuhde on yli 25 mikrog/tunti Fentanyl Hexal -annosten osalta sama sekä aikuis- että lapsipotilalle

Yli 90 mg suun kautta otettavia morfiiniannoksia saavista lapsista on tällä hetkellä vain vähän kliinistä tutkimustietoa. Lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa tarvittava fentanyylilaastariannos laskettiin konservatiivisesti: 30–44 mg vuorokausiannos suun kautta otettavaa morfiinia tai vastaava annos muuta opioidia korvattiin yhdellä 12,5 mikrog/tunti fentanyylidepotlaastarilla. On huomioitava, että nämä lapsia koskevat annostuksen muunto-ohjeet koskevat vain siirtymistä suun kautta otettavasta morfiinista (tai vastaavasta) Fentanyl Hexal -laastareihin. Muuntotaulukkoa ei saa käyttää siirryttäessä Fentanyl Hexal -laastareista muihin opioideihin yliannostuksen mahdollisuuden takia.

Ensimmäisen Fentanyl Hexal -annoksen analgeettinen teho ei ole optimaalinen ensimmäisten 24 tunnin aikana. Potilaille on sen vuoksi annettava Fentanyl Hexal -laastareihin siirtymisen jälkeisten ensimmäisten 12 tunnin ajan tavanomainen annos hänen aiemmin käyttämänsä analgeettia. Seuraavien 12 tunnin ajan näitä analgeetteja annetaan kliinisen tarpeen mukaan.

Fentanyylin huippupitoisuus saavutetaan 12–24 tunnin hoidon jälkeen, joten lapsipotilaiden seuranta on suositeltavaa vähintään 48 tunnin ajan Fentanyl Hexal -hoidon aloittamisen jälkeen tai annoksen suurentamisen jälkeen haittavaikutusten (myös hypoventilaation) varalta (ks. kohta 4.4).

Annoksen titraus ja ylläpitohoito

Jos Fentanyl Hexal -hoidon analgeettinen teho ei ole riittävä, on annettava lisäksi morfiinia tai muuta lyhytvaikutteista opioidivalmistetta. Lapsen lisäanalgeetin tarpeen ja kiputilan perusteella transdermaalista fentanyyliannosta voidaan suurentaa. Annosta suurennetaan 12,5 mikrog/tunti kerrallaan. Fentanyl Hexal -valmisteen pienin vahvuus on 25 mikrog/tunti, joten muita, pienempiannoksisia fentanyylidepotlaastareita on käytettävä.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, tulee seurata huolellisesti fentanyylitoksisuuden oireiden varalta, ja annosta on pienennettävä tarvittaessa (ks. kohta 4.4).

Kuumeiset potilaat

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen kuumejaksojen aikana (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Ihon läpi.

Fentanyl Hexal -depotlaastari kiinnitetään tasaiselle ihoalueelle ylävartaloon tai olkavarteeseen. Ihoalue ei saa olla ärtynyt eikä altistunut säteilylle. Pienille lapsille suositellaan laastarin kiinnittämistä yläselkään, koska tällöin laastarin irrottaminen on vaikeampaa. Depotlaastari asetetaan karvattomalle alueelle. Jos tämä ei ole mahdollista, ihokarvat tulee leikata (ei ajella) kiinnityskohdasta ennen depotlaastarin kiinnittämistä. Jos kiinnityskohta on puhdistettava ennen laastarin kiinnittämistä, se tulee tehdä vedellä. Saippuaa, öljyjä, voiteita tai mitään muita ihoa ärsyttäviä tai sen ominaisuuksia muuttavia aineita ei tule käyttää. Ihon tulee olla täysin kuiva ennen laastarin kiinnittämistä.

Depotlaastarissa on vedenpitävä suojafolio, joten sen voi jättää paikoilleen myös suihkun ajaksi.

Fentanyylidepotlaastari kiinnitetään välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen. Suojakerroksen poistamisen jälkeen depotlaastari kiinnitetään tukevasti painamalla sitä kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Tämän jälkeen varmistetaan, että laastari on kiinnittynyt kunnolla erityisesti reunoistaan. Depotlaastarin kiinnityksen parantaminen voi olla tarpeen.

Laastarin käyttöaika

Laastari tulisi vaihtaa 72 tunnin kuluttua. Yksittäistapauksissa laastari on ehkä vaihdettava aiemmin, mutta sitä ei kuitenkaan saa vaihtaa ennen kuin edellisen laastarin kiinnittämisestä on kulunut 48 tuntia, etteivät fentanyylin keskimääräiset pitoisuudet suurenisi. Uusi depotlaastari tulee kiinnittää aina eri kohtaan kuin edellinen. Samaa kiinnityskohtaa voidaan käyttää uudelleen vasta vähintään 7 päivän tauon jälkeen. Kipua lievittävä vaikutus saattaa kestää vielä jonkin aikaa depotlaastarin poistamisen jälkeen. Jos depotlaastarista jää iholle jäämiä sen poistamisen jälkeen, ne voi pestä pois runsaalla vedellä ja saippualla. Ihon puhdistukseen ei saa käyttää alkoholia tai muita liuottimia, sillä ne saattavat kulkeutua laastarin vaikutuksesta ihon läpi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti tai postoperatiivinen kipu, sillä annostitrausta ei voida tehdä lyhytaikaiskäytössä ja seurauksena voi olla vakava ja henkeä uhkaava hypoventilaatio
- Vaikeasti heikentynyt keskushermoston toiminta
- Vaikea hengityslama

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAKAVAN HAITTATAPAHTUMAN ILMETTYÄ POTILASTA ON SEURATTAVA VÄHINTÄÄN 24 TUNTIA FENTANYL HEXAL -DEPOTLAASTARIN POISTON JÄLKEEN TAI KAUEMMIN KLIINISTEN OIREIDEN VAATIESSA, KOSKA SEERUMIN FENTANYYLIPITOISUUDET LASKEVAT VÄHITELLEN, 50 % NOIN 17 TUNNIN KULUESSA (VAIHTELUVÄLI 13-22 TUNTIA).

Sekä käyttämättömät että käytetyt Fentanyl Hexal -depotlaastarit on pidettävä aina poissa lasten ulottuvilta.

Fentanyl Hexal -depotlaastareita ei saa paloitella, leikata tai vioittaa millään muulla tavalla, koska seurauksena on fentanyylin kontrolloimaton vapautuminen.

Eri fentanyylidepotlaastareiden yksilöllistä vaihtokelpoisuutta ei voida taata. Tästä syystä potilaille on painotettava, että fentanyylidepotlaastaria ei pidä vaihtaa toiseen fentanyylidepotlaastariin ilman terveydenhuoltohenkilöstön arviointia.

Läpilyöntikipu

Tutkimukset ovat osoittaneet, että lähes kaikki potilaat tarvitsevat fentanyylidepotlaastarihoidon lisäksi myös voimakkaita, nopeavaikuttaisia lääkevalmisteita läpilyöntikipun hoitoon.

Hengityslama

Kuten kaikki voimakkaat opioidit, myös fentanyylidepotlaastarit voivat aiheuttaa merkittävää hengityksen lamaantumista; potilaita on tarkkailtava tämän vaikutuksen varalta. Hengityslama voi jatkua depotlaastarin poiston jälkeen. Hengityslaman todennäköisyys lisääntyy fentanyyliannosta nostettaessa (ks. myös kohta 4.9). Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet saattavat lisätä hengityslaman mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).

Krooninen keuhkosairaus

Kroonista obstruktiivista keuhkosairautta tai muuta hengityselinsairautta sairastavilla potilailla fentanyyli voi aiheuttaa vaikeampia haittavaikutuksia kuten hengitystiheyden laskua ja ilmavastuksen lisääntymistä.

Lääkeriippuvuus ja mahdollinen väärinkäyttö

Toistettujen annosten seurauksena saattaa kehittyä toleranssia, psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta lääkkeestä. Hoidosta aiheutuva riippuvuus on kuitenkin harvinaista. Fentanyyliä voidaan käyttää väärin samalla tavalla kuin muita opioidiagonisteja. Fentanyylin väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voivat johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt lääkeriippuvuutta/alkoholin väärinkäyttöä, on suurempi riski opioidiriippuvuuteen ja väärinkäyttöön. Potilaita, joilla on suurentunut opioidien väärinkäyttämisen riski, voidaan kuitenkin asianmukaisesti hoitaa käyttäen lääkeainetta säädellysti vapauttavia lääkemuotoja, kunhan potilaiden kipustatus arvioidaan huolellisesti ja potilaita seurataan riittävän tiheästi mahdollisen virheellisen käytön, väärinkäytön tai riippuvuuden havaitsemiseksi.

Suurentunut kallonsisäinen paine

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä fentanyylidepotlaastareita potilailla, jotka ovat erityisen alttiita intrakraniaalisen hiilidioksidiretention vaikutuksille, kuten esimerkiksi potilaat, joilla on todettu aivopaineen lisääntymistä, tajunnantason heikkenemistä tai kooma. Fentanyyliä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on todettu aivokasvain.

Sydänsairaudet

Fentanyyli saattaa aiheuttaa bradykardiaa ja tämän vuoksi tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen bradyarytmiaa.

Opioidit voivat aiheuttaa hypotensiota etenkin potilaille, joilla on akuutti hypovolemia. Olemassa oleva oireinen hypotensio ja/tai hypovolemia on korjattava ennen transdermaalisen fentanyylihoidon aloittamista.

Maksasairaudet

Fentanyyli metaboloituu farmakologisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa. Tästä johtuen maksasairaus saattaa viivästyttää fentanyylin poistumista elimistöstä. Jos maksan vajaatoimintapotilas saa Fentanyl Hexal -hoitoa, häntä on tarkkailtava huolellisesti fentanyylitoksisuuden oireiden varalta. Tarvittaessa Fentanyl Hexal -annosta pienennetään (ks. kohta 5.2).

Munuaissairaudet

Fentanyylistä erittyy muuttumattomana munuaisten kautta alle 10 %. Fentanyyllillä, toisin kuin morfiinilla, ei ole tunnettuja aktiivisia metaboliitteja, joiden eliminaatio tapahtuu munuaisten kautta. Jos munuaisten vajaatoimintapotilas saa Fentanyl Hexal -hoitoa, häntä on tarkkailtava huolellisesti fentanyylitoksisuuden oireiden varalta. Tarvittaessa Fentanyl Hexal -annosta pienennetään (ks. kohta 5.2).

Kuume/ulkoiset lämpölähteet

Farmakokineettisen mallin perusteella seerumin fentanyylipitoisuudet saattavat nousta noin kolmasosan, jos ihon lämpötila nousee 40 °C:seen. Tämän vuoksi kuumeisia potilaita tulee tarkkailla erityisen huolellisesti opioidien haittavaikutusten suhteen ja tarvittaessa muuttaa fentanyyliannosta. Lämpötilasta riippuvaista fentanyylin lisääntynyttä vapautumista laastarista voi esiintyä, mikä voi johtaa yliannostukseen ja kuolemaan. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa terveillä aikuisilla tutkimushenkilöillä todettiin, että fentanyylilaastarin lämpökäsittely suurentaa fentanyylin keskimääräistä AUC-arvoa 120 % ja keskimääräistä C_{max} -arvoa 61 %.

Lääkelaastarin kiinnityskohta ei saa joutua ulkoisen lämmönlähteen, kuten lämpötyynyn tai -huovan, lämmitettävän vesisängyn, lämpölampun, ruskettavan lampun, runsaan auringonoton, kuumavesipullon, pitkäkestoisen kuumen kylvyn, saunomisen tai kuumen porealtaan, vaikutuksen kohteeksi.

Serotoniinioireyhtymä

Fentanyylidepotlaastareiden ja serotonergisiin välittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Serotonergisten lääkkeiden (kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [SSRI-lääkkeiden] ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien [SNRI-lääkkeiden]) ja serotoniinin metaboliaa vähentävien lääkkeiden (mukaan lukien monoamiinioksidaasin estäjät eli MAO-estäjät) samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinioireyhtymän kehittyminen. Tällaista esiintyy suositusannoksia käytettäessä.

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

Jos serotoniinireyhtymää epäillään, Fentanyl Hexal -hoidon nopeaa keskeyttämistä on harkittava.

Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön

Fentanyylidepotlaastarin tahaton siirtyminen laastareita käyttämättömän henkilön (etenkin lapsen) iholle samassa sängyssä nukuttaessa tai lähikontaktissa 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

Tutkimuksissa, joissa on käytetty suonensisäisesti fentanyyliä on todettu, että iäkkäillä potilailla fentanyylin poistuma voi olla alentunut, puoliintumisaika pidentynyt ja siten he saattavat olla nuoria herkempiä vaikuttavan aineen vaikutuksille. Käytettäessä Fentanyl Hexalia vanhuksilla heitä tulee tarkkailla huolellisesti fentanyylitoksisuuden merkkien varalta. Tarvittaessa Fentanyl Hexal -annosta pienennetään (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Fentanyylidepotlaastareita **ei saa antaa lapsipotilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa** (ks. kohta 4.2). Vakavaa tai henkeä uhkaavaa hypoventilaatiota voi esiintyä annetusta transdermaalisesta fentanyyliannoksesta riippumatta.

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

Jotta lapsi ei nielisi laastaria vahingossa, Fentanyl Hexal -laastarin kiinnityskohta on valittava harkiten (ks. kohta 4.2) ja laastarin pysymistä iholla on seurattava tarkoin.

Maha-suolikanava

Opioidit lisäävät maha-suolikanavan sileälihaksen tonusta ja heikentävät propulsiivisia supistuksia. Tästä aiheutuva läpikulkuajan pidentyminen maha-suolikanavassa saattaa olla syynä fentanyylin aiheuttamaan ummetukseen. Potilasta on neuvottava, miten ummetusta voidaan estää, ja laksatiivien käyttöä ummetuksen estohoitona on harkittava. Potilaan hoidossa on oltava erittäin varovainen, jos hänellä on krooninen ummetus. Jos potilaalla on tai epäillään olevan paralyyttinen ileus, Fentanyl Hexal -hoito on lopetettava.

Myasthenia gravis -potilaat

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

Hävittämisohjeet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut keskushermosto lamaavat aineet

Fentanyylillä voi olla additiivisia lamaavia vaikutuksia muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, joita ovat esim.:

- opioidit
- sedatiivit

- unilääkkeet
- yleisanestesia-aineet
- fentiatsiinit
- anksiolyytit ja rauhoittavat lääkkeet
- psykoosilääkkeet
- luustolihasrelaksantit
- sedatoivat antihistamiinit
- alkoholijuomat

Yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa hypoventilaatiota, hypotensiota, voimakasta sedaatiota, koomaa tai kuoleman. Edellä mainittuja lääkkeitä ja Fentanyl Hexal -depotlaastareita käyttäviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Toisen lääkevalmisteen tai molempien lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä on harkittava.

CYP3A4:n estäjät

Fentanyylin puhdistuma on suuri, ja se metaboloituu nopeasti ja suuressa määrin pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta.

Ihon läpi annettavan fentanyylin ja P450 3A4 (CYP3A4)-estäjien (esim. ritonaviiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, troleandomysiini, klaritromysiini, nefinaviiri, nefatsodoni, verapamiili, diltiatseemi ja amiodaroni) samanaikainen käyttö voi johtaa plasman fentanyyliipitoisuuden nousuun, mikä voi lisätä tai pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vakavaa hengityslamaa. Tällaisessa tapauksessa on potilaan erityinen tarkkailu ja hoito tarpeen. CYP3A4-estäjien ja ihon läpi annettavan fentanyylin samanaikaista käyttöä ei suositella ilman potilaan erityistä tarkkailua (ks. myös kohta 4.4).

CYP3A4-indusorit

CYP3A4- indusorien (esim. rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin) samanaikainen käyttö voi pienentää fentanyyliipitoisuutta plasmassa ja heikentää terapeutista vaikutusta. Transdermaalisen fentanyylin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Kun CYP3A4-indusorihoito on lopetettu, indusoiva vaikutus vähenee vähitellen ja saattaa aiheuttaa fentanyyliipitoisuuden suurenemisen plasmassa, mikä voi lisätä tai pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia ja saattaa aiheuttaa vakavan hengityslaman. Potilasta on tällöin seurattava tarkoin, ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO-estäjät)

Fentanyl Hexal -hoitoa ei suositella potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista hoitoa MAO:n estäjillä. MAO:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia ja ennakoimattomia yhteisvaikutuksia, kuten opiaattivaikutuksen voimistumista tai serotoninerģisen vaikutuksen voimistumista. Tämän vuoksi Fentanyl Hexal -depotlaastareita ei saa käyttää 14 vuorokauteen MAO:n estäjien käytön lopettamisen jälkeen.

Serotonergiset lääkkeet

Fentanyylin samanaikainen käyttö jonkin serotonergisen lääkeaineen kuten SSRI-lääkkeen, SNRI-lääkkeen tai MAO-estäjän kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinioireyhtymän riskiä.

Samanaikainen käyttö agonisti/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 vieroitusoireita opioidiriippuvaisilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien naisten hoidosta fentanyylilaastareilla ei ole riittävää tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiselle aiheutuvaa riskiä ei tiedetä. Fentanyyli läpäisee istukan. Vastasyntyneillä lapsilla on raportoitu vastasyntyneen vieroitusoireita, kun äiti oli käyttänyt raskauden aikana pitkäaikaisesti fentanyyliä. Fentanyl Hexalia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Fentanyylin käyttöä synnytyksen yhteydessä ei suositella, koska sitä ei saa käyttää akuutin tai postoperatiivisen kivun hoidossa (ks. kohta 4.3). Lisäksi fentanyyli läpäisee istukan, joten Fentanyl Hexalin käyttö synnytyksen yhteydessä voi aiheuttaa syntyvälle lapselle hengityslamaa.

Imetys

Fentanyyli erittyy äidinmaitoon ja voi aiheuttaa imeväisikäiselle sedaatiota ja hengityslamaa. Siksi imettäminen on lopetettava Fentanyl Hexal -hoidon ajaksi ja imettämistä vältettävä vähintään 72 tunnin ajan laastarin poistamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fentanyl Hexal voi heikentää mahdollisesti vaarallisiin tehtäviin, kuten auton ajamiseen tai koneiden käyttöön, tarvittavia psyykkisiä ja/tai fyysisiä taitoja. Rajoitukset eivät välttämättä koske potilaita, joiden fentanyyliannos on vakaa ja jos muut lääkevalmisteet eivät aiheuta interferenssiä. Varovaisuutta on noudatettava etenkin hoidon alussa, annoksen suurentamisen yhteydessä ja muiden lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, sillä ajokyky ja koneiden käyttökyky saattaa heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Fentanyylidepotlaastarien turvallisuutta arvioitiin 11 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 1 854 aikuista tai pediatria tutkimushenkilöä (kaksoissokkoutettu fentanyylidepotlaastaritutkimus [lume- tai aktiivikontrolloitu] ja/tai avoin fentanyylidepotlaastaritutkimus [ei vertailuvalmistetta tai aktiivikontrolloitu]). Lääkevalmistetta käytettiin kroonisen pahanlaatuisen tai hyvänlaatuisen kivun hoitoon. Tutkittaville annettiin vähintään yksi fentanyylidepotlaastariannos, ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden tutkimusten poolattujen turvallisuustietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat (ilmaantuvuus %): pahoinvointi (35,7 %), oksentelu (23,2 %), ummetus (23,1 %), uneliaisuus (15,0 %), huimaus (13,1 %) ja päänsärky (11,8 %).

Hengityslama on vakavin fentanyyliin liittyvä haittavaikutus.

Fentanyylidepotlaastarien käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset sekä edellä kuvatut haitat on lueteltu alla.

Haittavaikutusten esiintyvyydet on esitetty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tutkimustieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset | | | | |
|-----------------|-------------------|---------|-------------------|-------------|------------|
| | Esiintymistiheys | | | | |
| | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Tuntematon |
| | | | | | |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset | | | | |
|---|---|--|---|------------------------|--|
| | Esiintymistiheys | | | | |
| | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Tuntematon |
| Immuunijärjestelmä | | Yliherkkyys | | | Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Ruokahaluttomuus | | | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuustilat, aistiharhat | Kiihtyneisyys, desorientaatio, euforinen mielentila | | |
| Hermosto | Uneliaisuus, huimaus, päänsärky ¹ | Vapina, tuntoharhat | Heikentynyt tunto, kouristuskohtaukset (myös klooniset kouristukset ja grand mal-kohtaukset), amnesia | | |
| Silmät | | | | Mioosi | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus | | | |
| Sydän | | Sydämen-tykytys, takykardia | Bradykardia, syanoosi | Rytmihäiriöt | |
| Verisuonisto | | Hypertensio | Hypotensio | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Dyspnea | Hengityslama, hengitysvaikeudet | Apnea, Hypoventilaatio | Bradypnea |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi ¹ , oksentelu ¹ , ummetus ¹ | Ripuli ¹ , suun kuivuus, vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia | Ileus | Subileus | |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset | | | | |
|---|-------------------|---|--|---|------------|
| | Esiintymistiheys | | | | |
| | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Tuntematon |
| Iho ja ihonalainen kudosis | | Liikahikoilu, kutina ¹ , ihottuma, eryteema | Ekseema, allerginen dermatiitti, ihon häiriö, dermatiitti, kosketus-ihottuma | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis | | Lihaskouristukset | Lihaskrampit | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Virtsainfi | | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Väsymys, ääreisosien turvotus, voimattomuus, huonovointisuus, vilaisuus | Kiinnityskohdan reaktio, influenssan kaltainen sairaus, ruumiinlämmön vaihtelun tunne, kiinnityskohdan yliherkkyys, vieroitusoireet ² , kuume | Kiinnityskohdan dermatiitti tai ekseema | |

¹ ks. "Pediatriiset potilaat" jäljempänä

² ks. "Valittujen haittavaikutusten kuvaus" jäljempänä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kuten muitakin opioidikipulääkkeitä käytettäessä, fentanyylidepotlaastarin toistuvan käytön yhteydessä voi kehittyä toleranssi sekä fyysinen tai psyykinen riippuvuus (ks. kohta 4.4).

Opioidivieroitusoireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus ja vapina) ovat mahdollisia joillakin potilailla siirryttäessä aiemmasta opioidikipulääkkeestä Fentanyl Hexal -depotlaastareihin tai hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Harvoin on raportoitu vastasyntyneillä vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää, jos äiti on käyttänyt Fentanyl Hexal -depotlaastareita jatkuvasti raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

Pediatriiset potilaat

Haittavaikutusprofiili fentanyylidepotlaastareita käyttäneillä lapsilla ja nuorilla oli samankaltainen kuin aikuisilla. Pediatriisilla potilailla todettiin ainoastaan riskejä, jotka ovat odotettavissa käytettäessä opioideja kivunlievitykseen vakavissa sairauksissa. Ohjeiden mukaiseen fentanyylidepotlaastarien käyttöön lapsilla (ikä vähintään 2 vuotta) ei näyttäisi myöskään liittyvän erityisiä lapsiin kohdistuvia riskejä. Kliinisissä tutkimuksissa lapsilla hyvin yleisesti raportoituja haittatahtumia olivat kuume, päänsärky, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli ja kutina.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireet

Fentanyylin yliannostuksen oireet ovat sen farmakologisten vaikutusten korostumisia. Vakavin oire on hengityslama.

Yliannostuksen hoito

Hengityslaman hoito aloitetaan poistamalla Fentanyl Hexal -depotlaastari välittömästi ja stimuloimalla potilasta fyysisesti tai verbaalisesti. Tämän jälkeen voidaan antaa spesifistä opioidiantagonistia kuten naloksonia.

Yliannostuksesta johtuva hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin opioidiantagonistin vaikutus. Laskimoon annettavien antagonistien antoväli on valittava huolellisesti, koska narkoottinen vaikutus saattaa kumoutua laastarin poistamisen jälkeen. Toistuva anto tai jatkuva naloksoni-infuusio saattaa olla tarpeen. Narkoottisen vaikutuksen kumoutuminen saattaa aiheuttaa akuuttia kipua ja katekoliamiinien vapautumisen.

Mikäli potilaan kliininen tila vaatii, hengitystiet tulee pitää avoimena tarvittaessa nielutuubin tai intubaation avulla, lisähapetta tulee antaa ja hengitystä avustaa tarpeen mukaan. Riittävä ruumiinlämpö ja nestetasapaino on ylläpidettävä.

Mikäli ilmenee vakavaa tai pysyvää hypotensiota, hypovolemian mahdollisuus pitää ottaa huomioon ja tilanne hoitaa sopivaksi katsotulla parenteraalisella nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, fenyylipiperidiinijohdokset, ATC-koodi N02AB03.

Fentanyyli on opioidianalgeetti, joka vaikuttaa pääasiassa μ -opioidireseptorin kautta. Sen ensisijaiset terapeuttiset vaikutukset ovat analgesia ja sedaatio. Potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu opioideilla, minimaalinen analgeettinen teho saavutetaan, kun seerumin fentanyylipitoisuudet ovat 0,3–1,5 ng/ml. Haittavaikutusten ilmaantuvuus lisääntyy seerumin pitoisuuksien ollessa yli 2 ng/ml. Haittavaikutuksia aiheuttavat pitoisuudet suurenevät altistuksen keston myötä. Toleranssin kehittyminen vaihtelee huomattavasti yksilöiden välillä.

Pediatriset potilaat

Transdermaalisen fentanyylin turvallisuutta arvioitiin kroonisen kivun hoidossa kolmessa avoimessa tutkimuksessa 293 lapsipotilaalla. Potilaat olivat iältään 2–18-vuotiaita, ja heistä 66 oli iältään 2–6-vuotiaita. Tutkimuksissa suun kautta otettava 30–44 mg morfiinivuorokausiannos korvattiin yhdellä 12,5 mikrog/tunti fentanyylidepotlaastarilla. Potilaista 181 käytti 25 mikrog/tunti tai suurempaa aloitusannosta, kun heidän aiempi opioidivuorokausiannoksensa oli ollut vähintään 45 mg morfiinia suun kautta.

5.2 Farmakokinetiikka

Fentanyylin vapautumista ihon läpi säätelee kontrollikalvo. Diffuusio ihon läpi tapahtuu suhteellisen tasaisella nopeudella 72 tunnin ajan depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen.

Imeytyminen

Ensimmäisen fentanyylidepotlaastarin kiinnittämisen jälkeen seerumin fentanyylipitoisuudet nousevat vähitellen tasoittuen tavallisesti 12-24 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuudet pysyvät melko tasaisina 72 tuntiin asti. Seerumin fentanyylipitoisuudet riippuvat fentanyylidepotlaastarin koosta. Kaikkiin käytännön tarkoituksiin riittävä vakaa tila seerumipitoisuuksissa saavutetaan toiseen 72 tuntia kestävään hoitajaksoon mennessä, ja pitoisuudet pysyvät samalla tasolla jatkettaessa hoitoa samankokoisilla depotlaastareilla.

Jakautuminen

Fentanyyli sitoutuu plasman proteiineihin 84-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Fentanyyli metaboloituu pääasiassa maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Päämetaboliitti norfentanyyli on inaktiivinen.

Eliminaatio

Kun fentanyylidepotlaastarien käyttö lopetetaan, seerumin fentanyylipitoisuudet laskevat vähitellen noin 50 % 13–22 tunnissa aikuisilla ja 22–25 tunnissa lapsilla. Seerumin fentanyylipitoisuudet laskevat hitaammin kuin laskimoinfuusion jälkeen, koska fentanyyliä imeytyy jatkuvasti iholta.

Noin 75 % fentanyylistä erittyy virtsaan suurimmaksi osaksi metaboliitteina ja alle 10 % muuttumattomassa muodossa. Noin 9 % annoksesta erittyy ulosteeseen pääasiassa metaboliitteina.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät potilaat

Laskimoon annettavia fentanyyli-annoksia tutkittaessa havaittiin, että iäkkäillä voi olla pienempi puhdistuma ja pidempi puoliintumisaika ja he voivat olla herkempiä lääkeaineen vaikutuksille kuin nuoremmat potilaat. Fentanyylidepotlaastareilla tehdyssä tutkimuksessa fentanyylin farmakokinetiikassa ei todettu merkitsevää eroa terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä ja terveillä, nuorilla tutkimushenkilöillä. Iäkkäillä huippupitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin pienempiä ja keskimääräiset puoliintumisajat pitenevät keskimäärin 34 tuntiin. Iäkkäitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti fentanyylitoksisuuden merkkien varalta, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Painoon suhteutettuna puhdistuma (l/h/kg) pediatrisilla potilailla näyttää olevan 82 % suurempi 2–5-vuotiailla lapsilla ja 25 % suurempi 6–10-vuotiailla verrattuna 11–16-vuotiaisiin lapsiin, joilla puhdistuma on todennäköisesti samaa luokkaa kuin aikuisilla. Tämä on otettu huomioon lasten annossuosituksia määritettäessä.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin 50 mikrog/tunti laastarikerta-annoksen farmakokinetiikkaa. Vaikka t_{max} ja $t_{1/2}$ pysyivät muuttumattomina, C_{max} -keskiarvo oli 35 % suurempi ja AUC-keskiarvo 73 % suurempi näillä potilailla. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti fentanyylitoksisuuden merkkien varalta, ja Fentanyl Hexal -annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairastavien potilaiden laskimoon annettavia fentanyyliannoksia koskevan tutkimuksen tiedot viittaavat siihen, että fentanyylin puhdistuma voi olla pienentynyt näillä potilailla. Jos munuaisten vajaatoimintaa

sairastaville annetaan Fentanyl Hexalia, heitä on tarkkailtava huolellisesti fentanyylitoksisuuden merkkien varalta, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa fentanyyli ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen. Naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä ja alkiokuolleisuuden lisääntymistä. Tuoreemmissa tutkimuksissa havaittiin, että alkioon kohdistuvat vaikutukset johtuivat toksisuudesta emolle eivätkä aineen suorista vaikutuksista kehittyvään alkioon. Kahdella lajilla tehdyistä tutkimuksista ei saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista. Pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa jälkeläisten eloonjääminen heikentyi merkitsevästi annoksilla, jotka pienensivät emon painoa hiukan. Tämä vaikutus saattaa johtua joko emon hoidon muutoksista tai fentanyylin suorasta vaikutuksesta poikasiin. Vaikutuksia jälkeläisten somaattiseen kehitykseen tai käyttäytymiseen ei havaittu.

Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa fentanyylin käyttöön ei liittynyt kasvainten lisääntymistä, kun fentanyyliä annettiin ihon alle uroksilla enintään 33 mikrog/kg/vrk ja naarailla enintään 100 mikrog/kg/vrk. Tutkimuksessa havaittu kokonaisaltistus ($AUC_{0-24\text{ h}}$) oli < 40 % altistuksesta, joka todennäköisesti saavutetaan 100 mikrog/tunti fentanyylidepotlaastareita käytettäessä rotilla havaitun plasman siedettyjen enimmäispitoisuuksien perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Päällyskalvo: polyetylenitereftalaatti/etyleenivinyliasettaattikopolymeeri

Lääkeseäiliö: etanoli 96 %

hydroksietyyliselluloosa

puhdistettu vesi

Kontrollikalvo: etyleenivinyliasettaattikopolymeeri

Liimapinta: silikoniliima-aine

Suojakalvo: (poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä): polyetylenitereftalaatti, päällystetty

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Depotlaastari on yksittäispakattu suojapussiin (foliopaperi/PE/Al/PE).

Lääkepakkaukset sisältävät 3, 5, 7, 10, 14 ja 20 depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laastarin kiinnittämisohteet, ks. kohta 4.2. Muita kiinnityskohtia koskevia turvallisuus- ja farmakokinetiikkatietoja ei ole.

Depotlaastareihin jää suuria määriä fentanylä vielä käytön jälkeenkin. Käytetyt depotlaastarit taitetaan liimapinnat vastakkain ja hävitetään pois lasten ulottuvilta ja näkyviltä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Käyttämättömät pakkaukset palautetaan apteekkiin.

Pese kädet pelkällä vedellä laastarin kiinnittämisen tai poistamisen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

| | |
|-------------------|-------|
| 25 mikrog/tunti: | 18261 |
| 50 mikrog/tunti: | 18262 |
| 75 mikrog/tunti: | 18263 |
| 100 mikrog/tunti: | 18264 |

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.07.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.07.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.08.2013