

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 cm² depotlaastari sisältää 2,1 mg fentanyyliä.

Fentanyl Sandoz 25 mikrog/tunti depotlaastari

Yhdestä laastarista vapautuu 25 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 10,5 cm² depotlaastari sisältää 4,2 mg fentanyyliä.

Fentanyl Sandoz 50 mikrog/tunti depotlaastari

Yhdestä laastarista vapautuu 50 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 21 cm² depotlaastari sisältää 8,4 mg fentanyyliä.

Fentanyl Sandoz 75 mikrog/tunti depotlaastari

Yhdestä laastarista vapautuu 75 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 31,5 cm² depotlaastari sisältää 12,6 mg fentanyyliä.

Fentanyl Sandoz 100 mikrog/tunti depotlaastari

Yhdestä laastarista vapautuu 100 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa. Yksi 42 cm² 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.

Aloitussannostuksen valinta.

Asianmukaisen aloitusannoksen 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, hydromorfoni, 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 aloitusannosta (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, aloittaisikin hoidon pienimmällä Fentanyl Sandoz -annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen

Opioidianalgeetteja parhaillaan käyttävien potilaiden Fentanyl Sandoz -hoidon aloitusannoksen pitää perustua aiemman opioidin vuorokausiannokseen. Laske Fentanyl Sandoz -hoidon sopiva aloitusannos 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
morfiini	suun kautta	1 ^a
	parenteraalisesti	3
buprenorfiini	kielen alle	75
	parenteraalisesti	100
kodeiini	suun kautta	0,15
	parenteraalisesti	0,23 ^b
diamorfiini	suun kautta	0,5
	parenteraalisesti	6 ^b
fentanyyli	suun kautta	-
	parenteraalisesti	300
hydromorfoni	suun kautta	4
	parenteraalisesti	20 ^b
ketobemidoni	suun kautta	1
	parenteraalisesti	3
levorfanoli	suun kautta	7,5
	parenteraalisesti	15 ^b
metadoni	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3 ^b
oksikodoni	suun kautta	1,5
	parenteraalisesti	3
oksimorfoli	peräsuoleen	3
	parenteraalisesti	30 ^b
petidiini	suun kautta	-
	parenteraalisesti	0,4 ^b
tapentadoli	suun kautta	0,4
	parenteraalisesti	-
tramadoli	suun kautta	0,25
	parenteraalisesti	0,3

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

^b 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).¹

24 tunnin aikana suun kautta otettava morfiiniannos (mg/vrk)	Fentanyl Sandoz -annostus (mikrog/tunti)
< 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

¹ 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)

24 tunnin aikana suun kautta otettava morfiiniannos (mg/vrk)	Fentanyl Sandoz -annostus (mikrog/tunti)
≤ 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 fentanyyliipitoisuus 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 annosmuutoksia, mutta kipulääkkeiden lisätarve (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. Fentanyyliastaariannoksen ylittäessä 300 mikrog/tunti osa potilaista saattaa tarvita lisäopioideja tai vaihtoehtoisen opioidien antotavan.

Fentanyl Sandoz -hoitoa aloitettaessa, jos kipu ei lieviy riittävästi ensimmäisen Fentanyl Sandoz -depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen, laastari voidaan vaihtaa uuteen samanvahvuiseen laastariin 4 tunnin kuluttua tai annosta voidaan suurentaa 72 tunnin kuluttua.

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

Fentanyylidepotlaastarihoidon lopettaminen

Jos fentanyyliastaarihoito on tarpeen lopettaa, korvaava opioidilääkitys aloitetaan pienellä annoksella, jota suurennetaan hitaasti asteittain. Fentanyyliastaarin poistamisen jälkeen seerumin fentanyyliipitoisuus laskee hitaasti ja sen pieneneminen puoleen saattaa viedä 20 tuntia tai pidempään. Vieroitusoireiden välttämiseksi opioidikipulääkitys on tavallisesti lopetettava vähitellen (ks. kohta 4.8).

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

Taulukot 1, 2 ja 3 on tarkoitettu annoksen muuntamiseen vain siirryttäessä muista opioideista 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 -fentanyyliastaareita.

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 -fentanyyliastaareita.

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 fentanyyliastaareihin katso Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen (taulukko 1) ja Suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksen perusteella suositeltava fentanyyliastariannos (taulukko 4).

Taulukko 4. Suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksen² perusteella pediatrisille potilaille¹ suositeltava fentanyyliastariannos

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

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

² Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa perustana vaihdettaessa lääkitys fentanyyliastarihoitoon.

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

Ensimmäisen fentanyyliastariannoksen 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 fentanyyliastarihoidon 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 fentanyyliastaareiden analgeettinen vaikutus ei ole riittävä, lisäksi 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 fentanyyli-laastarin 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, paloiteltua 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 fentanyylipitoisuudet pienenevät vähitellen, noin puoleen 20–27 tunnin kuluessa.

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

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa 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 pienimpiä 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).

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

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

Jos fentanyyli-depotlaastareiden ja keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti vältämätöntä, 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 keuhkoahantautia tai muuta keuhkosairautta sairastaville potilaille vaikeampia haittavaikutuksia. Opioidit saattavat tällä potilasryhmällä vähentää hengitystiheyttä ja lisätä ilmanvastusta.

Lääkeriippuvuus ja mahdollinen väärinkäyttö

Toistettujen opioidiannosten seurauksena saattaa kehittyä toleranssia sekä fyysistä ja psyykkistä lääkeriippuvuutta.

Fentanyyliä voidaan käyttää väärin samalla tavalla kuin muitakin opioidiagonisteja. Fentanyl Sandoz - depotlaastareiden väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt lääkeriippuvuutta/alkoholin väärinkäyttöä, on suurempi opioidiriippuvuuden ja opioidien väärinkäytön riski. Potilaita, joilla on suurentunut opioidien väärinkäytön riski, voidaan kuitenkin hoitaa asianmukaisesti opioidia säädellysti vapauttavilla lääkemodoilla, kunhan potilaita seurataan mahdollisen virheellisen käytön, väärinkäytön tai riippuvuuden havaitsemiseksi.

Keskushermostosairaudet, mukaan lukien kohonnut aivopaine

Fentanyyli-laastarihoidossa on oltava varovainen, jos potilas on erityisen altis hiilidioksidiretention kallon sisäisille vaikutuksille, kuten esimerkiksi potilaat, joilla on todettu aivopaineen kohoamista, tajunnantason heikkenemistä tai kooma. Fentanyyli-laastarihoidossa 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 fentanyyli-depotlaastareiden käytön aloittamista.

Maksan vajaatoiminta

Fentanyyli metaboloituu inaktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa, joten maksan vajaatoiminta saattaa hidastaa fentanyylin poistumista elimistöstä. Jos fentanyyli-laastareita käytävällä 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 fentanyylilaastarihoitoa, potilasta pitää seurata fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi.

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

Kuume/ulkoiset lämmönlähteet

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

Kaikille potilaille tulee kertoa, että fentanyylilaastarin 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

Fentanyylilaastareiden 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

Fentanyylilaastareiden samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien kanssa voi johtaa plasman fentanyylipitoisuuden suurenemiseen, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeutista vaikutusta että hättävien vaikutuksia, ja se voi aiheuttaa vakavan hengityslaman. Siksi Fentanyl Sandoz -depotlaastarien ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, paitsi jos hoidon hyödyt ovat suurentunutta hättävien vaikutusriskiä 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 terapeuttien vaikutusten oireita ja löydöksiä sekä

fentanyylin hättavaikutuksia (etenkin hengityslamaa) pitää seurata tarkasti. Fentanyyliastaariannosta pitää tarvittaessa pienentää tai hoito keskeyttää (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö osittaisten opioidagonistien/-antagonistien kanssa

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

Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön

Fentanyyliastaarin 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 fentanyyliastaareita, häntä pitää seurata tarkasti fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi. Fentanyyliannosta pienennetään tarvittaessa (ks. kohta 5.2).

Ruoansulatuselimistö

Opioidit lisäävät maha-suolikanavan silealihaksen 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 paralyyttinen 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 fentanyyliastaaria, laastarin kiinnityskohta on valittava harkiten (ks. kohdat 4.2 ja 6.6) ja laastarin pysymistä iholla on seurattava tarkoin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiikkaan 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, yleisanestetit, fentiatsiinit, rauhoittavat aineet, väsyttävät antihistamiinit, alkoholi ja keskushermostoa lamaavat narkoottiset aineet) ja luustolihasrelaksanttien samanaikainen käyttö saattaa lisätä suhteettomasti keskushermostoa lamaavia vaikutuksia, kuten hengityslama, hypotensio, voimakas sedaatio, kooma tai kuolema. Näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti Fentanyl Sandoz -depotlaastarien kanssa käyttäviä 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 lääkevalmisteen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI-lääkkeen) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI-lääkkeen) tai monoamiinioksidaasin estäjän (MAO:n estäjän), kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä (ks. myös kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö osittaisten opioidiagonistien/-antagonistien kanssa

Samanaikaista käyttöä buprenorfiinin, nalbupriinin 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 terapeuttista 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) induosorit

Ihon läpi annettavan fentanyylin ja CYP3A4-entsyymin induosorien samanaikainen käyttö voi pienentää fentanyylipitoisuutta plasmassa ja heikentää terapeuttista vaikutusta. CYP3A4:n induosorien 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 induosorilla aiotaan lopettaa, fentanyyliannosta tulee pienentää ja potilasta seurata tarkoin. Indusorien vaikutukset vähenevät vähitellen ja saattavat aiheuttaa plasman fentanyylipitoisuuksien suurenemisen, mikä voi voimistaa tai pidentää sekä terapeuttista vaikutusta että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vakavan hengityslaman. Potilaan tulee olla tarkassa seurannassa, kunnes lääkkeen vaikutukset vakiintuvat. Esimerkkejä

vaikuttavista aineista, jotka saattavat pienentää fentanyylipitoisuuksia plasmassa, ovat: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini ja rifampisiini (luettelo ei ole kattava).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoa 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 vieroitusoireita, 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 imettävälle 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 luettelaa 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.

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssluokka				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton
Immuuni-järjestelmä		Yliherkkyys			Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitse mus		Ruoka-haluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuustilat, aistiharhat	Agitaatio, desorientaatio, euforinen mielentila		
Hermosto	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky	Vapina, tuntoharhat	Heikentynyt tunto, kouristuskohtaukset (mukaan lukien klooniset kouristukset ja grand mal-kohtaukset), amnesia, alentunut tajunnantaso, tajunnanmenety s		
Silmät			Näön sumeneminen	Mioosi	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän		Sydämen-tykytys, takykardia	Bradykardia, syanoosi		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea	Hengityslama, hengitysvaikeudet	Apnea, hypo-ventilaatio	Bradypnea

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

* 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 pediatriasta (alle 18-vuotiaista) 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. Pediatriisilla potilailla todettiin ainoastaan riskejä, jotka ovat olettavissa, kun opioideja käytetään kivunlievitykseen vakavissa sairauksissa. Myöskään erityisesti pediatriisiin potilaisiin kohdistuvia riskejä ei näyttäisi olevan käytettäessä fentanyylilaastareita ohjeiden mukaisesti niinkin pienille kuin 2-vuotiaille lapsille.

Näiden kolmen kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella pediatriisilla 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 %).

Toistettujen fentanyylilaastariannosten seurauksena saattaa kehittyä toleranssia sekä fyysistä ja psyykkistä lääkeriippuvuutta (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 vieroitusoireita, kun äiti oli käyttänyt raskauden aikana pitkään fentanyylilaastareita (ks. kohta 4.6).

Serotoniinireyhtymätapauksia 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Oireet ovat fentanyylin farmakologisten vaikutusten ylikorostumisia. Vakavin oire on hengityslama.

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, fenyylipiperidiinijohdokset,
ATC-koodi: N02AB03

Vaikutusmekanismi

Fentanyyli on opioidikipulääke, joka sitoutuu pääasiallisesti μ -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 opioideja vähintään 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia. Lopuista 5 tutkittavasta, jotka aloittivat hoidon vähintään annoksella 25 mikrog/tunti ja joiden aiempi opioidiannos oli < 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia, 1 (0,6 %) tutkittava oli saanut aiemmin < 30 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia ja 4 (2,2 %) tutkittavaa oli saanut 30–44 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Ihon lämpötilan kohoaminen saattaa lisätä fentanyylin imeytymistä depotlaastarista (ks. kohta 4.4). Ihon lämmittäminen asettamalla matalalle lämmitysteholle säädetty lämpötyyny yhden kerta-annoksena käytetyn 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-entsyymin 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 suurenevät, kun sietokyky paranee. Siksi fentanyylin optimaalisia terapeuttisia 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 pidentynyt ja että he voivat olla herkempiä lääkeaineen vaikutuksille kuin nuoremmat potilaat. Fentanyylilaastarivalmisteella tehdyssä tutkimuksessa terveiden iäkkäiden tutkittavien ja terveiden nuorten tutkittavien välillä ei todettu merkittävää 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 erityviä 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 fentanyyliipitoisuudet saattavat suurentua ja fentanyylin puhdistuma saattaa pienentyä verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta on normaali. Simulaatiot viittaavat siihen, että Child–Pugh-luokan B maksasairautta (Child–Pugh-pisteet = 8) sairastavien potilaiden vakaan tilan AUC-arvo olisi noin 1,36 kertaa suurempi kuin potilaiden, joiden maksan toiminta on normaali (luokka A, Child–Pugh-pisteet = 5,5). Luokan C maksasairautta (Child–Pugh-pisteet = 12,5) sairastavien potilaiden tulokset osoittavat, että fentanyyliipitoisuus kumuloituu jokaisen antokerran yhteydessä, minkä vuoksi näiden potilaiden vakaan tilan AUC-arvo on noin 3,72 kertaa suurempi.

Pediatriiset potilaat

Fentanyyliipitoisuudet 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 pediatristen potilaiden annossuosituksia määritellään (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suojakalvo:

Polyetyleenitereftalaattikalvo, silikonoitu

Liimamatriksikerros:

Akryylivinyylisetaattikopolymeeri

Taustakalvo:

Polyetyleenitereftalaattikalvo

Painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Depotlaastarit on yksittäispakattu lapsiturvallisiin 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

19.09.2018