

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl STADA 12 mikrog/tunti depotlaastari
Fentanyl STADA 25 mikrog/tunti depotlaastari
Fentanyl STADA 50 mikrog/tunti depotlaastari
Fentanyl STADA 75 mikrog/tunti depotlaastari
Fentanyl STADA 100 mikrog/tunti depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fentanyl STADA 12 mikrog/tunti depotlaastari

Yhden laastarin pinta-ala on 3,75 cm², ja se sisältää 2,063 mg fentanyyliä. Depotlaastarista vapautuu fentanyyliä 12,5 mikrog tunnissa.

Fentanyl STADA 25 mikrog/tunti depotlaastari

Yhden laastarin pinta-ala on 7,5 cm², ja se sisältää 4,125 mg fentanyyliä. Depotlaastarista vapautuu fentanyyliä 25 mikrog tunnissa.

Fentanyl STADA 50 mikrog/tunti depotlaastari

Yhden laastarin pinta-ala on 15 cm², ja se sisältää 8,25 mg fentanyyliä. Depotlaastarista vapautuu fentanyyliä 50 mikrog tunnissa.

Fentanyl STADA 75 mikrog/tunti depotlaastari

Yhden laastarin pinta-ala on 22,5 cm², ja se sisältää 12,375 mg fentanyyliä. Depotlaastarista vapautuu fentanyyliä 75 mikrog tunnissa.

Fentanyl STADA 100 mikrog/tunti depotlaastari

Yhden laastarin pinta-ala on 30 cm², ja se sisältää 16,5 mg fentanyyliä. Depotlaastarista vapautuu fentanyyliä 100 mikrog tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Fentanyl STADA 12 mikrog/tunti depotlaastari

Läpinäkyvä, väritön laastari, jonka taustakalvossa sininen painatus: "Fentanyl 12 µg/h".

Fentanyl STADA 25 mikrog/tunti depotlaastari

Läpinäkyvä, väritön laastari, jonka taustakalvossa sininen painatus: "Fentanyl 25 µg/h".

Fentanyl STADA 50 mikrog/tunti depotlaastari

Läpinäkyvä, väritön laastari, jonka taustakalvossa sininen painatus: "Fentanyl 50 µg/h".

Fentanyl STADA 75 mikrog/tunti depotlaastari

Läpinäkyvä, väritön laastari, jonka taustakalvossa sininen painatus: "Fentanyl 75 µg/h".

Fentanyl STADA 100 mikrog/tunti depotlaastari

Läpinäkyvä, väritön laastari, jonka taustakalvossa sininen painatus: "Fentanyl 100 µg/h".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Fentanyl Stada -valmiste 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

Tarvittava transdermaalisen fentanyylin 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, 25, 50, 75 ja 100 mikrog/tunti, jolloin vuorokausiannokseksi muodostuu vastaavasti noin 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 ja 2,4 mg.

Aloitusannostuksen valinta

Asianmukaisen aloitusannoksen tulee perustua potilaan opioidien käyttöön aloitettaessa hoitoa transdermaalisella fentanyyllillä. On suositeltavaa, että transdermaalista fentanyyliä 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

Siirryttäessä suun kautta otettavista tai parenteraalisista opioideista transdermaaliseen fentanyyliin, katso jäljempänä kohta Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen. Annostusta voidaan myöhemmin titrata tarpeen mukaan suuremmaksi tai pienemmäksi joko 12 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti annosmuutoksina, jotta saavutetaan vasteen sekä lisäkipulääkkeiden tarpeen perusteella pienin tarkoituksenmukainen fentanyyliannos.

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 fentanyylidepotlaastareita 12 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti, jolloin potilas voi siirtyä käyttämään Fentanyl Stada -depotlaastareita.

Jos hoidon aloittamista suun kautta otettavilla opioideilla ei katsota mahdolliseksi ja transdermaalinen fentanyyli on ainoa hoitovaihtoehto potilaalle, joka ei ole saanut opioidihoitoa, vain pienintä aloitusannosta (eli 12 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 annoksella transdermaalista fentanyyliä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen

Opioidianalgeetteja parhaillaan käyttävien potilaiden transdermaalisen fentanyylin aloitusannoksen pitää perustua aiemman opioidin vuorokausiannokseen. Laske transdermaalisen fentanyylin sopiva aloitusannos seuraavasti:

1. Laske viimeisen 24 tunnin aikana käytetty opioidimäärä (mg/vrk).
2. Muunna saatu summa vastaamaan suun kautta 24 tunnin aikana otettavaa morfiiniannosta taulukossa 1 esitetyillä antoreitin mukaisilla kertoimilla.

3. Laskettua 24 tunnin ekvianalgeettista morfiiniannostusta vastaava transdermaalinen fentanylannostus 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
hydromorfon	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
oksimorfon	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-annostuskimukseen, 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 HealthSystem Pharmacists; 2010:1-15.

Taulukko 2. Suositeltava transdermaalisen fentanyylin aloitusannos perustuu suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannokseen (potilailla, joiden tila vaatii opioidin vuorotte l u a 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)	Transdermaalisen fentanyylin annostus (mikrog/tunti)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ Näitä suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksia käytettiin perustana kliinisissä tutkimuksissa vaihdettaessa lääkitys transdermaaliseen fentanyyliin.

Taulukko 3. Suositeltava transdermaalisen fentanyylin aloitusannos perustuu suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannokseen (potilaille, joiden opioidihoidon annostus on stabiili ja jotka sie tävät hoidon hyvin; muuntosuhde suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin on noin 100:1)

24 tunnin aikana suun kautta otettava morfiiniannos (mg/vrk)	Transdermaalisen fentanyylin annostus (mikrog/tunti)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

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

Aiempi analgeettinen hoito tulee lopettaa asteittain ensimmäisen fentanyylidepotlaastarin kiinnittämisen jälkeen, kunnes transdermaalisen fentanyylin analgeettinen vaikutus saavutetaan.

Annoksen titraaminen ja ylläpitohoito

Fentanyl Stada -depotlaastari vaihdetaan 72 tunnin välein.

Annos titrataan yksilöllisesti lisäkipulääkkeiden keskimääräisen vuorokausitarpeen perusteella, kunnes tasapaino analgeettisen tehon ja siedettävyyden välillä saavutetaan. Annosta titrataan tavallisesti 12 mikrog/tunti tai 25 mikrog/tunti annosmuutoksin, mutta kipulääkkeiden lisätarve (suun kautta otettava morfiini 45/90 mg/vrk \approx transdermaalinen fentanyyli 12/25 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 lääkannosta sisältävää laastaria kahden 72 tunnin kestoisen annostelujakson ajan (laastari vaihdetaan aina 72 tunnin välein) ennen kuin annosta voidaan suurentaa uudelleen.

Annoksiin yli 100 mikrog/tunti voidaan käyttää useampaa kuin yhtä Fentanyl Stada -depotlaastaria yhtä aikaa. Potilaat saattavat tarvita lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä ns. läpilyöntikipuun. Fentanyyliannoksen ylittäessä 300 mikrog/tunti, osa potilaista saattaa tarvita lisäopioideja tai vaihtoehtoisen opioidien antotavan.

Fentanyl Stada -hoitoa aloitettaessa, jos kipu ei lievity riittävästi ensimmäisen fentanyylidepotlaastarin kiinnittämisen jälkeen, laastari voidaan vaihtaa uuteen saman vahvuiseen laastariin 48 tunnin kuluttua tai annosta voidaan suurentaa 72 tunnin kuluttua.

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

Fentanyl Stada -hoidon lopettaminen

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

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 transdermaaliseen fentanyyliin. Niitä ei ole tarkoitettu annoksen muuntamiseen siirryttäessä transdermaalisesta fentanyylistä 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 potilas ei ole aiemmin saanut opioidihoitoa, hoitoa tulisi harkita vain, jos sen hyötyjen katsotaan olevan riskejä suuremmat. Hoidon aloittamiseen tulee tällöin harkita vain Fentanyl Stada 12 mikrog/tunti -depotlaastareita.

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 Fentanyl Stada 12 mikrog/tunti -depotlaastareita.

Pediatriset potilaat

16-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

Käytetään aikuisten annostusta.

2–16-vuotiaat lapset

Fentanyl Stada -depotlaastareita käytetään vain sellaisten aiemmin opioideja käyttäneiden 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 transdermaaliseen fentanyyliin katso Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen (taulukko 1) ja Suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksen perusteella suositeltava transdermaalisen fentanyylin annos (taulukko 4).

Taulukko 4. Suun kautta otettavan morfiinin vuorokausiannoksen² perusteella pediatrisille potilaille¹ suositeltava transdermaalisen fentanyylin annos

Suun kautta 24 tunnin aikana otettava morfiiniannos (mg/vrk)	Transdermaalisen fentanyylin annostus (mikrog/tunti)
30-44	12
45-134	25

¹ Muuntotaulukko transdermaalisen fentanyylin annosta 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 transdermaaliseen fentanyyliin.

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 transdermaalisella fentanyyli 12 mikrog/tunti -depotlaastarilla. On huomioitava, että nämä lapsia koskevat muunto-ohjeet soveltuvat vain siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista (tai vastaavasta) transdermaaliseen fentanyyliin. Muuntotaulukkoa ei saa käyttää siirtymiseen transdermaalisesta fentanyylistä muihin opioideihin, koska yliannostus on tällöin mahdollinen.

Ensimmäisen transdermaalisen fentanyylidepotlaastarin analgeettinen vaikutus ei ole optimaalinen ensimmäisten 24 tunnin aikana. Sen vuoksi ensimmäisen 12 tunnin ajan Fentanyl Stada -depotlaastareihin siirtymisen jälkeen potilaalle on annettava tavanomainen annos hänen aiemmin käyttämäänsä kipulääkettä. Seuraavien 12 tunnin ajan tätä kipulääkettä annetaan kliinisen tarpeen mukaan.

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

Fentanyyliä ei saa käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu.

Lasten annoksen titraaminen ja ylläpitohoito

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

Antotapa

Fentanyl Stada annetaan ihon läpi.

Fentanyl Stada 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 Fentanyl Stada - depotlaastarin 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. Tarkasta depotlaastari ennen käyttöä. Leikattua, paloitetua tai muuten vioittunutta laastaria ei saa käyttää.

Koskee vain suojaussia, jossa on repäisylovet:

Fentanyylidepotlaastari kiinnitetään välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu sinetöidystä pakkauksesta. Avataksesi lapsiturvallisen suojaussin etsi suojaussin reunassa olevat lovet. Revi suojaussi varovasti auki lovesta loveen ja avaa sen jälkeen suojaussin molemmat sivureunat. Laastarin suojakalvossa on viilto. Irrota varovasti suojakalvon toinen puoli. Älä koske laastarin liimapintaa. Paina laastarin tahmea puoli ihoa vasten. Poista suojakalvon toinen puoli. Kiinnitä laastari ihoon painamalla sen liimapinta ihoa vasten kämmenellä 30 sekunnin ajan. Varmista, että laastarin reunat kiinnittyvät hyvin. Pese sen jälkeen kädet vedellä.

Koskee vain lapsiturvallista suojaussia, jossa ei ole repäisylovia:

Fentanyylidepotlaastari kiinnitetään välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu sinetöidystä pakkauksesta. Ottaaksesi laastarin suojaussista, leikkaa annospussi auki kahdelta nuolen osoittamalta sivulta. Revi suojaussin molemmat reunat varovasti kokonaan auki leikkauskohdasta lähtien ja avaa sen jälkeen suojaussin molemmat sivureunat ja taita suojaussi auki. Laastarin suojakalvossa on viilto. Irrota varovasti suojakalvon toinen puoli. Älä koske laastarin liimapintaa. Paina laastarin tahmea puoli ihoa vasten. Poista suojakalvon toinen puoli. Kiinnitä laastari ihoon painamalla sen liimapinta ihoa vasten kämmenellä 30 sekunnin ajan. Varmista, että laastarin reunat kiinnittyvät hyvin. Pese sen jälkeen kädet vedellä.

Transdermaalinen fentanyylidepotlaastari 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 transdermaalisen fentanyylidepotlaastarin poistamisen jälkeen tai pidempään kliinisten oireiden niin vaatiessa, koska seerumin fentanyylipitoisuudet pienenevät vähitellen, noin puoleen 20-27 tunnin kuluessa.

Potilaalle ja hänen perheenjäsenille on kerrottava, että transdermaalinen fentanyylidepotlaastari 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

Transdermaalisten fentanyylidepotlaastareiden 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 fentanyyliannoksia hoidon aloittamiseen potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, etenkin jos potilas on iäkäs tai sairastaa maksan tai munaisten vajaatoimintaa. On hyvin yksilöllistä, miten potilaan elimistö alkaa sietää opioidihoitoa. On suositeltavaa, että transdermaalisia fentanyylidepotlaastareita käytetään potilailla, jotka ovat sietäneet opioideja aiemmin. (ks. kohta 4.2).

Hengityslama

Transdermaalinen fentanyyli voi aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hengityslamaa, joten potilaita on tarkkailtava tämän vaikutuksen havaitsemiseksi. Hengityslama voi jatkua transdermaalisen fentanyylidepotlaastarin poistamisen jälkeen. Hengityslaman todennäköisyys lisääntyy fentanyyliannosta suurennettaessa (ks. kohta 4.9). Keskushermostoa lamaavat lääkkeet saattavat voimistaa hengityslamaa (ks. kohta 4.5).

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski

Fentanyylivalmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman tai kuoleman. Näiden riskien vuoksi tällaisia sedatiivisia lääkkeitä ei pidä määrätä samanaikaisesti muille kuin sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos fentanyylivalmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava kestoltaan mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkoin hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suotavaa, että potilaille ja heidän huoltajilleen kerrotaan tällaisista oireista (ks. kohta 4.5).

Krooninen keuhkosairaus

Fentanyyli voi aiheuttaa keuhkohtaumatautia 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. Fentanyylin 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 lääkemuodoilla, kunhan potilaita seurataan riittävän tiheästi mahdollisen virheellisen käytön, väärinkäytön tai riippuvuuden havaitsemiseksi.

Keskushermostosairaudet, mukaan lukien kohonnut aivopaine

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

Sydänsairaudet

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

Hypotensio

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

Maksan vajaatoiminta

Fentanyyli metaboloituu inaktiiviseksi metaboliiteiksi maksassa, joten maksan vajaatoiminta saattaa hidastaa fentanyylin poistumista elimistöstä. Jos fentanyyliä käyttävällä potilaalla on maksan vajaatoimintaa, häntä pitää seurata fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi. Tarvittaessa fentanyyliannosta 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 fentanyyliä, potilasta pitää seurata fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi. Tarvittaessa fentanyyliannosta 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 haittavaikutusten havaitsemiseksi, ja tarvittaessa pitää muuttaa fentanyyliannosta. Lämpötila saattaa lisätä fentanyylin vapautumista laastarista, mikä voi johtaa yliannostukseen ja kuolemaan.

Potilaille tulee kertoa, että transdermaalisen fentanyylidepotlaastarin kiinnityskohtaa ei saa altistaa ulkoiselle lämmönlähteelle, kuten lämpötyynylle tai -huovalle, lämmitettävälle vesisängylle, lämpölampulle, ruskettavalle lampulle, auringonotolle, kuumavesipullolle, pitkäkestoisille kuumille kylvyille, saunomiselle eikä kuumalle porealtaalle.

Serotoniinioireyhtymä

Fentanyylin samanaikaisessa käytössä serotonergisiin hermovälittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen.

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, fentanyylihoito on lopetettava.

Yhteisvaikutukset muiden lääkesevalmisteiden kanssa

CYP3A4:n estäjät

Fentanyylin samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien kanssa voi johtaa plasman fentanyylipitoisuuden suurenemiseen, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeuttista vaikutusta että haittavaikutuksia, ja se voi aiheuttaa vakavan hengityslaman. Siksi fentanyylin ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, paitsi jos hoidon hyödyt ovat haittavaikutusriskiä suuremmat. Potilaan pitää tavallisesti odottaa 2 vuorokautta CYP3A4:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen ennen kuin ensimmäinen transdermaalinen fentanyylidepotlaastari voidaan kiinnittää. Estovaikutuksen kesto kuitenkin vaihtelee, ja joidenkin CYP3A4:n estäjien, joiden puoliintumisaika on pitkä, kuten amidaronin, tai ajasta

riippuvien estäjien, kuten erytromysiinin, idelalisibin, nikardipiinin ja ritonaviirin, joten valmisteiden käytön välisen ajan on oltava pidempi. CYP3A4:n estäjän valmistetiedoista pitää siksi tarkistaa vaikuttavan aineen puoliintumisaika ja estovaikutuksen kesto aika ennen kuin ensimmäinen transdermaalinen fentanylidepotlaastari voidaan kiinnittää. Fentanyyliä saaneen potilaan pitää odottaa vähintään 1 viikko depotlaastarin poistamisen jälkeen ennen kuin hoito CYP3A4:n estäjillä voidaan aloittaa. Jos fentanyylin ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, voimistuneiden tai pitkittyneiden terapeuttisten vaikutusten oireita ja löydöksiä sekä fentanyylin haittavaikutuksia (etenkin hengityslamaa) pitää seurata tarkasti. Fentanyyliannosta pitää tarvittaessa pienentää tai hoito keskeyttää (ks. kohta 4.5).

Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön

Fentanylidepotlaastarin 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 nuoria herkempiä vaikuttavan aineen vaikutuksille. Jos iäkäs potilas käyttää fentanyyliä, häntä pitää seurata tarkasti fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi. Fentanyyliannosta pienennetään tarvittaessa (ks. kohta 5.2).

Ruoansulatuselimistö

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

Myasthenia gravis -potilaat

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

Samanaikainen käyttö osittaisten opioididiagonistien/-antagonistien kanssa

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

Pediatriset potilaat

Fentanyyliä ei saa antaa pediatrisille potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa opioideilla (ks. kohta 4.2). Vakavaa tai hengenvaarallista hypoventilaatiota voi ilmetä annetusta transdermaalisesta fentanyyliannoksesta riippumatta.

Transdermaalista fentanylidepotlaastaria ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla. Transdermaalisia fentanylidepotlaastareita saa käyttää vain aiempaa opioidihoitoa saaneilla 2-vuotiailla tai vanhemmilla lapsilla (ks. kohta 4.2).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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

Fentanyl Stada -valmisteen samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit ja muut sedatiivit/unilääkkeet, opioidit, yleisanesteetit, fentiatsiinit, rauhoittavat aineet, väsyttävät antihistamiinit, alkoholi ja keskushermostoa lamaavat huumausaineet), luustolihasrelaksanttien sekä gabapentinioidien (gabapentiinin tai pregabaliinin) kanssa saattaa aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, voimakasta sedaatiota, koomaa tai kuolemia. Näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti fentanyyliin kanssa käyttäviä potilaita pitää tarkkailla erityisen huolellisesti.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Samanaikaisen käytön yhteydessä annoksen on oltava pieni ja hoidon lyhytaikainen (ks. kohta 4.4).

Monoamiinioksideasin estäjät (MAO-estäjät)

Fentanyyliä ei suositella potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista hoitoa MAO:n estäjillä. MAO:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ja ennakoimattomia yhteisvaikutuksia, kuten opiaattivaikutuksen voimistumista tai serotonergisen vaikutuksen voimistumista. Tämän vuoksi fentanyyliä ei saa käyttää 14 vuorokauteen MAO:n estäjien käytön lopettamisen jälkeen.

Serotonergiset lääkevalmisteet

Fentanyyliin samanaikainen anto jonkin serotonergisen lääkevalmisteen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI-lääkkeen) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI-lääkkeen) tai monoamiinioksideasin estäjän (MAO:n estäjän), kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä.

Samanaikainen käyttö osittaisten opioidiagonistien-/antagonistien kanssa

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

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

CYP3A4:n estäjät

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

Fentanyyliin 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 transdermaalisen fentanyyliin samanaikaisessa käytössä on raportoitu vakavaa hengityslamaa, myös kuolemaan johtanut tapaus, kun samaan aikaan käytettiin kohtalaista CYP3A4:n estäjää. CYP3A4:n estäjien ja fentanyyliin 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 $\leq 25\%$. Troleandomysiini (luokittelematon CYP3A4:n estäjä) vähensi kuitenkin fentanyylin puhdistumaa keskimäärin 39 % ja ritonaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä) vähensi sitä 67 %. CYP3A4:n estäjien ja pitkäkestoisesti käytettävän transdermaalisen fentanyylin yhteisvaikutusten vaikeusastetta ei tunneta, mutta ne saattavat olla vaikea-asteisempia kuin annettaessa valmistetta lyhyen aikaa laskimoon.

CYP3A4:n indusorit

Transdermaalisen fentanyylin ja CYP3A4-entsyymien indusorien samanaikainen käyttö voi pienentää fentanyylipitoisuutta plasmassa ja heikentää terapeutista vaikutusta. CYP3A4:n indusorien ja fentanyylin samanaikaisessa käytössä tulee olla varovainen. Fentanyylin annosta saattaa olla tarpeen suurentaa tai siirtyminen toisen analgeettisen vaikuttavan aineen käyttöön saattaa olla aiheellista. Jos samanaikainen hoito CYP3A4:n indusorilla 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 terapeutista 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 fentanyylin 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 fentanyyliä. Fentanyyliä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Fentanyylin käyttöä synnytyksen yhteydessä ei suositella, koska sitä ei saa käyttää akuutin tai postoperatiivisen kivun hoitoon (ks. kohta 4.3). Lisäksi fentanyyli läpäisee istukan, joten fentanyylin käyttö synnytyksen yhteydessä voi aiheuttaa syntyvälle lapselle hengityslamaa.

Imetys

Fentanyyli erittyy äidinmaitoon ja voi aiheuttaa imeväiselle sedaatiota/hengityslaman. Siksi imettäminen on lopetettava fentanyylihoidon 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

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

4.8 Haittavaikutukset

Fentanyylin turvallisuutta arvioitiin 11 kliinisessä tutkimuksessa, johon 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 fentanyyliannos, ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuutta koskevien tietojen perusteella yleisimmin (esiintyvyys $\geq 10\%$) raportoituja

haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (35,7 %), oksentelu (23,2 %), ummetus (23,1 %), uneliaisuus (15,0 %), huimaus (13,1 %) ja päänsärky (11,8 %).

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

Haittavaikutusten esiintyvyydet on esitetty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (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	Esiintyvyyden luokka				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys					Androgeenipuutos
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruoka-haluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuustilat, aistiharhat	Agitaatio, desorientaatio, euforinen mielentila		Delirium
Hermosto	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky	Vapina, tuntoharhat	Heikentynyt tunto, kouristuskohtaukset (mukaan lukien klooniset kouristukset ja grand mal -kohtaukset, amnesia, alentunut tajunnantaso, tajunnanmenetys		
Silmät			Näön sumeneminen	Mioosi	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän		Sydämentykytykset, takykardia	Bradykardia, syanoosi		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja		Dyspnea	Hengityslama, hengitys-	Apnea, hypoventi-	Bradypnea

välikarsina			vaikeudet	laatio	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus	Ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriöt	Ileus	Subileus	
Iho ja ihonalainen kudος		Liikahikoilu, kutina, ihottuma, eryteema	Ekseema, allerginen dermatiitti, ihosairaus, dermatiitti, kosketusihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Lihasnäykäykset		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsaumpi			
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, 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.

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutusprofiili oli transdermaalisia fentanyylidepotlaastareita käyttäneillä lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Pediatrisilla potilailla todettiin ainoastaan riskejä, jotka ovat oletettavissa, kun opioideja käytetään kivunlievitykseen vakavissa sairauksissa. Myöskään erityisesti pediatrisiin potilaisiin kohdistuvia riskejä ei näyttäisi olevan käytettäessä transdermaalisia fentanyylidepotlaastareita ohjeiden mukaisesti niinkin pienille kuin 2-vuotiaille lapsille.

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

Toistettujen fentanyyliannosten 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 fentanyyliin 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 fentanyyliä (ks. kohta 4.6).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Oireet ovat fentanyyliin farmakologisten vaikutusten ylikorostumista. Vakavin oire on hengityslama.

Hoito

Hengityslaman hoito aloitetaan välittömästi poistamalla transdermaalinen fentanyylidepotlaastari 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 antagonistiannostojen 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 vaatii, hengitystiet tulee avata ja pitää avoimina tarvittaessa niehuputken 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, fenyylipiperidiiniyhdistykset
ATC-koodi: N02AB03

Vaikutusmekanismi

Fentanyyli on opioidikipulääke, joka sitoutuu pääasiassa μ -reseptoreihin. Sen ensisijaiset terapeuttiset vaikutukset ovat analgesia ja sedaatio.

Pediatriset potilaat

Transdermaalisten fentanyylidepotlaastareiden turvallisuutta arvioitiin kolmessa avoimessa tutkimuksessa

289 pediatriisella 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 transdermaalisen fentanyyliin annostuksella 12 mikrog/tunti. Näistä 110 tutkittavasta 23 (20,9 %) oli saanut aiemmin < 30 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia, 66 (60,0 %) oli saanut aiemmin 30–44 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia ja 12 (10,9 %) oli saanut vähintään 45 mg:aa suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia (9 [8,2 %] tutkittavan tietoja ei ollut saatavissa). Loput 179 tutkittavaa aloitti hoidon annoksella 25 mikrog/tunti tai suuremmalla annoksella, ja näistä 174 (97,2 %) oli saanut opioidia vähintään 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia. Lopuista 5 tutkittavasta, jotka aloittivat hoidon vähintään annoksella 25 mikrog/tunti ja joiden aiempi opioidiannos oli < 45 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia, 1 (0,6 %) tutkittava oli saanut aiemmin < 30 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia ja 4 (2,2 %) tutkittavaa oli saanut 30–44 mg suun kautta otettavaa morfiinia vastaavia vuorokausiannoksia (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Transdermaalinen fentanyylidepotlaastari vapauttaa fentanyyliä elimistöön jatkuvasti 72 tunnin ajan depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen. Fentanyyli imeytyy transdermaalisen 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 hyötyosuus depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen on 92 %.

Ensimmäisen transdermaalisen fentanyylidepotlaastarin kiinnittämisen jälkeen seerumin fentanyylipitoisuudet suurenevat asteittain ja tasoittuvat tavallisesti 12–24 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuudet pysyvät suhteellisen tasaisina 72 tuntiin asti. Toisen 72 tunnin jakson loppuun mennessä saavutetaan vakaan tilan pitoisuus seerumissa ja se säilyy seuraavien samankokoisten laastareiden käytön aikana. Vakaan tilan AUC ja C_{max} -arvot ovat 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 transdermaalisen fentanyylidepotlaastarin 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.

Syöpöpotilailla 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 keratinosyyttisolumääryyksissä ja kliinisissä tutkimuksissa, joissa 92 % laastarista saadusta annoksesta oli muuttumattomana fentanyyliä systeemisessä verenkierrossa.

Eliminaatio

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

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Seerumin fentanyyliyipitoisuudet ovat suhteessa fentanyylidepotlaastarin kokoon. Ihon läpi annetun fentanyylin farmakokinetiikka ei muutu toistuvassa annossa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fentanyylin farmakokinetiikka, fentanyyliipitoisuuksien suhde, terapeutiset vaikutukset ja haittavaikutukset sekä opioidien sietokyky ovat hyvin yksilöllisiä. Pienen tehokas fentanyyliipitoisuus riippuu kivun voimakkuudesta ja aiemmasta opioidihoidosta. Sekä pienin tehokas pitoisuus että toksiset pitoisuudet suurenevät, kun sietokyky paranee. Siksi fentanyylin optimaalisia terapeutisia pitoisuuksia ei voida määritellä. Fentanyyliannos pitää säätää yksilöllisesti potilaan saaman vasteen ja sietokyvyn mukaisesti. Ensimmäisen laastarin kiinnittämisen ja annoksen suurentamisen jälkeen on 12–24 tunnin viive ennen kuin vaikutus voidaan havaita, mikä on otettava huomioon.

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät

Laskimoon annettavalla fentanyyllillä tehtyjen tutkimusten tiedot viittasivat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla pienempi ja puoliintumisaika pidentynyt ja että he voivat olla herkempiä lääkaineen vaikutuksille kuin nuoremmat potilaat. Fentanyyllillä tehdyssä tutkimuksessa terveiden iäkkäiden tutkittavien ja terveiden nuorten tutkittavien välillä ei todettu merkitsevää eroa fentanyylin farmakokinetiikassa. Iäkkäiden huippupitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin matalampia ja keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 34 tuntiin. Iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkoin fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja fentanyyliannosta 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.

Pediatriset potilaat

Fentanyylipitoisuudet mitattiin yli 250 lapselta, jotka olivat iältään 2–17-vuotiaita ja joille kiinnitetyn fentanyylilaastarin vahvuus oli 12,5–300 mikrog/tunti. Painoon suhteutettu puhdistuma (l/h/kg) vaikuttaa olevan 2–5-vuotiailla lapsilla noin 80 % suurempi ja 6–10-vuotiailla lapsilla 25 % suurempi verrattuna 11–16-vuotiaisiin lapsiin, joiden puhdistuma on oletettavasti samansuuruinen kuin aikuisilla. Nämä löydökset on otettava huomioon, kun pediatrien potilaiden annossuosituksia määritellään (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Parenteraalisesti annetulla fentanyyllillä on tehty tavanomaiset lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevat tutkimukset. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa fentanyyli ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen. Naarasrotilla havaittiin joissakin tutkimuksissa hedelmällisyyden heikentymistä ja lisääntynyttä 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

Liimapinta

Polyakrylaattia sisältävä liimakerros

Taustakalvo

Polypropyleenikalvo

Sininen painomuste

Suojakalvo

Polyetyleenitereftalaattikalvo (silikonoitu)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Depotlaastarit on yksittäispakattu pusseihin.

Koskee vain suojapussia, jossa on repäisylovet:

Komposiittikalvopussissa on seuraavat kerrokset lueteltuna ulkopuolelta sisäpuolelle: päällystetty voimapaperi, LD-polyetyleenikalvo, alumiinifolio, termoplastinen eteeni/metakryylihapon kopolymeeri.

Koskee vain lapsiturvallista suojapussia, jossa ei ole repäisylovia:

Lapsiturvallisessa komposiittikalvopussissa on seuraavat kerrokset lueteltuna ulkopuolelta sisäpuolelle: PET-kalvo, liimakerros, alumiinifolio, liimakerros, ionomeeri-coex-kalvo.

Pakkauksessa 1, 3, 4, 5, 8, 10, 16 tai 20 depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Katso laastarin kiinnittämisohjeet kohdasta 4.2 Annostus ja antotapa. Muiden kiinnityskohtien osalta ei ole farmakokineettisiä eikä turvallisuuteen liittyviä tietoja.

Depotlaastarin hävittäminen:

Depotlaastarit sisältävät paljon fentanyyliä vielä käytön jälkeenkin. Käytetyt depotlaastarit taitetaan liimapinnat vastakkain, laitetaan takaisin alkuperäiseen suojapussiin ja sen jälkeen hävitetään turvallisesti. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Fentanyl STADA 12 mikrog/tunti depotlaastari: 27533
Fentanyl STADA 25 mikrog/tunti depotlaastari: 27534
Fentanyl STADA 50 mikrog/tunti depotlaastari: 27535
Fentanyl STADA 75 mikrog/tunti depotlaastari: 27536
Fentanyl STADA 100 mikrog/tunti depotlaastari: 27537

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.11.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl STADA 12 mikrog/timme depotplåster
Fentanyl STADA 25 mikrog/timme depotplåster
Fentanyl STADA 50 mikrog/timme depotplåster
Fentanyl STADA 75 mikrog/timme depotplåster
Fentanyl STADA 100 mikrog/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fentanyl STADA 12 mikrog/timme depotplåster

Varje plåster med ytan 3,75 cm² innehåller 2,063 mg fentanyl. Varje depotplåster frisätter 12,5 mikrog fentanyl per timme.

Fentanyl STADA 25 mikrog/timme depotplåster

Varje plåster med ytan 7,5 cm² innehåller 4,125 mg fentanyl. Varje depotplåster frisätter 25 mikrog fentanyl per timme.

Fentanyl STADA 50 mikrog/timme depotplåster

Varje plåster med ytan 15 cm² innehåller 8,25 mg fentanyl. Varje depotplåster frisätter 50 mikrog fentanyl per timme.

Fentanyl STADA 75 mikrog/timme depotplåster

Varje plåster med ytan 22,5 cm² innehåller 12,375 mg fentanyl. Varje depotplåster frisätter 75 mikrog fentanyl per timme.

Fentanyl STADA 100 mikrog/timme depotplåster

Varje plåster med ytan 30 cm² innehåller 16,5 mg fentanyl. Varje depotplåster frisätter 100 mikrog fentanyl per timme.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Fentanyl STADA 12 mikrog/timme depotplåster

Genomskinligt och färglöst plåster med en blå märkning på baksidan: "Fentanyl 12,5 µg/h".

Fentanyl STADA 25 mikrog/timme depotplåster

Genomskinligt och färglöst plåster med en blå märkning på baksidan: "Fentanyl 25 µg/h".

Fentanyl STADA 50 mikrog/timme depotplåster

Genomskinligt och färglöst plåster med en blå märkning på baksidan: "Fentanyl 50 µg/h".

Fentanyl STADA 75 mikrog/timme depotplåster

Genomskinligt och färglöst plåster med en blå märkning på baksidan: "Fentanyl 75 µg/h".

Fentanyl STADA 100 mikrog/timme depotplåster

Genomskinligt och färglöst plåster med en blå märkning på baksidan: "Fentanyl 100 µg/h".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

Barn

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Val av startdos

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

Vuxna

Opioidtoleranta patienter

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

Opioidnaiva patienter

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

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

Ekvianalgetisk dosomvandling

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

- 1) Beräkna dygnsdosen (mg/dag) för den opioid som nu används.
- 2) Omvandla denna mängd till den ekvianalgetiska orala dygnsdos av morfin som behövs genom att använda multiplikationsfaktorerna i tabell 1 för lämplig administreringsväg.

- 3) För att bestämma dosen av transdermalt fentanyl, som motsvarar den ekvivalenstiska dygnsdosen av morfin, använd tabell 2 eller 3 för dosomvandling enligt följande:
- Tabell 2 är för vuxna patienter som är i behov av byte av opioid eller som är mindre kliniskt stabila (omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär lika med 150:1).
 - Tabell 3 är för vuxna patienter med stabil och väl tolererad opioidbehandling (omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär 100:1).

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

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

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

^b Baserat på studier med engångsdoser där en intramuskulär dos av varje angiven aktiv substans jämfördes med morfin för att fastställa relativ potens. De orala doserna är de som rekommenderas när man byter från parenteral till oral administreringsväg.

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

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

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Dos av transdermalt fentanyl (mikrog/timme)
< 90	12
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

¹ I kliniska studier användes dessa intervall för daglig oral morfindos vid dosomvandlingen till transdermalt fentanyl.

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

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Dos av transdermalt fentanyl (mikrog/timme)
≤ 44	12
45–89	25
90–149	50
150–209	75
210–269	100
270–329	125
330–389	150
390–449	175
450–509	200
510–569	225
570–629	250
630–689	275
690–749	300

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

Tidigare behandling med analgetikum ska därför sättas ut gradvis efter att det första fentanyldepotplåstret fästs på huden och den analgetiska effekten av transdermalt fentanyl uppnåtts.

Dostitrering och underhållsbehandling

Fentanyl Stada depotplåster ska bytas ut med 72 timmars mellanrum.

Dosen ska titreras fram individuellt på grundval av den genomsnittliga dagliga användningen av tilläggsanalgetika, tills en balans mellan analgetisk effekt och tolererbarhet erhålls. Dostitreringen ska

normalt göras i steg om 12 mikrog/timme eller 25 mikrog/timme, men även patientens behov av tilläggsanalgetika (oralt morfin 45/90 mg/dag \approx transdermalt fentanyl 12/25 mikrogram/timme) och smärtstatus ska beaktas. Efter en dosökning kan det ta upp till 6 dagar innan patienten når en jämvikt för den nya dosnivån. Därför ska patienterna efter en dosökning bära depotplåstret med den högre dosen under två 72-timmarsappliceringar (depotplåster ska bytas ut med 72 timmars mellanrum) innan dosen eventuellt höjs ytterligare.

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

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

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

Utsättning av Fentanyl Stada

Om utsättning av Fentanyl Stada är nödvändig ska ersättning med andra opioider sättas in gradvis med låg initialdos som ökas långsamt. Detta beroende på att fentanylkoncentrationen sjunker gradvis efter att Fentanyl Stada avlägsnats. Det kan ta 20 timmar eller längre tid för fentanylkoncentrationen i serum att minska med 50 %. Analgetika av opioidtyp ska i allmänhet sättas ut gradvis för att undvika abstinenssymtom (se avsnitt 4.8).

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

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Hos opioidnaiva äldre patienter ska behandling endast övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna. I dessa fall ska endast Fentanyl Stada depotplåster på 12 mikrog/timme övervägas som initial behandling.

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

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

Pediatrisk population

Barn 16 år och äldre

Följ vuxendoseringen.

Barn 2 till 16 år

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

Tabell 4: Rekommenderad dos av transdermalt fentanyl för pediatrika patienter¹ baserad på daglig oral morfindos²

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Dos av transdermalt fentanyl (mikrog/timme)
30–44	12
45–134	25

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

² I kliniska studier användes dessa dygnsnivåer av oralt morfin vid dosomvandlingen till transdermalt fentanyl.

I två pediatrika studier gjordes en konservativ beräkning av den nödvändiga fentanyl dosen i form av depotplåster:

30 mg till 44 mg oralt morfin dagligen, eller en ekvivalent opioiddos till detta, ersattes med ett fentanyl depotplåster 12 mikrog/timme. Det ska noteras att detta konverteringsschema för barn endast gäller för byte från oralt morfin (eller motsvarande) till transdermalt fentanyl. Konverteringsschemat ska inte användas för byten från transdermalt fentanyl till andra opioider eftersom överdosering då kan inträffa.

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

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

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

Dostitrering och underhållsbehandling hos barn

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

Administreringssätt

Fentanyl Stada är avsett för transdermal användning.

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

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

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

Gäller endast kuvert med färdigklippta skårar

Fentanyldepotplåstret ska appliceras direkt efter att det tagits ut ur den förseglade förpackningen. För att ta ut depotplåstret ur det skyddande kuvertet lokalisera först skåran längs kanten. Riv försiktigt upp kuvertet från den ena skåran till den andra och öppna sedan kuvertet längs de båda sidokanterna. Det finns ett snitt på plåstrets skyddsfilm. Dra försiktigt av den ena halvan av skyddsfilmen. Undvik att röra vid plåstrets självhäftande sida. Tryck fast den självhäftande sidan av plåstret på huden. Ta bort den andra skyddsfilmen och tryck fast hela plåstret på huden med hjälp av din handflata. Tryck under (minst) 30 sekunder. Se till att det sitter bra, särskilt i kanterna. Tvätta sedan händerna med vatten.

Gäller endast barnsäkra kuvert utan färdigklippta skårar

Fentanyldepotplåstret ska appliceras direkt efter att det tagits ut ur den förseglade förpackningen. För att ta ut depotplåstret ur det skyddande kuvertet klipp upp kuvertet på två sidor som pilen pekar på. Riv försiktigt av båda kanterna på kuvertet helt och hållet från det ställe som du klippt upp och öppna sedan kuvertet längs de båda sidokanterna och vik kuvertet öppet. Det finns ett snitt på plåstrets skyddsfilm. Dra försiktigt av den ena halvan av skyddsfilmen. Undvik att röra vid plåstrets självhäftande sida. Tryck fast den självhäftande sidan av plåstret på huden. Ta bort den andra skyddsfilmen och tryck fast hela plåstret på huden med hjälp av din handflata. Tryck under (minst) 30 sekunder. Se till att det sitter bra, särskilt i kanterna. Tvätta sedan händerna med vatten.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

Allvarlig andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Opioidnaiva och icke opioidtoleranta tillstånd

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

Andningsdepression

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

avsnitt 4.9). CNS-depressiva läkemedel kan förvärra andningsdepressionen (se avsnitt 4.5).

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av fentanyl och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva fentanyl samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Kronisk lungsjukdom

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

Läkemedelsberoende och missbrukspotential

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider.

Fentanyl kan missbrukas på liknande sätt som andra opioidagonister. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av fentanyl kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Patienter med narkotika- eller alkoholmissbruk i anamnesen löper en högre risk att utveckla beroende och missbruk vid opioidbehandling. Patienter med ökad risk för opioidmissbruk kan dock fortfarande behandlas på lämpligt sätt med opioidformuleringar där frisättningen är modifierad, men dessa patienter kräver övervakning av tecken på felanvändning, missbruk eller beroende.

Tillstånd i centrala nervsystemet, inklusive förhöjt intrakraniellt tryck

Fentanyl bör användas med försiktighet hos patienter som är särskilt känsliga för intrakraniella effekter av CO₂-retention såsom patienter som visat sig ha förhöjt intrakraniellt tryck, sänkt medvetande eller koma. Fentanyl ska användas med försiktighet hos patienter med hjärntumörer.

Hjärtsjukdom

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

Hypotoni

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Även om nedsatt njurfunktion inte förväntas påverka elimineringen av fentanyl så pass mycket att det är kliniskt relevant, bör försiktighet iaktas eftersom farmakokinetiken för fentanyl inte har utvärderats i denna patientpopulation (se avsnitt 5.2). Om patienter med nedsatt njurfunktion får fentanyl ska de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen minskas. Ytterligare restriktioner gäller för opioidnaiva patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Feber/tillförsel av yttre värme

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

överdos och dödsfall.

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

Serotonergt syndrom

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

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

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

Om serotonergt syndrom misstänks ska behandling med fentanyl sättas ut.

Interaktioner med andra läkemedel

CYP3A4-hämmare

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

Oavsiktlig exponering genom överföring av depotplåster

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

Användning hos äldre patienter

Data från studier där fentanyl administrerats intravenöst tyder på att äldre patienter kan ha minskad clearance, förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för den aktiva substansen än yngre patienter. Om äldre patienter får fentanyl bör de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet, och vid behov ska dosen minskas (se avsnitt 5.2).

Magtarmkanalen

Opioider ökar tonus och minskar de framdrivande kontraktionerna av glätt muskulatur i magtarmkanalen. Det resulterar i en förlängd passagetid genom magtarmkanalen vilket kan vara orsak till den förstoppande

effekten av fentanyl. Patienter bör rådats att vidta åtgärder för att förhindra förstoppning och användning av profylaktiskt laxativa ska övervägas. Extra försiktighet bör iaktas hos patienter med kronisk förstoppning. Om paralytisk ileus föreligger eller misstänks bör behandling med fentanyl avbrytas.

Patienter med myastenia gravis

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

Samtidig användning av blandade opioidagonister/-antagonister

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

Pediatrisk population

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

Samtidig behandling med Fentanyl Stada och andra CNS-depressiva medel (inklusive bensodiazepiner och andra sedativa läkemedel/hypnotika, opioider, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, sederande antihistaminer, alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel), muskelavslappnande medel och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall. Användning av något av dessa läkemedel samtidigt med fentanyl kräver därför utökad grad av vård och övervakning av patienten.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

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

Serotonerga läkemedel

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

Samtidig användning av blandade opioidagonister/-antagonister

Samtidig användning av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin rekommenderas inte. De har en hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg inneboende aktivitet, och motverkar därför delvis den analgetiska

effekten av fentanyl vilket kan inducera abstinensbesvär hos opioidberoende patienter (se också avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

CYP3A4-hämmare

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

Samtidig användning av fentanyl och cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) -hämmare kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av fentanyl. Detta kan medföra ökade eller förlängda terapeutiska effekter och biverkningar, vilket kan orsaka allvarlig andningsdepression. Graden av interaktion med starka CYP3A4-hämmare förväntas vara större än med svaga eller måttligt starka CYP3A4-hämmare.

Fall av allvarlig andningsdepression efter samtidig administrering av CYP3A4-hämmare med transdermalt fentanyl har rapporterats, inklusive ett dödsfall efter samtidig administrering med en måttligt stark CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av CYP3A4-hämmare och fentanyl rekommenderas inte, såvida inte patienten övervakas noga (se avsnitt 4.4). Exempel på läkemedel som kan orsaka förhöjda fentanylkoncentrationer inkluderar: amiodaron, cimetidin, klaritromycin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil och vorikonazol (denna lista är inte fullständig). Efter samtidig administrering av svaga, måttligt starka eller starka CYP3A4-hämmare med kortvarig intravenös administrering av fentanyl, var minskningen i clearance av fentanyl vanligtvis $\leq 25\%$. Troleandomycin (en oklassificerad CYP3A4-hämmare) minskade emellertid clearance av fentanyl med i genomsnitt 39 % och ritonavir (en stark CYP3A4-hämmare) minskade clearance med 67 %. Graden av interaktion med CYP3A4-hämmare vid långvarig transdermal administrering av fentanyl är inte känd, men den kan vara större än vid kortvarig intravenös administrering.

CYP3A4-inducerare

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av fentanyl hos gravida kvinnor. Djurstudier har påvisat viss reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd, men fentanyl som används vid intravenös anestesi har visats passera placentan hos gravida kvinnor. Neonatal abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda barn vid kronisk användning av fentanyl hos modern under graviditeten. Fentanyl ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fentanyl depotplåster utvärderades hos 1 565 vuxna och 289 pediatrika patienter som deltog i 11 kliniska studier (1 dubbelblind, placebokontrollerad; 7 öppna med aktiv kontroll; 3 öppna, okontrollerade) för att behandla kronisk malign eller icke-malign smärta. Patienterna fick minst en dos fentanyl och genererade säkerhetsdata. Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste (dvs. $\geq 10\%$ incidens) rapporterade biverkningarna: illamående (35,7 %), kräkningar (23,2 %), förstoppning (23,1 %), somnolens (15,0 %), yrsel (13,1 %) och huvudvärk (11,8 %).

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

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

Tabell 5: Biverkningar hos vuxna och pediatrika patienter

Organsystem	Frekvenskategori				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet			Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet					Androgenbrist
Metabolism och nutrition		Aptitlöshet			
Psyksiska störningar		Sömnlöshet, depression, ångest, förvirring, hallucinationer	Agitation, desorientering, eufori		Delirium

Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Tremor, parestesier	Hypoestesi, kramper (inkluderar kloniska kramper och grand malkramper), amnesi, sänkt medvetandegrad, medvetandeförlust		
Ögon			Dimsyn	Mios	
Öron och balansorgan		Vertigo			
Hjärtat		Palpitationer, takykardi	Bradykardi, cyanos		
Blodkärl		Hypertoni	Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Andningsdepression, andnöd	Apné, hypoventilering	Bradypné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, förstoppning	Diarré, muntorrhet, buksmärta, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi	Ileus	Subileus	
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros, pruritus, utslag, erytem	Eksem, allergisk dermatit, hudåkomma, dermatit, kontaktdermatit		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Muskelryckningar		
Njurar och urinvägar		Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion, sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssätet		Trötthet, perifera ödem, asteni, sjukdomskänsla, köldkänsla	Reaktioner vid administreringssätet, influensaliknande sjukdom, känsla av förändrad kroppstemperatur, överkänslighet vid administreringssätet, abstinenssymtom, pyrexia*	Dermatit vid administreringssätet, eksem vid administreringssätet	

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

Pediatriisk population

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

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

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

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende kan utvecklas vid upprepad användning av fentanyldoser (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Symtomen på överdosering av fentanyl är förstärkning av dess farmakologiska effekter, där andningsdepression är det allvarligaste symtomet.

Behandling

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Efter den första appliceringen av transdermalt fentanyl depotplåster ökar serumkoncentrationen av fentanyl gradvis. Den jämnar vanligen ut sig efter 12–24 timmar och förblir relativt konstant under resten av den 72 timmar långa appliceringsperioden. Serumkoncentration vid steady state uppnås vid slutet av den andra 72-timmarsappliceringen och denna bibehålls under efterföljande appliceringar av ett depotplåster i samma storlek. På grund av ackumulering är värdena för AUC och C_{max} under ett doseringsintervall vid steady state ungefär 40 % högre än efter en engångsapplicering. Patienterna uppnår och bibehåller en serumkoncentration vid steady state som styrs av individuell variation i hudens permeabilitet och kroppens clearance av fentanyl. Hög variation av plasmakoncentrationerna mellan individer har observerats.

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det är en hög interindividuell variation i fentanyls farmakokinetik, i förhållanden mellan fentanylkoncentration, terapeutisk effekt och biverkningar samt i opioidtolerans. Lägsta effektiva fentanylkoncentration beror på smärtintensiteten och tidigare opioidbehandling. Både den lägsta effektiva koncentrationen och den toxiska koncentrationen ökar med toleransen. Ett optimalt terapeutiskt koncentrationsintervall för fentanyl kan därför inte fastställas. Justeringar av den individuella dosen av fentanyl ska baseras på patientens kliniska svar och toleransnivå. En eftersläpningsperiod på 12 till 24 timmar efter applicering av det första depotplåstret och efter en dosökning måste tas i beaktande.

Särskilda populationer

Äldre

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

tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen minskas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Mutagenicitetstester på bakterier och hos gnagare gav negativa resultat. Fentanyl inducerade mutagena effekter på mammalieceller *in vitro* som är jämförbara med effekterna av andra opioidanalgetika. En risk för mutagenicitet vid användning av terapeutiska doser verkar osannolik, eftersom effekterna endast uppkommer vid höga koncentrationer.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vidhäftningsyta
Polyakrylathäftmassa

Skyddsfilm
Polypropylenfilm
Blå trycksvärta

Frisättningsreglerande membran
Polyetentereftalatfilm (silikoniserad)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje depotplåster är packat i en separat dospåse.

Gäller endast kuvert med färdigklippta skårar

Ett kompositfilmkuvert innehåller följande lager uppräknat från utsidan till insidan: belagt kraftpapper, LD-polyetylenfilm, aluminiumfolie, termoplastisk eten/metakrylsyrakopolymer.

Gäller endast barnsäkra kuvert utan färdigklippta skårar

Ett barnsäkert kompositfilmkuvert innehåller följande lager uppräknat från utsidan till insidan: PET-film, häftmassa, aluminiumfolie, häftmassa, ionomer-coex-film.

Förpackningar med 1, 3, 4, 5, 8, 10, 16 eller 20 depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar om applicering av plåstret finns i avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt. Det finns inga data gällande farmakokinetik eller säkerhet för andra appliceringsställen.

Anvisningar för destruktion:

Depotplåster innehåller mycket fentanyl ännu efter användningen. Använda depotplåster ska vikas så att den självhäftande sidan av depotplåstret klistras ihop. Sedan ska de läggas tillbaka det i det ursprungliga kuvertet tills de kasseras på säkert sätt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala förordningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fentanyl STADA 12 mikrog/timme depotplåster: 27533
Fentanyl STADA 25 mikrog/timme depotplåster: 27534
Fentanyl STADA 50 mikrog/timme depotplåster: 27535
Fentanyl STADA 75 mikrog/timme depotplåster: 27536
Fentanyl STADA 100 mikrog/timme depotplåster: 27537

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.11.2009
Datum för den senaste förnyelsen: 29.11.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.2.2022