

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

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

Laastareihin on värillisellä painatuksella merkitty tuotenimi, vaikuttava aine ja vahvuus:

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Matrifen on tarkoitettu opioidien pitkäaikaiskäyttöä vaativan vaikean kroonisen kivun hoitoon.

Lapset:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aloitusannostuksen valinta

Asianmukaisen aloitusannoksen pitää perustua potilaan opioidien käyttöön Matrifen-hoitoa aloitettaessa. On suositeltavaa, että Matrifen-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, joiden on todettu sietävän opioideja. Muita huomioitavia tekijöitä ovat potilaan yleiskunto, terveydentila, koko, ikä, toimintakyky ja opioidien sietokyky hoitoa aloitettaessa.

Aikuiset:

Potilaat, jotka sietävät opioidihoitoa

Katso jäljempää kohdasta Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen, miten toimitaan siinä tapauksessa kun opioidihoitoa sietävien potilaiden lääkityksessä siirrytään suun kautta otettavien tai parenteraalisten opioidien käytöstä Matrifen-valmisteen käyttöön. Annosta voidaan myöhemmin tarvittaessa titrata suuremmaksi tai pienemmäksi 12 tai 25 mikrogrammaa/tunti kerrallaan, jotta saavutetaan vasteen ja lisäkipulääkkeiden tarpeen perusteella pienin tarkoituksenmukainen Matrifen-annos.

Potilaat, jotka eivät ole saaneet opioidihoitoa

Potilaille, jotka eivät ole saaneet opioidihoitoa, ei yleensä suositella ihon läpi annettavaa hoitoa, vaan on harkittava muita antoreittejä (suun kautta, parenteraalinen). Yliannostuksen välttämiseksi suositellaan, että potilaalle, joka ei ole saanut aiemmin opioidihoitoa, annetaan pieniä annoksia nopeasti vapautuvaa opioidivalmistetta (esim. morfiini, hydromorfon, oksikodoni, tramadoli ja kodeiini). Sen annosta titrataan, kunnes saavutetaan kipulääkeannos, joka vastaa Matrifen-depotlaastareita 12 mikrogrammaa/tunti tai 25 mikrogrammaa/tunti. Sen jälkeen potilas voi siirtyä käyttämään Matrifen-depotlaastareita.

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

Ekvianalgeettisen tehon muuntaminen

Opioidikipulääkkeitä parhaillaan käyttävien potilaiden Matrifen-hoidon aloitusannoksen pitää perustua aiemman opioidin vuorokausiannokseen. Laske Matrifen-hoidon sopiva aloitusannos seuraavasti:

1. Laske viimeisen 24 tunnin aikana käytetty opioidimäärä (mg/vrk).
2. Muunna saatu summa vastaamaan suun kautta 24 tunnin aikana otettavaa morfiiniannosta taulukossa 1 esitetyillä antoreitin mukaisilla kertoimilla.
3. Laskettua 24 tunnin ekvianalgeettista morfiiniannostusta vastaava Matrifen-annostus lasketaan muuntotaulukon 2 tai 3 mukaisesti:

a. Taulukossa 2 esitetään annostus aikuisille potilaille, joiden tila vaatii opioidin vuorottelua tai joiden tila ei ole kliinisesti kovin vakaa (muuntosuhde siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin on noin 150:1).

b. Taulukossa 3 esitetään annostus aikuisille potilaille, joiden opioidihoitoon annostus on stabiili ja jotka sietävät hoitoa hyvin (muuntosuhde siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista ihon läpi annettavaan fentanyyliin on noin 100:1).

Taulukko 1. Muuntotaulukko: kertoimet aiemmin käytetyn opioidin vuorokausiannoksen muuntamiseen suun kautta 24 tunnin aikana otettavaksi ekvianalgeettiseksi morfiiniannokseksi (aiempaa opioidia mg/vrk x kerroin = suun kautta 24 tunnin aikana otettava ekvianalgeettinen morfiiniannos)

Aiempi opioidi	Antoreitti	Kerroin
Morfiini	suun kautta	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-annostutkimuksiin, joissa jokaisen edellä mainitun vaikuttavan aineen lihakseen annettua annosta verrattiin morfiiniin vastaavan tehon aikaansaamiseksi. Suun kautta otettavat annokset ovat suositusannoksia siirryttäessä parenteraalisesta hoidosta suun kautta otettavaan hoitoon.

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

<i>Suun kautta otettava morfiiniannos 24 tuntia</i> <i>kohden</i> <i>(mg/vrk)</i>	<i>Matrifen-</i> <i>annostus</i> <i>(mikrog/tunti)</i>
< 90	12
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

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

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

<i>Suun kautta otettava morfiiniannos 24 tuntia</i> <i>kohden</i> <i>(mg/vrk)</i>	<i>Matrifen-</i> <i>annostus</i> <i>(mikrog/tunti)</i>
≤ 44	12
45–89	25
90–149	50
150–209	75
210–269	100
270–329	125
330–389	150
390–449	175
450–509	200
510–569	225
570–629	250
630–689	275
690–749	300

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

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

Annostitraus ja ylläpitohoito

Matrifen-laastari vaihdetaan 72 tunnin välein.

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

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

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

Jos kipu ei lieydy riittävästi ensimmäisen Matrifen-depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen, laastari voidaan vaihtaa uuteen samanvahvuiseen laastariin 48 tunnin kuluttua tai annosta voidaan suurentaa 72 tunnin kuluttua.

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

Hoidon kesto ja tavoitteet

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

Matrifen-laastarien käytön lopettaminen

Jos Matrifen-laastarien käyttö on tarpeen lopettaa, korvaava opioidihoito pitäisi aloittaa vähitellen, käyttämällä ensin pientä annosta ja suurentamalla sitä hitaasti. Tämä johtuu siitä, että elimistön fentanylipitoisuus pienenee vähitellen Matrifen-laastarin poistamisen jälkeen. Saattaa kestää 20 tuntia tai pidempään, ennen kuin seerumin fentanylipitoisuus pienenee 50 %:lla. Opioidihoito pitäisi yleensäkin lopettaa asteittain, jotta vältetään vieroitusoireilta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Opioideista fyysisesti riippuvaisilla potilailla on raportoitu, että opioidikipulääkityksen nopeasta lopettamisesta on aiheutunut vakavia vieroitusoireita ja hallitsematonta kipua. Hoidon vähittäisen lopettamisen pitää perustua yksilölliseen annokseen, hoidon keston ja potilaan vasteeseen kivun ja vieroitusoireiden osalta. Pitkäaikaishoitoa saaneilla potilailla hoidon vähittäinen lopettaminen voi olla tarpeen tehdä hitaammin. Lyhytaikaista hoitoa saaneilla potilailla voidaan harkita annoksen pienentämistä nopeammin.

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

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

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

Pediatriiset potilaat

Vähintään 16-vuotiaat lapset

Noudata aikuisten annostusta.

2–16-vuotiaat lapset

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

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

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

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

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

Fentanyylidepotlaastareiden tarvittava vahvuus laskettiin kahdessa pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa konservatiivisesti: 30–44 mg:n vuorokausiannos suun kautta otettavaa morfiinia tai sitä vastaava annos muuta opioidia korvattiin yhdellä 12 mikrogrammaa fentanyyliä tunnissa vapauttavalla depotlaastarilla. On huomioitava, että nämä lapsia koskevat muunto-ohjeet soveltuvat vain siirryttäessä suun kautta otettavasta morfiinista (tai vastaavasta) fentanyylidepotlaastareihin.

Muuntotaulukkoa ei saa käyttää siirtymiseen fentanyylidepotlaastareista muihin opioideihin, koska yliannostus on tällöin mahdollinen.

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

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

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

Lasten annoksen titraaminen ja ylläpitohoito

Matrifen-depotlaastari vaihdetaan 72 tunnin välein. Annos titrataan yksilöllisesti, kunnes tasapaino kivunlievitystehon ja siedettävyyden välillä saavutetaan. Annosta ei saa suurentaa tiheämmin kuin 72 tunnin välein. Jos Matrifen-depotlaastareiden kipua lievittävä vaikutus ei ole riittävä, lisänä voidaan antaa morfiinia tai muuta lyhytvaikutteista opioidia. Annosta saattaa olla tarpeen suurentaa lisäkipulääkkeiden tarpeen ja lapsen kiputilanteen perusteella. Annosta voidaan muuttaa annoksilla 12 mikrogrammaa/tunti.

Antotapa

Matrifen annetaan ihon läpi.

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

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

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

Matrifen kiinnitetään välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu sinetöidystä pakkauksesta. Etsi lapsiturvallisen suojaussin saumatusta reunasta lovi (osoitettu nuolella laastarin etiketissä). Taivuta suojaussia loven kohdalta ja avaa suojaussi varovasti. Vedä suojaussin kumpaakin sivureunaa auki ja taita se auki kirjan tavoin. Taivuta laastaria kevyesti keskeltä, jotta laastarin suojakalvon leikkaus avautuu, ja poista suojakalvon puolikkaat erikseen. Älä koske laastarin liimapintaa. Kiinnitä laastari ihoon painamalla sitä kevyesti kämmenellä 30 sekunnin ajan. Varmista, että laastarin reunat kiinnittyvät hyvin. Pese sen jälkeen kätesi puhtaalla vedellä.

Matrifen-depotlaastari voi olla kiinnitettynä 72 tunnin ajan. Uusi depotlaastari pitää kiinnittää eri kohtaan edellisen laastarin poistamisen jälkeen. Samaa kiinnityskohtaa voidaan käyttää uudelleen vasta usean päivän tauon jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- Akuutti tai postoperatiivinen kipu, koska annostitus ei ole mahdollista lyhytaikaisen käytön aikana ja koska on olemassa vakavan tai henkeä uhkaavan hypoventilaation mahdollisuus
- Vaikea hengityslama

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

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

Potilaalle ja hänen perheenjäsenille on kerrottava, että Matrifen sisältää vaikuttavaa ainetta määrän, joka voi johtaa kuolemaan, etenkin lapsilla. Laastarit on siksi pidettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, sekä ennen käyttöä että käytön jälkeen.

Vahingossa tapahtuvaan nielemiseen ja väärinkäyttöön liittyvien, myös kuolemaan johtavien, riskien vuoksi potilaita ja heidän hoitajiaan on kehoitettava säilyttämään Matrifen-depotlaastarit turvallisessa paikassa, johon muut eivät pääse.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa ja potilaat, jotka eivät siedä opioideja
Matrifen-depotlaastareiden käyttöön potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, on liittynyt hyvin harvinaisissa tapauksissa huomattavaa hengityslamaa ja/tai se on johtanut kuolemaan, kun valmistetta on etenkin muilla kuin syöpäpotilailla käytetty ensimmäisenä opioidilääkityksenä. Vakava tai hengenvaarallinen hypoventilaatio on mahdollinen myös käytettäessä pienempiä Matrifen-annoksia hoidon aloittamiseen potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, etenkin jos potilas on iäkäs tai sairastaa maksan tai munaisten vajaatoimintaa. On hyvin yksilöllistä, miten potilaan elimistö alkaa sietää opioidihoitoa. On suositeltavaa, että Matrifen-hoitoa annetaan potilaille, jotka ovat sietäneet opioideja aiemmin. (ks. kohta 4.2).

Hengityslama

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

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

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

Keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai lähisukuisten lääkkeiden, alkoholin ja keskushermostoa lamaavien huumausaineiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski

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

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

Krooninen keuhkosairaus

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

Pitkäkestoisen hoidon vaikutukset ja toleranssi

Toistettujen opioidiannosten seurauksena kaikille potilaille saattaa kehittyä toleranssia analgeettiselle vaikutukselle, hyperalgesiaa, sekä fyysistä ja psyykkistä lääkeriippuvuutta. Joillekin haittavaikutuksille, kuten opioidien aiheuttamalle ummetukselle, kehittyy vain osittaista toleranssia. Erityisesti potilailla, joilla on krooninen syöpään liittymätön kipu, on raportoitu, ettei kipu välttämättä lieydy riittävästi jatkuvassa pitkäaikaisessa opioidihoidossa. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta (ks. kohta 4.2). Kun lääkkeen käytön jatkamisesta ei katsota olevan hyötyä, hoito pitää lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Älä lopeta opioideista fyysisesti riippuvaisen potilaan Matrifen-hoitoa äkillisesti. Hoitoa äkillisesti lopetettaessa tai annosta äkillisesti pienennettäessä voi ilmetä vieroitusoireyhtymä.

Opioideista fyysisesti riippuvaisilla potilailla on raportoitu, että Matrifen-hoidon nopeasta lopettamisesta on aiheutunut vakavia vieroitusoireita ja hallitsematonta kipua (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Kun potilas ei enää tarvitse hoitoa, annosta kehoitetaan pienentämään asteittain vieroitusoireiden minimoimiseksi. Suurten annosten käytön jälkeen hoidon vähittäinen lopettaminen voi kestää viikkoja tai kuukausia.

Opioidien vieroitusoireyhtymälle tyypillistä ovat jotkut tai kaikki seuraavista: levottomuus, kyynelvuoto, nuha, haukottelu, hikoilu, vilunväristykset, lihassärky, mydriaasi ja sydämentykytys. Myös muita oireita voi kehittyä, kuten ärtyisyyttä, agitaatiota, ahdistuneisuutta, hyperkinesiaa, vapinaa, heikotusta, unettomuutta, ruokahaluttomuutta, vatsakrampeja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, verenpaineen kohoamista, hengitystiheyden tai sydämen sykkeen tihenemistä.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Matrifen-valmisteen toistuva käyttö voi aiheuttaa opioidien käyttöhäiriötä (Opioid use disorder, OUD). Opioidihoidon annoksen suurentaminen ja keston pidentäminen voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Matrifen-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla itsellään tai perheessä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on ilmennyt riippuvuuksia (myös alkoholiriippuvuutta), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on ollut mielenterveysongelmia (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus tai persoonallisuushäiriö).

Ennen Matifen-depotlaastarin käytön aloittamista ja hoidon aikana on sovittava potilaan kanssa hoitotavoitteista ja hoidon lopettamista koskevasta suunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on ennen hoitoa ja sen aikana kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Jos näitä merkkejä ilmenee, potilaita kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin.

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

Keskushermoston sairaudet, mukaan lukien kohonnut kallonsisäinen paine

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

Sydänsairaus

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

Hypotensio

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

Maksan vajaatoiminta

Koska fentanyyli metaboloituu inaktiiviseksi metaboliiteiksi maksassa, maksan vajaatoiminta saattaa hidastaa sen eliminaatiota. Jos maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat käyttävät Matrifen-depotlaastareita, heidän tilaansa pitää seurata huolellisesti siltä varalta, että heillä ilmenee merkkejä fentanyylitoksisuudesta, ja Matrifen-annosta pitää tarvittaessa pienentää (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta kliinisesti oleellisesti fentanyylin eliminaatioon. Fentanyylin käytössä kehoitetaan kuitenkin varovaisuuteen, koska sen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2). Hoitoa voi harkita vain, jos hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit. Jos munuaisten vajaatoimintaa sairastavat käyttävät Matrifen-depotlaastareita, heidän tilaansa pitää seurata huolellisesti siltä varalta, että esiintyy merkkejä fentanyylitoksisuudesta, ja annosta pitää tarvittaessa pienentää. Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa ja joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on myös lisärajoituksia (ks. kohta 4.2).

Kuume/ulkoinen lämmönlähde

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

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

Serotoniinioireyhtymä

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

Mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä voi kehittyä, kun serotoninergisiä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) ja serotoniinin-noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI-lääkkeet), ja serotoniinin metaboliaa heikentäviä lääkkeitä (mm. MAO:n estäjät) käytetään samanaikaisesti. Näin voi tapahtua käytettäessä suositeltua annosta (ks. kohta 4.5).

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

Jos serotoniinioreyhtymää epäillään, Matrifen-hoito on lopetettava.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien kanssa:

Matrifen-depotlaastareiden ja sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman fentanyylipitoisuutta, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeuttisia että haitallisia vaikutuksia ja aiheuttaa vakavaa hengityslamaa. Tämän vuoksi Matrifen-depotlaastarien ja CYP3A4:n estäjien yhteiskäyttöä ei suositella, paitsi jos hoidon hyödyt ovat haittavaikutusriskiä suuremmat. Potilaan pitää tavallisesti odottaa 2 vuorokautta CYP3A4:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen ennen kuin ensimmäinen Matrifen-depotlaastari voidaan kiinnittää. Estovaikutuksen kesto kuitenkin vaihtelee, ja joidenkin CYP3A4:n estäjien, joiden puoliintumisaika on pitkä (kuten amiodaroni), tai ajasta riippuvien estäjien (kuten erytromysiini, idelalisibi, nikardipiini ja ritonaviiri) käytön välisen ajan on oltava pidempi. CYP3A4:n estäjän valmistetiedoista pitää siksi tarkistaa vaikuttavan aineen puoliintumisaika ja estovaikutuksen kesto aika ennen kuin ensimmäinen Matrifen-depotlaastari voidaan kiinnittää. Matrifen-hoitoa saaneen potilaan pitää odottaa vähintään 1 viikko depotlaastarin poistamisen jälkeen ennen kuin hoito CYP3A4:n estäjillä voidaan aloittaa. Jos Matrifen-depotlaastareiden ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, voimistuneiden tai pitkittyneiden terapeuttisten vaikutusten merkkejä ja oireita sekä fentanyylin haittavaikutuksia (etenkin hengityslamaa) pitää seurata tarkasti. Matrifen-annosta pitää tarvittaessa pienentää tai hoito keskeyttää (ks. kohta 4.5).

Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön

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

Iäkkäät potilaat

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

Maha-suolikanava

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

Myasthenia gravis -potilaat

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

Osittaisten agonistien/antagonistien samanaikainen käyttö

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Opioidien aiheuttama hyperalgesia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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

Matrifen-depotlaastarien samanaikainen käyttö muiden 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 ja pregabaliinin) kanssa saattaa aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, voimakasta sedaatiota, koomaa tai kuoleman. Keskushermostoa lamaavia aineita ja Matrifen-depotlaastareita saa määrätä samanaikaisesti vain potilaille, joilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti Matrifen-depotlaastarien kanssa käyttäviä potilaita pitää seurata ja tarkkailla erityisen huolellisesti. Samanaikaisen käytön yhteydessä on rajoitettava sekä annosta että hoidon kestoa (ks. kohta 4.4).

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät):

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

Serotoninerjistet lääkevalmisteet

Fentanyylidepotlaastarien ja serotoninerjistien lääkevalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI-lääkkeen) tai serotoniinin-noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI-lääkkeen), tai monoamiinioksidaasinestäjän (MAO:n estäjän), samanaikainen käyttö voi suurentaa serotoniinioireyhtymän, mahdollisesti henkeä uhkaavan tilan, riskiä. Samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti, erityisesti hoidon alussa ja annosmuutosten yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Osittaisten agonistien/antagonistien samanaikainen käyttö

Buprenorfiinin, nalbufiinin tai pentatsosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Niillä on suuri affiniteetti opioidireseptoreihin ja suhteellisen vähäinen ominaisvaikutus, ja sen vuoksi ne

antagonisoivat osittain fentanyylin analgeettista vaikutusta ja saattavat aiheuttaa vieroitusoireita opioideista riippuvaisille henkilöille (ks. kohta 4.4).

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

CYP3A4:n estäjät

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

Matrifen-depotlaastarien ja sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Tämä saattaa voimistaa tai pitkittää sekä terapeuttisia vaikutuksia että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vaikeaa hengityslamaa. Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa ovat oletettavasti vaikeampia kuin yhteisvaikutukset heikkojen tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa.

CYP3A4:n estäjien ja ihon läpi annettavan fentanyylin samanaikaisessa käytössä on raportoitu vakavaa hengityslamaa, myös kuolemaan johtanut tapaus, kun samaan aikaan käytettiin kohtalaista CYP3A4:n estäjää. CYP3A4:n estäjien ja ihon läpi annettavan fentanyylin samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei potilaan tilaa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4). Esimerkkejä vaikuttavista aineista, jotka saattavat suurentaa fentanyylipitoisuuksia, ovat: amiodaroni, simetidiini, klaritromysiini, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, ritonaviiri, verapamiili ja vorikonatsoli (luettelo ei ole kattava). Kun heikkoja, kohtalaisia ja voimakkaita CYP3A4:n estäjiä annettiin samanaikaisesti lyhytkestoisesti laskimoon annettavan fentanyylin kanssa, fentanyylin puhdistuma väheni yleensä $\leq 25\%$. Ritonaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä) vähensi kuitenkin fentanyylin puhdistumaa keskimäärin 67%. CYP3A4:n estäjien ja ihon läpi pitkäkestoisesti käytettävän fentanyylin yhteisvaikutusten vaikeusastetta ei tunneta, mutta ne saattavat olla vaikeasteisempia kuin annettaessa valmistetta lyhyen aikaa laskimoon.

CYP3A4:n indusorit

Ihon läpi annettavan fentanyylin ja CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää plasman fentanyylipitoisuutta ja heikentää valmisteen tehoa. CYP3A4:n indusorien ja Matrifen-depotlaastarien samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen. Matrifen-annosta saattaa olla tarpeen suurentaa tai siirtymisen toisen analgeettisen vaikuttavan aineen käyttöön saattaa olla aiheellista. Jos samanaikainen hoito CYP3A4:n indusorilla aiotaan lopettaa, fentanyyliannosta pitää pienentää ja potilaan tilaa seurata tarkoin. Indusorin vaikutukset vähenevät vähitellen ja saattavat aiheuttaa plasman fentanyylipitoisuuksien suurenemisen, mikä voi voimistaa tai pidentää sekä terapeuttista vaikutusta että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vakavan hengityslaman. Potilaan pitää 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 imeytys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa Matrifen-depotlaastarien käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta, mutta laskimoon annettavan fentanyylin on havaittu läpäisevän istukan ihmisen raskauden alkuvaiheessa. Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää on raportoitu vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet Matrifen-depotlaastareita pitkäaikaisesti raskauden aikana. Matrifen-depotlaastareita ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Ihon läpi annettavan fentanyylin turvallisuutta arvioitiin 1565 aikuisella ja 289 pediatrialla koehenkilöllä, jotka osallistuivat 11 kliiniseen tutkimukseen (1 kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu, 7 avointa ja aktiivikontrolloitua, 3 avointa ja kontrolloimatonta tutkimusta). Valmistetta käytettiin kroonisen pahanlaatuisen tai ei-pahanlaatuisen kivun hoitoon. Koehenkilöt saivat vähintään 1 annoksen fentanyyliä ihon läpi ja heistä kerättiin tiedot valmisteen turvallisuudesta. Näistä tutkimuksista kerättyjen turvallisuustietojen perusteella yleisimmin ($\geq 10\%$:n esiintyvyys) raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (35,7 %), oksentelu (23,2 %), ummetus (23,1 %), uneliaisuus (15,0 %), huimaus (13,1 %) ja päänsärky (11,8 %).

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

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

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

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatrialla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssuokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyksiluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Umpieritys					Androgeeni-puutos
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, masennus, ahdistuneisuus, sekavuustila, hallusinaatiot	Kiihtymys, disorientaatio, euforinen mieliala		Delirium, lääkeriippuvuus
Hermosto	Uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky	Vapina, parestesiat	Heikentynyt tuntoaisti, kouristukset (mukaan lukien klooniset kouristukset ja grand mal -kouristukset), muistinmenetys, tajunnantason aleneminen, tajuttomuus		
Silmät			Näön hämärtyminen	Mioosi	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän		Palpitaatiot, takykardia	Bradykardia, syanoosi		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Hengityslama, hengitysvaikeudet	Apnea, hypoventilaatio	Bradypnea
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus	Ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia	Ileus	Subileus	
Iho ja ihonalainen kudos		Liikahikoilu, kutina, ihottuma, eryteema	Ekseema, allerginen ihotulehdus, ihovaivat, dermatiitti, kosketusihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Lihasten nykiminen		

Taulukko 5. Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Esiintyvyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsauampi			
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, ääreisturvotus, voimattomuus, huonovointisuus, palelu	Kiinnityskohdan reaktiot, influenssan kaltainen sairaus, tunne ruumiinlämmön muutoksesta, yliherkkyys kiinnityskohdassa, vieroitusoireyhtymä, kuume*	Kiinnityskohdan dermatiitti tai ekseema	Lääketoleranssi

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

Lapsipotilaat

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

Fentanyylidepotlaastareilla hoidettujen lasten ja nuorten haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla. Lapsipotilaiden hoidossa ei havaittu muuta riskiä kuin se, joka on odotettavissa, kun käytetään opioideja vakavaan sairauteen liittyvän kivun lievitykseen. Ei ole havaittu mitään erityisesti lasten fentanyylidepotlaastarihoitoon liittyvää riskiä (nuorimpien hoidettujen lasten ikä 2 vuotta), kun laastareita käytetään ohjeiden mukaan.

Näiden kolmen kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella pediatriisilla tutkittavilla yleisimmän (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 %).

Toleranssi

Toleranssi voi kehittyä toistuvan käytön seurauksena.

Lääkeriippuvuus

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

Opioidien vieroitusoireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus ja vapina) ovat mahdollisia joillakin potilailla, kun siirrytään aiemman opioidikipulääkehoidon jälkeen käyttämään fentanyylidepotlaastareita tai jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Fentanyylin yliannostuksen oireet liittyvät sen farmakologisiin vaikutuksiin, joista vakavin on hengityslama. Fentanyylin yliannostuksen yhteydessä on havaittu myös toksista leukoenkefalopatiaa.

Hoito

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, fenyylipiperidiinijohdokset

ATC-koodi: N02AB03

Vaikutusmekanismi

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Fentanyylidepotlaastari vapauttaa fentanyyliä elimistöön jatkuvasti 72 tunnin ajan depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen. Fentanyyli imeytyy laastarin kiinnittämisen jälkeen laastarin alle jäävään ihoon ja varastoituu ihon ylempiin kerroksiin. Tämän jälkeen fentanyyli pääsee systeemiseen verenkiertoon. Polymeerimatriksin ja ihokerrosten läpi tapahtuvan fentanyylin diffuusion ansiosta lääkeaineen vapautumisnopeus on suhteellisen tasainen. Laastarin ja ihon pienemmän pitoisuuden välinen pitoisuusero ohjaa lääkkeen vapautumista. Fentanyylin keskimääräinen hyötyosuus depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen on 92 %.

Ensimmäisen laastarin kiinnittämisen jälkeen seerumin fentanyylipitoisuus suurenee vähitellen ja tasoittuu tavallisesti 12–24 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuus pysyy suhteellisen tasaisena koko 72 tunnin käyttöajan. Kun toinen laastari kiinnitetään paikalleen seuraaviksi 72 tunniksi, seerumin vakaan tilan fentanyylipitoisuus on saavutettu ja säilyy tasaisena seuraavien samankokoisten laastarien käyttöaikana. Vakaan tilan AUC- ja C_{max} -arvot ovat kumuloitumisen vuoksi koko antovälin ajan noin 40 % suuremmat kuin kerta-annoksen jälkeen. Seerumissa olevat pitoisuudet saavuttavat vakaan tilan ja säilyvät siinä yksilöllisesti, mihin vaikuttavat ihon läpäisevyys ja fentanyylin puhdistuma elimistöstä. Plasman pitoisuuksissa on havaittu suurta yksilöllistä vaihtelua.

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

Ihon lämpötilan kohoaminen saattaa lisätä fentanyylin imeytymistä depotlaastarista (ks. kohta 4.4). Ihon lämmittäminen asettamalla matalalle lämmitysteholle säädetty lämpötyyny yhden kerta-annoksena käytetyn Matrifen-depotlaastarin päälle ensimmäisten 10 tunnin ajaksi suurensi fentanyylin keskimääräisen AUC-arvon 2,2-kertaiseksi. Se suurensi myös keskimääräistä pitoisuutta 61 % lämmityksen päättyessä.

Jakautuminen

Fentanyyli jakautuu nopeasti eri kudoksiin ja elimiin, minkä osoittaa suuri jakautumistilavuus (3–10 l/kg potilaalle laskimoon annettuna). Fentanyyli kertyy luustolihasiin ja rasvaan, ja vapautuu hitaasti verenkiertoon.

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

Biotransformaatio

Fentanyylin puhdistuma on suuri, ja se metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta maksassa. Päämetaboliitti norfentanyyli ja muut metaboliitit ovat inaktiivisia. Ihon läpi annettu fentanyyli ei vaikuta metaboloituvan ihossa. Tämä todettiin ihmisen keratinosyyttisolümüäärityksissä ja kliinisissä tutkimuksissa, joissa 92 % laastarista saadusta annoksesta oli muuttumattomana 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 fentanyylipitoisuudet ovat suhteessa fentanyylidepotlaastarin kokoon. Ihon läpi annetun fentanyylin farmakokinetiikka ei muutu toistuvassa annossa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fentanyylin farmakokinetiikka, fentanyylipitoisuuksien suhde, terapeuttiset vaikutukset ja haittavaikutukset sekä opioidien sietokyky ovat hyvin yksilöllisiä. Pienin tehokas fentanyylipitoisuus riippuu kivun voimakkuudesta ja aiemmasta opioidiohoidosta. Sekä pienin tehokas pitoisuus että toksiset pitoisuudet suurenevat, kun sietokyky paranee. Siksi fentanyylin optimaalisia terapeuttisia pitoisuuksia ei voida määrittellä. Fentanyyliannos pitää säätää yksilöllisesti potilaan saaman vasteen ja sietokyvyn mukaisesti. Ensimmäisen laastarin kiinnittämisen ja annoksen suurentamisen jälkeen on 12–24 tunnin viive ennen kuin vaikutus voidaan havaita, mikä on otettava huomioon.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Laskimoon annettavalla fentanyyllä tehtyjen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla pienempi ja puoliintumisaika pidentynyt ja että he voivat olla herkempiä lääkeaineen vaikutuksille kuin nuoremmat potilaat. Ihon läpi annettavalla fentanyyllä tehdyssä tutkimuksessa terveiden iäkkäiden koehenkilöiden ja terveiden nuorten koehenkilöiden välillä ei todettu merkittävää eroa fentanyylin farmakokinetiikassa. Iäkkäillä fentanyylin huippupitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin pienempiä ja keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 34 tuntiin. Iäkkäitä potilaita pitää tarkkailla huolellisesti fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää seurata tarkoin fentanyylin toksisuusoireiden havaitsemiseksi, ja ihon läpi annettavan fentanyylin annosta pitää tarvittaessa pienentää (ks. kohta 4.4). Kirroosia sairastavien koehenkilöiden tiedot ja fentanyyliä ihon läpi saaneiden eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden simuloitua tiedot viittaavat siihen, että fentanyylipitoisuudet saattavat suurentua ja fentanyylin puhdistuma saattaa pienentyä verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta on normaali. Simulaatiot viittaavat siihen, että Child–Pugh-luokan B maksasairautta (Child–Pugh-pisteet = 8) sairastavien potilaiden vakaan tilan AUC-arvo olisi noin 1,36 kertaa suurempi kuin potilaiden, joiden maksan toiminta on normaali (luokka A, Child–Pugh-pisteet = 5,5). Luokan C maksasairautta (Child–Pugh-pisteet = 12,5) sairastavien potilaiden tulokset osoittavat, että fentanyylipitoisuus kumuloituu jokaisen antokerran yhteydessä, minkä vuoksi näiden potilaiden vakaan tilan AUC-arvo on noin 3,72 kertaa suurempi.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Parenteraalisesti annettulla 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 teratogeenisistä 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.

Mutageenisyytestaus bakteereilla ja jyrsijöillä antoi negatiivisia tuloksia. Kuten muillakin opioideilla, fentanyyllillä oli mutageenisia vaikutuksia nisäkässoluissa *in vitro*. Mutageenisyyden riski vaikuttaa epätodennäköiseltä terapeuttisissa olosuhteissa, sillä vaikutuksia ilmeni vain hyvin suurilla pitoisuuksilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dipropyleeniglykoli

Hydroksiipropyylise lluloosa
Dimetikoni
Silikoniliima (amiiniresistentti)
Läpäisykalvo, etyleenivinyliasetaatti (EVA)
Taustakalvo, polyetyleenitereftalaattikalvo (PET)
Poistettava suojakalvo, fluoropolymeerillä päällystetty polyesterikalvo
Painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Kukin laastari on pakattu kuumasaumattuun, paperista, alumiinista ja akryylinitriili-metyyliakrylaatti-butadienistä (AMAB) valmistettuun annospussiin.

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Depotlaastarin hävittäminen:

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

Pese kädet vedellä laastarin kiinnittämisen tai irrottamisen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy
PL 1406
00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12 mikrogrammaa/tunti: 21927

25 mikrogrammaa/tunti: 21928

50 mikrogrammaa/tunti: 21929

75 mikrogrammaa/tunti: 21930

100 mikrogrammaa/tunti: 21931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntilupien myöntämisen päivämäärä: 15.1.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matrifen 12 mikrogram/timme depotplåster
Matrifen 25 mikrogram/timme depotplåster
Matrifen 50 mikrogram/timme depotplåster
Matrifen 75 mikrogram/timme depotplåster
Matrifen 100 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Matrifen 12 mikrogram/timme: Varje depotplåster innehåller 1,38 mg fentanyl i ett plåster som är 4,2 cm² och frisätter 12 mikrogram fentanyl/timme.

Matrifen 25 mikrogram/timme: Varje depotplåster innehåller 2,75 mg fentanyl i ett plåster som är 8,4 cm² och frisätter 25 mikrogram fentanyl/timme.

Matrifen 50 mikrogram/timme: Varje depotplåster innehåller 5,50 mg fentanyl i ett plåster som är 16,8 cm² och frisätter 50 mikrogram fentanyl/timme.

Matrifen 75 mikrogram/timme: Varje depotplåster innehåller 8,25 mg fentanyl i ett plåster som är 25,2 cm² och frisätter 75 mikrogram fentanyl/timme.

Matrifen 100 mikrogram/timme: Varje depotplåster innehåller 11,0 mg fentanyl i ett plåster som är 33,6 cm² och frisätter 100 mikrogram fentanyl/timme.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Rektangulärt och genomskinligt plåster med avtagbar skyddsfilm. Skyddsfilmen är större än plåstret.

Plåstren är märkta med namn, aktiv substans och styrka i följande färger:

Matrifen 12 mikrogram/timme depotplåster: brun märkning
Matrifen 25 mikrogram/timme depotplåster: röd märkning
Matrifen 50 mikrogram/timme depotplåster: grön märkning
Matrifen 75 mikrogram/timme depotplåster: ljusblå märkning
Matrifen 100 mikrogram/timme depotplåster: grå märkning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

Barn

Långtidsbehandling av svår kronisk smärta hos barn över 2 år som får opioidbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av Matrifen 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 mikrogram fentanyl per timme till den systemiska cirkulationen, vilket motsvarar ca 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 respektive 2,4 mg per dag.

Val av startdos

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

Vuxna

Opioidtoleranta patienter

Då opioidtoleranta patienter ska övergå från peroral eller parenteral opioider till Matrifen, 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 eller 25 mikrogram/timme för att finna lägsta lämpliga dos av Matrifen.

Opioidnaiva patienter

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

I de fall då det inte anses möjligt att börja med orala opioider och Matrifen anses vara det enda lämpliga behandlingsalternativet för opioidnaiva patienter, ska endast den lägsta startdosen (dvs. 12 mikrogram/timme) övervägas. I sådana fall måste patienten övervakas noga. Risker för allvarlig eller livshotande hypoventilering föreligger även om den lägsta dosen av Matrifen 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 Matrifen baseras på den dagliga dosen av den tidigare opioiden. Följ stegen nedan för att beräkna en lämplig startdos av Matrifen.

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

Tabell 1: Omvandlingstabell - Multiplikationsfaktorer för att omvandla den dagliga dosen av tidigare opioider till ekvivalentisk dygnsdos av oralt morfin
(mg/dag tidigare opioid x faktor = ekvivalentisk, 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. Orala doser är det som rekommenderas när man byter från parenteral till oral administreringsväg.

Tabell 2: Rekommenderad startdos av Matrifen 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)	Matrifen dos (mikrogram/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 Matrifen.

Tabell 3: Rekommenderad startdos av Matrifen 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)	Matrifen dos (mikrogram/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 Matrifen 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 den första dosen av Matrifen administrerats och en analgetisk effekt uppnås.

Dostitrering och underhållsbehandling

Matrifen 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 mikrogram/timme eller 25 mikrogram/timme, men även patientens behov av tilläggsanalgetika (oralt morfin 45/90 mg/dag \approx Matrifen 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 innan dosen eventuellt höjs ytterligare.

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

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

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

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

Behandlingslängd och behandlingsmål

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

Utsättning av Matrifen

Om utsättning av Matrifen är nödvändigt ska ersättning med andra opioider sättas in gradvis med låg initialdos som ökas långsamt. Detta beroende på att fentanylkoncentrationen sjunker gradvis efter att Matrifen 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 4.4 och 4.8). Det har rapporterats att snabb utsättning av opioidanalgetika hos patienter som är fysiskt beroende av opioider har resulterat i allvarliga abstinenssymtom och okontrollerad smärta. Nedtrappning ska baseras på patientens individuella dos, behandlingslängd och svar vad gäller smärta och abstinenssymtom. Patienter på långtidsbehandling kan behöva en mer gradvis nedtrappning. För patienter som har behandlats en kort tid kan ett snabbare minskningsschema övervägas.

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

För att undvika att den nya analgetikadosen blir för hög och potentiellt kan orsaka överdosering ska tabell 1, tabell 2 och tabell 3 endast användas vid byte från andra opioider till Matrifen och inte från Matrifen 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 Matrifen på 12 mikrogram/timme övervägas som initial behandling.

Nedsatt njur- eller 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 Matrifen på 12 mikrogram/timme övervägas som initial behandling.

Pediatrik population

Barn 16 år och äldre

Följ vuxendoseringen.

Barn 2-16 år

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

Tabell 4: Rekommenderad dos av Matrifen för pediatrika patienter¹ baserat på daglig oral morfidos²

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Dosering av Matrifen (mikrogram/timme)
30–44	12
45–134	25

¹ Omvandling till doser av Matrifen som är större än 25 mikrogram/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 Matrifen.

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 mikrogram/timme. Det ska noteras att detta konverteringsschema för barn endast gäller för byte från oralt morfin (eller motsvarande) till fentanyl depotplåster. Konverteringsschemat ska inte användas för byten från fentanyl depotplåster till andra opioider eftersom överdosering då kan inträffa.

Den analgetiska effekten av den första dosen av Matrifen 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 Matrifen. 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 Matrifen eller efter upptitrering av dosen (se avsnitt 4.4).

Matrifen ska inte användas till barn under 2 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts.

Dostitrering och underhållsbehandling hos barn

Matrifen 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 Matrifen är otillräcklig, bör tillägg av morfin eller någon 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 mikrogram/timme.

Administreringssätt

Matrifen är avsett för transdermal användning.

Matrifen ska appliceras på en platt yta på överkroppen eller överarmen där huden inte är irriterad eller bestrålad.

Hos små barn bör plåstret appliceras på den övre delen av ryggen för att minska risken för att barnet tar bort det.

Hårväxt på applikationsstället (en obehårad yta är lämpligast) ska klippas (inte rakas) före appliceringen. Om applikationsstället behöver rengöras innan Matrifen 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.

Matrifen ska appliceras direkt efter att det tagits ut ur den förseglade påsen. För att ta ut depotplåstret ur den skyddande påsen lokaliseras först skåran (markerad med en pil på påsens etikett) längs den förseglade kanten. Vik påsen i skåran och riv sedan försiktigt av en bit av påsen. Fortsätt sedan att öppna påsen längs med båda sidorna, så att påsen öppnas upp som en bok. Depotplåstrets skyddsplast är delad i mitten. Vik depotplåstret i mitten och ta bort båda delarna av skyddsplasten, en i taget. Undvik att beröra depotplåstrets vidhäftande sida. Tryck fast depotplåstret på huden genom att trycka lätt med handflatan i ungefär 30 sekunder. Se till att depotplåstrets kanter fäster ordentligt. Tvätta sedan händerna med rent vatten.

Matrifen 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 dostitrering 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 Matrifen 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 Matrifen innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig, i synnerhet för ett barn. Därför måste de förvara alla plåster utom syn- och räckhåll för barn, både före och efter användning.

På grund av de risker, däribland dödsfall, som är förknippade med oavsiktligt intag, felaktig användning och missbruk, måste patienter och deras vårdgivare uppmanas att förvara Matrifen på ett säkert ställe, som inte är tillgängligt för andra.

Opioidnaiva och icke opioidtoleranta tillstånd

Användning av Matrifen 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 Matrifen 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 Matrifen används hos patienter som har uppvisat opioidtolerans (se avsnitt 4.2).

Andningsdepression

Vissa patienter kan få betydande andningsdepression med Matrifen och patienterna måste övervakas för detta. Andningsdepressionen kan kvarstå även efter att Matrifen depotplåster har avlägsnats. Förekomsten av andningsdepression ökar när dosen av Matrifen höjs (se avsnitt 4.9). CNS-depressiva läkemedel kan förvärra andningsdepressionen (se avsnitt 4.5).

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

Risk vid samtidig användning av CNS-depressiva medel, inklusive sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel, alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel

Samtidig användning av Matrifen och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, alkohol eller CNS-depressiva narkotiska läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Matrifen 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 Matrifen ge mer allvarliga biverkningar. Hos sådana patienter kan opioider minska andningsförmågan och öka luftvägsmotståndet.

Effekter av långtidsbehandling och tolerans

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

Matrifen ska inte sättas ut abrupt hos patienter som är fysiskt beroende av opioider. Abstinenssymtom kan förekomma vid abrupt utsättning av behandling eller dosminskning. Det har rapporterats att en

snabb nedtrappning av Matrifen hos patienter som är fysiskt beroende av opioider kan resultera i allvarliga abstinenssymtom och okontrollerad smärta (se avsnitt 4.2 och 4.8). När en patient inte längre behöver behandling rekommenderas en gradvis nedtrappning av dosen för att minimera abstinenssymtomen. Nedtrappning från en hög dos kan ta veckor till månader.

Opioidabstinenssymtom kännetecknas av några eller samtliga av följande: rastlöshet, lakrimation, rinorré, gäspningar, svettningar, frossa, myalgi, mydriasis och palpitationer. Andra symtom kan också utvecklas, inklusive irritabilitet, agitation, ångest, hyperkinesi, tremor, svaghet, insomni, aptitlöshet, bukkramper, illamående, kräkningar, diarré, förhöjt blodtryck, ökad andningsfrekvens eller ökad hjärtfrekvens.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Upprepad användning av Matrifen kan leda till opioidbrukssyndrom (Opioid use disorder, OUD). Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Matrifen kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på missbruk (inklusive alkoholmissbruk), hos personer som använder tobak eller hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Matrifen inleds och under behandlingen ska läkare och patient i samråd fastställa behandlingsmål och utsättningsplan (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

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

Tillstånd i centrala nervsystemet, inklusive förhöjt intrakraniellt tryck

Matrifen 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 medvetandegrad eller koma. Fentanyl ska användas med försiktighet till patienter med hjärntumörer.

Hjärtsjukdom

Fentanyl kan orsaka bradykardi och ska 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 behandling med fentanyl depotplåster inleds.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom fentanyl metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern, kan nedsatt leverfunktion orsaka en fördröjd eliminering. Om patienter med nedsatt leverfunktion får Matrifen bör de övervakas noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet, och vid behov ska dosen Matrifen 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 iakttas eftersom farmakokinetiken för fentanyl inte har utvärderats i denna patientpopulation (se avsnitt 5.2). Behandling ska bara övervägas om nyttan överväger

riskerna. Om patienter med nedsatt njurfunktion får Matrifen ska de övervakas noga med avseende på 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 fentanyldosen justeras. 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 Matrifen för direkta yttre värmekällor såsom värmedynor, elektriska filter, uppvärmda vattensängar, värme- eller sollampor, solande, varmvattenflaskor, långvariga varma bad, bastubad eller bad i varm bubbelpool.

Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iaktas när Matrifen 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 påverkar metaboliseringen av serotonin (t.ex. monoaminooxidashämmare [MAO hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.5).

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

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska behandling med Matrifen sättas ut.

Interaktioner med andra läkemedel

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av Matrifen 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 leda till allvarlig andningsdepression. Därför rekommenderas inte samtidig användning av Matrifen och CYP3A4-hämmare såvida inte nyttan 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 Matrifen depotplåstret appliceras. Hämmningseffektens varaktighet varierar emellertid och för vissa CYP3A4-hämmare med lång halveringstid, såsom amiodaron, eller för tidsberoende hämmare såsom erytromycin, idelalisib, nikardipin och ritonavir, kan denna tidsperiod behöva förlängas. Därför måste produktinformationen för CYP3A4-hämmaren studeras för att få uppgifter om den aktiva substansens halveringstid och hämmningseffektens varaktighet innan det första Matrifen depotplåstret appliceras. En patient som behandlats med Matrifen bör vänta minst 1 vecka efter att det sista depotplåstret avlägsnats innan behandling med en CYP3A4-hämmare påbörjas. Om samtidig användning av Matrifen 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 Matrifen 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 Matrifen bör de övervakas noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet, och vid behov ska dosen minskas (se avsnitt 5.2).

Mag-tarmkanalen

Opioider ökar tonus och minskar de framdrivande kontraktionerna av glatt muskulatur i mag-tarmkanalen. Det resulterar i en förlängd passagetid genom mag-tarmkanalen vilket kan vara orsak till den förstoppande effekten av fentanyl. Patienter bör rådås att vidta åtgärder för att förhindra förstoppning och användning av profylaktiskt laxativ ska övervägas. Extra försiktighet bör iaktas hos patienter med kronisk förstoppning. Om paralytisk ileus föreligger eller misstänks bör behandling med Matrifen 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 kombinerade agonister/antagonister

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

Pediatrisk population

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

Matrifen har inte studerats hos barn under 2 år. Matrifen 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 Matrifen väljas med omsorg (se avsnitt 4.2 och 6.6) och depotplåstrets vidhäftning bör övervakas noga.

Opioidinducerad hyperalgesi

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

Samtidig behandling med Matrifen och andra CNS-dämpande medel (inklusive bensodiazepiner och andra sedativa läkemedel/hypnotika, opioider, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, sederande antihistaminer, alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel), muskelavslappande medel och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall. Samtidig förskrivning av CNS-depressiva medel och Matrifen ska

reserveras för patienter som saknar behandlingsalternativ. Användning av något av dessa läkemedel samtidigt med Matrifen kräver noggrann kontroll och övervakning. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Matrifen 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. Matrifen ska 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 ska ske med försiktighet. Observera patienten noggrant, särskilt under insättning av behandling och vid dosjustering (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av blandade opioidagonister/-antagonister

Samtidig användning av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin rekommenderas inte. De har en hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg inneboende aktivitet, och motverkar därför delvis den analgetiska effekten av fentanyl vilket kan inducera abstinensbesvär hos opioidberoende patienter (se 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 Matrifen 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 Matrifen 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, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil and vorikonazol (denna lista är inte fullständig). Efter samtidig administrering av svaga, måttligt starka eller starka CYP3A4-hämmare med kortvarig intravenös administrering av fentanyl, var minskningen i clearance av fentanyl vanligtvis $\leq 25\%$. Med ritonavir (en stark CYP3A4-hämmare) minskade emellertid clearance av fentanyl med i genomsnitt 67 %. Graden av interaktion med CYP3A4-hämmare vid långvarig transdermal administrering av fentanyl är inte känd, men den kan vara större än vid kortvarig intravenös administrering.

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 Matrifen. Antigen kan dosen av Matrifen 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).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjölken och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Amning ska därför avbrytas under behandling med Matrifen 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

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

4.8 Biverkningar

Säkerheten av transdermalt fentanyl har utvärderats 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 av transdermalt 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%), trötthet (15,0%), yrsel (13,1%) och huvudvärk (11,8%).

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

De presenterade frekvenskategorierna anges enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga 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		Anorexi			
Psykiska störningar		Sömlöshet, depression, ångest, förvirring, hallucinationer	Agitation, desorientering, eufori		Delirium, läkemedelsberoende
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Tremor, parestesier	Hypoestesi, kramper (inklusive kloniska kramper och grand mal), 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	

Tabell 5: Biverkningar hos vuxna och pediatrika patienter					
Organsystem	Frekvenskategori				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros, pruritus, hudutslag, 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 administreringsstället		Trötthet, perifera ödem, asteni, sjukdomskänsla, köldkänsla	Reaktion vid administreringsstället, influensaliknande sjukdom, känsla förändrad kroppstemperatur, överkänslighet vid administreringsstället, utsättningsyndrom, pyrexia*	Dermatit vid administreringsstället, eksem vid administreringsstället	Läkemedelstolerans

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

Pediatrik population

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

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

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

Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning.

Läkemedelsberoende

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

Opioidabstinenssymtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré, oro och skakningar) är möjliga hos vissa patienter efter byte från deras tidigare opioidanalgetikum till fentanyl depotplåster, eller om behandlingen plötsligt avbryts (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nyfödda barn med neonatal abstinenssyndrom har rapporterats i mycket sällsynta fall då mödrarna långtidsbehandlats med transdermalt 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. Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

Behandling

Vid behandling av andningsdepression ska motåtgärder vidtas omedelbart, däribland borttagande av Matrifen depotplåster samt fysisk eller verbal stimulering av patienten. Dessa åtgärder kan följas av administrering av en specifik opioidantagonist såsom naloxon.

Andningsdepression på grund av överdosering kan kvarstå längre än effekten av opioidantagonisten. Intervallet mellan i.v.-doser av antagonisten ska väljas omsorgsfullt på grund av risken för en episod av förnyad andningsdepression efter att depotplåstret avlägsnats. Upprepad administrering eller kontinuerlig infusion av naloxon kan behövas. Upphävande av den narkotiska effekten kan ge akut smärtdebut och frisättning av katekolaminer.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, fenylpiperidinderivat, ATC kod: N02AB03

Verkningsmekanism

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

Pediatrik population

Säkerheten av transdermalt fentanyl har utvärderats i tre 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 transdermalt fentanyl med en dos på 12 mikrogram/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 mikrogram/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 mikrogram/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

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

Efter den första appliceringen av plåstret 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 Matrifen 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 bröstmjolk.

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/tim.

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 depotplåster. Farmakokinetiken för transdermalt fentanyl förändras inte vid upprepad applicering.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Särskilda populationer

Äldre

Data från studier där fentanyl administrerats intravenöst tyder på att äldre patienter kan ha minskad clearance, förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för läkemedlet än yngre patienter. I en studie med transdermalt 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 iakttas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion bör övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen transdermalt fentanyl 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 mikrogram/timme. När clearance (liter/tim/kg) justerats för kroppsvikt verkar det vara ca 80 % högre hos barn mellan 2 och 5 år, och 25 % högre hos barn mellan 6 och 10 år jämfört med barn mellan 11 och 16 år, som förväntas ha ett clearance liknande det hos vuxna. Dessa fynd har beaktats när dosrekommendationerna fastställts för pediatrika patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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 fentanylhydroklorid i två år i Sprague Dawley-råttor) gav inga fynd som tyder på en tumörframkallande potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dipropylenglykol
Hydroxipropylcellulosa
Dimetikon
Silikonhäftmassa (aminresistent)
Frisättningsreglerande membran: etylenvinylacetat (EVA)
Yttre plastfilm: polyetylentereftalat film (PET)
Skyddsfilm: fluoropolymeriserad polyesterfilm
Tryckbläck

6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika påverkan på Matrifens häftande förmåga, ska inga krämer, oljor, lotioner eller puder användas på det hudområde där Matrifenplåstret ska fästas.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och inne håll

Varje plåster är individuellt förpackat i en värmeförsluten förpackning bestående av papper, aluminium och akrylnitril-metylakrylat-butadien (AMAB).

Förpackningsstorlekar:

1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 16 och 20 plåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för destruktion:

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

Tvätta händerna efter att ha fäst eller tagit bort plåstret.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Oy
PL 1406
00101 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12 mikrogram/timme: 21927

25 mikrogram/timme: 21928

50 mikrogram/timme: 21929

75 mikrogram/timme: 21930

100 mikrogram/timme: 21931

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.1.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 16.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.3.2023