

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matrifen, 12 mikrogrammi/tunnis transdermaalne plaaster
Matrifen, 25 mikrogrammi/tunnis transdermaalne plaaster
Matrifen, 50 mikrogrammi/tunnis transdermaalne plaaster
Matrifen, 75 mikrogrammi/tunnis transdermaalne plaaster
Matrifen, 100 mikrogrammi/tunnis transdermaalne plaaster

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Matrifen 12 mikrogrammi/tunnis: Iga 4,2 cm² transdermaalne plaaster sisaldab 1,38 mg fentanüüli ning vabastab 12 mikrogrammi fentanüüli tunnis.
Matrifen 25 mikrogrammi/tunnis: Iga 8,4 cm² transdermaalne plaaster sisaldab 2,75 mg fentanüüli ning vabastab 25 mikrogrammi fentanüüli tunnis.
Matrifen 50 mikrogrammi/tunnis: Iga 16,8 cm² transdermaalne plaaster sisaldab 5,50 mg fentanüüli ning vabastab 50 mikrogrammi fentanüüli tunnis.
Matrifen 75 mikrogrammi/tunnis: Iga 25,2 cm² transdermaalne plaaster sisaldab 8,25 mg fentanüüli ning vabastab 75 mikrogrammi fentanüüli tunnis.
Matrifen 100 mikrogrammi/tunnis: Iga 33,6 cm² transdermaalne plaaster sisaldab 11,0 mg fentanüüli ning vabastab 100 mikrogrammi fentanüüli tunnis.

INN. *Fentanylum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Transdermaalne plaaster.

Nelinurkne läbipaistev plaaster eemaldataval kaitsekilel. Kaitsekile on suurem kui plaaster.

Plaastritele on värviliselt trükitud ravimpreparaadi nimetus ja tugevus:

Matrifen 12 mikrogrammi/tunnis plaaster: pruun pealetrükk
Matrifen 25 mikrogrammi/tunnis plaaster: punane pealetrükk
Matrifen 50 mikrogrammi/tunnis plaaster: roheline pealetrükk
Matrifen 75 mikrogrammi/tunnis plaaster: helesinine pealetrükk
Matrifen 100 mikrogrammi/tunnis plaaster: hall pealetrükk

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud:

Tugev kestev valu, mis allub ainult opioidanalgeetikumidele.

Lapsed:

Tugev krooniline valu opioidravi saavatel lastel alates 2.eluaastast.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fentanüüli transdermaalsed plaastrid vabastavad toimeainet 72 tunni vältel. Fentanüüli vabanemiskiirus on 12, 25, 50, 75 ja 100 mikrogrammi/tunnis ja sellele vastav plaastrite pindala on 4,2, 8,4, 16,8, 25,2 ja 33,6 cm².

Manustamisviis

Transdermaalne.

Fentanüüli transdermaalne plaaster tuleb asetada ärritusnähtudeta ja kiiritamata siledale nahapinnale rindkerel või õlavarrel. Väikestel lastel tuleks plaastri paigaldamisel eelistada selja ülaosa, et vähendada võimalust, et laps ise plaastri nahalt eemaldab. Karvad (üldiselt tuleks eelistada karvkatteta piirkondi) tuleb manustamiskohal kääridega ära lõigata (mitte raseerida). Kui manustamiskoht nõuab eelnevat puhastamist, tuleb seda teha puhta veega. Seepe, õlisid, ihupiima, alkoholi ega teisi vahendeid, mis võivad nahka ärritada või selle omadusi muuta, ei tohi kasutada. Enne plaastri asetamist nahale peab see olema täiesti kuiv.

Kuna transdermaalne plaaster on väljastpoolt kaetud veekindla kattekilega, võib koos sellega lühiajaliselt käia ka duši all.

Fentanüüli transdermaalne plaaster tuleb nahale asetada koheselt pärast kotikesest eemaldamist. Pärast kaitsekile eemaldamist surutakse plaaster peopesaga tugevasti ligikaudu 30 sekundi vältel manustamiskohale, veendudes, et kontakt nahaga on täielik, eriti plaastri servades. Vahel võib osutuda vajalikuks transdermaalse plaastri täiendav fikseerimine. Seejärel tuleb käed pesta puhta veega. Transdermaalset plaastrit tuleb kanda pidevalt 72 tunni vältel, seejärel tuleb plaaster välja vahetada. Uus plaaster tuleb alati paigaldada teise kohta. Sama manustamiskohta võib uuesti kasutada pärast vähemalt 7-päevast ajalist intervalli.

Transdermaalset plaastrit ei tohi poolitada ega tükeldada (vt lõik 4.4).

Hävitamisjuhised vt lõik 6.6.

Vajalik fentanüüli annus kohandatakse individuaalselt ja seda tuleb regulaarselt pärast iga manustamist uuesti hinnata.

Täiskasvanud

Algannuse valik

Fentanüüli annus sõltub eelnevast opioidide kasutamisest, samuti tuleb arvesse võtta võimalikku tolerantsuse arenemist, kaasuvat medikamentooset ravi, patsiendi üldseisundit ning haiguse raskusastet.

Kui patsiendi võimalik reaktsioon opioidi manustamisele ei ole teada, ei tohiks algannus olla suurem kui 25 mikrogrammi/tunnis.

Üleminek muult opioidravilt

Üleminekul suukaudselt või parenteraalselt opioidravilt fentanüüli plaastrile arvutatakse algannus järgmiselt:

1. Määratakse kindlaks seni kasutatud opioidanalgeetikumi vajadus eelneva 24 tunni vältel.
2. Saadud annus muudetakse vastavaks suukaudse morfiini ekvianalgeetilisele annusele kasutades Tabelit 1.
3. Suukaudse morfiini ekvianalgeetilise annuse alusel leitakse vastav fentanüüli annus kasutades Tabelit 2.

Tabel 1: Erinevate opioidide ekvianalgeetilised annused

Kõik tabelis toodud intramuskulaarsed ja suukaudsed annused vastavad analgeetiliselt toimele 10 mg intramuskulaarselt manustatud morfiinile.

Ravimi nimetus	Ekvianalgeetiline annus (mg)	
	Intramuskulaarne*	Suukaudne
Morfiin	10	30 (korduv manustamine)**
	10	60 (ühekordne või aeg-ajalt manustamine)
Hüdromorfoon	1,5	7,5
Metadoon	10	20
Oksükodoon	10...15	20...30
Levorfanool	2	4
Oksümorfiin	1	10 (rektaalne)
Diamorfiin	5	60
Petidiin	75	-
Kodeiin	-	200
Buprenorfiin	0,4	0,8 (sublingvaalne)
Ketobemidoon	10	30

* Põhineb ühekordse manustamisega läbi viidud uuringutel, kus iga ülalmainitud ravimi intramuskulaarset annust võrreldi morfiiniga, et saavutada ekvivalentset analgeetilist efektiivsust. Suukaudsed annused on soovituslikud annused parenteraalselt manustamiselt suukaudsele manustamisele üleminekul.

** Morfiini parenteraalse ja suukaudse annuse efektiivsuse suhe 3:1 põhineb kroonilise valuga patsientidel läbiviidud uuringu tulemustel.

Tabel 2: Soovitatav Matrifen plaastri algannus, mis vastab morfiini suukaudsele ööpäevasele annusele

Suukaudse morfiini 24-tunni annus (mg/ööpäevas)	Matrifen transdermaalse plaastri annus (mikrogrammi/tunnis)
< 135	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

Soovitatavad üleminekuskeemid põhinevad kliinilistel uuringutel. Kliinilises praktikas on edukalt kasutatud ka muudel uuringutel põhinevaid üleminekuskeeme.

Matrifen plaastri analgeetilist toimet ei saa esmaselt hinnata varem kui 24 tundi pärast plaastri asetamist nahale. See on tingitud fentanüüli kontsentratsiooni järk-järgulisest suurenemisest vereplasmas esimese 24 tunni vältel pärast plaastri asetamist nahale. Seetõttu tuleb ka ravi eelnevalt kasutatud opioididega lõpetada järk-järgult ajavahemikus esimese Matrifen plaastri asetamisest nahale kuni analgeetilise toime saavutamiseni.

Toimiva annuse määramine ja säilitusravi

Plaastrit peab vahetama iga 72 tunni järel. Annust korrigeeritakse individuaalselt kuni saavutatakse vajalik analgeetiline toime. Patsientidel, kellel analgeetiline toime ajavahemikus 48...72 tundi pärast plaastri nahale asetamist oluliselt väheneb, võib olla vajalik plaastri väljavahetamine 48 tundi pärast nahale asetamist. Väiksemate ööpäevaste annuste korral on soovitatav annuse määramiseks kasutada 12 mikrogrammi/tunnis annust. Kui analgeesia osutub esimese kasutusperioodi lõpus ebapiisavaks,

võib annust 3 päeva pärast suurendada kuni saavutatakse soovitud analgeetiline toime. Vajadusel suurendatakse annust tavaliselt 12 mikrogrammi/tunnis või 25 mikrogrammi/tunnis kaupa, arvestades siiski ka täiendava analgeesia vajadust ja patsiendil esineva valu tugevust. Annuse korrigeerimisel ja suurema kui 100 mikrogrammi/tunnis annuse vajaduse korral võib kasutada rohkem kui ühte plaastrit. Samuti võivad vajalikuks osutuda lühitoimelistele analgeetikumidele täiendavad annused nn „läbilöögi“ valu vaigistamiseks. Kui Matrifen plaastri annus ületab 300 mikrogrammi/tunnis, tuleb kaaluda täiendavate või alternatiivsete analgeesia meetodite või alternatiivsete opioidide kasutamist.

Pikaaegse morfiinravi asendamisel fentanüüli transdermaalse plaastriga on hoolimata adekvaatsest analgeetilisest efektiivsusest kirjeldatud ärajätunähte. Ärajätunähtude raviks on soovitatav kasutada lühitoimelise morfiini väikseid annuseid.

Ravi lõpetamine Matrifen plaastriga

Ravi lõpetamisel plaastriga ja selle asendamisel teiste opioididega peab asendamine toimuma järkjärgult, alates väikesest annusest ja suurendades seda aeglaselt. See on vajalik põhjusel, et fentanüüli kontsentratsioon veres väheneb aeglaselt, 50% võrra vähemalt 17 või enama tunni jooksul (vt lõik 5.2). Üldreeglina peab opioidanalgeesia lõpetamine toimuma järkjärgult, et vältida ärajätunähtude (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ärevus ja lihastreemor) teket.

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakaid ja kahhektilisi patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja vajadusel annust vähendada (vt lõik 4.4).

Kasutamine maksa- või neerukahjustusega patsientidel

Maksa- või neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida üleannustamise sümptomite suhtes ja vajadusel annust vähendada (vt lõik 4.4).

Kasutamine palavikuga patsientidel

Palavikuepisoodide ajal võib osutuda vajalikuks annuse vähendamine (vt lõik 4.4).

Kasutamine lastel

Lapsed vanuses 16 eluaastat ja rohkem: järgida täiskasvanute annustamist.

Lapsed vanuses 2...16 eluaastat:

Matrifen plaastreid tohib kasutada üksnes **opiaatravi talumatel lastel (vanuses 2...16 eluaastat)**, kes juba saavad ööpäevas 30 mg suukaudse morfiiniga ekvivalentset opiaati. Selleks, et asendada lastel suukaudne või süstitav opiaat Matrifen plaastriga, kasutage ekvivalentsuste tabelit (Tabel 1) ning Matrifen plaastri soovitatavat algannust, mis vastab morfiini suukaudsele ööpäevasele annusele (Tabel 3).

Tabel 3: Soovitatav Matrifen plaastri algannus, mis vastab morfiini suukaudsele ööpäevasele annusele¹

Suukaudse morfiini 24-tunni annus (mg/ööpäevas)	Matrifen transdermaalse plaastri annus (mikrogrammi/tunnis)
Lastel ²	Lastel ²
30...44	12
45...134	25

¹ kliinilises uuringus kasutati põhiannustena neid suukaudseid morfiini annuseid Matrifen plaastri annusele üleminekul.

² üle 25 mg/tunnis Matrifen plaastri annusele üleminekul tuleb juhinduda täiskasvanute üleminekuskeemist.

Laste kohta, kes saavad ööpäevas rohkem kui 90 mg suukaudset morfiini, on kliinilistest uuringutest väga vähe andmeid. Lastel läbi viidud uuringutes arvutati vajalik fentanüüli transdermaalse plaastri annus konservatiivse lähenemisviisi alusel: 30...44 mg suukaudse morfiiniga ekvivalentne opiaadiannus asendati ühe 12 mikrogrammi/tunnis fentanüüli transdermaalse plaastriga. See

üleminekuskeem kehtib ainult suukaudselt morfiinilt (või selle ekvivalendilt) fentanüüli transdermaalsele plaastrile üleminekul. Seda skeemi ei tohi kasutada annuse ümberarvutamiseks fentanüülilt teistele opioididele, sest see võib endaga kaasa tuua võimaliku üleannustamise.

Esimese 24 tunni jooksul ei saavutata Matrifen plaastriga veel optimaalset analgeetilist toimet. Seetõttu tuleb esimese 12 tunni vältel pärast üleminekut Matrifen plaastrile jätkata veel varasemalt kasutatud analgeetikumi võtmist tavalises annuses. Järgmise 12 tunni vältel manustatakse neid analgeetikume veel vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kuna fentanüüli maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 12...24 tundi pärast ravi algust, on soovitatav patsiente vähemalt esimese 48 tunni vältel pärast ravi alustamist Matrifen plaastriga või annuse suurendamist jälgida võimalike kõrvaltoimete (näiteks hüpoventilatsioon) suhtes (vt lõik 4.4).

Annuse tiitrimine ja säilitusravi

Kui Matrifen plaastrite analgeetiline toime on ebapiisav, võib täiendavalt manustada morfiini või mõnda muud lühitoimelist opiaati. Sõltuvalt analgeetilise ravi vajadusest ja lapse seisundist võib annust suurendada. Annust võib suurendada 12 mikrogrammi/tunnis annusega plaastrite kaupa.

4.3 Vastunäidustused

Matrifen on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb teadaolevalt ülitundlikkus fentanüüli või plaastri abiaine suhtes.

Äge või postoperatiivne valu, sest annuse tiitrimine ei olelühiajalise ravi korral võimalik.

Raske kesknärvisüsteemi kahjustus.

Raske hingamissüsteemi pärssumine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transdermaalset fentanüüli ei tohi kasutada ägeda või postoperatiivse valu raviks, sest lühiajalise ravi korral puudub sobiva annuse tiitrimise võimalus ning võib tekkida tõsine või eluohtlik hingamise pärssumine.

Patsiente, kellel on esinenud tõsine kõrvaltoime, tuleb pärast transdermaalse plaastri eemaldamist jälgida vähemalt 24 tundi, kuna seerumi fentanüüli kontsentratsioon alaneb järk-järgult ja on langenud ligikaudu 50% 17 (vahemikus 13...22) tunni pärast.

Fentanüül plaastreid tuleb hoida laste eest kättesaamatus kohas nii enne kui ka pärast kasutamist.

Transdermaalset plaastrit ei tohi tükeldada. Plaastrit, mida on poolitatud, tükeldatud või mingil muul viisil kahjustatud, ei tohi kasutada.

Hingamise pärssimine

Nagu kõik tugevatoimelised opioidid nii võib ka fentanüüli transdermaalne plaaster põhjustada mõnedel patsientidel olulist hingamise pärssimist, mistõttu haigeid tuleb selliste toimete suhtes hoolikalt jälgida. Hingamise pärssimine võib püsida ka pärast plaastri eemaldamist. Hingamise pärssimise risk suureneb koos fentanüüli annuse suurendamisega (vt lõik 4.9). Hingamise pärssimist võib suurendada ka kesknärvisüsteemi toimivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

Kroonilised kopsuhaigused

Fentanüül võib põhjustada raskemaid kõrvaltoimeid patsientidel, kes põevad kroonilist obstruktiivset või mõnd teist kopsuhaigust. Sellistel haigetel võivad opioidid vähendada hingamise juhitavust ja suurendada hingamistakistust.

Ravimsõltuvus ja võimalik kuritarvitamine

Opioidide korduval manustamisel võib areneda tolerantsus, psüühiline sõltuvus ja füüsiline sõltuvus. Opioidide kasutamise järgselt tekkinud iatrogeenne sõltuvus esineb harva. Patsientidel, kellel on esinenud ravimsõltuvus/alkoholi kuritarvitamine, on suurem risk sõltuvuse ja kuritarvitamise

tekkimiseks opioid-ravi korral. Patsiente, kellel on suurenenud risk opioidide kuritarvitamiseks, võib ravida modifitseeritud-vabanemisega opioidide ravimvormidega, kuid sellised patsiendid vajavad jälgimist, et märgata väärkasutuse, kuritarvitamise või sõltuvuse tunnuseid. Fentanüüli võib kuritarvitada samadel viisidel kui teisi opioidi agoniste. Matrifen'i kuritarvitamine või tahtlik väärkasutamine võib lõppeda üleannustamise ja/või surmaga.

Suurenenud koljusisene rõhk

Matrifen plaastrit tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes võivad olla tundlikud CO₂ koljusiseste toimete suhtes, nagu näiteks suurenenud koljusisese rõhuga, teadvusehäiretega või koomas patsientidel. Samuti tuleb fentanüüli kasutada ettevaatusega ajukasvajaga patsientidel.

Südamehaigused

Fentanüül võib esile kutsuda bradükardiat ja seetõttu tuleb seda kasutada ettevaatusega bradüarütmiatega haigetel.

Opioidid võivad põhjustada hüpotensiooni, eriti akuutse hüpovoleemiaga patsientidel. Olemasolev sümptomaatiline hüpotensioon ja/või hüpovoleemia tuleb ravida enne kui alustatakse ravi fentanüüli transdermaalsete plaastritega.

Maksakahjustus

Kuna fentanüül metaboliseerub maksas inaktiivseteks metaboliitideks, võib maksakahjustus pikendada fentanüüli eliminatsiooni. Fentanüüli transdermaalse plaastri kasutamisel maksakahjustusega patsientidel tuleb neid hoolikalt jälgida fentanüüli mürgistuse sümptomite suhtes ning vajadusel fentanüüli annust vähendada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Muutumatul kujul eritub neerude kaudu vähem kui 10% fentanüülist ja erinevalt morfiinist ei ole fentanüüli teada neerude kaudu erituvaid aktiivseid metaboliite. Fentanüüli transdermaalse plaastri kasutamisel neerukahjustusega patsientidel tuleb neid hoolikalt jälgida fentanüüli toksilisuse sümptomite suhtes ja vajadusel annust vähendada (vt lõik 5.2).

Palavik/välispidine soojendamine

Farmakokineetiline mudel näitab, et fentanüüli kontsentratsioon seerumis võib suureneda ligikaudu 1/3 võrra kui kehatemperatuur tõuseb 40°C-ni.

Seetõttu, tuleb palavikuga patsiente jälgida opioidide kõrvaltoimete suhtes ning fentanüüli annust tuleb vajadusel kohandada. On võimalus ka temperatuurist sõltuva fentanüüli vabanemise tõusuks, mille tulemuseks on võimalik üleannustamine ja surm. Kliiniline farmakoloogiline uuring, mis viidi läbi tervetel täiskasvanud isikutel näitas, et fentanüüli transdermaalse süsteemi soojendamine tõstis fentanüüli keskmist AUC väärtust 120% ja keskmist C_{max} väärtust 61%.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et fentanüüli transdermaalse plaastri manustamiskohta tuleb kaitsta välispidiste soojusallikate eest, nagu näiteks soojenduskotid, elektrilise soojendusega tekid, soojad vesivoodid, soojendus- või päevituslambid, intensiivne päikesevann, kuumaveepudelid. Pikaajalised kuumaveevannid, saunad ja soojad mullivannid spa-s.

Koostoimed teiste ravimitega

Koostoimed CYP3A4 inhibiitoritega:

Fentanüüli transdermaalse plaastri kasutamine samaaegselt koos tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) inhibiitoritega (nt ritonaviir, ketokonasool, itrakonasool, troleandomütsiin, klaritromütsiin, nefinaviir, nefasodoon, verapamiil, diltiaseem ja amiodaroon) võib tõsta fentanüüli plasmakontsentratsiooni, mis võib võimendada või pikendada nii terapeutilisi- kui kõrvaltoimeid, ja võib põhjustada tõsist hingamisteede pärssumist. Sellises olukorras on vajalik spetsiaalne patsiendi hooldus ja jälgimine. Seetõttu ei ole soovitatav samaaegne fentanüüli transdermaalse plaastri ja CYP3A4 inhibiitorite kasutamine, välja arvatud juhul, kui patsient ei ole pideva järelvalve all. Patsiente, eriti neid, kes kasutavad fentanüüli transdermaalset plaastrit ja CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb jälgida hingamissüsteemi pärssumise sümptomite suhtes ja vajadusel tuleb annust kohandada.

Eakad patsiendid

Fentanüüli intravenoosse manustamisega läbi viidud uuringutes on selgunud, et eakatel patsientidel võib fentanüüli kliirens olla vähenenud, poolväärtusaeg pikenenud ning nad võivad ravimi suhtes olla tundlikumad kui nooremad patsiendid. Kui eakad patsiendid kasutavad fentanüüli transdermaalset plaastrit, tuleb neid hoolikalt jälgida fentanüüli toksilisuse sümptomite suhtes ning vajadusel ravimi annust vähendada (vt lõik 5.2).

Kasutamine lastel

Matrifen plaastreid **ei tohi kasutada varem opiaatravi mittesaanud lastel** (vt lõik 4.2). Sõltumata kasutatavast Matrifen plaastri annusest tuleb alati arvestada tõsise või eluohtliku hüpoventilatsiooni tekkevõimalusega.

Fentanüüli transdermaalsete plaastrite kasutamist alla 2-aastastel lastel ei ole uuritud. Matrifen plaastreid tohib kasutada üksnes opiaatravi talumatel 2-aastastel ja vanematel lastel (vt lõik 4.2). Alla 2-aastastel lastel ei tohi Matrifen plaastreid kasutada.

Et ära hoida plaastri võimalikku allaneelamist lapse poolt, tuleb olla hoolikas Matrifen plaastri kasutamise koha valikul (vt lõik 4.2) ning jälgida, et plaaster oleks korralikult naha külge kleepunud.

Imetamine

Kuna fentanüül eritub rinnapiima, tuleb imetamine transdermaalse fentanüül-ravi ajaks katkestada (vt ka lõik 4.6).

Myasthenia gravis'ega patsiendid

Ilmneda võivad mitte-epileptilised (müo)kloonilised reaktsioonid. *Myasthenia gravis*'ega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Samaaegne agonistide/antagonistide kasutamine

Buprenorfiini, nalbuifiini või pentasosiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt ka lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasutamisel samaaegselt koos teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega, sh opioidid, rahustid, uinutid, üldanesteetikumid, fenotiasiinid, trankvillisaatorid, lihasrelaksandid, sedatiivsed antihistamiinikumid ja alkohol, võib ilmneda aditiivne pärssiv toime ja tekkida hüpoventilatsioon, hüpotsioon ja sügav sedatsioon, kooma või surm. Seetõttu nõuab mistahes ülalmainitud ravimi samaaegne manustamine koos fentanüüli transdermaalse plaastri patsiendi erilist hoolitsust ja jälgimist.

Fentanüül metaboliseeritakse kiirelt ja ulatuslikult maksas peamiselt tsütokroom CYP3A4 vahendusel.

Fentanüüli transdermaalse plaastri ja tsütokroom P450 3A4 inhibiitorite (nt ritonaviir, ketokonasool, itrakonasool, flukonasool, vorikonasool, troleandomütsiin, klaritromütsiin, nefinaviir, nefasodoon, verapamiil, diltiaseem ja amiodaroon) samaaegsel kasutamisel võib fentanüüli plasmakontsentratsioon suurened. See võib tugevdada või pikendada nii terapeutilisi kui ka kõrvaltoimeid ja võib põhjustada tõsise hingamise pärssumise. Sellises olukorras on vajalik eriline patsiendi hoolitsus ja jälgimine. CYP3A4 inhibiitorite ja fentanüüli transdermaalse plaastri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui patsienti hoolikalt jälgitakse (vt lõik 4.4).

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Fentanüüli transdermaalset plaastrit ei soovitata kasutada patsientidel, kes vajavad samaaegselt MAOI-te kasutamist. On teateid rasketest ja ootamatutest MAOI-te koostoimetest, nt opiaadi toimete võimendamine või serotoniinergiliste toimete võimendamine. Seetõttu ei tohi fentanüüli kasutada 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist MAOI-ga.

Samaaegne agonistide/antagonistide kasutamine

Buprenorfiini, nalbuifiini või pentasosiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Neil on kõrge afiinsus opioidretseptoritele koos suhteliselt madala seesmise aktiivsusega ja seetõttu mõjuvad nad

osaliselt antagonistlikult fentanüüli analgeetilisele toimele ning võivad opioidsõltuvatel haigetel põhjustada ärajätunähtude teket (vt ka lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ei ole küllaldaselt andmeid fentanüüli transdermaalsete plaastrite kasutamise kohta rasedatel. Loomuuringutes on ilmnenu mõningaid toksilisi toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada, kuigi on leitud, et fentanüül kui IV anesteetik võib läbida platsenta varajases rasedusestaadiumis. On teateid vastsündinu ärajätusündroomi esinemisest imikutel, kelle ema kasutas raseduse ajal pidevalt fentanüüli transdermaalist plaastrit. Raseduse ajal ei tohi fentanüüli transdermaalist plaastrit kasutada, välja arvatud ainult hädavajadusel.

Fentanüüli transdermaalist plaastrit ei soovitata kasutada sünnituse ajal, kuna seda ei tohi kasutada akuutse või postoperatiivse valu raviks (vt lõik 4.4). Pealegi läbib fentanüül platsentaarbarjääri ja fentanüüli transdermaalse plaastri kasutamine sünnituse ajal võib vastsündinul põhjustada hingamise pärssimist.

Fentanüül eritub rinnapiima ning võib rinnaga toidetaval lapsel põhjustada sedatsiooni ja hingamise pärssimist. Rinnaga toitmine tuleb katkestada ravi ajaks fentanüüli transdermaalse plaastri ja vähemalt 72 tunniks pärast plaastri eemaldamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fentanüüli transdermaalne plaaster võib mõjutada vaimseid ja/või füüsilisi võimeid, mis on vajalikud potentsiaalselt ohtlike tegevuste sooritamiseks nagu näiteks autojuhtimine või masinatega töötamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Fentanüüli transdermaalse plaastri ohutust hinnati 1854-l isikul, kes osalesid 11 kliinilises uuringus (topeltpime transdermaalne fentanüüli [platseebo või aktiivravikontroll] ja/või avatud transdermaalne fentanüül [kontrollita või aktiivravikontrolliga]) kroonilise maliigse või mittemaliigse valuga patsientidel. Antud isikutel kasutati vähemalt ühte fentanüüli transdermaalse plaastri annust ja neilt saadi andmeid ohutuse kohta. Nimetatud kliiniliste uuringute ühendatud ohutusandmete põhjal olid kõige sagedamini teavitatud kõrvaltoimeteks (koos esinemissageduse %-ga): iiveldus (35,7%), oksendamine (23,2%), kõhukinnisus (23,1%), unisus (15,0%), pearinglus (13,1%) ja peavalu (11,8%).

Allpool on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud fentanüüli transdermaalse plaastri kasutamisel nendes kliinilistes uuringutes, kaasa arvatud ülalmainitud kõrvaltoimed ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Esinemissagedus on liigitatud vastavalt järgmisele konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime				
	Sageduse kategooria				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus			Anafülaaktiline šokk, anafülaaktiline reaktsioon, anafülaaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia			

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime				
	Sageduse kategooria				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Psühhiaatrilised häired		Unetus, depressioon, ärevus, segasus, hallutsinatsioonid	Agiteeritus, desorientatsioon, eufooria		
Närvisüsteemi häired	Uimasus, pearinglus, peavalu	Treemor, paresteesia	Hüpoasteesia, krambid (kaasa arvatud kloonilised krambid ja <i>grand mal</i> krambid), amneesia		
Silma kahjustused				Mioos	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo			
Südame häired		Palpitatsioonid, tahhükardia	Bradükardia, tsüanoos		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	Hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Hingamisteede pärssumine, hingamisteede kurnatus	Apnoe, hüpoventilatsioon	Bradüpnöe
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	Diarröa, suu kuivamine, kõhuvalu, ülakõhu valu, düspepsia	Iileus	Subiileus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Higistamine, naha sügelus, lööve, erüteem	Ekseem, allergiline dermatiit, naha kahjustus, dermatiit, kontakt dermatiit		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihaskrambid	Lihastõmbused		
Neerude ja kuseteede häired		Uriini retensioon			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Erektsiooni häired, seksuaalhäired		

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime				
	Sageduse kategooria				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, perifeersed tursed, astenia, halb enesetunne, külmatunne	Manustamiskoha reaktsioonid, gripi sarnane haigus, kehatemperatuuri muutuse tunnetamine, manustamiskoha ülitundlikkus, ravimi ärajätu sündroom	Manustamiskoha dermatiit, manustamiskoha ekseem	

Nagu ka teiste opioid analgeetikumidega, võib fentanüüli korduval kasutamisel areneda tolerants, füüsiline sõltuvus ja psüühiline sõltuvus (vt lõik 4.4.).

Varasemalt kasutatud opioidanalgeetikumi ümbervahetamisel fentanüüli transdermaalse plaastriga või järsk ravi peatamine võib mõnedel patsientidel esile kutsuda opioidide ärajätunähtusid (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ärevus ja värisemine) (vt lõik 4.2). On väga harvi teateid vastsündinu ärajätusündroomi esinemisest imikutel, kelle ema kasutas raseduse ajal pidevalt fentanüüli transdermaalset plaastrit (vt lõik 4.6).

Lapsed

Fentanüüli transdermaalse plaastri kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanute omale. Lastel ei täheldatud fentanüüli transdermaalse plaastri kasutamisel mitte mingeid muid riske kui need, mis kaasnevad opiaatide kasutamisega valu leevendamiseks tõsise haigusega patsientidel. Üle 2-aastastel lastel ei täheldatud soovitatavate kasutamisharjumiste järgimisel fentanüüli transdermaalse plaastri kasutamisel mitte mingeid laste-spetsiifilisi ohte. Väga sageli lastel läbi viidud kliinilistes uurignutes kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid palavik, oksendamine ja iiveldus.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Fentanüüli üleannustamine avaldub liigselt väljendunud farmakoloogilises toimes, kõige tõsisem toime on hingamise pärssimine.

Ravi

Hingamise pärssimise vastuabinõu hulka kuulub fentanüülplaastri viivitamatu nahalt eemaldamine ja patsiendi füüsiline või sõnaline ergutamine. Vajadusel võib seejärel manustada spetsiifilist opioidantagonisti, nagu näiteks naloksoon.

Opioidide üleannustamisest tingitud hingamise pärssimine võib kesta kauem kui opioidantagonisti toime. IV antagonist annuste vaheline intervall tuleb hoolikalt valida, kuna on võimalus taasumastamiseks peale plaastri eemaldamist; vajalikuks võib osutuda korduv või pidev naloksiooni infusioon. Opioidi toime vähendamise tulemusel võib tekkida äge valusündroom ja katehoolamiinide vabanemine.

Kui kliinilise seisundi põhjal on näidustatud, tuleb kasutada kunstlikku hingamist, võimalusel orofarüingeaalne õhutee või endotrahheaalne toru, ning tuleb manustada hapnikku ja tagada toetav või juhitud hingamine vastavalt vajadusele. Tuleb hoida adekvaatset kehatemperatuuri ja vedeliku tarbimist.

Kui tekib raske või kestab hüpotensioon, võib selle põhjuseks olla hüpovoleemia, mille korrigeerimiseks tuleb parenteraalselt manustada adekvaatselt vedelikku.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: analgeetikumid, opioidid.
ATC-kood. N02AB03

Matrifen on transdermaalne plaaster, millest vabaneb pidevalt fentanüüli. Fentanüül on opioidanalgeetikum, mis toimib põhiliselt mikro-opioidretseptorite kaudu. Peamisteks farmakoloogilisteks toimeteks on analgeesia ja sedatsioon. Patsientidel, kes varem ei ole opioide kasutanud, saavutatakse analgeetiline toime fentanüüli plasmakontsentratsiooni juures 0,3...1,5 nanogrammi/ml. Samas patsientide populatsioonis suureneb kõrvaltoimete esinemissagedus alates seerumikontsentratsioonist >2 nanogrammi/ml. Koos tolerantsuse arenemisega ravimi suhtes suurenevad nii fentanüüli efektiivne plasmakontsentratsioon kui ka kõrvaltoimeid põhjustav plasmakontsentratsioon. Tolerantsuse arenemise kiirus varieerub indiviiditi suurel määral.

Fentanüüli transdermaalse plaastri ohutust hinnati kolmes avatud uuringus kokku 293 kroonilise valuga lapsel vanuses 2...18 eluaastat, kellest 66 last olid vanuses 2...6 eluaastat. Nimetatud uuringutes asendati 30...45 mg morfiini suukaudne annus ühe 12 mikrogrammi/tunnis plaastriga. 181 patsiendil, kelle varasem ööpäevane opiaadiannus sisaldas üle 45 mg suukaudse morfiini annust, kasutati algannusena fentanüüli transdermaalse plaastri annust 25 mikrogrammi/tunnis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fentanüüli transdermaalne plaaster tagab fentanüüli pideva süsteemse vabanemise 72-tunnise manustamisperioodi vältel.

Imendumine: Pärast esimese plaastri asetamist nahale suureneb fentanüüli kontsentratsioon seerumis järk-järgult, ühtlane seerumikontsentratsioon saabub 12...24 tunni möödudes ning püsib suhteliselt konstantsena ülejäänud aja vältel 72-tunnisest manustamisperioodist. Teiseks 72-tunniseks manustamisperioodiks kujuneb patsiendi vereplasmas ravimi tasakaalukontsentratsioon, mis säilib edasiste aplikatsioonide vältel, kui manustatakse sama suure pindalaga plaastreid. Fentanüüli imendumine eri manustamiskohtadest võib olla mõnevõrra erinev. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus täheldati plaastri paigaldamisel rindkerele mõnevõrra väiksemat (ligikaudu 25% võrra) fentanüüli imendumist kui plaastri paigaldamisel õlavarrele ja seljale.

Jaotumine: 84% fentanüülist on seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon: Fentanüülil on lineaarne farmakokineetika ja ta metaboliseerub peamiselt maksas ensüüm CYP3A4 vahendusel. Peamine metaboliit norfentanüül on inaktiivne.

Eliminatsioon: Pärast fentanüüli plaastri eemaldamist langeb fentanüüli seerumikontsentratsioon aeglaselt, vähenedes 50% võrra täiskasvanutel 13...22 tunni ja lastel 22...25 tunni vältel. Fentanüüli jätkuv imendumine nahast seletab ravimi aeglasemat kadumist verest, võrreldes intravenoosse infusiooniga. Ligikaudu 75% fentanüülist eritub uriiniga, peamiselt metaboliitidena, ja vähem kui 10% muutumatul kujul. Ligikaudu 9% eritub väljaheitega, peamiselt metaboliitidena.

Farmakokineetika erinevates patsientide populatsioonides

Maksa- või neerufunktsiooni kahjustuse korral võib fentanüüli plasmakontsentratsioon suureneda. Eakatel, kahhektistel või raskes üldseisundis patsientidel võib fentanüüli kliirens olla väiksem, mistõttu pikeneb fentanüüli terminaalne poolväärtusaeg (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Kehakaalu suhtes kohandades on fentanüüli kliirens (l/h/kg) 2...5-aastastel lastel 82% võrra suurem ja 6...10-aastastel lastel 25% võrra suurem kui 11...16-aastastel lastel, kelle kliirens on sarnane täiskasvanutega. Seda erinevust on laste annustamissoovituste koostamisel arvesse võetud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomuuringutes on täheldatud viljakuse vähenemist ja loodete suremuse suurenemist rottidel. Teratogeenset toimet ei ole leitud.

Mutageensusuuringud bakteritel ja närilistel on osutunud negatiivseteks. Sarnaselt teistele opioididele on ka fentanüül *in vitro* uuringutes avaldanud mutageenset toimet imetajate rakkudele. Samas on võimalik oht terapeutiliste annuste kasutamisel siiski väike, sest mutageenset toimet täheldati ainult fentanüüli väga suurte annuste juures.

Pikaaegseid kartsinogeensusuuringuid ei ole fentanüüliga läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dipropüleenglükool

Hüdroksüpropüülselluloos

Dimetikoon

Silikoonliimid (amiinresistentsed)

Vabanemist reguleeriv membraan, etüleenvinüülatsetaat (EVA)

Väline kattekile, polüetüleentereftalaatkile (PET)

Eemaldatav kaitsekile, fluoropolümeerkattega polüesterkile

Trükivärv

6.2 Sobimatus

Et vältida Matrifen'i kleepaine omaduste halvenemist, ei tohi naha piirkonnas kuhu Matrifen plaaster asetatakse kasutada kreeme, õlisid, emulsioone või pulbreid.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga plaaster on pakendatud paberist, alumiiniumist ja polüakrüülonitriilist (PAN) kuumsuletud kotikesse.

Pakendites 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 16 ja 20 plaastrit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Palun vaadake lõiku 4.2. Teiste manustamiskohtade kohta pole saadaval ohutus- ega farmakokineetika andmeid.

Transdermaalsetesse plaastritesse jääb ka peale kasutamist suures koguses fentanüüli. Pärast eemaldamist tuleb kasutatud plaastri kleepuvad pinnad kokku murda, et ravimi vabanemist reguleeriv membraan ei jääks katmata. Ohutuse- ja keskkonnahoiulistel eesmärkidel tuleb kasutatud ja kasutamata jäänud transdermaalsed plaastrid hävitada vastavalt kohalikele nõuetele või tagastada apteeki.

Pärast plaastri peale asetamist või eemaldamist peske käsi veega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B
63308 Põlva

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Matrifen, 12 mikrogrammi/tunnis: 520706
Matrifen, 25 mikrogrammi/tunnis: 520806
Matrifen, 50 mikrogrammi/tunnis: 520906
Matrifen, 75 mikrogrammi/tunnis: 521006
Matrifen, 100 mikrogrammi/tunnis: 521106

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

25.08.2006/03.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2013