

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matrifen 12 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris
Matrifen 25 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris
Matrifen 50 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris
Matrifen 75 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris
Matrifen 100 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Matrifen 12 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris satur 1,38 mg fentanila (*Fentanylum*) vienā plāksterī ar 4,2 cm² virsmu.

Matrifen 25 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris satur 2,75 mg fentanila (*Fentanylum*) vienā plāksterī ar 8,4 cm² virsmu.

Matrifen 50 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris satur 5,50 mg fentanila (*Fentanylum*) vienā plāksterī ar 16,8 cm² virsmu.

Matrifen 75 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris satur 8,25 mg fentanila (*Fentanylum*) vienā plāksterī ar 25,2 cm² virsmu.

Matrifen 100 mikrogrami/stundā transdermālais plāksteris satur 11,0 mg fentanila (*Fentanylum*) vienā plāksterī ar 33,6 cm² virsmu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Transdermāls plāksteris.

Taisnstūra formas, caurspīdīgs plāksteris ar noņemamu aizsargplēvi. Aizsargplēve ir lielāka par plāksteri.

Uz katra plākstera noteiktas krāsas fonā ir norādīts zāļu un aktīvās vielas nosaukums un stiprums:

12 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris: brūnā krāsā;
25 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris: sarkanā krāsā;
50 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris: zaļā krāsā;
75 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris: gaiši zilā krāsā;
100 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris: pelēkā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieauguši pacienti

MATRIFEN transdermālais plāksteris ir indicēts smagu hronisku sāpju ārstēšanai, ko iespējams adekvāti kontrolēt tikai ar ilgtermiņa opioīdu analgētisko līdzekļu nozīmēšanu.

Bērni

Stipru hronisku sāpju ilgtermiņa ārstēšanai bērniem no 2 gadu vecuma, kuri saņem opioīdu terapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

MATRIFEN devas ir jāpielāgo individuāli, pamatojoties uz pacienta stāvokli, un lietošanas laikā regulāri jāpārskata devas. Ir jālieto mazākā efektīvā deva. Plāksteri ir paredzēti, lai nodrošinātu fentanila ievadi asinsrites sistēmā ar ātrumu aptuveni 12, 25, 50, 75 un 100 µg/stundā, kas attiecīgi nozīmē aptuveni 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 un 2,4 mg dienā.

Sākuma devas izvēle

Atbilstošo MATRIFEN transdermālo plāksteru atbilstošas sākuma devas izvēle pamatojas uz pacienta pašreizējo opioīdu lietošanu. Ir ieteicams, ka MATRIFEN transdermālie plāksteri tiks lietoti pacientiem, kuriem ir pierādīta tolerance pret opioīdiem. Citi faktori, kas jāņem vērā, ir: pacienta pašreizējais vispārējais stāvoklis un medicīniskais stāvoklis, tai skaitā ķermeņa masa, vecums un novājināšanās pakāpe, kā arī tolerance pret opioīdiem.

Pieaugušie

Pacienti ar toleranci pret opioīdiem

Pacientiem ar toleranci pret opioīdiem perorāli lietojamu vai parenterālu opioīdu terapiju aizstājot ar MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem, jāņem vērā ekvianalgētisko devu pārrēķins; skat. turpmāk. Ja nepieciešams, devu pēc tam var pakāpeniski palielināt vai samazināt ik pa 12 vai 25 µg/stundā, lai sasniegtu vismazāko piemēroto MATRIFEN transdermālo plāksteru devu atkarībā no atbildes reakcijas un nepieciešamā papildu analgētiskā līdzekļa.

Pacienti, kas opioīdus lieto pirmo reizi

Pacientiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, transdermālo ievadīšanas veidu izvēlēties neiesaka. Šādiem pacientiem jāapsver alternatīvi ievadīšanas veidi (perorālo vai parenterālo). Lai novērstu pārdozēšanu, pacientiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, ieteicams izvēlēties mazas ātras iedarbības opioīdu (kā morfīns, hidromorfons, oksikodons, tramadols, un kodeīns) devas, kuras jātitrē, līdz tiek sasniegta pretsāpju zāļu deva, kas ekvivalenta MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem ar atbrīvošanas ātrumu 12 µg/stundā vai 25 µg/stundā. Pēc tam pacientiem terapiju var aizstāt ar MATRIFEN transdermālo plāksteri.

Situācijā, kad perorālo opioīdu pielietošana tiek uzskatīta par neiespējamu un uzskata, ka MATRIFEN transdermālie plāksteri ir vienīgā piemērotā ārstēšanas iespēja pacientiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, ir jāapsver tikai mazākas sākuma devas (t.i., 12 µg/stundā) nozīmēšana. Šādos gadījumos pacients rūpīgi jānovēro. Nopietna vai dzīvību apdraudoša elpošanas nomākuma iespēja ir pat tādā gadījumā, ja pacientiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, izmanto mazāko MATRIFEN transdermālo plāksteru devu (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

Ekvianalgētisko devu pārrēķins

Pacienti, kas jau lieto opioīdu analgētiskos līdzekļus, MATRIFEN transdermālo plāksteru sākotnējās devas pamatā jābūt iepriekšējai opioīdu dienas devai. Lai aprēķinātu aptuveno MATRIFEN transdermālo plāksteru sākuma devu, veiciet turpmākās darbības.

1. Aprēķiniet pašreiz lietotā opioīda diennakts devu (mg/dienā).
2. Pārēķiniet šo daudzumu diennakts perorāli lietota morfīna devās, izmantojot 1. tabulā sniegtos reizināšanas koeficientus atbilstoši ievadīšanas veidam.
3. Lai atvasinātu MATRIFEN transdermālo plāksteru devu, kas ekvivalenta aprēķinātajai diennakts morfīna devai, izmantojiet 2. vai 3. tabulā sniegtos devu konversijas koeficientus šādā veidā:
 - a. 2. tabula paredzēta pieaugušiem pacientiem, kam nepieciešama opioīdu grupas vielu rotācija vai kuru klīniskā stabilitāte ir mazāka (perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 150:1).
 - b. 3. tabula paredzēta pieaugušiem pacientiem ar stabilu un labi panesamu opioīdu grupas vielu lietošanas režīmu (perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 100:1).

1. tabula. Pārreķina tabula - reizināšanas koeficienti iepriekš lietotās opioīdu grupas vielu devas pārreķināšanai attiecībā pret diennakts perorāli lietojama morfīna devu (iepriekš lietotās opioīdu grupas vielu deva mg/dienā x koeficients - ekvivalenta diennakts perorāli lietojama morfīna deva)

Iepriekš lietotā opioīdu grupas viela	Lietošanas veids	Reizināšanas koeficients
morfīns	perorāli	1 ^a
	parenterāli	3
buprenorfīns	sublingvāli	75
	parenterāli	100
kodeīns	perorāli	0,15
	parenterāli	0,23 ^b
diamorfīns	perorāli	0,5
	parenterāli	6 ^b
fentanils	perorāli	-
	parenterāli	300
hidromorfans	perorāli	4
	parenterāli	20 ^b
ketomidons	perorāli	1
	parenterāli	3
levorfanols	perorāli	7,5
	parenterāli	15 ^b
metadons	perorāli	1,5
	parenterāli	3 ^b
oksikodons	perorāli	1,5
	parenterāli	3
oksimorfans	rektāli	3
	parenterāli	30 ^b
petidīns	perorāli	-
	parenterāli	0,4 ^b
tapentadols	perorāli	0,4
	parenterāli	-
tramadols	perorāli	0,25
	parenterāli	0,3

^a Morfīna perorālās/i.m. iedarbības attiecība pamatojas uz klīnisko pieredzi pacientiem ar hroniskām sāpēm.

^b Pamatojoties uz pētījumiem ar vīrenzīdējām devām, kuros katra iepriekš minētā līdzekļa i.m. deva tika salīdzināta ar morfinu, lai panāktu līdzvērtīgu iedarbību. Perorāli lietojamās devas ir ieteicamas, kad parenterāli ievadīšana tiek nomainīta uz iekšķīgu lietošanu.

2. tabula. Ieteicamā MATRIFEN sākotnējā deva, pamatojoties uz iekšķīgi lietojama morfīna dienas devu (pacienti, kam nepieciešama opioīdu rotācija vai kuru klīniskā stabilitāte ir mazāka: perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 150:1) ¹

Perorāli 24 stundu laikā saņemtā morfīna deva (mg/dienā)	MATRIFEN deva (µg/stundā)
<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 Kā pamatojums pārejai uz MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem klīniskajos pētījumos tika lietoti šie perorāli lietojamā morfīna dienas devu diapazoni.

3. tabula. Ieteicamā MATRIFEN transdermālo plāksteru sākuma deva, pamatojoties uz iekšķīgi lietojamā morfīna dienas devu (pacienti, kuru ārstēšanai tiek izmantota stabila un labi panesama opioīdu terapijas shēma: perorāli lietotā morfīna pārrēķina attiecība pret transdermāli lietojamo fentanilu ir aptuveni 100:1)

Perorālā morfīna deva 24 stundās (mg/dienā)	MATRIFEN transdermālo plāksteru deva (µg/h)
≤ 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 transdermālo plāksteru maksimālā pretsāpju iedarbība pirmo reizi jānovērtē tikai pēc tam, kad 24 stundas tiek lietots plāksteris. Šādas kavēšanās iemesls ir fentanila koncentrācijas pakāpenisks pieaugums 24 stundu laikā pēc pirmās plāksteru uzlikšanas.

Tādēļ pēc plāksteru uzlikšanas pirmo reizi iepriekšējā pretsāpju terapija jāpārtrauc pakāpeniski, līdz panākta pietiekama MATRIFEN transdermālo plāksteru transdermālo plāksteru pretsāpju iedarbība.

Devas titrēšana un uzturošā terapija

MATRIFEN transdermālais plāksteris ir jānomaina ik pēc 72 stundām.

Devas titrēšana ir jāveic individuāli, ņemot vērā dienas vidējo pretsāpju analgētisko līdzekļu izmantošanu, līdz tiek sasniegts līdzsvars starp pretsāpju iedarbību un panesamību. Devas titrēšana parasti jāveic ar soli 12 µg/stundā vai 25 µg/stundā, ņemot vērā arī nepieciešamību pēc papildus analgēzijas (45/90 mg perorāla morfīna dienā ≈ MATRIFEN transdermālie plāksteri 12/25 µg/h) un pacienta sāpju stāvokli. Pēc devas palielināšanas līdz jaunās devas izraisīta līdzsvara sasniegšanai var paliet 6 dienas. Tādēļ pēc devas palielināšanas pacientam ir jāpiestiprina plāksteris ar lielāku devu uz divām 72 stundas ilgām reizēm, pirms tiek veikta tālāka devas palielināšana.

Var lietot vairāk nekā vienu MATRIFEN transdermālo plāksteri, ja nepieciešamas lielākas devas nekā 100 µg/h. Nepanesamu sāpju gadījumā pacientam periodiski var būt nepieciešamas īslaicīgas iedarbības analgētisko līdzekļu papilddevas. Dažiem pacientiem, ja MATRIFEN transdermālo plāksteru devas lielums pārsniedz 300 µg/stundā, ir jāapsver nepieciešamība izmantot papildu vai alternatīvu opioīdu grupas vielu ievadīšanas metodi.

Ja sāpju kontrole nav atbilstoša, jāapsver, vai nav radusies hiperalgēzija, tolerance un slimības progresēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja sākotnējās aplikācijas periodā analgētiskais efekts nav pietiekams, MATRIFEN transdermālo plāksteri pēc 48 stundām var nomainīt ar tādu pašu devu saturošu plāksteri vai arī pēc 72 stundām devu var palielināt.

Ja plāksteris ir jānomaina (piemēram, tā atlīmēšanās gadījumā), pirms pagājušas 72 stundas, tāda paša stipruma plāksteris ir jāpiestiprina citai vietai uz ādas. Tā rezultātā var palielināties koncentrācija serumā (skatīt 5.2. apakšpunktu) un pacients ir stingri jānovēro.

Ārstēšanas ilgums un mērķi

Pirms tiek uzsākta ārstēšana ar Matrifen, kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju saskaņā ar sāpju pārvaldības vadlīnijām, tostarp ārstēšanas ilgumu un mērķiem, kā arī par ārstēšanas beigu plānu. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu terapijas pārtraukšanu un vajadzības gadījumā pielāgotu devas. Ja nav pietiekamas sāpju kontroles, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

MATRIFEN plāksteru lietošanas pārtraukšana

Ja MATRIFEN plāksteru lietošana ir jāpārtrauc, to aizstāšanai ar citiem opioīdiem ir jābūt pakāpeniskai, to lietošanu uzsākot ar nelielām devām, ko pakāpeniski palielina. Tas ir nepieciešams tādēļ, ka pēc MATRIFEN plāksteru noņemšanas fentanila koncentrācija samazinās pakāpeniski. Lai fentanila koncentrācija serumā samazinātos par 50 %, ir nepieciešamas vismaz 20 stundas. Lai nepieļautu abstinences simptomus, kā vispārējs noteikums ir jāievēro, ka opioīdi vienmēr ir jāatceļ pakāpeniski (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ziņots, ka opioīdu grupas pretsāpju līdzekļu lietošanas strauja pārtraukšana pacientiem, kas ir fiziski atkarīgi no opioīdiem, ir izraisījusi smagus abstinences simptomus un nekontrolētas sāpes. Deva pakāpeniski jāsamazina atkarībā no konkrētajam pacientam nozīmētās devas, terapijas ilguma un reakcijas uz sāpēm, kā arī abstinences simptomiem. Pacientiem, kas saņem ilgstošu terapiju, deva jāsamazina lēnāk. Ja pacienti ir ārstēti īslaicīgi, var apsvērt ātrāku devas samazināšanu.

Dažiem pacientiem pēc terapijas maiņas vai devas pielāgošanas ir iespējami opioīdu abstinences simptomi.

1., 2. un 3. tabulu lieto tikai lai pārietu no citas opioīdu grupas vielas uz Matrifen, bet nevis, lai pārietu no Matrifen uz citu terapiju, lai izvairītos no pārāk lielas jaunā analgētiskā līdzekļa devas un potenciāli izraisītu pārdozēšanu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecāki pacienti ir rūpīgi jānovēro un deva ir individuāli jāpielāgo, pamatojoties uz pacienta statusu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, ārstēšana ir jāapsver tikai tādā gadījumā, ja ieguvumi ir lielāki par riskiem. Šādos gadījumos sākotnējai ārstēšanai ir jāapsver tikai MATRIFEN transdermālais plāksteris devā 12 µg/stundā.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, un deva ir jāpielāgo individuāli, pamatojoties uz pacienta stāvokli (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, ārstēšana ir jāapsver tikai tādā gadījumā, ja ieguvumi ir lielāki par riskiem. Šādos gadījumos sākotnējai ārstēšanai ir jāapsver tikai MATRIFEN transdermālais plāksteris devā 12 µg/stundā.

Pediatriskā populācija

Bērni vecumā no 16 gadiem

Sekoji pieaugušo devai.

Bērni no 2 līdz 16 gadiem

MATRIFEN transdermālos plāksterus var nozīmēt tikai pret opioīdiem tolerantiem pediatriskiem pacientiem (vecumā no 2 līdz 16 gadiem), kuri jau saņem vismaz 30 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā. Lai pediatriskie pacienti pārietu no perorālajiem un parenterālajiem opioīdiem uz MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem, skatīt ekvianalgētisku devu pārrēķinu (1.tabula) un ieteicamo MATRIFEN transdermālo plāksteru devu, ņemot vērā saņemto morfīna dienas devu (4. tabula).

4. tabula. Pediatriskiem pacientiem ieteicamā MATRIFEN transdermālo plāksteru deva¹, ņemot vērā saņemto morfīna dienas devu².

Perorāli 24 stundu laikā saņemtais morfīna deva (mg/dienā)	MATRIFEN transdermālo plāksteru deva (µg/h)
30-44	12
45-134	25

¹ MATRIFEN transdermālo plāksteru devām, kas lielākas nekā 25 µg/stundā pārrēķins pieaugušajiem ir tāds pats kā pediatriskiem pacientiem (skatīt 2.tabulu).

² Klīniskajos pētījumos šīs dienas perorāli lietotā morfīna devu diapazoni tika izmantoti, lai pārietu uz MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem.

Divos pediatriskos pētījumos nepieciešamā fentanila transdermālo plāksteru deva tika aprēķināta konservatīvi: 30 mg līdz 44 mg perorāla morfīna dienā vai ekvivalenta opioīdu deva tika aizstāta ar vienu 12 µg/stundā MATRIFEN transdermālo plāksteri. Jāuzsver, ka šī pārrēķina shēma bērniem pielietojama tikai perorālā morfīna (vai tam ekvivalentu līdzekļu) aizstāšanai ar MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem. Šo pārrēķina shēmu nedrīkst izmantot, lai MATRIFEN transdermālos plāksterus aizstātu ar citiem opioīdiem, jo iespējama pārdozēšana.

Pirmās MATRIFEN transdermālo plāksteru devas analgētiskā iedarbība pirmo 24 stundu laikā nebūs optimāla. Tādēļ pirmo 12 stundu laikā pēc pārejas uz MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem,

pacientam jālieto iepriekš regulāri lietotā analgētisko līdzekļu deva. Turpmāko 12 stundu laikā šie analgētiskie līdzekļi jālieto, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību.

Vismaz 48 stundas pēc MATRIFEN transdermālo plāksteru terapijas uzsākšanas vai devas palielināšanas ieteicams uzraudzīt iespējamās blakusparādības, tai skaitā hipoventilācijas, rašanos pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

MATRIFEN transdermālos plāksterus nedrīkst lietot līdz 2 gadu vecumam, jo drošums un efektivitāte nav tikusi novērota.

Devas titrēšana un uzturēšana bērniem

MATRIFEN transdermālie plāksteri ir jānomaina ik pēc 72 stundām. Devas titrēšana ir jāveic individuāli, līdz tiek sasniegts līdzsvars starp analgētisko iedarbību un panesamību. Devu nedrīkst palielināt agrāk kā reizi 72 stundās. Ja MATRIFEN transdermālo plāksteru analgētiskā iedarbība nav pietiekama, papildus jālieto morfīns vai cits īslaicīgas darbības opioīdu grupas līdzeklis. Atkarībā no papildu nepieciešamās atsāpīnāšanas un bērna sāpju intensitātes var pieņemt lēmumu palielināt devu. Devas pielāgošana jāveic ar soli 12 µg/stundā.

Lietošanas veids

MATRIFEN transdermālie plāksteri paredzēti transdermālai lietošanai.

MATRIFEN transdermālais plāksteris jālieto uz nekairinātas un neapstarotas ādas, uz ķermeņa vai augšdelmu plakanas virsmas.

Jaunākiem bērniem vēlāmā plākstera aplikācijas vieta ir muguras augšdaļa, lai samazinātu iespējamību, ka bērns noņems plāksteri.

Pirms plākstera uzlikšanas apmatojums no aplikācijas vietas (priekšroka dodama vietām bez apmatojuma) jānogriež (nevis jānoskuļ). Ja pirms plākstera uzlikšanas nepieciešams notīrīt MATRIFEN transdermālā plākstera aplikācijas vietu, tas jādara ar tīru ūdeni. Nedrīkst lietot ziepes, eļļas, losjonus vai citas vielas, kas var kairināt ādu vai mainīt tā īpašības. Pirms tiek uzlikts plāksteris, ādai jābūt pilnīgi sausai. Pirms lietošanas plāksteri ir jāpārbauda. Nedrīkst lietot plāksterus, kas ir iegriezti, pārdalīti vai kā citādi bojāti.

Pēc izņemšanas no hermētiskās paciņas MATRIFEN transdermālais plāksteris jāuzliek nekavējoties. MATRIFEN transdermālo plāksteri jāizņem no aizsargpaciņas, vispirms atrodot robu (iepakojuma apdrukā norādīts ar bultiņu) iepakojuma maliņā. Nolokiet aizsargmaisiņa maliņu, pēc tam uzmanīgi noplēsiet pašu maliņu. Pēc tam atveriet aizsargpaciņu gar abām tā pusēm, atlokot to kā grāmatu. Plākstera noplēšamā līnija ir iešķelta. Salokiet plāksteri pa vidu un noplēsiet katru līnijas pusi atsevišķi. Izvairieties pieskarties plākstera adhezīvai pusei. Viegli piespiediet plāksteri ar plaukstu vai roku aptuveni 30 sekundes. Raugieties, lai plākstera kontakts gar malām būtu pilnīgs. Pēc tam nomazgājiet rokas ar tīru ūdeni.

MATRIFEN transdermālais plāksteris jālieto nepārtraukti 72 stundas. Pēc iepriekšēja transdermālā plākstera noņemšanas jauns plāksteris jālieto citā ādas vietā. Ir jāpauzē vairākām dienām, pirms jaunu plāksteri var lietot tajā pašā ādas rajonā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūtu vai pēcooperācijas sāpju gadījumā, jo šādos gadījumos, lietojot īstermiņā, nav iespējama devas titrēšana un var iestāties smaga vai dzīvībai bīstama hipoventilācija.
- Smags elpošanas nomākums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti, kuriem ir bijušas nopietnas blakusparādības, ir jānovēro vismaz 24 stundas pēc MATRIFEN transdermālo plāksteru noņemšanas, vai ilgāk, ņemot vērā klīniskos simptomus, jo fentanila koncentrācija serumā samazinās pakāpeniski un pēc 20-27 stundām samazinās par 50%.

Pacienti un viņu aprūpētāji ir jābrīdina, ka MATRIFEN transdermālie plāksteri satur aktīvu vielu daudzumā, kas var būt letāls, jo īpaši bērniem. Tādēļ visi plāksteri - kā jaunie, tā izmantotie - ir jāglabā bērniem neredzamā un nesasniedzamā vietā.

Tā kā pastāv riski, tostarp letāla iznākuma risks, saistībā ar nejaušu norīšanu, nepareizu un ļaunprātīgu lietošanu, pacientiem un viņu aprūpētājiem jāiesaka Matrifen uzglabāt slēgtā un drošā vietā, kas nav pieejama citiem.

Opioīdu lietošana pirmo reizi un stāvokļi, kad ir opioīdu nepanesība

Lietojot opioīdus sāku terapijā pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši opioīdus, MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošana ļoti retos gadījumos tiek saistīta ar būtisku elpošanas nomākumu un/vai letalitāti, jo īpaši pacientiem, kam nav onkoloģiskas slimības. Nopietna vai dzīvību apdraudoša elpošanas nomākuma iespēja ir pat tādā gadījumā, ja pacientiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, izmanto mazāko MATRIFEN devu, jo īpaši, gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem. Panesamības attīstības tendence starp indivīdiem atšķiras. MATRIFEN transdermālos plāksterus ieteicams lietot pacientiem ar pierādītu opioīdu panesamību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Elpošanas nomākums

Dažiem pacientiem MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošanas laikā iespējams būtisks elpošanas nomākums, tādēļ pacienti jānovēro attiecībā uz šādu iedarbību. Elpošanas nomākums var saglabāties arī pēc MATRIFEN transdermālā plāksterā noņemšanas. Pieaugot MATRIFEN transdermālā plāksterā devas lielumam, pieaug arī elpošanas nomākuma gadījumu biežums (skatīt 4.9. apakšpunktu). Elpošanas nomākumu var pastiprināt vielas, kas nomāc CNS darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tai skaitā centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksiju. Opioīdu lietošanas izraisītās CMA riska pieaugums ir atkarīgs no devas lieluma. Pacientiem, kuriem rodas CMA, jāapsver kopējās opioīda devas samazināšana.

Risks, ko rada lietošana vienlaikus ar centrālo nervu sistēmu (CNS) nomācošiem līdzekļiem, tai skaitā sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai tiem radniecīgām zālēm, alkoholu un CNS nomācošiem narkotiskiem līdzekļiem

Lietojot Matrifen vienlaikus ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai tiem radniecīgām zālēm, alkoholu vai CNS nomācošiem narkotiskiem līdzekļiem, iespējama sedācija, elpošanas nomākums, koma un nāve. Ņemot vērā šos riskus, vienlaicīga šo zāļu parakstīšana ir pieļaujama vienīgi pacientiem, kuriem alternatīva ārstēšana nav iespējama. Ja tiek pieņemts lēmums parakstīt Matrifen vienlaikus ar sedatīviem līdzekļiem, jālieto mazākā efektīvā deva un ārstēšanai jābūt pēc iespējas īsākai.

Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomus. Šajā ziņā stingri ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus par nepieciešamību pievērst uzmanību šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hroniskas plaušu slimības

Pacientiem ar hronisku obstruktīvu vai cita veida plaušu slimību MATRIFEN transdermālie plāksteri var izraisīt daudz smagākas nevēlamas blakusparādības. Šādiem pacientiem opioīdi var sašaurināt elpceļus un palielināt elpceļu pretestību.

Ilgstošas terapijas ietekme un tolerance

Pēc atkārtotas opioīdu lietošanas visiem pacientiem var rasties tolerance pret pretsāpju iedarbību, hiperalgēzija, fiziska un psihiska atkarība, savukārt pret dažām blakusparādībām, piemēram, opioīda ierosinātu aizcietējumu, var rasties nepilnīga tolerance. Ziņots, ka pēc pastāvīgas un ilgstošas opioīdu terapijas pacientiem, īpaši tādiem pacientiem, kam ir ar vēzi nesaistītas hroniskas sāpes, sāpju intensitātes samazinājums var nebūt nozīmīgs. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu ārstēšanas turpināšanas nepieciešamību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai kontrolētu abstinences sindromu gadījumā, kad tiek pieņemts lēmums par turpmākas terapijas nelietderību, deva jāsamazina pakāpeniski.

Pacientiem ar fizisku atkarību no opioīdiem Matrifen lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Pēc pēkšņas terapijas pārtraukšanas vai devas samazināšanas var rasties abstinences simptomi. Ziņots, ka no opioīdiem fiziski atkarīgiem pacientiem strauja Matrifen devas samazināšana var izraisīt smagus abstinences simptomus un nekontrolētas sāpes (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu abstinences simptomus, kad pacientam terapija vairs nav nepieciešama, deva jāsamazina pakāpeniski. Lielu devu pakāpeniska samazināšana var aizņemt vairākas nedēļas vai mēnešus.

Opioīda abstinences simptomi var būt visas vai dažas no turpmāk nosauktajām izpausmēm: nemiers, asarošana, iesnas, žāvāšanās, svīšana, drebuļi, mialģija, midriāze un sirdsklauves. Var rasties arī citi simptomi, tai skaitā pastiprināta uzbudināmība, satraukums, trauksme, hiperkinēzija, trīce, vājums, bezmiegs, abdomināli krampji, slikta dūša, vemšana, caureja, paaugstināts asinsspiediens, paātrināta elpošana un sirdsdarbība.

Opioīdu lietošanas traucējumi (ļauņprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtota Matrifen lietošana var izraisīt opioīdu lietošanas traucējumus (OLT). Lielāka deva un ilgāks opioīdu terapijas ilgums var palielināt OUD rašanās risku. Ļauņprātīga vai apzināti neatbilstoša Matrifen lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. Opioīdu atkarības risks ir lielāks pacientiem, kuriem personiskajā vai ģimenes anamnēzē (kādam no vecākiem, brālim vai māšai) ir atkarība no psihoaktīvām vielām (tai skaitā atkarība no alkohola), tabaku lietojošiem pacientiem un pacientiem, kuriem personiskajā anamnēzē ir citas psihiskās slimības (piemēram, depresija, trauksme un personības traucējumi). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Matrifen un ārstēšanas laikā, ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients jāinformē arī par OUD riskiem un pazīmēm. Ja šīs pazīmes parādās, pacientiem jāiesaka sazināties ar savu ārstu. Opioīdu terapijas laikā ir jākontrolē, vai pacientiem, īpaši paaugstināta riska pacientiem, nav OLT pazīmju, piemēram, zāles meklējošas uzvedības (piemēram, lūgums priekšlaikus izrakstīt jaunu recepti). Kontrole ietver arī vienlaikus lietoto opioīdu un psihoaktīvo līdzekļu (piemēram, benzodiazepīnu) lietošanas lietderības pārskatīšanu. Pacientiem ar opioīdu atkarības pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultācija ar narkologu. Informāciju par rīcību opioīda lietošanas pārtraukšanas gadījumā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Centrālās nervu sistēmas stāvokli, tostarp, paaugstināts intrakraniālais spiediens

MATRIFEN transdermālie plāksteri piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri var būt īpaši jutīgi pret CO₂ aiztures izraisītu intrakraniālu iedarbību, piemēram, pacientiem ar paaugstinātu intrakraniālo spiediena pazīmēm, apziņas traucējumiem vai komu. MATRIFEN transdermālie plāksteri jālieto uzmanīgi pacientiem ar smadzeņu audzējiem.

Sirds slimības

Fentanila lietošana var izraisīt bradikardiju, tādēļ pacientiem ar bradiaritmijām tas jāordinē piesardzīgi.

Hipotensija

Opioīdi var izraisīt hipotensiju, jo īpaši, pacientiem ar akūtu hipovolēmiju. Tādēļ pacientiem ar pamatā esošu simptomātisku hipotensiju un/vai hipovolēmiju tā jākorrigē pirms terapijas uzsākšanas ar fentanila transdermālajiem plāksteriem.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā fentanils par neaktīviem vielmaiņas produktiem tiek metabolizēts aknās, aknu darbības traucējumi var aizkavēt tā elimināciju. Ja pacienti ar aknu darbības traucējumiem saņem MATRIFEN transdermālos plāksterus, viņiem rūpīgi jākontrolē fentanila toksicitātes pazīmes un, ja nepieciešams, jāsamazina MATRIFEN transdermālo plāksteru deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lai arī nav gaidāma klīniski būtiska nieru funkcijas traucējumu ietekme uz fentanila elimināciju, ieteicams ievērot piesardzību, jo fentanila farmakokinētika šai pacientu grupā nav noteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Terapija jāapsver tikai tad, ja tās sniegtais ieguvums atsver radītos riskus. Ja pacienti ar nieru darbības traucējumiem saņem MATRIFEN transdermālos plāksterus, viņiem rūpīgi jākontrolē fentanila toksicitātes pazīmes un, ja nepieciešams, jāsamazina deva. Uz pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri opioīdu grupas vielas saņem pirmo reizi, attiecas papildu ierobežojumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar drudzi/ārēja karstuma ietekme

Ādas temperatūrai paaugstinoties, fentanila koncentrācija var pieaugt (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacienti, kuriem ir drudzis, jākontrolē opioīdu izraisītās nevēlamās blakusparādības un, ja nepieciešams, jāpielāgo MATRIFEN transdermālo plāksteru deva. Ir iespējama temperatūras atkarīga fentanila izdalīšanās no sistēmas pieaugums, kā rezultātā iespējama pārdozēšana un nāve.

Visi pacienti jābrīdina, ka MATRIFEN transdermālā plākstera aplikācijas zonu ir jāizvairās pakļaut ārēju siltuma avotu iedarbībai, piemēram, sildāmierīcēm, elektriskām segām, apsildāmām ūdens gultām, siltuma vai sauļošanās lampām, intensīvai sauļošanai, termoforiem, ilgstošām karstām vannām, saunām vai karstām virpuļspa vannām.

Serotonīna sindroms

Jāievēro piesardzība, ja MATRIFEN transdermālos plāksterus lieto vienlaikus ar zālēm, kas ietekmē serotonīnērgisko neirotransmisijas sistēmu.

Vienlaikus lietojot serotonīnērgiskas zāles, piemēram, selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus (SSAI), serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus (SNAI) un zāles, kas samazina serotonīna metabolismu (tai skaitā monoamīnoksidāzes inhibitorus [MAOI]), var attīstīties potenciāli dzīvībai bīstams serotonīna sindroms. Tas var rasties arī ieteicamo devu gadījumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms var ietvert psihiskas pārmaiņas (piemēram, uzbudinājumu, halucinācijas, komu), autonomās nervu sistēmas nestabilitāti (piemēram, tahikardiju, asinsspiediena svārstības, hipertermiju), neiromuskulārus traucējumus (piemēram, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus, rigiditāti) un/vai kuņģa - zarnu trakta simptomus (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, caureju).

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošana jāpārtrauc.

Mijiedarbība ar citām zālēm

CYP3A4 inhibitori

Vienlaikus MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošanas rezultātā ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) inhibitoriem var palielināties fentanila koncentrācija plazmā, kas var palielināt vai pagarināt gan terapeitisko, gan blakusparādību iedarbību, un var izraisīt smagu elpošanas nomākumu. Tādēļ vienlaikus MATRIFEN transdermālā plākstera lietošana kopā ar citohroma CYP3A4 inhibitoriem nav ieteicama, izņemot gadījumos, ja ieguvumi atsver paaugstināto blakusparādību risku. Parasti pēc CYP3A4 terapijas pārtraukšanas līdz pirmā MATRIFEN transdermālā plākstera pielietošanai ir jāpaiet 2 dienām. Tomēr, inhibējošās ietekmes ilgums variē, un dažiem CYP3A4 inhibitori ar ilgu eliminācijas pusperiodu, tādiem kā amiodarons, vai no laika atkarīgiem inhibitoriem, tādiem kā eritromicīns, idelalisibs, nikardipīns un ritonavīrs, šis periods var būt garāks. Tādēļ pirms pirmā MATRIFEN transdermālā plākstera lietošanas ir jāņem vērā CYP3A4 zāļu aprakstā minētā

informācija par aktīvās vielas eliminācijas pusperiodu. Pirms ārstēšanas ar CYP3A4 inhibitoriem uzsākšanas pacientiem, kas ārstēti ar MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem, ir jānogaida vismaz 1 nedēļa. Ja no MATRIFEN transdermālo plāksteru un CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, ir jāveic stingra pastiprināti vai ilgstošu terapeitiskās iedarbības un blakusparādību pazīmju vai simptomu, kā arī fentanila lietošanas blakusparādību (jo īpaši, elpošanas nomākuma) novērošana, un MATRIFEN transdermālo plāksteru deva ir pēc nepieciešamības jāsamazina vai to lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nejauša iedarbība, plāksterim pielīpot citai personai

Nejauša fentanila plāksteru pielipšana pie plāksteru nelietotāja (sevišķi bērns) ādas, atrodoties vienā gultā vai ciešā fiziskā saskarē ar plāksteru lietotāju, plāksteru nelietotājam var izraisīt opioīdu pārdozēšanu. Gadījumā, ja plāksteris nejauši pielīp citai personai, pacientiem jāieteic nekavējoties noņemt plāksteri no nelietotāja ādas (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Fentanila intravenozas ievades pētījumu dati liecina, ka gados vecākiem pacientiem var būt samazināts klīrenss, pagarināts pusperiods un viņi var būt jutīgāki pret aktīvo vielu kā gados jaunāki pacienti. Ja gados vecāki pacienti saņem MATRIFEN transdermālos plāksterus, viņiem rūpīgi jākontrolē fentanila toksicitātes pazīmes un, ja nepieciešams, jāsamazina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakts

Opioīdi palielina kuņģa-zarnu trakta gludās muskulatūras tonusu un samazina tā dzenošās kontrakcijas. Tā rezultātā kuņģa-zarnu trakta tranzīta laika pagarinājums var būt atbildīgs par fentanila izraisīto aizcietējumu. Pacienti jāiesaka, kā var novērst aizcietējumu, un jāapsver profilaktiska caurejas līdzekļu lietošana. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar hronisku aizcietējumu. Ja ir paralītisks ileuss vai par to radušās aizdomas, MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošana jāpārtrauc.

Pacienti ar myastenia gravis

Ir iespējami ne-epileptiski (mio)kloniski krampji. Ārstējot pacientus ar *myastenia gravis*, ir jāievēro piesardzība.

Lietošana vienlaikus ar jauktiem opioīdu agonistiem/antagonistiem

Vienlaikus lietošana ar buprenorfinu, nalbufinu vai pentazocīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu)

Pediatriskā populācija

MATRIFEN transdermālos plāksterus nedrīkst lietot pediatriskiem pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši opioīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neatkarīgi no MATRIFEN transdermālā plāksteru devām iespējams smags vai dzīvībai bīstams elpošanas nomākums.

MATRIFEN transdermālie plāksteri nav pētīti bērniem līdz 2 gadu vecumam. MATRIFEN transdermālos plāksterus var lietot vienīgi bērniem ar opioīdu panesību no 2 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai nodrošinātu to, ka bērns nejauši nevarētu norīt plāksteri, MATRIFEN transdermālo plāksteru aplikācijas vieta jāizvēlas piesardzīgi (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu) un rūpīgi jānovēro plāksteru pielipšana.

Opioīda ierosināta hiperalgēzija

Opioīda ierosināta hiperalgēzija (OIH) ir paradoksāla reakcija uz opioīdu, jo tai raksturīga sāpju sajūtas pastiprināšanās, neraugoties uz stabilu vai pieaugošu opioīda iedarbību. Tā atšķiras no tolerances, kuras gadījumā tādas pašas pretsāpju iedarbības panākšanai vai atkārtotai sāpju ārstēšanai ir nepieciešamas lielākas opioīda devas. Pacientiem, kuriem nav slimības progresēšanas pazīmju, OIH

var izpausties ar stiprākām sāpēm, vairāk ģeneralizētām (t.i., mazāk lokalizētām) sāpēm vai sāpju rašanos pret normāliem (t.i., sāpes neizraisošiem) kairinātājiem (alodīniju). Ja ir aizdomas par OIH, opioīda deva jāsamazina vai lietošana pakāpeniski jāpārtrauc, ja tas iespējams.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar farmakodinamiskajām īpatnībām saistīta mijiedarbība

Centrālas iedarbības zāles/centrālo nervu sistēmu (CNS) nomācošas zāles, arī alkohols un CNS darbību nomācoši narkotiskie līdzekļi

Matrifen lietošana vienlaikus ar citām centrālo nervu sistēmu nomācošām zālēm (tai skaitā benzodiazepīniem un citiem sedatīviem/miega līdzekļiem, opioīdiem, vispārējās anestēzijas līdzekļiem, fenotiazīna grupas līdzekļiem, trankvilizatoriem, sedāciju izraisošiem prethistamīna līdzekļiem, alkoholu un CNS nomācošiem narkotiskiem līdzekļiem), skeleta miorelaksantiem un gabapentinoīda grupas līdzekļiem (gabapentīnu un pregabalīnu) var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, izteiktu sedāciju, komu vai nāvi. CNS nomācošus līdzekļus kopā ar Matrifen drīkst nozīmēt tikai pacientiem, kam nav citu ārstēšanas iespēju. Jebkuru iepriekšminēto zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar MATRIFEN transdermālajiem plāksteriem nepieciešama pastiprināta kontrole un novērošana. Vienlaicīgi lietoto zāļu deva un lietošanas ilgums ir jāierobežo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Monoamīnooksidāzes inhibitori (MAOI)

MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem vienlaikus nepieciešama MAOI lietošana. Lietojot vienlaikus ar MAO inhibitoriem, ziņots par smagu un neparedzamu mijiedarbību, kas ietvēra opioīdu vai serotonīnērgiskās iedarbības pastiprināšanos. MATRIFEN transdermālos plāksterus nedrīkst lietot 14 dienas pēc MAO inhibitoru lietošanas pārtraukšanas.

Serotonīnērgiskas zāles

Fentanila lietošana vienlaikus ar serotonīnērgiskiem līdzekļiem, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SSAI) vai serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SNAI), vai monoamīnooksidāzes inhibitoriem (MAOI), var palielināt potenciāli dzīvībai bīstama stāvokļa, serotonīna sindroma, risku. Lietojot vienlaikus, jāievēro piesardzība. Pacients pastiprināti jānovēro, īpaši terapijas sākumā un devas pielāgošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar jauktiem opioīdu agonistiem/antagonistiem

Nav ieteicams lietot vienlaikus ar buprenorfinu, nalbufīnu vai pentazocīnu. Šīm zālēm ir augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem un relatīvi zema iekšējā aktivitāte, tādēļ tās daļēji antagonizē fentanila analgētisko iedarbību un pacientiem ar opioīdu atkarību var izraisīt abstinences simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar farmakokinētiskajām īpatnībām saistīta mijiedarbība

CYP3A4 inhibitori

Fentanilu, kas ir aktīvā viela ar augstu klīrensu, strauji un plaši metabolizē galvenokārt ar CYP3A4.

Vienlaikus MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošanas rezultātā ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) inhibitoriem var palielināties fentanila koncentrācija plazmā, kas var palielināt vai pagarināt gan terapeitisko, gan blakusparādību iedarbību, un var izraisīt smagu elpošanas nomākumu. Paredzams, ka mijiedarbības ar stipras iedarbības CYP3A4 inhibitoriem apjoms ir lielāks nekā ar vājas vai vidēji spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoriem.

Ir ziņots par nopietnu elpošanas nomākumu pēc vienlaicīgas CYP3A4 inhibitoru un transdermālā fentanila ievades, ieskaitot letālu gadījumu pēc vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoru. Vienlaikus transdermāla fentanila lietošana kopā ar CYP3A4 inhibitoriem nav

ieteicama, izņemot gadījumus, kad pacients tiek rūpīgi novērots (skatīt 4.4. apakšpunktu). Piemēri aktīvajām vielām, kas var palielināt fentanila koncentrāciju, ietver: amiodarons, cimetidīns, klaritromicīnu, diltiazēms, eritromicīns, flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, ritonavirs, verapamils un vorikonazols (šis saraksts nav pilnīgs). Pēc vienlaicīgas vājas, vidēji spēcīgas vai spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoru ievades ar īslaicīgu intravenoza fentanila ievadi fentanila klīrensa samazināšanās parasti bija $\leq 25\%$, tomēr ar ritonavīru (spēcīgu CYP3A4 inhibitoru), fentanila klīrenss samazinājās vidēji par 67%. CYP3A4 inhibitoru mijiedarbība ar ilgstošas darbības transdermālu fentanila ievadi nav zināma, bet var būt lielāka, nekā ar īslaicīgas darbības intravenozu fentanila ievadi.

CYP3A4 induktori

Lietošana vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem var izraisīt fentanila koncentrācijas samazināšanos plazmā un samazināt tā terapeitisko iedarbību. Vienlaikus lietojot CYP3A4 induktorus un MATRIFEN transdermālos plāksterus, iesaka ievērot piesardzību. Var būt nepieciešams palielināt MATRIFEN transdermālo plāksteru devu vai pārslēgties uz citu analgētisku aktīvo vielu. Plānojot vienlaikus ārstēšanas ar CYP3A4 induktoru pārtraukšanu, ir nepieciešama fentanila devas samazināšana un rūpīga novērošana. Pēc CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšanas tā iedarbība samazinās pakāpeniski un var izraisīt fentanila koncentrācijas palielināšanos plazmā, kas var pastiprināt vai pagarināt gan tā terapeitisko iedarbību, gan blakusparādības un var izraisīt smagu elpošanas nomākumu. Šādā gadījumā jāveic rūpīga novērošana un, ja nepieciešams, jāpielāgo deva. Aktīvo vielu, kas var samazināt fentanila koncentrācijas asins plazmā, piemēri ietver: karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu un rifampicīnu (šis saraksts nav pilnīgs).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda kaut kādu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms, lai gan ir pierādīts, ka fentanils kā intravenozs anestēzijas līdzeklis šķērso placentu grūtniecības laikā cilvēkiem. Ir ziņots par neonatālo abstinences sindromu jaundzimušiem zīdaiņiem, kuru mātes hroniski grūtniecības laikā lietoja MATRIFEN transdermālos plāksterus. MATRIFEN transdermālos plāksterus nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams.

MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošana dzemdību laikā nav ieteicama, jo tas ir kontrindicēts pie akūtām vai pēcoperācijas sāpēm (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt tādēļ, ka fentanils šķērso placentu, MATRIFEN transdermālo plāksteru lietošana dzemdību laikā jaundzimušajam var izraisīt elpošanas nomākumu.

Barošana ar krūti

Fentanils izdalās cilvēka mātes pienā un ar krūti barotam zīdaiņim var izraisīt miegainību un elpošanas nomākumu. Tādēļ MATRIFEN transdermālo plāksteru terapijas laikā un vismaz 72 stundas pēc plāksteru noņemšanas, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par fentanila ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Dažos pētījumos ar žurkām ir konstatēta samazināta fertilitāte un pastiprināta embriju mirstība pie mātēm toksiskām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

MATRIFEN transdermālie plāksteri var ietekmēt psihiskās un/vai fiziskās spējas kādas nepieciešamas, lai veiktu potenciāli bīstamus uzdevumus, kā, piemēram, vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Fentanila transdermālo plāksteru drošums tika novērtēts 1565 pieaugušiem un 289 pediatriem pacientiem 11 klīniskos pētījumos (1 dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 7 nemaskētos, ar aktīvām zālēm kontrolētos, 3 nemaskētos, nekontrolētos) hroniski ļaundabīgu vai neļaudabīgu sāpju ārstēšanā. Šie pacienti lietoja vismaz vienu devu fentanila transdermālā plāksterā un sniedza datus par drošumu. Ņemot vērā apkopotus drošuma datus no šiem klīniskajiem pētījumiem, visbiežāk tika ziņots (incidence >10%) par nevēlamām blakusparādībām, kā: slikta dūša (35,7%), vemšana (23,2%), aizcietējums (23,1%), miegainība (15,0%), reibonis (13,1%) un galvassāpes (11,8%).

No šiem klīniskajiem pētījumiem, tai skaitā, iepriekš minētās nevēlamās blakusparādības un no pēcreģistrācijas pieredzes ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot fentanila transdermālos plāksterus, uzskaitītas turpmāk 5. tabulā.

Norādot biežuma kategorijas, ir izmantoti sekojoši nosacījumi: biežums definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Blakusparādības ir atspoguļotas orgānu sistēmu grupā katrā biežuma kategorijā sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības pieaugušiem un pediatriem pacientiem					
Sistēmu orgānu grupa	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Imūnsistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība			Anafilaktisks šoks, anafilaktiska s reakcijas, anafilaktoīda s reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija			
Psihiski traucējumi		Bezmiegs, depresija, nemiers, apjukuma stāvoklis, halucinācijas	Uzbudinājums, dezorientācija, eiforisks garastāvoklis		Delīrijs Atkarība
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, reibonis, galvassāpes	Trīce, parestēzija	Hipoestēzija, krampji (tai skaitā kloniski krampji un <i>grand mal</i> krampji), amnēzija, nomākts apziņas līmenis, samaņas zudums		

Acu bojājumi:			Aizmiglota redze	Mioze	
Auss un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves, tahikardija	Bradikardija, cianoze		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	Hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Elpošanas nomākums, respiratorais distress	Apnoja, hipoventilācija	Bradipnoja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, vemšana, aizcietējums	Caureja, sausa mute, vēdera sāpes, vēdera augšdaļas sāpes, dispepsija	Ileuss	Subileuss	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Hiperhidroze, nieze, izsitumi, eritēma	Ekzēma, alerģisks dermatīts, ādas bojājumi, dermatīts, kontaktdermatīts		
Skeleta - muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas	Muskuļu raustīšanās		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture			
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektilā disfunkcija, seksuālā disfunkcija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks, perifēriska tūska, astēnija, vājums, aukstuma sajūta	Reakcija plāksteru uzlikšanas vietā, gripai līdzīga slimība, ķermeņa temperatūras maiņas sajūta, paaugstināta jutība plāksteru uzlikšanas vietā, zāļu abstinences sindroms, drudzis*	Plāksteru uzlikšanas vietas dermatīts, plāksteru uzlikšanas vietas ekzēma	Tolerance pret zālēm

* Piešķirtais biežums (retāk) ir balstīts uz sastopamības analīzi, kurā iekļauti tikai pieauguši un pediatriiskie klīniskā pētījuma pacienti ar ne-vēža sāpēm.

Pediatriiskā populācija

289 pediatriiskiem pacientiem (līdz 18 gadu vecumam), kas piedalījās 3 klīniskos pētījumos ļaundabīgas vai ne-ļaundabīgas izcelsmes hronisku vai ilgtermiņa sāpju ārstēšanā tika novērtēts

fentanila transdermālo plāksteru drošums. Šie pacienti lietoja vismaz vienu devu fentanila transdermālā plāksterā un sniedza datus par drošumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Blakusparādību profils bērniem un pusaudžiem, kuri tiek ārstēti ar fentanila transdermālo plāksteri, bija līdzīgs tam, kāds tas novērots pieaugušajiem. Bērniem netika atklāts cita veida risks, izņemot risku, kas saistīts ar opioīdu lietošanu smagu slimību izraisītu sāpju remdēšanai, un bērniem no 2 gadu vecuma nav nekāda īpaša riska, kas saistīts ar fentanila transdermālo plāksteru lietošanu, šīs zāles lietojot atbilstoši norādījumiem.

Ņemot vērā apkopotos drošuma datus no šiem 3 klīniskiem pētījumiem ar pediatriskiem pacientiem, visbiežāk tika ziņots (incidence >10%) par nevēlamām blakusparādībām, kur (incidence %) bija: vemšana (33,9%), slikta dūša (23,5%), galvassāpes (16,3%) aizcietējums (13,5%), caureja (12,8%) un nieze (12,8%).

Tolerance

Atkārtotas lietošanas gadījumā var attīstīties tolerance.

Atkarība no zālēm

Matrifen atkārtota lietošana var izraisīt atkarību pat terapeitiskās devās. Atkarības no zālēm risks var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem pēc pāriešanas no iepriekšējās opioīdu terapijas uz ārstēšanu ar fentanila transdermālajiem plāksteriem vai, ja terapija pēkšņi tiek pārtraukta, iespējami opioīdu izraisīti abstinences simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja un trīce) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ir ziņots par neonatālo abstinences sindromu jaundzimušiem zīdaiņiem, kuru mātes hroniski grūtniecības laikā lietoja fentanila transdermālos plāksterus (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ir ziņots par serotonīna sindroma gadījumiem, kad fentanils ir ievadīts vienlaikus ar augstas iedarbības serotonīnerģiskām zālēm (skatīt 4.4. un 4.5 apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Fentanila pārdozēšanas izpausmes atbilst pastiprinātai vielas farmakoloģiskajai iedarbībai, visnopietnākās sekas ir elpošanas nomākums. Fentanila pārdozēšanas gadījumā ir novērota arī toksiska leikoencefalopātija.

Ārstēšana

Elpošanas nomākuma terapijai nekavējoties jāsāk tūlītēji pretpasākumi, tostarp arī jānoņem MATRIFEN transdermālais plāksteris un pacients fiziski vai verbāli jāstimulē. Pēc tam var ievadīt specifisku opioīdu antagonistu (piemēram, naloksonu).

Pārdozēšanas izraisīta elpošanas nomākuma ilgums var pārsniegt opioīdu antagonistu iedarbības ilgumu. Rūpīgi jāizvēlas intervāls starp intravenoza antagonista devām, jo pēc plāksterā noņemšanas iespējama jauna narkotizācija; var būt nepieciešama naloksone atkārtota lietošana vai nepārtraukta infūzija. Narkotiskās iedarbības pārtraukšana var izraisīt akūtu sāpju lēkmi un kateholamīnu atbrīvošanos.

Ja klīniskā situācija to prasa, jānodrošina un jāuztur pacienta elpceļu caurlaidība, iespējams orofaringeālas elpceļu vai endotraheālas intubācijas veidā un jānozīmē skābeklis, un, ja nepieciešams, manuāla vai kontrolēta ventilācija. Jāuztur atbilstoša ķermeņa temperatūra un jānodrošina šķidruma uzņemšana.

Smagas vai nepārejošas hipotensijas gadījumā jāapsver hipovolēmijas iespēja, un stāvokli iespējams kupēt, izmantojot piemērotu terapiju ar parenterāli ievadāmiem šķidrumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretsāpju līdzekļi, opioīdi, fenilpiperidīna atvasinājumi; ATĶ kods: N02AB03

Darbības mehānisms

Fentanils ir analgētiska opioīdu grupas viela, kas mijiedarbojas tieši ar μ - opioīdu receptoriem. Tā galvenā terapeitiskā iedarbība ir analgēzija un sedācija.

Pediatriskā populācija

Fentanilu saturošu transdermālo plāksteru drošums tika vērtēta trīs atklātos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās 289 pediatriskie pacienti ar hroniskām sāpēm vecumā no 2 līdz 17 gadiem, ieskaitot. 80 bērnu bija vecumā no 2 līdz 6 gadiem, ieskaitot. No 289 šajos trīs pētījumos iekļautajiem pacientiem 110 pacientiem tika uzsākta ārstēšana ar fentanilu saturošu transdermālo plāksteri devā 12 $\mu\text{g/h}$. No šiem 110 pacientiem 23 (20,9%) bija agrāk saņēmuši <30 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā, 66 (60,0%) bija saņēmuši 30 līdz 44 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā, un 12 (10,9%) bija saņēmuši vismaz 45 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā (nav pieejami dati par 9 [8,2%] pacientu). Pārējiem 179 pacientiem tika nozīmētas sākuma devas 25 $\mu\text{g/stundā}$ un lielākas, no tiem 174 (97,2%) saņemtās opioīdu devas bija vismaz 45 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā. Starp atlikušajiem 5 pacientiem ar sākuma devu vismaz 25 $\mu\text{g/stundā}$, kas pirms opioīdu nozīmēšanas saņēma <45 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā, 1 (0,6%) bija iepriekš saņēmuši <30 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā perorāli un 4 (2,2%) bija saņēmuši 30 līdz 44 mg perorāla morfīna ekvivalenta dienā (skatīt 4.8 apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Fentanilu saturošs transdermālais plāksteris 72 stundu lietošanas laikā nodrošina nepārtrauktu sistēmisku fentanila izdalīšanos. Pēc transdermālā plāksterā pielīmēšanas āda zem sistēmas absorbē fentanilu, un fentanila “depo” koncentrējas virspusējos ādas slāņos. No turienes fentanils iekļūst sistēmiskajā asinsritē. Polimēra matrica un fentanila difūzija caur ādas slāņiem nodrošina relatīvi konstantu atbrīvošanās ātrumu. Zāļu atbrīvošanu provocē koncentrācijas gradients, kas veidojas starp sistēmu un zemāku koncentrāciju ādā. Fentanila vidējā biopieejamība pēc transdermālā plāksterā piestiprināšanas ir 92%.

Pēc pirmā transdermālā plāksterā uzlikšanas fentanila koncentrācija serumā pieaug pakāpeniski, parasti tā stabilizējas 12 līdz 24 stundu laikā un 72 stundas ilgā plāksterā lietošanas laika perioda atlikušajā daļā saglabājas relatīvi nemainīga. Uzliekot otru 72 stundu plāksteri, tiek sasniegta stabila līdzsvara koncentrācija serumā un, kas saglabājas nākamo tā paša izmēra plāksteru lietošanas laikā. Uzkrāšanās dēļ AUC (*Area under curve*; Laukums zem līknes) un C_{max} vērtības visā devu pielāgošanas intervālā stabilā līdzsvara stāvoklī ir par aptuveni 40% augstākas nekā pēc vienreizējas pielietošanas. Pacienti sasniedz un saglabā stabili līdzsvara koncentrāciju serumā, ko nosaka ādas caurlaidības un ķermeņa fentanila klīrensa individuālā vajadzība. Starp pētījuma pacientiem ir novērota augsta plazmas koncentrāciju variabilitāte.

Farmakokinētikas modelis iesaka, ka fentanila koncentrāciju serumā var palielināt pa 14% (robežās no 0-26%), ja jaunu plāksteri uzliek pēc 24 stundām, nevis ieteicamām 72-stundām.

Ādas temperatūras paaugstināšanās var pastiprināt transdermāli lietota fentanila uzsūkšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ādas temperatūras paaugstināšanās, virs transdermālā plākstera izmantojot uz zemiem iestatījumiem sildošo spilventiņu, pirmo 10 lietošanas stundu laikā vienā lietošanas reizē paaugstināja vidējo fentanila AUC vērtību 2,2 reizes un vidējo koncentrāciju sildīšanas beigās par 61 %.

Izkliede

Fentanils strauji nonāk dažādos audos un orgānos, ko norāda lielais izklijes tilpums (pacientiēm pēc intravenozas ievadīšanas 3–10 l/kg). Fentanils uzkrājas skeleta muskuļos un taukaudos un lēnām izdalās asinīs.

Pētījumā ar transdermālu fentanilu ārstētiem vēža pacientiem saistīšanās ar plazmas olbaltumiem bija vidēji 95 % (diapazonā no 77 līdz 100 %). Fentanils viegli šķērso hematoencefālisko barjeru. Tas šķērso arī placentas barjeru un nonāk mātes pienā.

Biotransformācija

Fentanils ir aktīva viela ar augsta līmeņa klīrensu, kas ātri un intensīvi tiek metabolizēts aknās galvenokārt ar CYP3A4 starpniecību. Galvenais metabolīts norfentanils un citi metabolīti ir neaktīvi. Transdermāli ievadīts fentanils ādā nemetabolizējas. Tas tika konstatēts cilvēka keratinocītu šūnu analīzē un klīniskajos pētījumos, kuros 92 % no sistēmiski ievadītās devas veidoja neizmainīts fentanils, kas nonāca sistēmiskā cirkulācijā.

Eliminācija

Lietojot plāksteri 72 stundas, vidējais fentanila eliminācijas pusperiods ir 20–27 stundas. Pēc plākstera noņemšanas un fentanila ilgstošas uzsūkšanās no depo ādas fentanila eliminācijas pusperiods, ko radīja transdermāla ievadīšana, ir 2–3 reizes ilgāks nekā pēc intravenozas ievadīšanas.

Pēc intravenozas ievadīšanas fentanila kopējā klīrensa vidējās vērtības visos pētījumos parasti svārstījās diapazonā no 34 līdz 66 l/st.

Pēc intravenozas fentanila ievadīšanas 72 stundu laikā aptuveni 75 % devas izdalījās urīnā un aptuveni 9 % devas — izkārnījumos. Izdalīšanās galvenokārt notiek metabolītu veidā, kur neizmainītas aktīvās vielas veidā izdalās mazāk par 10 % devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Iegūtā fentanila koncentrācija serumā bija proporcionāla fentanilu saturoša plākstera izmēram. Transdermāli ievadīta fentanila farmakokinētiskās īpašības pēc vairākkārtējas lietošanas nemainās.

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Pastāv augsts no pētāmajām personām atkarīgs fentanila farmakokinētisko īpašību mainīgums, ko nosaka attiecības starp fentanila koncentrācijas rādītājiem, terapeitiskajiem un nelabvēlīgajiem faktoriem un toleranci pret opoīdiem. Fentanila minimālā iedarbības koncentrācija ir atkarīga no sāpju intensitātes līmeņa un iepriekšējās izmantotās opoīdu terapijas. Paaugstinoties tolerances līmenim, paaugstinās gan minimālā iedarbības koncentrācija, gan toksiskā koncentrācija. Līdz ar to optimālo fentanila terapeitiskās koncentrācijas diapazonu nevar noteikt. Individuāla fentanila deva jānosaka, ņemot vērā pacienta atbildes reakciju un tolerances līmeni. Jāņem vērā arī 12–24 stundu aizkavēšanās laiks pēc pirmā plākstera uzklāšanas un pēc devas palielināšanas.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Pētījumu ar intravenozu fentanila ievadīšanu dati liecina, ka gados vecākiem pacientiem var būt samazināts klīrenss, pagarināts eliminācijas pusperiods un viņiem var būt augstāka jutība pret zālēm nekā jaunākiem pacientiem. Ar fentanilu veiktajā pētījumā veselām gados vecākām pētāmām personām tika konstatētas fentanila farmakokinētiskās īpašības, kuras būtiski neatšķīrās no veselām jaunām pētāmām personām konstatētajām, lai gan maksimālās koncentrācijas serumā vērtībām bija tendence samazināties un vidējais eliminācijas pusperiods pagarinājās par aptuveni 34 stundām. Gados vecāki pacienti rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas fentanila toksicitātes pazīmes, un, ja nepieciešams, jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Paredzams, ka nieru darbības traucējumu ietekme uz fentanila farmakokinētiskajām īpašībām ir ierobežota, jo fentanila izdalīšanās urīnā neizmainītā veidā ir mazāka par 10 % un nav datu par aktīva metabolīta izvadīšanu caur nierēm. Taču, tā kā nieru darbības traucējumu ietekme uz fentanila farmakokinētiskajām īpašībām nav novērtēta, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas fentanila toksicitātes pazīmes, un, ja nepieciešams, jāsamazina MATRIFEN deva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanas ar transdermālu fentanila ievadīšanu dati par pētāmajām personām ar aknu cirozi un simulētie dati par pētāmajām personām ar dažādu stadiju aknu darbības traucējumiem liecina, ka fentanila koncentrācija var paaugstināties un tā klīrenss var samazināties, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu funkciju. Veikto simulāciju dati liecina, ka pacientu ar aknu slimības B stadiju pēc *Child Pugh* klasifikācijas (8 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC vērtība līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 1,36 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (A stadija; 5,5 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Pacientu ar aknu slimības C stadiju pēc *Child Pugh* klasifikācijas (12,5 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) rezultāti liecina par fentanila koncentrācija uzkrāšanos pēc katras lietošanas, radot šiem pacientiem aptuveni 3,72 reizes lielāku AUC vērtību līdzsvara stāvoklī.

Pediatriskā populācija

Fentanila koncentrācija tika noteikta vairāk nekā 250 no 2 līdz 17 gadus veciem bērniem, kam lietoja fentanilu saturošus plāksterus devas diapazonā no 12,5 līdz 300 µg/st. Pielāgojot devu atbilstoši ķermeņa masai, klīrenss (l/st./kg) aptuveni 80 % augstāks bija 2–5 gadus veciem bērniem un 25 % augstāks 6–10 gadus veciem bērniem, salīdzinot ar 11–16 gadus veciem bērniem, kam sagaidāmi līdzīgi klīrensa rādītāji kā pieaugušajiem. Šīs atradnes tika ņemtas vērā, nosakot pediatriskiem pacientiem ieteicamo devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ir veikti standartpētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, izmantojot parenterāli ievadāmu fentanilu. Pētījumā ar žurkām fentanils neietekmēja žurku tēviņu auglību. Dažos pētījumos ar žurku mātītēm tika konstatēta samazināta auglība un paaugstināta embrionālā mirstība.

Embrijiem radītā ietekme bija saistīta ar mātītes toksicitāti, bet ne ar tiešu vielas ietekmi uz embrionālo attīstību. Pētījumos ar divām sugām (žurkām un trušiem) netika konstatētas teratogēniskas ietekmes pazīmes. Pētījumā par pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstību izdzīvojušo pēcnācēju skaits būtiski samazinājās, lietojot devas, kas nedaudz samazināja mātītes ķermeņa masu. Šādu ietekmi varēja radīt vai nu nelabvēlīga ietekme uz mātītes aprūpi, vai tieša fentanila iedarbība uz mazuliem. Ietekme uz pēcnācēju somātisko attīstību un uzvedību netika novērtēta.

Mutagēneses testos ar baktērijām un graužējiem konstatēja negatīvus rezultātus. Fentanils izraisīja mutagēnu iedarbību zīdītāju šūnās *in vitro*, salīdzinot ar citiem opioīdu grupas analģētiskiem

līdzekļiem. Tā kā šāda iedarbība tika novērota, lietojot tikai augstas koncentrācijas devas, maz ticams, ka terapeitiskas devas lietošana var radīt mutagēnas iedarbības risku.

Kancerogenitātes pētījums (fentanila hidrohlorīda subkutānas injekcijas katru dienu divus gadus *Sprague Dawley* žurkām) nesniedza nekādas norādes, kas liecinātu par onkogēnu potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dipropilēnglikols;
Hidroksipropilceluloze;
Dimetikons;
Silikona līme (aminoizturīga);
Etilēnvīnīlacetāta (EVA, izdales membrāna);
Pamatplēve (polietilēna tereftalāts, PET);
Noņemama aizsargplēve (poliesteru plēve ar fluoropolimēra pārklājumu);
Iespiedkrāsa.

6.2. Nesaderība

Lai netraucētu Matrifen pielipšanu, tā uzlikšanas vietā uz ādas nav atļauts lietot krēmus, eļļas, losjonus vai pūderi.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrs plāksteris ir iesaiņots termiski noslēgtā papīra, alumīnija un akrilnitrila-metilakrilāta-butadiēna (AMAB) paciņā.

Iepakojuma lielums:

1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 16 un 20 plāksteri.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi atkritumu likvidēšanai:

Izlietotie plāksteri jāsaloka tā, lai plākstera līpošā puse saliptu kopā un pēc tam plāksterus var droši iznīcināt. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pēc plākstera uzlikšanas vai noņemšanas jānomazgā rokas.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma AS
Järve str 2,

11314 Tallinn
Igaunija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

12 mikrogrami/stundā: 06-0204
25 mikrogrami/stundā: 06-0205
50 mikrogrami/stundā: 06-0206
75 mikrogrami/stundā: 06-0207
100 mikrogrami/stundā: 06-0208

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 24. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011.gada 28.septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2023. gada marts