

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl Hameln 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä

sisältää	78,5 mikrog	fentanyylisitraattia
vastaten	50 mikrog	fentanyyliä.

2 ml:n ampulli injektionestettä

sisältää	157 mikrog	fentanyylisitraattia
vastaten	100 mikrog	fentanyyliä.

10 ml:n ampulli injektionestettä

sisältää	785 mikrog	fentanyylisitraattia
vastaten	500 mikrog	fentanyyliä.

50 ml:n injektiopullo injektionestettä

sisältää	3925 mikrog	fentanyylisitraattia
vastaten	2500 mikrog	fentanyyliä.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Fentanyl Hameln injektioneste, liuos sisältää 3,5 mg natriumia / 1 ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Valmiste on kirkas, väritön liuos, ja sen pH on 5,0 - 7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fentanyyli on lyhytvaikutteinen opioidi, jota käytetään

- neuroleptiseen analgesiaan ja neuroleptiseen anestesiaan
- kipulääkkeenä yleisanestesiassa, jonka aikana potilas intuboidaan ja ventiloidaan
- tehohoitoa saavien ventiloitujen potilaiden kipulääkitykseen

4.2 Annostus ja antotapa

Fentanyl-valmistetta saa antaa ainoastaan olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengitysteiden varmistamiseen (katso kohta 4.4).

Fentanyylin annostus on yksilöllinen ja määräytyy potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, terveydentilan, muiden lääkkeiden käytön sekä kirurgisen toimenpiteen ja anestesian laadun perusteella.

Seuraavat suositellut annosteluohjeet ovat suuntaa antavia. Erityisannostuksia varten etsi suositukset kirjallisuudesta.

Neuroleptinen analgesia ja neuroleptinen anestesia

Aikuisen tarvitsema aloitusannos neuroleptiseen analgesiaan on tavallisesti 50–100 mikrog (0.7–1.4 mikrog/kg) fentanyyliä laskimonsisäisesti hitaasti injisoituna yhdessä neuroleptin kanssa (mieluiten droperidoli). Tarvittaessa voidaan antaa toinen annos 50–100 mikrog (0.7–1.4 mikrog/kg) fentanyyliä 30–45 minuuttia aloitusannostuksen jälkeen.

Ventiloidun aikuisen aloitusannos neuroleptiseen anestesiaan on tavallisesti 200–600 mikrog (2.8–8.4 mikrog/kg) fentanyyliä laskimonsisäisesti hitaasti injisoituna yhdessä neuroleptin kanssa (mieluiten droperidoli). Annoksen suuruus riippuu kirurgisen toimenpiteen kestosta ja vaikeusasteesta sekä yleisanestesiaan käytetystä lääkityksestä. Anestesian ylläpitoon voidaan antaa lisäannoksina 50–100 mikrog (0.7–1.4 mikrog/kg) fentanyyliä joka 30. – 45. minuutti. Näiden lisäannosten antotiheys ja annosten suuruus on sovitettava kirurgisen toimenpiteen kulun mukaan.

Yleisanestesian analgeettisena komponenttina

Aikuiset: Induktio: Jos fentanyyliä käytetään analgeettisena komponenttina yleisanestesiassa, jonka aikana potilas intuboidaan ja ventiloidaan, voidaan aikuisille antaa aloitusannoksena 70–600 mikrog (1–8.4 mikrog/kg) fentanyyliä yleisen anestesian lisänä.

Tämän jälkeen analgesian ylläpitoon yleisanestesiassa injisoidaan lisäannoksina 25–100 mikrog (0.35–1.4 mikrog/kg) fentanyyliä. Annosväli ja annosten suuruus on sovitettava kirurgisen toimenpiteen kulun mukaan.

Kipulääkitys tehohoidossa

Fentanyylin annostus tehohoitoa saavien ventiloitujen potilaiden kipulääkitykseen on sovitettava yksilöllisesti kivun ja muun samanaikaisen lääkityksen mukaan. Aloitusannos on tavallisesti 50–100 mikrog i.v. (0.7–1.4 mikrog/kg), mutta se voidaan titrata korkeammaksi tarvittaessa.

Aloitusannoksen jälkeen annetaan yleensä toistuvia injektioita, kokonaistuntiannoksen ollessa enintään 25–125 mikrog fentanyyliä (0.35–1.8 mikrog/kg/h).

Annostus lapsille

12–17-vuotiaille lapsille noudatetaan aikuisten annostusta.

2–11-vuotiaille lapsille tavanomainen suositeltu annos on seuraava:

	Ikä vuosina	Aloitusannos mikrogrammaa/kg	Lisäannos mikrogrammaa/kg
Spontaani hengitys	2–11	1–3	1–1,25
Avustettu hengitys	2–11	1–3	1–1,25

Käyttö lapsilla:

Analgesia leikkauksen aikana, spontaanisti hengittävän potilaan anestesian tehostaminen:

Spontaanisti hengittävällä lapsella analgesiaa tulisi käyttää vain osana anestesiamenetelmää, tai antaa osana sedaatio-/analgesiamenetelmää. Henkilökunnan tulee olla kokenutta ja toimia ympäristössä, jossa voidaan hoitaa intubaatiota vaativa rintakehän äkillinen jäykistyminen, tai avustettua hengitystä vaativa apnea (ks. kohta 4.4).

Annostus vanhuksilla ja heikkokuntoisilla potilailla

Aloitusannosta on vähennettävä vanhuksilla ja huonokuntoisilla potilailla. Aloitusannoksen vaikutus tulee ottaa huomioon lisäannoksia arvioitaessa.

Annostus potilailla, jotka ovat jatkuvassa opioidihoidossa

Korkeampi annostus fentanyyliä saattaa olla tarpeen potilailla, jotka ovat jatkuvassa opioidihoidossa tai joilla on opioidien väärinkäyttöä.

Annostus potilailla, joilla on muita sairauksia

Mikäli potilaalla on jokin seuraavista sairauksista, fentanyylin annostus on titrattava erityisen tarkkaan:

- epätasapainossa oleva hypotyreoosi
- keuhkosairauksia, varsinkin jos vitaalikapasiteetti on vähentynyt
- alkoholin väärinkäyttö
- heikentynyt maksan toiminta
- heikentynyt munuaisten toiminta

Varovaisuutta on noudatettava, mikäli fentanyyliä aiotaan antaa potilaille, joilla on lisämunuaisten vajaatoiminta, prostatahypertrofia, porfyria tai hidasyöntinen rytmihäiriö.

Kaikissa näissä tapauksissa, lukuun ottamatta alkoholin väärinkäyttöä, annoksen alentaminen saattaa olla tarpeellinen. Alkoholin väärinkäytössä saattaa joko annoksen alentaminen tai nostaminen olla tarpeen.

Näiden potilaiden pidennetty tarkkailu leikkauksen jälkeen on suositeltavaa.

Antotapa

Fentanyyli on annettava hitaasti (1–2 minuutissa) laskimonsisäisenä injektiona (katso myös Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet), tarvittaessa kombinoituna neuroleptiin (mieluiten droperidoli).

Anestesiassa annostelun kesto riippuu kirurgisen toimenpiteen kestosta. Lääkärin on määritettävä tehohoitoa saavien potilaiden kipulääkityksen kesto kivun voimakkuuden ja keston perusteella.

4.3 Vasta-aiheet

Fentanyyliä ei saa käyttää potilailla, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille morfiinijohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- hengityksen lamaantumista ilman ventilaattorihoitoa,
- samanaikainen lääkitys monoamiinioksidaasin (MAO) estäjällä tai joiden MAO-estäjän lopettamisesta on alle kaksi viikkoa,
- kohonnut kallonsisäinen paine ja aivovamma,
- hypovolemia ja hypotensio,

– myasthenia gravis.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fentanyl-valmistetta saa antaa ainoastaan olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengitysteiden varmistamiseen

Kuten kaikkien potenttien opioidien kohdalla, riippuu hengitystä lamaava vaikutus annoksen suuruudesta. Hengityslama voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, esim. naloksonilla, jota voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, koska hengityslama voi kestää kauemmin kuin ko. opioidiantagonistin vaikutus. Syvään analgesiaan liittyy merkittävä hengityslama, joka voi kestää tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Tämän takia potilaita on pidettävä asianmukaisessa tarkkailussa. Elvytyslaitteet sekä opioidiantagonistit on pidettävä valmiina saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO₂-vastetta ja siten vaikuttaa postoperatiiviseen hengitykseen. Vaikutus hengitykseen voi olla pitkittynyt varsinkin vanhuksilla. Vastasyntyneillä voi esiintyä hengityslamaa jo alhaisten annosten jälkeen.

Yksittäisissä tapauksissa on epilepsiapotilailla havaittu korkean ja nopeasti annetun fentanyyliannoksen, (19–36 mikrog/kg 2–5 minuutissa), jälkeen elektrokortikografialla sähköistä kohtausaktiiviteettia jopa terveillä aivoalueilla. Matalamman fentanyyliannoksen vaikutus leikkauksenaikaiseen elektrokortikografiseen pesäkelokalisaatioon ei ole vielä tiedossa.

Lihasyökkyyttä saattaa ilmetä, ja sitä voi esiintyä myös rintakehän lihaksissa. Tämä voidaan kuitenkin välttää seuraavin toimenpitein: hidas laskimoon annettava injektio (tavallisesti riittävä keino pienten annosten yhteydessä), bentsodiatsepiiniesilääkitys ja lihasrelaksanttien käyttö.

Samanaikaisen sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, käytön riskit:

Fentanyl -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niihin liittyvienlääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien takia valmistetta voidaan määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa ainoastaan sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Fentanyl-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia liikkeitä saattaa esiintyä.

Muiden opioidien tavoin Fentanylin annon jälkeen voidaan sen antikolinergisten vaikutusten vuoksi havaita kohonnutta sappitiehytpainetta, yksittäisissä tapauksissa Oddin sfinkterin kouristusta. Tämä on otettava huomioon intraoperatiivisen diagnostisen toimenpiteen aikana sappitiekirurgiassa sekä tehohoitopotilaiden kipulääkityksessä.

Kuten muutkin opioidit, fentanyyli voi hidastaa suoliston motiliteettia. Tämä tulisi ottaa huomioon tulehduksellisesta tai obstruktiivisesta suolistosairaudesta kärsivien tehohoitopotilaiden kipulääkityksessä.

Bradykardiaa ja mahdollinen sydänpysähdys voi ilmetä, jos potilas ei ole saanut tarpeeksi suurta annosta antikolinergia tai jos fentanyyli on kombinoitu ei-vagolyyttisten lihasrelaksanttien kanssa. Bradykardia hoidetaan atropiinilla.

Opioidit voivat aiheuttaa hypotensiota, erityisesti hypovoleemisilla potilailla sekä potilailla, joilla on kompensoimaton sydämen vajaatoiminta. Kardiovaskulaarisen laman estämiseksi on induktioannos muutettava potilaalle sopivaksi ja se on annettava hitaasti. Asianmukaisia toimenpiteitä on noudatettava vakaan valtimopaineen ylläpitämiseksi.

Fentanylin nopeaa bolusinjektiota on vältettävä potilailla, joilla on heikentynyt kallonsisäinen myötäävyys. Näillä potilailla keskivaltimopaineen ohimenevää laskua voi toisinaan seurata lyhytkestoinen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Jatkuvassa opioidihoidossa olevat potilaat tai opioidien väärinkäyttäjät voivat tarvita normaalia suurempia annoksia.

On suositeltavaa, että annosta pienennetään vanhuksilla ja heikkokuntoisilla potilailla. Opioidit on titrattava erityisen tarkkaan, mikäli potilaalla on jokin seuraavista tautitiloista: kontrolloimaton hypotyroidismi, keuhkosairaus, vähentynyt hengitysreservi, alkoholismi, heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista postoperatiivista monitorointia.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annostuksessa on noudatettava varovaisuutta todennäköisesti häiriintyneen aineenvaihdunnan vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita pitää seurata huolellisesti fentanyylin toksisuuden oireiden havaitsemiseksi. Dialyysi saattaa aiheuttaa muutoksia fentanyylin jakautumistilavuudessa, joka puolestaan voi vaikuttaa pitoisuuteen seerumissa.

Kun fentanyyliä annetaan neuroleptien, kuten droperidolin kanssa, lääkärin on oltava selvillä kummankin lääkkeen erityisominaisuuksista, etenkin niiden vaikutusaikojen erosta. Tällaista kombinaatiota käytettäessä hypotensiota esiintyy yleisemmin. Neuroleptit saattavat aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita, joita voidaan hoitaa Parkinsonin taudin lääkkeillä.

Serotoniinioireyhtymä

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

Serotonergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), samanaikaiseen käyttöön serotoniinin metaboliaa vähentävien lääkkeiden (monoamiinioksidaasin estäjät eli MAOn estäjät mukaan lukien) kanssa saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän kehittyminen. Tällaista esiintyy suositusannoksia käytettäessä.

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla mielentilan muutokset (esim. agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelu, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaation häiriöt, jäykkyyks) ja/tai ruoansulatuselimistön oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Fentanyl-hoito on lopetettava.

Pediatriiset potilaat

Spontaanisti hengittävällä lapsella analgesiaa tulisi käyttää vain osana anestesiamenetelmää, tai antaa osana sedaatio-/analgesiamenetelmää. Henkilökunnan tulee olla kokenutta ja toimia ympäristössä, jossa voidaan hoitaa intubaatiota vaativa rintakehän äkillinen jäykistyminen, tai avustettua hengitystä vaativa apnea.

On varsin todennäköistä, että vastasyntyneille kehittyy vieroitusoireita, jos hoito on jatkunut yli 5 päivää tai kokonaisannos on > 1.6 mg/kg.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia per ml liuosta, joka vastaa 0,2% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus Fentanyl-valmisteeseen

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai niihin liittyvät lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Barbituraatit, neuroleptit, halogenoidut kaasut ja muut ei-selektiiviset sedatiivit (kuten alkoholi) saattavat lisätä nukutuslääkkeiden aiheuttamaa hengityslamaa. Jos potilaalle on annettu tällaisia lääkkeitä, tarvittava fentanyyliannos on pienempi kuin yleensä. Samoin muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta on pienennettävä, jos näitä aineita annetaan fentanyylin jälkeen. Eläinkokeissa (hiirillä) todettiin, että fentanyyli ei muuttanut tiopentaalin tehokkaan nukutusannoksen mediaania, mutta alensi tiopentaalin letaalin annoksen mediaania. Näin ollen tiopentaalin ja fentanyylin yhteiskäytöllä on suurempi vaikutus letaali-vaikutukseen kuin nukutusvaikutukseen. Tällä saattaa olla merkitystä kliinisessä käytössä silloin, kun käytetään suurempia tiopentaaliannoksia.

Fentanyyli on lääke, jolla on suuri puhdistuma ja joka metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Suun kautta annettu itrakonatsoli (voimakas CYP3A4-entsyymin estäjä) annoksena 200 mg/vrk 4 päivän ajan ei vaikuttanut merkittävästi laskimoon annetun fentanyylin farmakokinetiikkaan.

Kun flukonatsolia tai vorikonatsolia käytetään samanaikaisesti fentanyylin kanssa, fentanyylialtistus voi suurentua.

Suun kautta annettu ritonaviiri (yksi voimakkaimmista CYP3A4-entsyymin estäjistä) on vähentänyt laskimoon annetun fentanyylin puhdistumaa kaksi kolmasosaa. Se ei kuitenkaan ole vaikuttanut kerta-annoksena annetun fentanyylin (iv) huippupitoisuuksiin plasmassa. Jos fentanyyliä annetaan kerta-annoksena samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-entsyymin estäjän (esim. ritonaviirin) kanssa, potilasta on hoidettava ja seurattava erityisen huolellisesti. Jatkuvässä käytössä fentanyylin annostusta voi olla syytä pienentää, koska lääkeaine voi kertyä elimistöön, jolloin pitkittyneen tai viivästyneen hengityslaman riski kasvaa.

Potilailla, jotka ovat saaneet MAO-estäjälääkitystä kahden viikon sisällä ennen opioidi-lääkitystä, on havaittu petidiinin kanssa hengenvaarallisia interaktioita, jotka ovat vaikuttaneet keskushermostoon (kuten kiihtyneisyyttä, lihasjäykkyyttä, hyperpyreksiaa, kouristuksia), sekä hengitys- ja verenkiertoelimistöön (kuten verenkierron lamaa, hypotensiota, hemodynaamista instabiiliteettia ja koomaa). Näitä ei voida poissulkea fentanyyliin osalta.

MAO-estäjät estävät myös niitä entsyymejä, jotka metaboloivat keskushermostoon vaikuttavia aineita (sedatiivit, antihistamiinit, opioidit jne.). Seurauksena saattaa olla voimakas ja pidentynyt fentanyylin vaikutus, mm. hengityslama.

Tavallisesti suositellaan, että MAO-estäjien käyttö lopetetaan 2 viikkoa ennen kirurgista tai muuta anestesiaa vaativaa toimenpidettä. Fentanyyliä on kuitenkin raportoitu käytetyn kirurgisissa toimenpiteissä ja anestesiassa ilman haittatapahtumia myös MAO-estäjälääkitystä saavilla potilailla.

Suurempien fentanyyliannosten samanaikainen käyttö ilokaasun tai jopa alhaisten diatsepaamiannosten kanssa saattaa johtaa kardiovaskulaarisen toiminnan heikkenemiseen.

Samanaikainen droperidolin anto saattaa johtaa verenpaineen laskuun, mutta joissain tapauksissa myös verenpaineen nousua on havaittu. Keuhkovaltimopaine saattaa laskea. Lisäksi saattaa ilmetä vilunväristyksiä, levottomuutta ja postoperatiivisia hallusinaatioita.

Edeltävä simetidiinilääkitys saattaa johtaa kohonneisiin plasman fentanyylipitoisuuksiin.

Yhteiskäyttö klonidiinin kanssa saattaa vahvistaa fentanyylin vaikutuksia ja varsinkin pidentää fentanyylin aiheuttamaa hengityslamaa.

Vekuroni saattaa aiheuttaa hemodynaamista lamaa, jos sitä annetaan fentanyylin kanssa. Vekuroniannoksesta riippumatonta huomattavaa laskua sydämen lyöntitiheydessä, keskivaltimopaineessa ja sydämen minuuttitilavuudessa saattaa esiintyä.

Atrakuurin ja fentanyylin yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa bradykardiaa.

Fentanyylin vaikutukset voimistuvat ja pidentyvät, jos sitä annetaan yhdessä baklofeenin kanssa.

Antiepileptit kuten karbamatsepiini, fenytoini ja primidoni ovat voimakkaita entsyymejä indusoivia aineita, jotka lisäävät fentanyylin metaboliaa maksassa nopeuttaen siten fentanyylin poistumista elimistöstä. Jos potilasta hoidetaan pitkäaikaisesti antiepilepteillä, natriumvalproaattia lukuun ottamatta, on odotettavaa, että fentanyyliä tarvitaan huomattavasti suurempi annos.

Serotonergiset lääkkeet

Fentanyylin samanaikainen anto jonkin serotonergisen lääkeaineen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI-lääkkeen) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI-lääkkeen) tai monoamiinioksidaasin estäjän (MAOn estäjän), kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä.

Fentanyl-valmisteiden vaikutus muihin lääkkeisiin

Fentanyylin antamisen jälkeen on syytä vähentää muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta (katso edellä).

Etomidaatin pitoisuudet plasmassa suurenevat merkittävästi (2-3-kertaisesti) yhteiskäytössä fentanyylin kanssa. Kun etomidaattia annetaan samanaikaisesti fentanyylin kanssa, etomidaatin kokonaisplasmapuhdistuma ja jakaantumistilavuus pienenevät 2-3-kertaisesti ilman, että eliminaation puoliintumisaika muuttuu.

Fentanyylin ja midatsolaamin yhteiskäyttö saattaa johtaa verenpaineen laskuun. Fentanyylin ja laskimoon annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö johtaa midatsolaamin terminaalisen puoliintumisaajan pidentymiseen ja midatsolaamin plasmapuhdistuman pienemiseen. Kun näitä lääkkeitä annetaan yhdessä fentanyylin kanssa, niiden annosta voidaan joutua pienentämään.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Fentanyylin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Fentanyyli voi läpäistä istukan alkuraskauden aikana. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Fentanyyliä ei suositella annettavaksi (lihakseen tai laskimoon) synnytyksen (eikä keisarileikkauksen) aikana, sillä fentanyyli läpäisee istukan ja sikiön hengityskeskus on erityisen altis opioidien vaikutukselle. Jos fentanyyliä kuitenkin annetaan, tulee antidootin olla välittömästi saatavilla vastasyntyntä varten.

Fentanyyli erittyy äidinmaitoon. Imetys olisi tämän vuoksi lopetettava ainakin 24 tunniksi fentanyylin annon jälkeen. Imettämisen hyöty suhteessa mahdollisiin haittoihin fentanyylin käytön jälkeen tulee harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fentanyylin annostus saattaa aiheuttaa reaktio- ja keskittymiskyvyn heikkenemistä. Potilas saa ajaa autoa tai käyttää koneita vasta, kun fentanyylin antamisesta on kulunut riittävästi aikaa.

Potilaat kotiutetaan vain saattajan seurassa ja heitä kehoitetaan välttämään alkoholin nauttimista.

4.8 Haittavaikutukset

Laskimoon annettavan Fentanyl-valmisteiden turvallisuutta arvioitiin 20 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 376 potilasta. Tutkimuksissa fentanyyliä annettiin nukutusaineena anestesian aiheuttamiseksi. Potilaat saivat laskimonsisäisesti vähintään yhden fentanyyliannoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 5\%$) (esiintyvyys ilmoitettu prosentteina) olivat: pahoinvointi (26,1), oksentelu (18,6), lihasjäykkyys (10,4), verenpaineen lasku (8,8), verenpaineen nousu (8,8), bradykardia (6,1) ja sedaatio (5,3).

Seuraaviin taulukoihin on sisällytetty Fentanyl-valmisteiden laskimonsisäisen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset sekä edellä kuvatut haitat.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on lueteltu seuraavan konvention mukaan:

Hyvin yleiset	$\geq 1/10$
Yleiset:	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinaiset:	$\geq 1/1,000$ ja $< 1/100$
Harvinaiset:	$\geq 1/10,000$ ja $< 1/1,000$
Hyvin harvinaiset:	$< 1/10,000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto kliinisistä tutkimuksista ei riitä arviointiin

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys (kuten anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio,

				urtikaria)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Euforia	
<i>Hermosto</i>		Dyskinesia, sedaatio, heitehuimaus	Päänsärky	Kouristukset, tajunnanmenetys, lihasnykäykset
<i>Silmät</i>		Näköhäiriöt		
<i>Sydän</i>		Bradykardia, takykardia, rytmihäiriö		Sydänpysähdykset
<i>Verisuonisto</i>		Matala verenpaine, korkea verenpaine, laskimokipu	Laskimotulehdus, verenpaineen vaihtelut	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Kurkunpään kouristus, bronkospasmi, hengityskatkos	Hyperventilaatio, hikka	Hengityslama
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi, oksentelu			
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Allerginen ihottuma		Kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskäpyisyys, mukaan lukien rintakehän lihaksissa			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			Vilunväristykset, alilämpöisyys	
<i>Vammat ja myrkytykset sekä toimenpiteen aiheuttamat komplikaatiot</i>		Leikkauksen jälkeinen sekavuus	Anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio, leikkauksen jälkeinen levottomuus	

Elinjärjestelmä	Tuntematon esiintymistiheys
<i>Veri ja imukudos</i>	Methemoglobinemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Delirium Fentanyylin pitkäaikainen käyttö voi johtaa toleranssin kehittymiseen. Lääkeriippuvuuden kehittymisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.
<i>Hermosto</i>	Heitehuimaus, Hornerin syndrooma, nieluheijasteen ja nielimiskyvyn menettäminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Keuhkoödeema
<i>Maksa ja sappi</i>	Oddin sulkiilihaksen spastisuus

<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Hyperhidroosi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Virtsanjohtimen lihastonuksen lisääntyminen. Virtsaumpi etenkin potilailla, joilla on prostatan hypertrofiaa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Opioidivieroitusoireet

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Fentanyylin yliannostus ilmenee farmakologisten vaikutusten pitkittymisenä. Riippuen yksilöllisestä herkkyydestä kliininen kuva määräytyy pääasiassa hengityslaman vaikeusasteen mukaisesti ja vaihtelee harventuneesta hengitystiheydestä aina apneaan, bradykardiaa aina asystoleen asti, verenpaineen laskua, verenkierron lamaantumista, kooma, kohtauksenomaista aktiiviteettia, rintakehän, vartalon ja raajojen lihasten jäykkyyttä sekä keuhkoödemaa.

Yliannostuksen hoito

Hypoventilaatio tai apnea hoidetaan antamalla happea, ja potilasta ventiloidaan tai hänen hengitystään tarkkaillaan tarpeen mukaisesti. Spesifistä vasta-ainetta, kuten naloksonia, tulee antaa hengityslaman hoidoksi tarpeen mukaan. Tämä ei kuitenkaan korvaa muita, välittömämpiä hoitotoimenpiteitä. Naloksonin tavallinen aloitusannos on 0.4 - 2 mg. Jollei tämä saa aikaan toivottua vaikutusta, sama annos voidaan toistaa joka 2. - 3. minuutti kunnes hengityslama on kumoutunut tai potilas herää. Fentanyylin hengityslamavaikutus voi kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus, joten antagonistin lisäännostus saattaa olla tarpeen.

Jos hengityslamaan liittyy lihasjäykkyyttä, hengityksen avustaminen voi vaatia lihasrelaksantin antamista suonensisäisesti.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti. Ruumiinlämmön ylläpidosta ja riittävästä nesteen saamisesta on huolehdittava. Jos hypotensio on vakava ja jatkuu pitkään, on otettava huomioon hypovolemian mahdollisuus, joka hoidetaan parenteraalisella nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit, ATC-koodi N01AH01

Fentanyyli on tehokas opioidianalgeetti, jota voidaan käyttää analgeettisena yleisanestesiassa tai ainoana anesteettina.

Fentanyyllillä on μ -agonistinen vaikutus. Sen vaikutus δ - ja κ -reseptoriagonistina on verrattavissa morfiinin vaikutukseen. 100 mikrogramman (2 ml) annoksen vaikutus vastaa analgeettiselta vaikutukseltaan 10 mg morfiinia.

Fentanyylin vaikutuksen alkaminen on nopeaa. Maksimaalinen analgeettinen ja hengitystä lamaava vaikutus saavutetaan muutamassa minuutissa. Keskimääräinen analgeettinen vaikutusaika on noin 30 minuuttia yhden 100 mikrogramman kerta-annosinjektion jälkeen. Analgesian syvyys riippuu annoksen suuruudesta ja sitä voidaan säädellä ko. kirurgisen toimenpiteen kiputason mukaisesti.

Fentanyyli ei juurikaan vaikuta kardiovaskulaarisesti, mutta sillä on vahva hengitystä lamaava vaikutus. Fentanyyli ei vaimenna luotettavasti stressiin liittyviä hormonaalisia muutoksia. Leikkauksen aikaisen kipuärsyksen aiheuttamaa verenpaineen nousua saattaa esiintyä korkea-annoksisesta fentanyylihoitosta riippumatta.

Riippuen annoksen suuruudesta ja injektionopeudesta fentanyyli saattaa aiheuttaa lihasjäykkyyttä, euforiaa, mioosia ja bradykardiaa. Ihmisellä tehdyt ihokokeet ja seerumin histamiinianalyysit sekä koirilla tehdyt *in vivo* -kokeet ovat osoittaneet, että fentanyylin käytön jälkeen havaitaan harvoin kliinisesti merkittävää histamiinin vapautumista.

Kaikki fentanyylin vaikutukset voidaan kumota antamalla spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia.

5.2 Farmakokineetiikka

Fentanyylin plasmapitoisuus laskee nopeasti laskimonsisäisen injektion jälkeen. Fentanyylin dispositio on kolmivaiheinen puoliintumisaikojen ollessa noin 1 minuutti, 15 minuuttia ja 6 tuntia. Fentanyylin jakautumistilavuus keskiaitiossa on noin 15 litraa ja kokonaisjakautumistilavuus on noin 400 litraa.

Puoliintumisajat saattavat pidentyä varsinkin vanhuksilla tai toistuvan annon seurauksena.

Sekundaarisia pitoisuuspiikkejä plasmassa saattaa ilmetä.

Fentanyyli sitoutuu plasman proteiineihin 80–85 %.

Fentanyyli metaboloituu nopeasti, pääasiassa maksassa, pääosin hapettavan N-desalkylaation kautta. Puhdistuma on noin 0.5 l/tunti/kg. Noin 75 % annoksesta eliminoituu 24 tunnissa. Vain 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enintään neljä viikkoa kestäneissä toistetun annon toksisuustutkimuksissa havaittiin samanlaisia vaikutuksia kuin on aikaisemmin kuvattu muilla opioideilla.

Eläinkokeet ovat osoittaneet alentunutta hedelmällisyyttä naarasrotilla sekä sikiökuolleisuutta, vaikka teratogeenisuutta ei ole havaittu.

Fentanyyli ei aiheuttanut mutageenisuutta bakteereille ja jyrsijöille tehdyissä mutageenisuustutkimuksissa. Kuten muut opioidit fentanyyli aiheutti nisäkässolujen mutageenisia muutoksia *in vitro* -kokeissa. Nämä muutokset saatiin aikaan vain käyttämällä erittäin korkeita pitoisuuksia. Tämän vuoksi fentanyylin antamista potilaalle ei pidetä genotoksisena riskinä. Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopivuus on varmistettava ennen käyttöä, jos valmiste aiotaan sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa.

Fentanyylisitraatin fysikaalinen yhteensopimattomuus on raportoitu pentobarbitaalinatriumin, metoheksitaalinatriumin, tiopentaalinatriumin ja nafsilliinin kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus

3 vuotta

Laimentamisen jälkeen

Laimennosten (katso kohta 6.6) on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika- ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, mikäli laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloidussa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit/injektiopullo(t) ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

5 (10) värittömstä, tyypin I lasista tehtyä ampullia, jotka kukin sisältävät joko 2 tai 10 ml liuosta.
1 (5, 10) värittömstä, tyypin I lasista tehtyä injektio-pulloa, jotka kukin sisältävät 50 ml liuosta, injektio-pullot on suljettu bromobutyylitumittulilla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytä sormisuojausta ampullia avatessa.

Injektioneste on tarkoitettu vain yhden potilaan käyttöön ja se on käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen. Injektionestettä ei tule käyttää, jos siinä on hiukkasia. Käyttämättä jäänyt ampullin sisältö on hävitettävä.

Valmistetta voidaan käyttää joko laimentamattomana tai laimennettuna. Niiden laimennosten, joita on testattu 0,9 % natriumkloridi- ja 5 % glukoosi-infusionesteiden kanssa, laimennussuhde

on ollut 1:1–1:25. Joten maksimaalisin laimennussuhde on 1 osa fentanyyliä 25:een osaan 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusionestettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15743

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2000 / 16.02.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.01.2019