

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl Ethypharm 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio-*liuosta* sisältää 78,5 mikrogrammaa fentanyylisitraattia, joka vastaa 50 mikrogrammaa fentanyyliä.

- 2 ml:n ampulli sisältää fentanyylisitraattia määrän, joka vastaa 100 mikrogrammaa fentanyyliä.
- 10 ml:n ampulli sisältää fentanyylisitraattia määrän, joka vastaa 500 mikrogrammaa fentanyyliä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

natrium 3,5 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

Liuoksen pH on välillä 4,0–6,5.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fentanyl Ethypharm 50 mikrog/ml injektioneste, liuos on opioideihin kuuluva analgeetti, jota käytetään aikuisille ja lapsille:

- pieninä annoksina kivunlievitykseen lyhytaikaisten kirurgisten toimenpiteiden aikana
- suurina annoksina analgeettina / hengitystä lamaavana lääkeaineena potilailla, jotka tarvitsevat hengityksen tukihoidoa
- voimakkaan kivun hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Fentanyl Ethypharm -injektionestettä saa antaa vain olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla. Sen saavat antaa vain ammattilaiset, jotka pystyvät tarkkailemaan hengitysteitä (ks. kohta 4.4).

Fentanyl Ethypharm -injektionesteen annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, taustasairauksien, muiden lääkkeiden käytön sekä leikkauksen ja anestesian tyyppin mukaan.

Annostus

Käyttö analgeettina

Aikuiset

Tavanomainen annostusohjelma on seuraavanlainen:

	Aloitus	Lisähoito
Spontaani hengitys	50- 200 mikro- grammaa	50 mikrogrammaa
Hengityksen tukihoido	300-3500 mikrogram maa	100- 200 mikrogramm aa

Fentanyl Ethypharm 50 mikrog/ml voidaan antaa myös infuusiona laskimoon. Ventiloidulle potilaalle voidaan antaa Fentanyl Ethypharm 50 mikrog/ml -latausannos nopeana infuusiona (noin 1 mikrogrammaa/kg/minuutti ensimmäisten 10 minuutin ajan, minkä jälkeen infuusiota jatketaan annoksella, joka on noin 0,1 mikrogrammaa/kg/minuutti. Vaihtoehtoisesti Fentanyl Ethypharm 50 mikrog/ml -latausannos voidaan antaa boluksena.

Infuusionopeudet on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan; pienemmät infuusionopeudet voivat riittää. Ellei ventilaatiota ole tarkoitus jatkaa leikkauksen jälkeen, infuusio on lopetettava noin 40 minuuttia ennen leikkauksen päättymistä.

Alhaisemmat infuusionopeudet, esim. 0,05-0,08 mikrogrammaa/kg/minuutti, ovat tarpeen, jos spontaania ventilaatiota aiotaan ylläpitää. Sydänleikkauksissa on käytetty suurempia infuusionopeuksia (enintään 3 mikrogrammaa/kg/minuutti).

Lyhytkestoiset kirurgiset toimenpiteet

Voidaan olettaa, että laskimoon annon jälkeen aikuisille potilaille, joille ei ole annettu esilääkitystä, 2 ml (100 mikrog) Fentanyl Ethypharm -injektioliuosta riittää 10–20 minuutin ajaksi kirurgisissa toimenpiteissä, joissa kipu on voimakkuusasteeltaan alhainen.

Kestoltaan kohtalainen/pitkittänyt kirurginen toimenpide

10 ml (500 mikrog) Fentanyl Ethypharm -injektionestettä injisoituna boluksena saa aikaan noin tunnin kestävän analgesian. Aikaan saatu analgeettinen vaikutus on riittävä leikkauksessa, jossa toimenpiteet aiheuttavat kohtalaista kipua. 50 mikrogrammaa/kg Fentanyl Ethypharm -injektionestettä sisältävä annos saa aikaan voimakkaan analgesian, joka kestää noin 4 -6 tuntia leikkauksessa, jossa toimenpiteet aiheuttavat voimakasta kipua.

Yli 200 mikrogramman annoksia käytetään vain anestesiassa.

Käyttö iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille: Annoksen pienentäminen iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille on suositeltavaa. Aloitusannoksen vaikutus on otettava huomioon lisäannoksia määritettäessä.

Hyvin lihavat potilaat:

Hyvin lihavan potilaan annoksen laskeminen painon perusteella aiheuttaa yliannoksen riskin. Hyvin lihavan potilaan annoksen pitää perustua arvioon kehon ihanepainosta.

Pediatriset potilaat

12 -17-vuotiaat lapset: Noudata aikuisten annostusta.

2 -11-vuotiaat lapset:

Tavanomainen annostusohjelma lapsilla on seuraavanlainen:

	Ikä	Aloitus	Lisähoito
Spontaani hengitys	2-11 vuotta	1-3 mikrog/kg	1-1,25 mikrog/kg
Hengityksen tukihoido	2-11 vuotta	1-3 mikrog/kg	1-1,25 mikrog/kg

Alle 2-vuotiaat lapset:

Fentanyl Ethypharm -injektionesteen tehoa ja turvallisuutta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Käyttö lapsille:

Analgesia leikkauksen aikana, spontaanisti hengittävän potilaan anestesian tehostaminen:

Spontaanisti hengittäväällä lapsella analgesiaa tulisi käyttää vain osana anestesiamenetelmiä tai antaa osana sedaatio-/analgesiamenetelmää. Henkilökunnan pitää olla kokenutta ja toimia ympäristössä, jossa voidaan hoitaa intubaatiota vaativa rintakehän äkillinen jäykistyminen tai hengityksen tukihoidoa vaativa apnea.

Tarvittavaa annosta arvioitaessa on tärkeää huomioida leikkauksen aiheuttama todennäköinen stimulaatio, esilääkityksenä annettujen lääkkeiden vaikutus ja toimenpiteen kesto.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on harkittava pienempää fentanyyliannostusta, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin fentanyylitoksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka).

Antotapa

Anto laskimoon, joko boluksena tai infusiona. Voidaan antaa sekä aikuisille että lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys fentanyylisitraatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hengityslama ilman ventilaattorihoitoa
- samanaikainen lääkitys MAO:n estäjillä (monoamiinioksidaasin estäjillä) tai jos niiden käytön lopettamisesta on alle 2 viikkoa
- tiedossa oleva intoleranssi fentanyylisitraatille tai muille morfiinijohdannaisille

4.4 Varoitukset ja varotoimet

Fentanyyliä saa antaa vain olosuhteissa, joissa hengitysteiden tarkkailu on mahdollista. Sen saavat antaa vain ammattilaiset, jotka pystyvät tarkkailemaan hengitysteitä.

Varoitukset:

Toleranssia ja riippuvuutta voi ilmetä. Fentanyylin laskimoon annon jälkeen voi esiintyä tilapäistä verenpaineen laskua varsinkin hypovoleemisilla potilailla. Vakaan valtimoverenpaineen ylläpitämiseksi on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Opioidien toistuvasta annosta voi seurata toleranssin, fyysisen riippuvuuden ja psyykkisen riippuvuuden kehittyminen. Riski on tavanomaista suurempi, jos potilas on aiemmin väärinkäyttänyt päihteitä (lääkkeiden tai alkoholin väärinkäyttö tai lääke- tai alkoholiriippuvuus mukaan lukien).

Vieroitusoireyhtymä

Jos valmistetta käytetään toistuvasti ja pitkäaikaisesti siten, että annosvälit ovat lyhyitä, voi hoidon lopettamisen yhteydessä kehittyä vieroitusoireyhtymä. Se saattaa ilmetä seuraavina haittavaikutuksina: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus, vilunväristykset, vapina ja hikoilu.

Hengityslama

Kuten kaikkia potenteja opioideja käytettäessä, syvään analgesiaan liittyy merkittävää hengityslamaa, joka voi jatkua leikkauksen jälkeen tai alkaa tällöin uudestaan. Suurten fentanyyliannosten tai infuusion jälkeen on varmistettava, että riittävä spontaani hengitys on saatu aikaan ja sitä ylläpidetään ennen kuin potilas siirretään heräämöstä.

Merkittävää hengityslamaa esiintyy sen jälkeen, kun on annettu fentanyyliannokset ovat olleet yli 200 milligrammaa. Tämä vaikutus ja fentanyylin muut farmakologiset vaikutukset voidaan kumota spesifisellä narkoottisella antagonistilla (esimerkiksi naloksonilla), jota voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, koska hengityslama voi kestää kauemmin kuin opioidiantagonistin vaikutus.

Elvytyslaitteet ja opioidiantagonistit on pidettävä valmiina saatavilla.

Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO₂-vastetta ja siten vaikuttaa postoperatiiviseen hengitykseen.

Anto synnytyksen aikana voi aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä.

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

Fentanyylin ja sedatiivien (esimerkiksi bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa tai kuoleman. Näiden riskien takia valmistetta saa määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa vain potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä fentanyyliä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa kertoa potilaalle ja hänen läheisilleen näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5)

Sydänsairaus

Bradykardiaa ja mahdollisesti sydänpysähdys voi ilmetä, jos potilas ei ole saanut riittävästi antikolinergejä, tai jos fentanyyliä käytetään yhdessä pulssitiheyttä hidastavien lihasrelaksanttien kanssa. Bradykardiaa voidaan hoitaa atropiinilla.

Lihaskäykyys

Lihaskäykyä (morfiinin vaikutuksia muistuttavia) voi ilmetä.

Jäykkyyttä, jota voi esiintyä myös rintakehän lihaksissa, voidaan välttää seuraavin toimenpitein:

- hidas laskimoon annettava injektio (tavallisesti riittävä keino pienten annosten yhteydessä)
- esilääkitys bentsodiatsepiineillä
- lihasrelaksanttien käyttö.

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia liikkeitä saattaa esiintyä.

Eriyiset annostusolosuhteet

Nopeiden bolusinjektioiden käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on häiriintynyt aivoverenkierto tai aivopaineen kohoamisen riski. Tällaisilla potilailla keskiverenpaineen laskuun on toisinaan liittynyt ohimenevää aivojen perfuusiopaineen laskua.

On suositeltavaa pienentää iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille annettavaa annosta.

Annos on titrattava huolellisesti, jos potilaalla on kontrolloimaton hypotyroidismi, jokin keuhkosairaus, vähentynyt hengityskapasiteetti, alkoholismia tai maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Näitä potilaita on ehkä myös tarkkailtava pitempään leikkauksen jälkeen.

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

Myasthenia gravis

Ennen yleisanestesia- ja sedatiivilääkityksen (mukaan lukien laskimoon annettava fentanyl) antoa ja annon aikana on noudatettava varovaisuutta, jos tiettyjä antikolinergisiä aineita tai hermolihasliitosta salpaavia aineita annetaan potilaalle, jolla on myasthenia gravis.

Varotoimet:

Fentanyyliä saa antaa vain olosuhteissa, joissa hengitysteitä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengityksen varmistamiseen.

Yhteisvaikutus neuroleptien kanssa:

Jos fentanyyliä annetaan neuroleptien kanssa, lääkkeen antajan on oltava selvillä kunkin lääkkeen erityisominaisuuksista, etenkin näiden vaikutusaikojen eroista. Tällaista yhdistelmää käytettäessä hypertensiota esiintyy yleisemmin. Neuroleptit saattavat aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita, joita voidaan hoitaa Parkinsonin taudin lääkkeillä.

Sappitiehyt:

Muiden opioidien tavoin fentanyylin anto voi antikolinergisen vaikutuksensa vuoksi lisätä painetta sappitiehyissä ja yksittäisissä tapauksissa voi esiintyä Oddin sulkiilihaksen spasmeja.

Serotoniinioireyhtymä:

Annettaessa fentanyyliä samanaikaisesti serotonergisiin hermovälittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Serotonergisten lääkkeiden, kuten esimerkiksi serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) samanaikaiseen käyttöön serotoniinin metaboliaa vähentävien lääkkeiden (mukaan lukien MAO:n estäjät eli monoamiinioksidaasin estäjät) saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän kehittyminen. Tätä voi esiintyä suositusannosta käytettäessä.

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla mielen tilan muutokset (esim. agitaatio, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston epävakaudet (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelu, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaation häiriöt, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuselimistön oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, fentanyylihoidon nopeaa lopettamista on harkittava.

Pediatriset potilaat

Spontaanisti hengittäväillä lapsella analgesiaa tulisi käyttää vain osana anestesiamenetelmiä tai antaa osana sedaatio-/analgesiamenetelmää. Henkilökunnan pitää olla kokenutta ja toimia ympäristössä, jossa voidaan hoitaa intubaatiota vaativa rintakehän äkillinen jäykistyminen tai hengityksen tukihoidon vaativa apnea.

Fentanyl Ethypharm -injektioneste sisältää 3,5 mg natriumia per yksi millilitra liuosta, joka vastaa 0,18 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset fentanyyliin

Muut keskushermostoa lamaavat aineet

Esilääkityksenä käytettävät opioidit, barbituraatit, bentsodiatsepiinit, neuroleptit, halogenoidut kaasut ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) voivat tehostaa tai pidentää fentanyylin aiheuttamaa hengityslamaa.

Jos potilaalle on annettu keskushermostoa lamaavia aineita, tarvittava fentanyyliannos on pienempi kuin yleensä.

Niiden käyttö samanaikaisesti fentanyylin kanssa spontaanisti hengittäville potilailla voi lisätä hengityslaman, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä.

Sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4:n) estäjät

Fentanyyli on lääke, jolla on suuri puhdistuma. Se metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4:n kautta.

Suun kautta annettu itrakonatsoli (voimakas CYP3A4:n estäjä) annoksena 200 mg/vrk 4 vuorokauden ajan ei vaikuttanut merkittävästi laskimoon annetun fentanyylin farmakokinetiikkaan.

Suun kautta annettu ritonaviiri (yksi voimakkaimmista CYP3A4:n estäjistä) vähensi laskimoon annetun fentanyylin puhdistumaa kaksi kolmasosaa. Se ei kuitenkaan vaikuttanut laskimoon kerta-annoksena annetun fentanyylin huippupitoisuuksiin plasmassa.

Annettaessa fentanyyliä kerta-annoksena samanaikaisesti jonkin voimakkaan CYP3A4:n estäjän, kuten esimerkiksi ritonaviirin, kanssa, potilasta on hoidettava ja tarkkailtava erityisen huolellisesti.

Kun fentanyyliä annetaan samanaikaisesti flukonatsolin tai vorikonatsolin (kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä) kanssa, fentanyylialtistus voi suurentua.

Fentanyylin ja samanaikaisesti annettujen CYP3A4:n estäjien jatkuvassa käytössä fentanyylin annostusta voi olla syytä pienentää, koska lääkeaine voi kertyä elimistöön, jolloin pitkittyneen tai viivästyneen hengityslaman riski kasvaa.

Kun fentanyyliä annetaan yhdessä ei-vagolyttisten lihasrelaksanttien kanssa, voi ilmetä bradykardiaa ja mahdollisesti sydänpysähdys.

Droperidolin samanaikainen käyttö voi johtaa hypotension ilmaantuvuuden lisääntymiseen.

Serotonergiset lääkkeet

Fentanyylin anto jonkin serotonergisen aineen, kuten esimerkiksi SSRI-lääkkeen (selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä) tai SNRI-lääkkeen (serotoniinin tai noradrenaliinin takaisinoton estäjä) tai MAO:n estäjän (monoamiinioksidaasin estäjä) kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä.

Fentanyylin vaikutus muihin lääkkeisiin

Fentanyylin antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta on pienennettävä. Tämä on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, koska syvään analgesiaan liittyy merkittävää hengityslamaa, joka voi jatkua leikkauksen jälkeen tai alkaa tällöin uudestaan. Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien, käyttö tänä ajanjaksona voi suhteettomasti suurentaa hengityslaman riskiä. Etomidaatin pitoisuudet plasmassa suurenevät merkittävästi (2-3-kertaisesti) yhteiskäytössä fentanyylin kanssa.

Kun etomidaattia annetaan samanaikaisesti fentanyylin kanssa, etomidaatin kokonaispuhdistuma plasmasta ja jakaantumistilavuus pienenevät 2-3-kertaisesti.

Fentanyylin ja laskimoon annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö johtaa midatsolaamin terminaalisen puoliintumisajan pidentymiseen ja midatsolaamin plasmapuhdistuman pienenemiseen. Kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti fentanyylin kanssa, niiden annosta voidaan joutua pienentämään.

Sedatiiviset lääkevalmisteet, kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavat lääkkeet

Sedatiivien, kuten esimerkiksi bentsodiatsepiinien ja vastaavien lääkkeiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä johtuen lisääntyneestä keskushermostoa lamaavasta vaikutuksesta. Samanaikaisessa käytössä annosta on pienennettävä ja hoidon kesto lyhennettävä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fentanyylin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Fentanyyli voi läpäistä istukan alkuraskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Fentanyyliä ei suositella annettavaksi synnytyksen (eikä keisarileikkauksen) aikana, koska se läpäisee istukan ja sikiön hengityskeskus on erityisen altis opioidien vaikutuksille. Jos fentanyyliä kuitenkin annetaan, välineiden sekä äidin että lapsen hengityksen tukemiseen on oltava välittömästi saatavilla tarpeen tullen. Lapselle on aina oltava saatavilla antidootti.

Imetys

Fentanyyli erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi suositellaan, että imetystä ei saa aloittaa ennen kuin vähintään 24 tuntia on kulunut hoidosta. Imettämisen hyötyä fentanyylin annon jälkeen suhteessa mahdollisiin haittoihin tulee arvioida.

Hedelmällisyys

Fentanyylin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeissa urosten hedelmällisyys heikkeni (ks. kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jos potilas on tarkoitus kotiuttaa pian toimenpiteen jälkeen, häntä on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita 24 tunnin ajan injektio- ja suun kautta annettujen lääkkeiden antamisen jälkeen.

Tämä lääke saattaa heikentää kognitiivisia toimintoja ja voi vaikuttaa potilaan kykyyn ajaa turvallisesti. Lääkettä määrättäessä potilaalle on kerrottava seuraavaa:

- todennäköisesti tämä lääke vaikuttaa ajokykyyn
- älä aja, ennen kuin tiedät, millainen vaikutus lääkkeellä on sinuun.

4.8 Haittavaikutukset

Laskimoon annettavan fentanyylin 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 lääkkeen haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 5\%$) olivat (esiintyvyys ilmoitettu suluissa prosentteina): pahoinvointi (26,1 %), oksentelu (18,6 %), lihasjäykkyys (10,4 %), hypotensio (8,8 %), hypertensio (8,8 %), bradykardia (6,1 %) ja sedaatio (5,3 %).

Taulukossa I on esitetty laskimoon annetun fentanyylin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset sekä edellä kuvatut haitat.

Haittavaikutusten esiintymistiheys määritellään seuraavan käytännön mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Lääkkeen haittavaikutukset			
	Esiintyvyyden luokka			
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < $1/100$)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys (esimerkiksi anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, urtikaria)
Psyykkiset häiriöt		Kiihtymys	Euforinen mieliala	Delirium
Hermosto	Lihaskyvyttöisyys (joka saattaa koskea myös rintakehän lihaksia)	Dyskinesia, sedaatio, heitehuimaus	Päänsärky	Kouristukset, tajunnanmenetys, lihaskräppäykset
Silmät		Näköhäiriöt		
Sydän		Bradykardia, takykardia, rytmihäiriöt		Sydänpysähdys
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio, laskimokipu	Laskimotulehdus, verenpaineen vaihtelet	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Laryngospasmi, bronkospasmi, apnea	Hyperventilaatio, hikka	Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu			
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen ihottuma		Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Vilunväristykset, hypotermia	Lääkevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Vammat ja myrkytykset sekä toimenpiteen aiheuttamat komplikaatiot		Leikkauksen jälkeinen sekavuus	Anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio	

Fentanyylin ja neuroleptin yhteiskäytössä voidaan havaita seuraavia haittavaikutuksia: vilunväristykset ja/tai hytinä, levottomuus, leikkauksen jälkeiset hallusinaatioepisodit ja ekstrapyramidaaliset oireet (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 löydökset:

Fentanyylin yliannos ilmenee lääkkeen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Riippuen yksilöllisestä herkkyudesta kliininen kuva määräytyy pääasiassa hengityslaman vaikeusasteen mukaisesti ja se vaihtelee bradypneasta apneaan.

Hoito:

Hypoventilaatio tai apnea:	O ₂ :n anto, hengityksen tukihoito tai kontrolloitu ventilaatio.
Hengityslama:	Spesifinen narkoottinen vasta-aine (esim. naloksoni). Tämä ei korvaa muita, välittömiä hoitotoimenpiteitä. Hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus, joten antagonistin lisäannokset saattavat olla tarpeen.
Lihaskäykyisyys:	Laskimoon annettava hermo-lihasliitoksen salpaaja hengityksen tukihoitoa tai kontrolloitua ventilaatiota helpottamaan.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja huolehdittava ruumiinlämmön ylläpidosta ja riittävästä nesteestä saamisesta. Jos hypotensio on vakava ja jatkuu pitkään, hypovolemian mahdollisuus on otettava huomioon. Todettu hypovolemia on korjattava asianmukaisella suonensisäisellä nestehoidolla.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yleisanesteetit, opioidianesteetit.

ATC-koodi: N01AH01

Fentanyl on synteettinen opiaatti, jonka kliininen teho on 50-100-kertainen morfiiniin verrattuna. Sen vaikutuksen alkaminen on nopeaa. Ihmisen laskimoon annettu kerta-annos, jonka suuruus on 0,5-1 mg / 70 kg, saa välittömästi aikaan huomattavan leikkaukseen tarvittavan anestesian, hengityslaman, bradykardian ja muita tyypillisiä morfiinin vaikutuksen kaltaisia vaikutuksia. Huippuvaikutus kestää noin 30 minuuttia. Kaikki voimakkaat morfiinin kaltaiset lääkkeet saavat aikaan kivunlievityksen, hengityslaman, emeesiä, ummetusta, fyysistä riippuvuutta, tiettyjä vagaalisia vaikutuksia ja eriasteista sedaatiota. Fentanyl eroaa kuitenkin morfiinista muutamissa asioissa: fentanyylin vaikutuksen kesto on lyhyt, eikä sillä ole havaittu emeettistä vaikutusta. Lisäksi eläinkokeissa sen hypotensiivisen vaikutuksen on havaittu olevan erittäin vähäinen.

5.2 Farmakokinetiikka

Fentanyl on synteettinen opioidi, jolla on μ -agonistisia farmakologisia vaikutuksia.

Jakautuminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen fentanyylin pitoisuus plasmassa laskee nopeasti. Jakaantumisen sekventiaaliset puoliintumisajat ovat noin 1 minuutti ja 18 minuuttia, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 475 minuuttia. Fentanyylin jakaantumistilavuus keskiaitiossa (V_c) on 13 litraa ja vakaan tilan kokonaisjakautumistilavuus (V_{dss}) on 339 litraa. Fentanyl sitoutuu plasman proteiineihin noin 84-prosenttisesti.

Metabolia

Fentanyl metaboloituu nopeasti pääosin maksassa CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta. Sen tärkein metaboliitti on norfentanyl. Fentanyylin puhdistuma on 574 ml/min.

Eliminaatio

Annetusta annoksesta noin 75 % erittyy 24 tunnin kuluessa virtsaan ja vain 10 % virtsaan erittyneestä annoksesta säilyy muuttumattomana.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneillä fentanyl on noin 62-prosenttisesti proteiineihin sitoutuneena, mikä on vähemmän kuin aikuisilla. Imeväisikäisillä ja lapsilla puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat suuremmat. Tämän vuoksi fentanyyliannosta voidaan joutua suurentamaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tiedot tutkimuksesta, jossa potilaille annettiin munuaisten siirtoleikkauksen yhteydessä fentanyyliä laskimoon, viittaavat siihen, että fentanyylin puhdistuma saattaa olla tässä potilasryhmässä vähentynyt. Jos fentanyyliä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, potilasta pitää tarkkailla huolellisesti fentanyylin toksisuuden oireiden havaitsemiseksi, ja annosta pitää tarvittaessa pienentää (ks. kohta 4.2, Annostus ja antotapa).

Aikuiset palovammapotilaat

Puhdistuman suureneminen 44 % ja suurempi jakautumistilavuus johtavat fentanyylin pienempiin pitoisuuksiin plasmassa. Tämän vuoksi fentanyylin annosta voidaan joutua suurentamaan.

Hyvin lihavat potilaat

Fentanyylin puhdistuman on havaittu lisääntyvän painon nousun myötä. Jos potilaan painoindeksi (BMI) on > 30 , fentanyylin puhdistuma lisääntyy noin 10 % rasvattoman massan (kehon rasvattoman painon) 10 kg:n painonlisäystä kohden.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille.

Alkion ja sikiön kehitystä koskevissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja kaniineilla ei havaittu aineen aiheuttamia epämuodostumia tai kehitysmuutoksia, kun annostelu tapahtui organogeneesin aikana.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja alkion varhaista kehitystä koskevassa tutkimuksessa havaittiin uroksen välittämä vaikutus suurilla annoksilla (300 mikrog/kg/vrk, subkutaanisti), ja sen arveltiin johtuvan eläinkokeissa havaituista fentanyylin sedatiivista vaikutuksista.

Rottien pre- ja postnataalia kehitystä seuraavissa tutkimuksissa jälkeläisten eloonjäämisprosentti laski merkittävästi käytettäessä annoksia, jotka aiheuttivat vakavaa toksisuutta emolla. Muita F1-poikasissa havaittuja löydöksiä emolle toksisilla annoksilla olivat viivästynyt fyysinen kehitys sekä vaikutukset aistien toimintaan, reflekseihin ja käyttäytymiseen. Nämä vaikutukset saattoivat olla joko emon antaman hoivan muutoksista ja/tai laktaation vähenemisestä johtuvia epäsuoria vaikutuksia tai ne saattoivat olla fentanyylin suoria vaikutuksia poikasiin.

Fentanyylillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (26 viikon dermaalinen vaihtoehtoinen biotesti Tg.AC-siirtogeenisillä hiirillä sekä 2 vuoden subkutaaninen karsinogeenisuustutkimus rotilla) ei havaittu mitään karsinogeeniseen potentiaaliin viittaavia löydöksiä. Rotilla tehdystä karsinogeenisuustutkimuksesta saatuja aivonäytteitä tarkastellessa havaittiin aivolesioita eläimillä, joille oli annettu suuria annoksia fentanyylisitraattia. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmiste on kemiallisesti yhteensopimaton induktioaineina käytettävien tiopentonin ja metoheksitonin kanssa, koska pH:n erot ovat suuret.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoikä

3 vuotta

6.4 Säilytys

Herkkä valolle.
Pidä pakkaus ulkopakkauksessa.
Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

2 ml:n tai 10 ml:n kirkkaat lasiset ampullit (tyypin I borosilikaattillasia) pakattuina pahvikoteloihin, jotka sisältävät 10 x 2 ml:n ampullia tai 10 x 10 ml:n ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos injektionesteessä näkyy hiukkasia, sitä ei saa käyttää.
Jos ampullin sisältö on käytetty vain osittain, hävitä jäljelle jäänyt neste.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Ethypharm
194 Bureaux de la Colline - Bâtiment D
92213 Saint-Cloud CEDEX
Ranska

8 MYYNTILUVAN NUMERO

36394

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

dd.mm.yyyy

10 **TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**
20.08.2019