

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa fentanyyliä (fentanyylisitraattina).

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 100 mikrogrammaa fentanyyliä (fentanyylisitraattina).

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 500 mikrogrammaa fentanyyliä (fentanyylisitraattina).

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 7,08 mg (0,31 mmol) natriumia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 35,41 mg (1,54 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön injektioneste, liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 4,0–7,0.

Osmolaliteetti on noin 285 mOsmol/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml on anestesian yhteydessä käytettävä analgeetti, jota käytetään

- opioidianalgeettina yleisen tai paikallisen anestesian lisänä
- sekä yhdessä neuroleptin kanssa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmistetta saa antaa ainoastaan olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengitysteiden varmistamiseen (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmisteen annostuksen on oltava yksilöllinen ja sen tulee määräytyä potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, terveydentilan, muiden lääkkeiden käytön sekä kirurgisen toimenpiteen ja anestesian laadun perusteella.

#### Aikuiset

Anestesian induktiossa valmistetta annetaan tavallisesti 200–600 mikrogrammaa (2,8–8,5 mikrogramma/kg), joka vastaa 4–2 millilitraa, injektiona laskimoon. Yli 200 mikrogramman annoksia tulisi antaa vain ventilaation suojassa. Analgesian ylläpitoon voidaan antaa 1–4 ml:aa vastaavia laskimonsisäisiä 50–200 mikrogramman (0,7–2,8 mikrogramma/kg) lisäannoksia 30–45 minuutin kuluttua.

#### Pediatriset potilaat

### *12–17-vuotiaat nuoret*

Noudata aikuisten annostusta.

### *2–11-vuotiaat lapset*

Anestesian induktioon lapsille tavanomainen suositeltu annos on 1,25–2,5 mikrogramma/kg (eli 0,25–0,5 ml 10 painokiloa kohti). Analgesian ylläpitämiseen voidaan antaa 0,25 ml/10 kg:n lisäannoksia 30–45 minuutin välein.

### *Alle 2-vuotiaat lapset*

Fentanyylin käytöstä alle 2-vuotiaille lapsille ei ole kokemusta.

### *Käyttö lapsille*

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 lihasten äkillinen jäykistyminen, tai avustettua hengitystä vaativa apnea (ks. kohta 4.4).

### *Käyttö iäkkäille*

Kuten muitakin opioideja käytettäessä, aloitusannoksen pienentäminen iäkkäille (>65-vuotiaille) ja heikkokuntoisille potilaille on suositeltavaa. Aloitusannoksen vaikutus on otettava huomioon lisäannoksia määritettäessä.

### *Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on harkittava Fentanyl 50 microg/ml-valmisteen annoksen pienentämistä, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin fentanyylitoksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 5.2).

### *Käyttö hyvin lihaville potilaille*

Hyvin lihavan potilaan annoksen laskeminen painon perusteella aiheuttaa yliannostuksen riskin. Hyvin lihavan potilaan (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) annoksen pitää perustua arvioon kehon rasvattomasta painosta eikä pelkästään painoon. Jatkomääritys on suoritettava varoen ja lääkkeen vaikutuksen perusteella (ks. kohta 5.2).

### Antotapa

Annetaan hitaasti (1–2 minuutin aikana) laskimoon.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille opioideille.
- Huono keuhkojen toiminta ilman mekaanista hengityksen avustamista. Tähän on syynä morfinomimeettisille aineille ominainen hengitystä lamaava vaikutus.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

- Fentanyyliä saa antaa ainoastaan olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengitysteiden varmistamiseen.
- Fentanyylin, kuten kaikkien voimakkaiden opioidien, hengitystä lamaava vaikutus riippuu annoksen suuruudesta. Huomattavaa hengityslamaa esiintyy yli 200 mikrogramman (4 ml) annoksilla. Hengityslama voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, naloksonilla. Sitä voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, koska hengityslama voi kestää kauemmin kuin ko. opioidiantagonistin vaikutus. Syvään analgesiaan liittyy ilmeinen hengityslama, joka voi kestää tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Tämän takia on tärkeää, että potilaan asianmukaista valvontaa jatketaan. Elvytyslaitteiden ja opioidiantagonistien tulee olla välittömästi saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO<sub>2</sub>-vastetta ja siten vaikuttaa hengitykseen leikkauksen jälkeen.

- Lihasjäykkyyttä voi kehittyä, jonka seurauksena saattaa myös esiintyä hengityslamaa. Sen ilmaantuvuutta voidaan vähentää antamalla lääke hitaana injektiona laskimoon (yleensä riittävä keino pienten annosten yhteydessä). Reaktio voidaan hoitaa keinotekoisella keuhkotuuletuksella ja antamalla potilaalle esilääkityksenä bentsodiatsepiineja sekä tarvittaessa lihasrelaksanttia.
- Anafylaktisten reaktioiden esiintymisen mahdollisuus on otettava huomioon fentanylä annettaessa.
- Ei-epileptisiä myokloonisia reaktioita saattaa esiintyä.
- Potilaalla saattaa ilmetä bradykardiaa ja sydämenpysähdys, jos hänelle on annettu liian pieni määrä antikolinergisesti vaikuttavaa lääkettä tai jos Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmistetta annetaan yhdessä ei-vagolyyttisten lihasrelaksanttien kanssa. Bradykardia voidaan hoitaa atropiinilla.
- Opioidit voivat aiheuttaa hypotensiota erityisesti hypovoleemisilla potilailla. Asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä vakaan valtimopaineen ylläpitämiseksi.
- Nopeiden bolusinjektioiden käyttöä on vältettävä. Potilailla, joilla on heikentynyt kallonsisäinen myötävyys keskivaltimopaineen ohimenevää laskua voi toisinaan seurata lyhytkestoinen aivojen perfuusiopaineen lasku.
- Jatkuvassa opioidihoidossa olevat tai opioideista riippuvaiset potilaat voivat tarvita tavallista suurempia annoksia.
- Iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla suositellaan annoksen pienentämistä. Opioidit on titrattava erityisen tarkkaan, jos potilaalla on yksi tai useampi seuraavista perussairauksista: kontrolloimaton kilpirauhasen vajaatoiminta, keuhkosairaus, heikentynyt keuhkojen toiminta tai alkoholismi. Mahdollisen heikentyneen aineenvaihdunnan vuoksi lääkettä on annosteltava varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö. Potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, tulee seurata huolellisesti fentanylitoksiisuuden merkkien varalta. Dialyysi saattaa aiheuttaa muutoksia fentanyylin jakautumistilavuudessa, mikä puolestaan voi vaikuttaa sen pitoisuuksiin seerumissa. Tällaiset potilaat tarvitsevat pitempiaikaista postoperaativista valvontaa.
- Kun Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmistetta annetaan yhdessä neuroleptien kanssa, lääkärin on oltava selvillä molempien lääkeaineiden erityisominaisuuksista, etenkin niiden vaikutusaikojen erosta. Hypotension riski on suurempi tällaista yhdistelmää käytettäessä. Neuroleptit saattavat aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita, joita voidaan torjua Parkinsonin taudin lääkkeillä. Neuroleptien samanaikainen käyttö Parkinsonin taudin lääkkeiden kanssa saattaa lisätä tardiivisen dyskinesian riskiä.
- Kuten muitakin opioideja käytettäessä, fentanyylin annon jälkeen voidaan sen antikolinergisten vaikutusten vuoksi havaita kohonnutta sappitiehytpainetta ja toisinaan myös Oddin sfinkterin kouristusta.
- Tiettyjen antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden ja hermo-lihassalpaajien käyttöä myasthenia gravis -potilailla on harkittava huolellisesti ennen yleisanestesiaa ja sen aikana, jos anestesiassa käytetään laskimonsisäisesti annettavaa fentanyyliä.
- Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmistetta annetaan samanaikaisesti serotonergisiin hermovälittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa. 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. Tämä saattaa esiintyä suositusannoksia käytettäessä. Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla mielentilan muutokset (esim. kiihtyneisyys, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelu, hypertermia), neuromuskulaariset häiriöt (esim. hyperrefleksia, koordinaation häiriöt, jäykkyyden) ja/tai ruoansulatuselimistön oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-hoidon nopeaa lopettamista on harkittava.

#### Lääkeriippuvuus ja väärinkäytön mahdollisuus

Toleranssia, fyysistä riippuvuutta ja psyykkistä riippuvuutta saattaa kehittyä, kun opioideja käytetään toistuvasti. Riski on suurempi, jos potilaalla on aiemmin ollut huumausaineiden väärinkäyttöä (lääkkeiden tai alkoholin väärinkäyttö ja lääke- tai alkoholiriippuvuus mukaan lukien).

#### Vieroitusoireyhtymä

Jos valmistetta käytetään toistuvasti lyhyin annosvälein ja pitkäaikaisesti, voi hoidon lopettamisen yhteydessä kehittyä vieroitusoireyhtymä. Se saattaa ilmetä seuraavina haittavaikutuksina: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus, vilunväristykset, vapina ja hikoilu.

#### Pediatriset 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 lihasten äkillinen jäykistyminen, tai avustettua hengitystä vaativa apnea.

#### *Apuaineet*

Tämä lääkevalmiste sisältää :

7,08 mg natriumia per 2 ml:n ampulli, eli sen voidaan sanoa olevan 'natriumiton'.

35,41 mg natriumia per 10 ml:n ampulli, mikä vastaa 1,78 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Muiden lääkkeiden vaikutus fentanyyliin*

##### *MAO:n estäjät ja muut serotonergiset lääkevalmisteet*

Fentanyyliin samanaikainen anto MAO:n estäjien kanssa saattaa johtaa kohtauksittaiseen keskushermoston stimulaatioon ja hypertensioon. Valmisteiden samanaikaista antoa on vältettävä ja MAO:n estäjien käyttö on lopetettava mahdollisuuksien mukaan ainakin 2 viikon ajaksi ennen Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-hoidon aloittamista.

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

Jos Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmisteen samanaikainen käyttö SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden tai MAO:n estäjien kanssa on välttämätöntä, potilasta on seurattava serotoniinioireyhtymän oireiden varalta lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit, neuroleptit, halogenoidut kaasut tai muut epäselektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi), saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa. Jos potilaalle on annettu tällaisia lääkkeitä, tarvittava fentanyyliannos saattaa olla tavallista pienempi.

Fentanyyli on lääke, jolla on suuri puhdistuma ja joka metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Kun itrakonatsolia (voimakas CYP3A4-entsyymin estäjä) annettiin 200 mg/vrk suun kautta 4 päivän ajan, se ei vaikuttanut merkittävästi laskimoon annetun fentanyyliin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettu ritonaviiri (yksi voimakkaimmista CYP3A4-entsyymin estäjistä) vähensi laskimoon annetun fentanyyliin puhdistumaa kaksi kolmasosaa. Se ei kuitenkaan vaikuttanut kerta-annoksena annetun fentanyyliin (i.v.) huippupitoisuuksiin plasmassa.

Flukonatsolin tai vorikonatsolin samanaikainen anto fentanyyliin kanssa voi suurentaa fentanyylialtistusta noin 25–40 %. Kun flukonatsolia tai vorikonatsolia käytetään samanaikaisesti fentanyyliin kanssa, potilasta on seurattava tiiviisti ja fentanyyliin annosta muutettava tarpeen mukaan.

Kun fentanyyliä annetaan kerta-annoksena samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-entsyymin estäjän (esim. ritonaviirin) kanssa, potilasta on hoidettava ja tarkkailtava erityisen huolellisesti. Jatkuvasa käytössä fentanyyliin annostusta voi olla syytä pienentää, koska lääkeaine voi kertyä elimistöön, jolloin pitkittyneen tai viivästyneen hengityslaman riski kasvaa.

##### *Sytokromi P4503A4 (CYP3A4):n induktorit*

Fentanyyli-injektion anto yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa voi pienentää fentanyyliin pitoisuuksia plasmassa ja siten heikentää sen tehoa. Potilasta on seurattava tarkoin

analgeettisen vaikutuksen heikentymisen merkkien varalta jos fentanyyliä käytetään yhdessä voimakkaan CYP3A4:n induktorin kanssa. Fentanyylin annoksen suurentamista on myös harkittava tarvittaessa.

#### *Fentanyylin vaikutus muihin lääkkeisiin*

Fentanyylin samanaikaisella käytöllä keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden, kuten opioidien, sedatiivien, unilääkkeiden, yleisanesteettien, fenotiatsiinien, rauhoittavien lääkkeiden, lihasrelaksanttien, sedatiivisten antihistamiinien ja alkoholijuomien kanssa voi olla additiivinen lamaava vaikutus. Tällaisissa tapauksissa saattaa esiintyä hypoventilaatiota, hypotensiota ja syvää sedaatiota tai koomaa. Fentanyylin samanaikainen käyttö jonkin edellä mainitun lääkkeen kanssa edellyttää sen vuoksi potilaan erityistä hoitoa ja tarkkailua.

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 sen puoliintumisajan muuttumatta.

Fentanyylin ja laskimoon annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö johtaa midatsolaamin terminaalisen puoliintumisajan pidentymiseen ja midatsolaamin plasmapuhdistuman pienenemiseen. Midatsolaamialtistus lisääntyy noin 50 %. Yhteisvaikutusmekanismi on kilpaileva CYP3A4-entsyymien vaikutuksen esto (ks. kohta 5.2). Kun midatsolaamia annetaan samanaikaisesti fentanyylin kanssa, midatsolaamin annosta voidaan joutua pienentämään.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmisteen käytöstä ihmisen raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa mahdollisten haittavaikutusten arvioimiseksi. Fentanyyli voi läpäistä istukan alkuraskauden ja synnytyksen aikana. Eläinkokeissa on havaittu vain vähäisiä viitteitä lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta. Fentanyyliä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Fentanyyliä ei suositella annettavaksi synnytyksen (eikä keisarileikkauksen) aikana, koska se läpäisee istukan ja saattaa lamata spontaania hengitystä välittömästi syntymän jälkeen. Jos fentanyyliä kuitenkin annetaan, välineiden sekä äidin että lapsen hengityksen avustamiseen on oltava tarpeen tullen välittömästi saatavilla. Opioidiantagonistin tulee aina olla saatavilla vastasyntyntä varten.

### Imetys

Fentanyyli erittyy äidinmaitoon. Tämän vuoksi imettäminen tai erittyneen maidon käyttäminen ei ole suositeltavaa 24 tuntiin fentanyylin antamisesta. Tähän liittyvää riskiä on punnittava suhteessa mahdollisiin haittoihin.

### Hedelmällisyys

Fentanyylin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Joissakin eläintutkimuksissa suoritetuissa kokeissa on todettu heikentynyttä hedelmällisyyttä emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaan on oltava ajamatta tai käyttämättä koneita jonkin aikaa (vähintään 24 tuntia) Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmisteen antamisen jälkeen.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Fentanyylin turvallisuutta arvioitiin 20 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 376 potilasta. Tutkimuksissa arvioitiin fentanyylin käyttöä anesteettina. Koehenkilöt saivat vähintään yhden

fentanyyliannoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (ilmaantuvuus  $\geq 5\%$ ) 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 %).

Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista saadut haittavaikutukset (yllä luetellut haittavaikutukset mukaan lukien) on jaoteltu elinjärjestelmittäin ja määritelty seuraavasti: 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 ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Fentanyylin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			
	Esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, urtikaria)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Euforia	Delirium
<b>Hermosto</b>		Dyskinesia, sedaatio, heitehuimaus	Päänsärky	Kouristukset, tajunnan menetys, myoklonus
<b>Silmät</b>		näköhäiriöt		
<b>Sydän</b>		Bradykardia, takykardia, rytmihäiriöt		Sydämenpysähdys
<b>Verisuonisto</b>		Hypotensio, hypertensio, suonikipu	Flebiitti, verenpaineen vaihtelu	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Laryngospasmi, bronkospasmi, apnea	Hyperventilaatio, hikka	Hengityslama
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, oksentelu			
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Allerginen dermatiitti		Kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihasjäykkyys			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Vilunväristykset, hypotermia	Lääkevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<b>Vammat ja myrkytykset sekä toimenpiteen aiheuttamat komplikaatiot</b>		Leikkauksen jälkeinen sekavuus, anestesian aiheuttama neurologinen komplikaatio	Anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio, leikkauksen jälkeinen levottomuus, toimenpiteen	

			aiheuttamat komplikaatiot	
--	--	--	------------------------------	--

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

#### *Merkit ja oireet*

Fentanyylin yliannostus ilmenee farmakologisten vaikutusten pitkittymisenä. Hengityslamaa saattaa esiintyä, vaihdellen harventuneesta hengitystiheydestä aina apneaan.

#### *Hoito*

Jos potilaalla on hypoventilaatiota tai apnea, hänelle on annettava happea ja hengitystä tuettava tarpeen mukaan. Hengityslamaan annetaan opioidiantagonistia. Tämä ei kuitenkaan sulje pois muiden välittömämpien vastatoimien käyttöä.

On tarpeen ottaa huomioon opioidiantagonistin vaikutuksen kesto, koska se on lyhyempi kuin fentanyylin. Opioidiantagonistin toistuva anto saattaa olla tarpeen. Jos hengityslamaan liittyy lihasjäykkyyttä, voidaan antaa lihasrelaksanttia hengityksen helpottamiseksi.

Potilasta on tarkkailtava tiiviisti ja huolehdittava riittävästä nesteen saannista ja ruumiinlämmön ylläpidosta. Jos potilaalla on vaikea hypotensio ja tila pitkittyy, hypovolemian mahdollisuus on otettava huomioon. Tällöin tulee antaa asianmukaista parenteraalista nestehoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anesteetit, opioidianesteetit, ATC-koodi: N01AH01

Fentanyyli on synteettinen opioidi, jolla on  $\mu$ -agonistinen farmakologinen vaikutus.

Fentanyyli on tehokas opioidianalgeetti, jota voidaan käyttää analgeettisänä yleisanestesiassa tai ainoana anesteettina. 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, enintään 100 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen. Analgesian syvyys riippuu annoksen suuruudesta ja sitä voidaan säädellä ko. kirurgisen toimenpiteen kiputason mukaisesti.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Jakautuminen

Fentanyylin pitoisuudet plasmassa laskevat nopeasti laskimonsisäisen injektion jälkeen. Jakautumisen sekventiaaliset puoliintumisajat ovat noin 1 minuutti a suunnilleen 15 minuuttia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin 8 tuntia. Fentanyylin jakautumistilavuus keskitilassa ( $V_c$ ) on noin 15 litraa ja vakaan tilan kokonaisjakautumistilavuus ( $V_{dss}$ ) noin 400 litraa. Fentanyyli sitoutuu plasman

proteiineihin noin 84-prosenttisesti.

### Biotransformaatio

Fentanyyli metaboloituu nopeasti pääosin maksassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Fentanyyllä ei ole aktiivisia metaboliitteja, sen tärkein metaboliitti on norfentanyyli. Fentanyylin puhdistuma on noin 600 ml/min. *In vitro* -tutkimuksissa, joissa substraattina käytettiin midatsolaamia ilmeni, että fentanyyli inhiboi CYP3A4:ä.

### Eliminaatio

Noin 75 % annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnissa. Vain 10 % virtsaan erittyneestä annoksesta on muuttumattomassa muodossa.

### **Erityisryhmät**

#### Lapset

Laskimoon annetun fentanyylin proteiineihin sitoutuminen on vähäisempää vastasyntyneillä kuin aikuisilla. Keskosilla se on suurempi (noin 77 %) kuin täysiaikaisilla vastasyntyneillä (noin 62 %). Imeväisillä ja lapsilla laskimoon annetun fentanyylin puhdistuma/painokilo ja kokonaisjakautumistilavuus ovat suuremmat kuin aikuisilla. Tämän vuoksi fentanyylin annosta/painokilo voidaan joutua suurentamaan. Fentanyylin terminaalinen puoliintumisaika on pidempi vastasyntyneillä. CYP3A4-entsyymin aktiivisuus on vähäistä vastasyntyneillä ja suurenee syntymän jälkeen siten, että se on 1 kuukauden iässä 30–40 % aikuisilla esiintyvistä aktiivisuudesta. Fentanyylin puhdistuman, vakaan tilan jakautumistilavuuden ja terminaalisen puoliintumisaajan arvot eri-ikäisillä lapsilla on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 2 Puhdistuma, vakaan tilan jakautumistilavuus ja terminaalinen puoliintumisaika lapsilla

	Puhdistuma (ml/kg/min)*	V <sub>ss</sub> (l/kg)*	Beta T <sup>1/2</sup> (tuntia)
Imeväiset 1-26 päivää syntymän jälkeen	3,4 - 58,7	1,3 - 30,3	1,3 - 15,9
Imeväiset 48-71 päivää syntymän jälkeen	21,9 - 32,3	6,0 - 9,5	3,1 - 15,5
Lapset 3,17 ± 0,68 vuotta	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Nuoret 12 ± 1,73 vuotta	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

\* *Vakaan tilan puhdistuman ja jakautumistilavuuden arvot on normalisoitu ruumiinpainoon*

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tiedot tutkimuksesta, jossa potilaille annettiin munuaisten siirtoleikkauksen yhteydessä fentanyyliä laskimoon, viittaavat siihen, että fentanyylin puhdistuma saattaa olla tässä potilasryhmässä pienempi. Jos Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml-valmistetta annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, potilasta pitää tarkkailla huolellisesti ja annosta pitää tarvittaessa pienentää (ks. kohta 4.2).

#### *Aikuiset palovammapotilaat*

Fentanyylin bolusannoksen tai lyhytaikaisen laskimoinfuusion jälkeen sen puhdistuma lisääntyy enintään 44 %:lla ja myös sen jakautumistilavuus suurenee. Tämä johtaa fentanyylin pienempiin pitoisuuksiin plasmassa. Tämän vuoksi fentanyylin annosta voidaan joutua suurentamaan.

#### *Hyvin lihavat potilaat*

Fentanyylin puhdistuman on havaittu lisääntyvän painon lisääntymisen myötä. Jos potilaan painoindeksi (BMI) on >30 kg/m<sup>2</sup>, fentanyylin puhdistuma lisääntyy noin 10 % rasvattoman massan (kehon rasvattoman painon) 10 kg:n painonlisäystä kohti.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Fentanyyli, kuten muutkin opioidianalgeetit, osoitti mutageenisuutta nisäkässoluviljelmissä *in vitro*, mutta vain solutoksilla pitoisuuksilla ja metabolisen aktivaation yhteydessä. Fentanyyli ei osoittanut mutageenisuutta jyrsijöillä tehdyissä *in vivo*-tutkimuksissa eikä bakteereilla tehdyissä kokeissa. Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei fentanyylin käyttöön todettu liittyvän lisääntyneitä kasvaimia.

Joissakin naarasrotilla tehdyissä kokeissa ilmeni hedelmällisyyden heikkenemistä ja myös sikiökuolleisuutta. Nämä löydökset olivat suhteessa emoon kohdistuvaan toksisuuteen, eivätkä johtuneet lääkevalmisteen suorasta vaikutuksesta kehittyvään sikiöön. Teratogeenisia vaikutuksia ei ollut havaittavissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Suolahappo, konsentroidu (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäättyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

10 kpl 2 ml:n lasiampullia  
10 kpl 10 ml:n lasiampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Vain yhtä käyttökertaa varten. Jos vain osa liuoksesta käytetään, jäljelle jäänyt liuos hävitetään.

Käytä sormisuojausta ampullia avatessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia  
Puh.: +371 67083320  
Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37914

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.07.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 50 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

Varje ampull à 2 ml innehåller 100 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

Varje ampull à 10 ml innehåller 500 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

#### Hjälpämne med känd effektå

Varje ampull à 2 ml innehåller 7,08 mg (0,31 mmol) natrium.

Varje ampull à 10 ml innehåller 35,41 mg (1,54 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös injektionsvätska, lösning, utan synliga partiklar.

Lösningens pH är 4,0 till 7,0.

Osmolaliteten är cirka 285 mOsmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml är ett opioidanalgetikum:

- för användning som ett komplement till generell eller lokal anestesi
- för administrering tillsammans med ett neuroleptikum.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml kan endast administreras i en miljö där luftvägarna kan övervakas och endast av personal som kan hantera sådan övervakning (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

Doseringen av Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml ska anpassas individuellt efter patientens ålder, kroppsvikt, allmäntillstånd, underliggande sjukdom, samtidig medicinering, samt efter typ av kirurgi och anestesi.

#### Vuxna

Vid induktion ges vanligtvis 200 till 600 mikrogram (2,8 till 8,5 mikrogram/kg) motsvarande 4-12 ml som en intravenös injektion. Doser över 200 mikrogram ska endast ges i samband med respiratorbehandling. För underhåll av analgesi kan ytterligare doser på 50 till 200 mikrogram (0,7 till 2,8 mikrogram/kg) motsvarande 1-4 ml ges intravenöst efter 30 till 45 minuter.

#### Pediatrisk population

*Ungdomar i åldern 12 till 17 år*

Dosering som till vuxna.

#### *Barn i åldern 2 till 11 år*

Generellt rekommenderas en dos på 1,25-2,5 mikrogram/kg eller 0,25-0,5 ml per 10 kg kroppsvikt för induktion hos barn. För underhåll av analgesi kan ytterligare doser på 0,25 ml per 10 kg kroppsvikt ges intravenöst var 30-45:e minut.

#### *Barn under 2 år*

Det finns ingen erfarenhet av fentanyl hos barn under 2 år.

#### *Användning hos barn*

Tekniker som involverar analgesi hos barn med spontan andning ska endast användas i samband med anestesi eller ges som en del av sedering/analgesi av erfaren personal i en miljö där behandling kan sättas in mot plötslig muskelstelhet (som kräver intubering) eller apné (som kräver andningsstöd) (se avsnitt 4.4).

#### *Användning hos äldre*

Liksom med andra opioider ska en lägre startdos användas till äldre (> 65 år) och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Effekten av den initiala dosen ska tas i beaktande vid fastställandet av tilläggsdoser.

#### *Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska en sänkning av dosen Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml övervägas och dessa patienter ska övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet (se avsnitt 5.2).

#### *Användning hos patienter med fetma*

Hos patienter med fetma föreligger en risk för överdosering om dosen beräknas utifrån kroppsvikt. Dosen till patienter med fetma (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ska fastställas utifrån uppskattad fettfri kroppsmassa (lean body weight) snarare än enbart kroppsvikt. Ytterligare titrering ska ske med försiktighet på basis av effekt (se avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt

Ges som en långsam intravenös injektion under 1 till 2 minuter.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot andra opioider.
- Nedsatt lungfunktion utan respiratorbehandling. Anledningen till detta är den andningsdepressiva effekten av substanser med morfinliknande verkningsmekanism.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

- Fentanyl får endast administreras i en miljö där luftvägarna kan övervakas och endast av personal som kan hantera sådan övervakning.
- Liksom alla starka opioider kan fentanyl orsaka dosrelaterad andningsdepression. Signifikant andningsdepression inträffar vid administrering av doser över 200 mg fentanyl (4 ml). Administrering av naloxon, en specifik opioidantagonist kan motverka denna effekt. Ytterligare doser av den opioida antagonisten kan bli nödvändiga eftersom andningsdepressionen kan kvarstå längre än den opioida antagonists verkningsstid. Djup analgesi åtföljs av uttalad andningsdepression, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Det är därför viktigt att patienter förblir under noggrann övervakning. Återupplivningsutrustning och opioidantagonister ska finnas lätt tillgängliga. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO<sub>2</sub> och kan därmed också påverka den postoperativa andningen.
- Muskelstelhet kan förekomma och därmed också andningsdepression. Detta kan motverkas genom att läkemedlet ges som en långsam intravenös injektion (normalt tillräckligt vid lägre doser).

Reaktionen kan behandlas med konstgjord andning, premedicinering med bensodiazepiner och, vid behov, administrering av muskelavslappande medel.

- Förekomst av anafylaktiska reaktioner ska beaktas vid administrering av fentanyl.
- Icke-epileptiska myoklona reaktion kan förekomma.
- Bradykardi och hjärtstillestånd kan uppstå om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika, eller när Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin.
- Opioider kan orsaka hypotoni, särskilt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder måste vidtas för att upprätthålla ett stabilt arteriellt tryck.
- Snabba bolusinjektioner av opioider ska undvikas. Hos patienter med nedsatt intracerebral följsamhet (compliance) åtföljs den övergående minskningen av medelartärtrycket ibland av en övergående minskning av det cerebrala perfusionstrycket.
- Patienter på kronisk opioidbehandling eller med ett opioidmissbruk i anamnesen kan behöva högre doser.
- Dossänkning rekommenderas hos äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Opioider ska titreras med försiktighet till patienter med något av följande underliggande sjukdomar: okontrollerad hypotyreos, lungsjukdom, nedsatt lungfunktion eller alkoholism. Patienter med nedsatt leverfunktion ska behandlas med försiktighet på grund av en möjligen försämrad metabolism. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga avseende symtom på fentanyltoxicitet. Dialys kan medföra att fentanyls distributionsvolym ändras, vilken i sin tur kan påverka serumkoncentrationerna. Dessa patienter ska hållas under observation under en längre tid postoperativt.
- Om Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml administreras tillsammans med neuroleptika ska läkaren vara väl förtrogen med varje läkemedels specifika egenskaper, i synnerhet skillnader i verkningsstid. Risken för hypotoni är högre vid administrering av denna kombination. Neuroleptika kan inducera extrapyrimidala symtom som kan behandlas med läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Samtidig användning av läkemedel mot Parkinsons sjukdom kan öka risken för tardiv dyskinesi.
- Som med andra opioider kan administrering av fentanyl leda till ökat tryck i gallgången på grund av de antikolinerga effekterna, och i enstaka fall kan spasmer i Oddis sfinkter observeras.
- Hos patienter med myasthenia gravis ska användning av vissa antikolinerga medel och neuromuskulära blockerare, före och under administrering av allmänanestesi som omfattar intravenös administrering av fentanyl, övervägas noga.
- Försiktighet rekommenderas när Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml ges tillsammans med läkemedel som påverkar de serotonerga neurotransmittersystemen.
- Utveckling av ett potentiellt livshotande serotonin syndrom kan inträffa vid samtidig användning av serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som försämrar serotoninmetabolismen (däribland monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan inträffa inom det rekommenderade dosintervallet.  
Serotonin syndrom kan omfatta förändringar av psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära sjukdomar (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).  
Vid misstänkt serotonin syndrom ska snabb utsättning av Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml övervägas.

#### Läkemedelsberoende och risk för missbruk

Tolerans, fysiskt beroende och psykiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Riskerna ökar hos patienter med anamnes på substansmissbruk (inklusive missbruk eller beroende av droger eller alkohol).

#### Abstinenssyndrom

Upprepad administrering med korta intervall i längre perioder kan leda till utveckling av abstinenssyndrom när behandlingen upphör, vilket kan yttra sig som följande biverkningar: illamående, kräkningar, diarré, ångest, frossa, tremor och svettningar.

#### *Pediatrik population*

Tekniker som involverar analgesi hos barn med spontan andning ska endast användas i samband med anestesi eller ges som en del av sedering/analgesi av erfaren personal i en miljö där behandling kan sättas in mot plötslig muskelstelhet (som kräver intubering) eller apné (som kräver respiratorbehandling).

#### *Hjälpämnen*

Detta läkemedel innehåller:

7,08 mg natrium per 2 ml-ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

35,41 mg natrium per 10 ml -ampull, motsvarande 1,78 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

#### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### *Effekter av andra läkemedel på fentanyl*

##### *MAO-hämmare och andra serotonerga läkemedel*

Samtidig administrering av fentanyl och MAO-hämmare kan leda till paroxysmal CNS-stimulering och hypertoni. Samtidigt administrering ska undvikas och när så är möjligt ska behandling med MAO-hämmare avbrytas minst 2 veckor före insättning av behandling med Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml. Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt medel, såsom SSRI, SNRI eller MAO-hämmare, kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd. Om samtidig användning av Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml med SSRI, SNRI eller MAO-hämmare är oundviklig ska patienten övervakas avseende symtom på serotonin syndrom under den samtidiga användningen.

Medel såsom barbiturater, bensodiazepiner, neuroleptika, halogenerade gaser och andra icke-selektiva CNS-depressiva medel (t.ex. alkohol) kan förstärka eller förlänga den andningsdeprimerande effekten av opioider. När patienterna har fått sådana läkemedel kan den erforderliga fentanyl dosen vara lägre än vanligt.

Fentanyl, ett hög-clearance läkemedel, metaboliseras snabbt och i stor omfattning främst av CYP3A4. Oral administrering av 200 mg itrakonazol (en stark CYP3A4-hämmare) i 4 dagar hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken av intravenöst administrerat fentanyl. Efter oral administrering av ritonavir (en av de starkaste CYP3A4-hämmarna) minskade clearance av intravenöst administrerat fentanyl med två tredjedelar. Maximala plasmakoncentrationer påverkades dock inte efter en intravenös engångsdos av fentanyl.

Samtidig administrering av flukonazol eller vorikonazol och fentanyl kan leda till ökad exponering av fentanyl med cirka 25 till 40 %. Under samtidigt användning av flukonazol eller vorikonazol och fentanyl ska patienter övervakas noga, och fentanyl dosen justeras vid behov.

Vid samtidig användning av fentanyl, administrerat som en engångsdos, och starka CYP3A4-hämmare såsom ritonavir krävs särskild försiktighet och observation av patienten. Med kontinuerlig administrering kan en dosminskning av fentanyl vara nödvändig för att undvika ackumulering av fentanyl, vilket kan öka risken för långvarig eller fördröjd andningsdepression.

##### *Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-inducerare*

Injektion av fentanyl tillsammans med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin) kan ge lägre fentanylkoncentrationer i plasma och därmed en minskad effekt. Patienter ska övervakas noga avseende tecken på nedsatt analgetisk effekt vid samtidig användning av fentanyl och en stark CYP3A4-inducerare. Vid behov ska även en högre dos fentanyl övervägas.

##### *Effekter av fentanyl på andra läkemedel*

Samtidig användning av andra CNS-depressiva läkemedel, inklusive andra opioider, sedativa, hypnotika, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, muskelavslappnande medel, sederande antihistaminer och alkohol kan ha en additiv dämpande effekt. I dessa fall kan hypoventilering,

hypotoni och djup sedering eller koma förekomma. Samtidig användning av fentanyl med någon av ovan nämnda substanser kräver därför särskild försiktighet och observation av patienten.

Vid samtidig användning med fentanyl ökar plasmakoncentrationen av etomidat avsevärt (med en faktor på 2-3). Vid samtidig användning minskar total plasmaclearance och distributionsvolym för etomidat med en faktor på 2-3, utan någon förändring i halveringstid.

Samtidig administrering av fentanyl och intravenöst midazolam leder till en ökning av den terminala plasmahalveringstiden och en minskning av plasmaclearance för midazolam. Exponering för midazolam ökar med cirka 50 %. Interaktionsmekanismen är kompetitiv hämning av CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid samtidig administrering med fentanyl kan dosen midazolam behöva sänkas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Data från användning av Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml hos gravida kvinnor är otillräckliga för att bedöma potentialen att orsaka skada. Fentanyl kan placera placentan under tidig graviditet och under förlossning. Endast begränsade belägg för reproduktionstoxikologiska effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Fentanyl ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Användning av fentanyl under förlossning (inklusive kejsarsnitt) avrådes eftersom fentanyl passerar placentan och kan hämma spontanandning under nyföddhetsperioden. Om fentanyl administreras måste utrustning för konstgjord andning finnas omedelbart tillgänglig för modern och barnet. En opioidantagonist för barnet ska alltid finnas tillgänglig.

##### Amning

Fentanyl utsöndras i bröstmjolk. Det är därför inte rekommenderat att amma eller att använda utpumpad bröstmjolk inom 24 timmar efter administrering av fentanyl. Fördelarna med amning ska vägas mot de eventuella skadliga effekterna.

##### Fertilitet

Det finns inga kliniska data på effekterna av fentanyl på manlig eller kvinnlig fertilitet. I djurstudier har vissa tester på råttor visat nedsatt fertilitet vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter ska inte köra eller använda maskiner under en viss tid (minst 24 timmar) efter administrering av Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml.

#### **4.8 Biverkningar**

Säkerheten för fentanyl utvärderades hos 376 försökspersoner i 20 kliniska studier där fentanyl utvärderades som anestetikum. Dessa försökspersoner fick minst 1 dos fentanyl och genererade säkerhetsdata. Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste ( $\geq 5$  % incidens) biverkningarna: illamående (26,1 %), kräkningar (18,6 %), muskelstelhet (10,4 %), hypotoni (8,8 %), hypertoni (8,8 %), bradykardi (6,1 %) och sedering (5,3 %).

Biverkningarna (omfattande de ovan nämnda biverkningarna) som rapporterats från kliniskt forskning, samt från data efter marknadsintroduktionen har delats in enligt organklass och definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad)

Tabell 1 Biverkningar rapporterade med fentanyl

Organklass	Biverkningar			
	Frekvenskategori			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Immunsystemet</b>				Overkänslighet (såsom anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, urtikaria)
<b>Psykiska störningar</b>			Eufori	Delirium
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Dyskinesi Sedering Yrsel	Huvudvärk	Kramper Medvetslöshet Myoklonus
<b>Ögonen</b>		Synstörningar		
<b>Hjärtat</b>		Bradykardi Takykardi Arytmier		Hjärtstillestånd
<b>Blodkärll</b>		Hypotoni Hypertoni Smärta i venerna	Flebit Blodtryckssvängningar	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Laryngospasm Bronkospasm Apné	Hyperventilering Hicka	Andningsdepression
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående Kräkningar			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Allergiskt dermatit		Klåda
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Muskelstelhet			
<b>Allmänna symtom symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			Frossa Hypotermi	Abstinenssyndrom (se avsnitt 4.4)
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		Postoperativ förvirring Neurologisk komplikation av anestesi	Luftvägs-komplikationer av anestesi Postoperativ agitation Behandlingskomplikationer	

Fall av serotonin syndrom har rapporterats när läkemedel innehållande fentanyl administrerats tillsammans med starka serotonerga medel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

## 4.9 Överdoser

### *Tecken och symptom*

Överdoser av fentanyl manifesterar sig som en förstärkning av de farmakologiska effekterna. Andningsdepression, som kan variera från bradypné till apné kan förekomma.

### *Behandling*

Vid hypoventilering eller apné ska syrgas administreras och respiratorbehandling sättas in vid behov. Vid andningsdepression ska en opioidantagonist administreras. Detta utesluter inte användning av ytterligare akuta motåtgärder.

Den kortare verkningstiden för opioidantagonisten jämfört med fentanyl ska tas med i beräkning. Upprepad administrering av opioidantagonisten kan behövas. Om andningsdepression uppträder tillsammans med muskelstelhet kan ett muskelavslappnande medel administreras vid behov för att underlätta andningen.

Patienten ska stå under noggrann observation. Kroppstemperatur och adekvat vätskeintag ska bibållas. Vid svår eller ihållande hypotoni ska möjligheten för hypovolemi övervägas. Eventuell hypovolemi ska kontrolleras med lämplig parenteral vätskeadministrering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: allmänanestetika, opioidanestetika. ATC-kod: N01AH01

Fentanyl är en syntetisk opioid med en  $\mu$ -agonistisk farmakologisk verkan.

Fentanyl är ett starkt opioidanalgetikum. Fentanyl kan användas som ett opioidanalgetikum som komplement till allmänanestesi eller enbart som ett anestetikum. En dos på 100 mikrogram (2,0 ml) har en likvärdig analgetisk effekt som 10 mg morfin. Fentanyl har en snabbt insättande verkan. Den maximala analgetiska och andningsdeprimerande effekten uppnås inom några minuter. Durationen för den analgetiska effekten är cirka 30 minuter efter en engångsdos på upp till 100 mikrogram. Anestesidjupet är dosberoende och kan anpassas efter hur smärtsamt det kirurgiska ingreppet är.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Distribution

Efter intravenös injektion faller plasmakoncentrationerna av fentanyl snabbt, med sekventiella distributionshalveringstider på cirka 1 minut och 15 minuter, och en terminal elimineringshalveringstid på cirka 8 timmar. Fentanyl har en  $V_c$  (distributionsvolym för det centrala rummet) på cirka 15 l och en total  $V_{dss}$  (distributionsvolym vid steady-state) på cirka 400 l. Plasmaproteinbindningen av fentanyl är omkring 84 %.

#### Metabolism

Fentanyl metaboliseras snabbt, främst i levern av CYP3A4. Fentanyl har inga aktiva metaboliter; den främsta metaboliten är norfentanyl. Clearance är cirka 600 ml/min. *In vitro*-studier med midazolam som ett substrat visade att fentanyl hämmar CYP3A4.

#### Eliminering

Cirka 75 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar. Endast 10 % av dosen som utsöndras i urinen elimineras i oförändrad form.

### Särskilda patientgrupper

#### Barn

Efter intravenös administrering är proteinbindningsgraden av fentanyl i plasma lägre hos nyfödda än hos vuxna. Den är högre hos prematura nyfödda (omkring 77 %) jämfört med barn som föds efter fullgången graviditet (omkring 62 %). Clearance per kg kroppsvikt och total distributionsvolym är högre hos spädbarn och barn än hos vuxna efter intravenös administrering av fentanyl. Detta kan leda till ett behov av en högre fentanyl-dos per kg. Den terminala halveringstiden är längre hos nyfödda spädbarn. CYP3A4-aktivitet är mycket låg vid födseln men ökar till att nå 30-40 % av nivåerna hos vuxna 1 månad postpartum. I nedanstående tabell visas värden för clearance, distributionsvolym vid steady-state samt terminal halveringstid för barn i olika åldrar.

Tabell 2 Clearance, distributionsvolym vid steady-state samt terminal halveringstid hos barn

	Cl (ml/kg/min)*	V <sub>ss</sub> (l/kg)*	Beta T <sub>1/2</sub> (timmar)
Spädbarn 1-26 dagar postpartum	3,4-58,7	1,3-30,3	1,3-15,9
Spädbarn 48-71 dagar postpartum	21,9-32,3	6,0-9,5	3,1-15,5
Barn 3,17 ± 0,68 år	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Ungdomar 12 ± 1,73 år	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

\* Värden för clearance och steady-state distributionsvolym normaliserade för kroppsvikt

#### Nedsatt njurfunktion

Data från en studie i vilken fentanyl administrerades intravenöst till patienter som genomgick njurtransplantation tyder på att clearance av fentanyl kan vara nedsatt i denna patientgrupp. Patienter med nedsatt njurfunktion som får Fentanyl Kalceks 50 mikrog/ml ska övervakas noga och dosen sänkas vid behov (se avsnitt 4.2).

#### Vuxna patienter med brännskador

Efter en bolusdos eller en kortvarig intravenös infusion av fentanyl ses en ökning av clearance med upp till 44 % tillsammans med en större distributionsvolym. Detta leder till lägre plasmakoncentrationer av fentanyl. Fentanyl-dosen kan därför behöva höjas.

#### Patienter med fetma

En ökning i totalt clearance av fentanyl har observerats med ökad kroppsvikt. Hos patienter med BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ökar clearance med cirka 10 % per 10 kg ökad fettfri kroppsmassa.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Liksom andra opioidanalgetika visade fentanyl mutagena effekter *in vitro* på däggdjursceller endast vid cytotoxiska koncentrationer och tillsammans med metabol aktivering. Fentanyl visade inte någon mutagenicitet i *in vivo*-studier på gnagare eller i bakteriekulturer.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor sågs ingen ökning i tumörincidens.

Vissa tester på honråttor visade nedsatt fertilitet och lägre fosterdödlighet. Dessa fynd hade samband med toxicitet hos moderdjuret och var inte en direkt effekt av läkemedlet på det utvecklande embryot. Belägg för teratogena effekter saknades.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 glasampuller à 2 ml

10 glasampuller à 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Endast för engångsbruk. Om endast delvis använd, ska återstående lösningen kastas.

Använd fingerskydd när du öppnar en ampull.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37914

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.07.2020