

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 varotoimet), 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 morfiinjohdannaisille 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.

Lihaskäykkyyttä 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.

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 häirtävaikutuksina: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus, vilunväristykset, vapina ja hikoilu.

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 (monoamiinioksidiaasin 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 epävakaumus (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.

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 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 itakonatsoli (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-entsyymien 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 instabiliteettia 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 fentanyyliipitoisuuksiin.

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

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

Atrakuurin ja fentanyylin yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa bradykardiaa.

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

Antiepileptit kuten karbamatsipiini, fenytoiini 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 (MAO:n 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 suurenevät 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 Hedelmällisyys, 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-valmisteen 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-valmisteen 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
<i>Veri ja imukudos</i>				Methemoglobiemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Yliherkkyys (kuten anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, urtikaria)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Euforia	Delirium, Fentanyylin pitkäaikainen käyttö voi johtaa toleranssin kehittymiseen. Lääkeriippuvuuden kehittymisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.
<i>Hermosto</i>		Dyskinesia, sedaatio, heitehuimaus	Päänsärky	Kouristukset, tajunnanmenetykset, lihasnykäykset, Heitehuimaus, Hornerin syndrooma, nieluheijasteen ja nielemiskyvyn menettäminen
<i>Silmät</i>		Näköhäiriöt		
<i>Sydän</i>		Bradykardia, takykardia, rytmihäiriö		Sydänpysähdys
<i>Verisuonisto</i>		Matala verenpaine, korkea verenpaine, laskimokipu	Laskimotulehdus, verenpaineen vaihtelut	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Kurkunpään kouristus, bronkospasmi,	Hyperventilaatio, hikka	Hengityslama, Keuhkoödeema

		hengityskatkos		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi, oksentelu			
<i>Maksa ja sappi</i>				Oddin sulkijalihaksen spastisuus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Allerginen ihottuma		Kutina, Hyperhidroosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihask jäykkyys, mukaan lukien rintakehän lihaksissa			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Virtsanjohtimen lihastonuksen lisääntyminen. Virtsaumpi etenkin potilailla, joilla on prostatan hypertrofiaa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			Vilunväristykset, alilämpöisyys	Lääkevieroitus oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<i>Vammat ja myrkytykset sekä toimenpiteen aiheuttamat komplikaatiot</i>		Leikkauksen jälkeinen sekavuus	Anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio, leikkauksen jälkeinen levottomuus	

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 keuhkoödeemaa.

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 analgeettisänä 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 fentanyylihoidosta riippumatta.

Riippuen annoksen suuruudesta ja injektioopeudesta 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) värittömästä, tyyppin I lasista tehtyä ampullia, jotka kukin sisältävät joko 2 tai 10 ml liuosta.
1 (5, 10) värittömästä, tyyppin I lasista tehtyä injektiopulloa, jotka kukin sisältävät 50 ml liuosta, injektiopullot on suljettu bromobutyylili kumitulpalla.

Kaikkia pakkauskoostia 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-infuusionesteiden kanssa, laimennussuhde on ollut 1:1 ja 1:25. Joten maksimaalisin laimennussuhde on 1 osa fentanyyliä 25:een osaan 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusionestettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15743

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2000 / 16.02.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl Hameln 50 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning

innehåller	78,5 mikrog	fentanylcitrat
motsvarande	50 mikrog	fentanyl.

1 ampull med 2 ml injektionsvätska, lösning

innehåller	157 mikrog	fentanylcitrat
motsvarande	100 mikrog	fentanyl.

1 ampull med 10 ml injektionsvätska, lösning

innehåller	785 mikrog	fentanylcitrat
motsvarande	500 mikrog	fentanyl.

1 injektionsflaska med 50 ml injektionsvätska, lösning

innehåller	3925 mikrog	fentanylcitrat
motsvarande	2500 mikrog	fentanyl.

Hjälpämne med känd effekt:

Fentanyl Hameln 50 mikrog/ml injektionsvätska, lösning innehåller 3,5 mg natrium per milliliter lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Produkten är en klar, färglös lösning med ett pH på 5,0–7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fentanyl är en kortverkande opioid som används

- vid neuroleptanalgesi och neuroleptanestesi
- som analgetisk komponent vid allmän narkos med intubering och ventilering av patienten

- vid analgetisk behandling på intensivvårdsavdelning på patienter med assisterad ventilering

4.2 Dosering och administreringsätt

Fentanyl ges endast i en miljö där luftvägarna kan kontrolleras samt ges endast av personal som kan kontrollera luftvägarna. (se avsnitt 4.4).

Dosen är individuell och baseras på faktorer som patientens ålder, vikt, fysiska kondition och underliggande hälsotillstånd samt på övrig användning av läkemedel, det kirurgiska ingreppet ifråga och typen av anestesi.

Följande doseringsinstruktioner är rekommendationer. Ytterligare uppgifter om dosering fås från litteraturen.

Neuroleptanalgesi och neuroleptanestesi

För neuroleptanalgesi på vuxna krävs normalt en initialdos på 50 till 100 mikrogram (0,7-1,4 mikrogram/kg) fentanyl som injiceras intravenöst i kombination med neuroleptika (företrädesvis Droperidol). Vid behov kan en andra dos på 50 till 100 mikrogram (0,7-1,4 mikrogram/kg) fentanyl ges 30 till 45 minuter efter initialdosen.

För neuroleptanestesi på vuxna med assisterad ventilering krävs normalt en initialdos på 200 till 600 mikrogram (2,8-8,4 mikrogram/kg) fentanyl som injiceras intravenöst i kombination med neuroleptika (företrädesvis Droperidol). Doseringen är beroende av varaktighet och allvarlighetsgraden av operationen samt vilka medel som används för allmän narkos. För upprätthållande av narkos kan ytterligare doser på 50 till 100 mikrogram (0,7-1,4 mikrogram/kg) fentanyl ges var 30:e till 45:e minut. Tidsintervallerna och doserna för dessa ytterligare administreringar måste justeras efter det kirurgiska ingreppets gång.

Analgetisk komponent vid allmän narkos

Vuxna: För induktion: Om fentanyl används som analgetisk komponent vid allmän narkos på intuberad och ventilerad vuxen patient kan initialdoser på 70–600 mikrogram (1-8,4 mikrogram/kg) fentanyl ges som ett tillägg till allmänna narkosmedel.

För upprätthållande av analgesi under allmän narkos injiceras doser på 25-100 mikrogram (0,35-1,4 mikrogram/kg) fentanyl efter hand. Tidsintervallerna och doserna måste justeras efter det kirurgiska ingreppets gång.

Smärthantering på intensivvårdsavdelning

Doseringen av fentanyl för smärthantering på ventilerade patienter på intensivvårdsavdelning måste justeras individuellt beroende på hur smärtan utvecklas och samtidig medicinering. Normalt är initialdoserna inom intervallet 50 till 100 mikrogram IV (0,7-1,4 mikrogram/kg), men kan titreras högre vid behov. Initialdosen följs normalt upp av upprepade injektioner på totalt upp till 25 till 125 mikrogram fentanyl per timme (0,35-1,8 mikrogram/kg/timme).

Dosering för pediatrik population

Barn mellan 12 och 17 års ålder bör ges rekommenderad vuxendos enligt schemat ovan.

För barn mellan 2 och 11 år är rekommenderad dosregim följande:

	Ålder i år	Initialdos i mikrogram/kg	Tilläggdos i
--	------------	---------------------------	--------------

		kroppsvikt	mikrogram/kg kroppsvikt
Spontan andning	2-11	1-3	1-1,25
Assisterad ventilering	2-11	1-3	1-1,25

Användning på barn:

Analgesi under operation, förstärkande av anestesi vid spontanandning:

Tekniker som involverar analgesi på ett barn med spontanandning bör endast användas som en del av narkosteknik eller ges som en del av sedering/analgetisk teknik med erfaren personal i en miljö där plötslig bröstorgsstelhet som kräver intubering eller apné som kräver luftvägsstöd kan hanteras (se avsnitt 4.4).

Dosering till äldre och försvagade patienter

Initialdosen bör minskas för äldre och försvagade patienter. Effekten av den initiala dosen bör tas med i beräkningen av tilläggsdoser.

Dosering till patienter med kronisk opioidbehandling

Till patienter med kronisk opioidbehandling eller med känd förekomst av opioidmissbruk kan en högre dos fentanyl vara nödvändig.

Dosering till patienter med ytterligare sjukdomar

För patienter med något av följande tillstånd måste avsedd dos fentanyl titreras med yttersta varsamhet:

- okompenserad hypotyreos
- lungsjukdomar, särskilt med reducerad vitalkapacitet
- alkoholmissbruk
- nedsatt leverfunktion
- nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör också iakttas om fentanyl ska administreras till patienter med binjureinsufficiens, prostatahypertrofi, porfyri och bradyarytmi.

För samtliga av dessa, utom alkoholmissbruk, kan dosen behöva sänkas. Vid alkoholmissbruk kan dosen antingen behöva sänkas eller höjas.

För dessa patienter är en förlängd postoperativ övervakningsperiod att rekommendera.

Administreringssätt

Fentanyl bör ges långsamt (1–2 minuter) via intravenös injektion (se även Varningar och försiktighet), om tillämpligt i kombination med neuroleptika (företrädesvis Droperidol). Vid anestesi är varaktigheten för administrerad dos beroende på tidslängden för det kirurgiska ingreppet. Vid smärthantering på intensivvårdspatienter måste läkaren beräkna administreringens varaktighet utifrån smärtintensitet och smärtans varaktighet.

4.3 Kontraindikationer

Fentanyl bör inte ges till patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra morfinliknande preparat eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- andningsdepression utan artificiell ventilering.
- sammedicinering av MAO-hämmare eller inom två veckor efter att behandling med MAO-hämmare har satts ut.
- förhöjt intrakraniellt tryck och hjärntrauma.
- hypovolemi och hypotoni.
- myasthenia gravis.

4.4 Varningar och försiktighet

Fentanyl skall endast ges i en miljö där luftvägarna kan kontrolleras och av personal som kan kontrollera luftvägarna.

Som för alla potenta opioider:

Andningsdepression är dosrelaterat och kan upphävas med en specifik opioidantagonist såsom naloxon, men ytterligare doser av den senare kan vara nödvändiga eftersom andningsdepressionen kan pågå längre än effekten av opioidantagonisten. Djup analgesi åtföljs av en markant andningsdepression och medvetlöshet, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Patienterna ska därför stå kvar under lämplig övervakning. Återupplivningsutrustning och opioidantagonister ska finnas till hands. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO₂ och således påverka andningen postoperativt. Andningseffekterna kan vara förlängda, särskilt hos äldre. Hos nyfödda bör andningsdepression förväntas redan efter små doser.

I enskilda fall har anfallsaktivitet uppmätts med elektrokortikografi även i friska delar av hjärnan på patienter med epilepsi efter snabb och hög dos av fentanyl (19-36 mikrogram/kg) under 2 till 5 minuter. Inverkan på intraoperativt elektrokortikografiskt fokus efter lägre doser fentanyl är inte känt i nuläget.

Induktion av muskelrigiditet, som även kan omfatta bröstmusklerna, kan förekomma, men kan förhindras med följande åtgärder: långsam intravenös injektion (vanligtvis tillräckligt vid låga doser), förmedicinering med bensodiazepiner och användning av muskelavslappnande medel.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av Fentanyl och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Fentanyl samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Icke-epileptiska (myo)kloniska ryckningar kan förekomma.

Som med andra opioider innebär de antikolinerga effekterna att administrering av fentanyl kan leda till ökat gallgångstryck och i enskilda fall har spasmer i Oddis sfinkter observerats. Detta måste tas med i beräkningen under intraoperativ diagnostik vid gallgångskirurgi samt vid smärthantering av intensivvårdspatienter.

Som för alla opioider kan fentanyl ha en hämmande inverkan på tarmrörelser. Detta bör övervägas vid smärthantering på intensivvårdspatienter med inflammatoriska eller obstruktiva tarmsjukdomar.

Bradykardi och eventuellt hjärtstillestånd kan inträffa om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika eller om fentanyl kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin.

Opioider kan inducera hypotoni, särskilt hos hypovolemiska patienter och på patienter med dekompenenserad hjärtsvikt. Induktionsdoser bör anpassas och administreras långsamt för att förebygga kardiovaskulär depression. Lämpliga åtgärder för att bibehålla ett stabilt arteriellt tryck ska vidtas.

Snabba bolusinjektioner av fentanyl bör undvikas till patienter med nedsatt cerebral cirkulation. Hos denna patientgrupp har den övergående sänkningen av medelartärtrycket i vissa fall åtföljts av kortvarig reduktion av det cerebrala perfusionstrycket.

Patienter som står på kronisk opioidbehandling eller med ett tidigare opioidmissbruk kan behöva högre doser.

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 efter att behandlingen har upphört, vilket kan yttra sig som följande biverkningar: illamående, kräkningar, diarré, oro, frossa, tremor och svettningar.

Dosen bör minskas till äldre och försvagade patienter. Opioider bör titreras med försiktighet till patienter med något av följande tillstånd: okontrollerad hypotyreos, lungsjukdom, minskad respiratorisk reserv, alkoholism och nedsatt lever- eller njurfunktion. Sådana patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

Patienter med leversvikt bör doseras med varsamhet då de troligtvis har störd metabolism.

Patienter med njurinsufficiens bör noggrant kontrolleras för symtom på fentanyltoxicitet. Efter dialys kan distributionsvolymen för fentanyl vara förändrad, vilket kan påverka serumkoncentrationer.

Om fentanyl ges med neuroleptika, [såsom droperidol], bör användaren känna till båda läkemedlens särskilda egenskaper, särskilt skillnaden i hur länge verkan varar. Vid dylik kombination finns en högre incidens av hypotoni. Neuroleptika kan inducera extrapyramidala symtom som kan kontrolleras med medel mot Parkinsons.

Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iaktas när fentanyl ges tillsammans med läkemedel som påverkar de serotonerga signalsubstanssystemen.

Utveckling av potentiellt livshotande serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig användning av serotoninökande läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat)

och selektiva serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-preparat) samt med läkemedel som hämmar metaboliseringen av serotonin (inklusive monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Detta kan inträffa inom rekommenderad dos.

Serotonergt syndrom kan orsaka förändringar av sinnesstatus (t.ex. upprördhet, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära abnormaliteter (t.ex. hyperreflexi, okoordination, stelhet) och/eller mag-tarmsymtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Om serotonergt syndrom misstänks bör snabb utsättning av fentanyl övervägas.

Pediatrisk population

Tekniker som involverar analgesi på ett barn med spontanandning bör endast användas som en del av narkosteknik eller ges som en del av sedering/analgetisk teknik med erfaren personal i en miljö där plötslig bröstorgsstelhet som kräver intubering eller apné som kräver luftvägsstöd kan hanteras.

Hos nyfödda finns stor sannolikhet för att utveckla abstinenssymtom efter mer än 5 dagars behandling eller en totaldos på > 1,6 mg/kg.

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels inverkan på Fentanyl

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som barbiturater, neuroleptika, halogenerade gaser och andra icke-selektiva CNS-hämmare (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdeprimerande effekten av opioider. Vid samtidigt bruk av dessa medel krävs en lägre dos fentanyl än vanligt.

Detta bör också leda till en sänkning av dosen på andra läkemedel som har en hämmande effekt på det centrala nervsystemet, när dessa ges efter att fentanyl har administrerats. Vid djurförsök (möss) förändrade inte fentanyl effektiv hypnotisk mediandos för tiopental, men sänkte den dödliga mediandosen för tiopental. Därmed kan sägas att interaktionen mellan tiopental och fentanyl är starkare när det gäller dödlig effekt än när det gäller den hypnotiska effekten. Detta kan bli relevant i kliniska situationer för människor när högre doser av tiopental används.

Fentanyl är ett läkemedel med hög clearance som snabbt och i stor utsträckning metaboliseras av främst CYP3A4. Itrakonazol (en potent CYP3A4-hämmare) som gavs oralt med 200 mg/dag i fyra dagar hade ingen signifikant effekt på intravenöst fentanyls farmakokinetik.

Samadministrering av flukonazol eller vorikonazol med fentanyl kan leda till ökad exponering för fentanyl.

Oralt ritonavir (en av de mest potenta CYP3A4-hämmarna) sänkte clearance för intravenöst fentanyl med två tredjedelar; dock påverkades inte toppkoncentrationerna i plasma efter en enkeldos IV-fentanyl. När fentanyl används som enkeldos kräver samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare som ritonavir specialistvård och observation av patienten.

Vid kontinuerlig behandling kan en sänkning av fentanyldosen krävas för att undvika ackumulering, vilket kan öka risken för förlängd eller fördröjd andningsdepression.

Hos patienter med föregående medicinering med MAO-hämmare inom de senaste 14 dagarna före opioidadministrering har livshotande interaktioner med petidin på centrala nervsystemet (t.ex. upprördhet, muskelstelhet, hyperpyrexia, konvulsioner) samt andningsorgan och cirkulationssystem (t.ex. cirkulationsdepression, hypotoni, hemodynamisk instabilitet och koma) observerats och kan inte uteslutas med fentanyl.

MAO-hämmare blockerar även enzymerna som metaboliserar centralt aktiva substanser (lugnande medel, antihistaminer, opioider m.fl.). Som en konsekvens av detta kan intensiv och förlängd effekt av fentanyl uppstå, med bl.a. andningsdepression.

Det är vanligtvis rekommenderat att sätta ut behandling med MAO-hämmare två veckor före kirurgiska ingrepp/narkos. Flera rapporter har dock beskrivit oproblematiskt användning av fentanyl under kirurgiska ingrepp eller narkos på patienter som stått på MAO-hämmare.

Med högre doser fentanyl kan samtidig användning av kväveoxid eller ens små doser av diazepam leda till nedsatt kardiovaskulär funktion.

Samtidig användning av droperidol kan leda till blodtrycksfall, men i vissa fall har även blodtryckshöjning observerats. Lungartärtrycket kan sänkas. Dessutom kan rysningar, rastlöshet och postoperativa episoder av hallucinationer uppstå.

Föregående administrering av cimetidin kan leda till förhöjda plasmanivåer av fentanyl.

Samadministrering av klonidin kan förstärka effekterna av fentanyl och särskilt förlänga fentanylinducerad andningsdepression.

Vekuronium kan orsaka hemodynamisk depression när det kombineras med fentanyl. Markanta sänkningar av hjärtfrekvensen, genomsnittligt arteriellt tryck och hjärtminutvolym kan uppstå oberoende av dosen vekuronium.

Bradykardi kan uppstå vid kombinerad användning av atrakurium och fentanyl.

Fentanyls effekter förstärks och förlängs vid kombination med baklofen.

Antiepileptika som karbamazepin, fenytoin och primidon är potenta enzyminducerande medel som höjer metaboliseringen av fentanyl i levern och gör att fentanyl snabbare rensas ut ur kroppen. En markant höjning av fentanylbehovet bör förväntas hos patienter som står på långvarig behandling med dessa antiepileptika, men inte med natriumvalproat.

Serotonerga läkemedel

Samadministrering av fentanyl och ett serotoninaktivt medel såsom en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) eller en selektiv serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-preparat) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

Fentanyls inverkan på andra läkemedel

Efter att fentanyl har administrerats bör doseringen av andra CNS-dämpande läkemedel minskas (se ovan).

Plasmakoncentrationerna av etomidat ökade väsentligt (med en faktor på 2-3) i kombination med fentanyl. Total plasmaclearance och distributionsvolym för etomidat sänks med en faktor på 2 till 3 utan någon förändring av halveringstiden vid samadministrering med fentanyl.

Samtidig användning av fentanyl och midazolam kan leda till sänkt blodtryck. Samadministrering av fentanyl och intravenöst midazolam leder till en höjning av slutlig halveringstid i plasma och en sänkning av plasmaclearance för midazolam. När dessa medel samadministreras med fentanyl kan dosen för dessa behöva sänkas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inte tillräckliga uppgifter kring användning av fentanyl på gravida kvinnor. Fentanyl kan passera placentarriären vid tidig graviditet. Djurstudier har visat viss reproduktionstoxicitet (se Avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Intravenös eller intramuskulär administrering under förlossning (inklusive kejsarsnitt) rekommenderas inte eftersom fentanyl passerar placentarriären och eftersom fostrets andningscentrum är särskilt känsligt för opioider. Om fentanyl trots detta ges bör en antidot för barnet alltid finnas till hands.

Fentanyl utsöndras i bröstmjölk. Amning rekommenderas därför inte förrän 24 timmar efter behandling med detta läkemedel.

Nytta-riskförhållandet för amning efter administrering av fentanyl bör övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Användande av fentanyl kan orsaka nedsatt reaktions- och koncentrationsförmåga. Patienter bör endast framföra fordon/använda maskiner om tillräcklig tid har förflutit sedan administreringen av fentanyl.

Patienter bör ha sällskap på vägen hem efter utskrivning och bör uppmanas att undvika alkohol.

4.8 Biverkningar

Intravenöst fentanyls säkerhet utvärderades på 376 försökspersoner som deltog i 20 kliniska studier där fentanyl IV som narkosmedel undersöktes. Dessa personer fick minst en dos fentanyl IV och utgör säkerhetsdata. Utifrån samlade säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade ($\geq 5\%$ incidens) biverkningarna följande (med % incidens): illamående (26,1), kräkningar (18,6), muskelstelhet (10,4), hypotoni (8,8), hypertoni (8,8), bradykardi (6,1) samt sedering (5,3).

Förutom de ovan nämnda biverkningarna visar följande tabeller biverkningar som rapporterats vid användande av fentanyl IV antingen från kliniska studier eller efter marknadsföring.

Frekvenserna visas enligt följande:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$ till $<1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$

Mycket sällsynta: <1/10 000

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				Methemoglobinemi
<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet (som anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, urtikaria)
<i>Psykiska störningar</i>			Känsla av välbefinnande och eufori	Delirium Fentanylbehandling över en längre tidsperiod kan leda till utvecklande av tolerans. Utveckling av läkemedelsberoende kan inte uteslutas.
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Dyskinesi Sedering Yrsel	Huvudvärk	Konvulsioner Medvetslöshet Myokloni Vertigo Horners syndrom Förlorad kräkreflex och sväljningsförmåga
<i>Ögon</i>		Synstörning		
<i>Hjärtat</i>		Bradykardi Takykardi Arytmi		Hjärtstillestånd
<i>Blodkärl</i>		Hypotoni Hypertoni Smärta i venerna	Flebit Blodtrycksvariationer	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Laryngospasm Bronkospasm Apné	Hyperventilering Hicka	Andningsdepression Lungödem
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående Kräkningar			
<i>Lever och gallvägar</i>				Spasm i Oddis sfinkter
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Allergisk dermatit		Pruritus Hyperhidros
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Muskelstelhet inklusive bröstmuskler			
<i>Njurar och urinvägar</i>				Ökad muskeltonus i urinledaren Urinretention, särskilt hos patienter med prostatahypertrofi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom</i>			Frossa Hypotermi	Abstinenssyndrom (se avsnitt 4.4)

<i>vid administreringsstället</i>				Opioida abstinenssymtom
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Postoperativ förvirring	Luftvägskomplikationer av anestesi Postoperativ upprördhet	

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoser av fentanyl visar sig som en förlängning av dess farmakologiska verkan. Beroende på individens känslighet bestäms den kliniska bilden primärt av graden av andningsdepression, som varierar från bradypné till apné, bradykardi upp till asystoli, blodtryckssänkning, cirkulationssvikt, koma, anfallslik aktivitet, muskelstelhet i bröstorg, bål och extremiteter samt lungödem.

Behandling

Vid hypoventilation eller apné skall andningen assisteras eller kontrolleras och vid behov ges extra syrgastillskott. En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, bör användas enligt indikation för att kontrollera andningsdepressionen. Detta utesluter inte användning av flera omedelbara motåtgärder.

Vanlig initial naloxondos är 0,4 till 2 mg. Om ingen verkan ses kan dosen upprepas var 2:a till 3:e minut tills andningsdepressionen upphävs eller patienten vaknar. Andningsdepressionen kan vara längre än effekten av antagonisten och ytterligare doser av den senare kan således behövas.

Om andningsdepressionen förknippas med muskelrigiditet kan en intravenös neuromuskulär blockerare krävas för att underlätta assisterad eller kontrollerad andning.

Patienten bör observeras noggrant och kroppsvärme och tillräckligt vätskeintag bör bibehållas. Om hypotonin är allvarlig eller om den kvarstår bör risken för hypovolemi övervägas och i förekommande fall kontrolleras med lämplig parenteral vätsketillförsel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioid anestetika

ATC-kod: N01AH01

Fentanyl är en potent analgetisk opioid som kan användas som tilläggsanalgetikum vid allmän narkos eller som ensamt bedövningsmedel.

Fentanyl har μ -agonistiska egenskaper. Det agonistiska beteendet mot δ - och κ -receptorer kan jämföras med morfin. En dos på 100 mikrogram (2 ml) har analgetisk verkan jämförbar med 10 mg morfin.

Fentanyl är ett snabbverkande läkemedel. Maximal smärtlindrande effekt och andningsdeprimerande verkan uppnås inom några minuter.

Genomsnittlig varaktighet för den smärtlindrande effekten är cirka 30 minuter efter enkel bolusinjektion på 100 mikrogram. Nivån av smärtlindring är dosrelaterad och kan justeras efter det kirurgiska ingreppets smärtnivå.

Fentanyl uppvisar relativt små kardiovaskulära effekter men har en starkt andningsdeprimerande inverkan. Stressrelaterade hormonförändringar kan inte på ett tillförlitligt sätt supprimeras med fentanyl. Förhöjt blodtryck till följd av intraoperativ smärtstimuli kan uppstå trots en hög dos fentanyl.

Beroende på dosering och injiceringshastighet kan fentanyl orsaka muskelstelhet, eufori, mios och bradykardi. Intradermala tester och serumbestämmningar av histamin på människa samt in vivo-tester på hund visade att kliniskt signifikant histaminutsöndring efter administrering av fentanyl sällan observeras.

Alla effekter av fentanyl kan antagoniseras med specifika opioidantagonister som naloxon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös injektion sjunker plasmakoncentrationerna av fentanyl snabbt. Dispositionen av fentanyl är trifasisk med halveringsvärden på cirka 1 minut, 15 minuter och 6 timmar. Fentanyl har en central distributionsvolym på cirka 15 liter och en total distributionsvolym på cirka 400 liter.

Särskilt hos äldre patienter eller efter upprepad behandling kan halveringstider förlängas. En sekundärtopp i plasmanivåer kan inträffa.

Fentanyl binder till plasmaproteiner med 80–85 %.

Fentanyl metaboliseras snabbt, företrädesvis i levern och främst av oxidativ N-dealkylering. Clearance är cirka 0,5 l/timme/kg. Cirka 75 % av administrerad dos har eliminerats inom 24 timmar. Endast 10 % av dosen utsöndras som intakt substans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Liknande effekter som de som tidigare beskrivits för andra opioider observerades vid toxicitetsstudier av upprepade doser i upp till 4 veckor.

Djurstudier har visat minskad fertilitet på honråttor liksom embryomortalitet, även om inga tecken på teratogenicitet har uppstått.

Mutagenicitetsstudier på bakterier och gnagare har inte visat någon mutagen potential för fentanyl. Liksom är fallet för andra opioider har fentanyl visat sig ha mutagena effekter in vitro på däggdjursceller. Dessa effekter inducerades bara vid mycket höga koncentrationer. Därför anses inte fentanyl utgöra en genotoxisk risk för patienter.

Långtidsstudier på karcinogenicitet har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra eller natriumhydroxid för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som omnämns i avsnitt 6.6.

Om läkemedlet ska blandas med andra läkemedel, måste blandbarheten kontrolleras före administrering

Fentanylcitrat är fysikaliskt oförenligt med pentobarbitalnatrium, metohexitalnatrium, tiopentalnatrium och nafcillin

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före förpackningen är bruten
3 år

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av spädningarna (se avsnitt 6.6) har demonstrerats under 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende bör spädningarna användas direkt.

Om de inte används direkt är förvaringstid och förhållande före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna/injektionsflaskan/injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
För förvaring efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 (10) klara glasampuller, typ I med 2 ml eller 10 ml injektionsvätska.
1 (5, 10) klara glasinjektionsflaskor, typ I med 50 ml injektionsvätska, förslutna med gummipropp av bromobutyl.

Alla förpackningsstorlekar kanske inte är tillgängliga på marknaden.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Fingerskydd bör användas när ampullen öppnas.

Injektionen är avsedd för en patient och bör användas direkt efter öppnandet. Injektionsvätskan bör inte användas om det finns partiklar i den. Eventuella rester av vätskan ska kasseras.

Preparatet kan användas antingen utspätt eller utspätt. Spädningsintervall som testats med 0,9 % koksaltlösning och 5 % glukoslösning är 1:1 och 1:25. 1 del fentanyl får inte spädas med mer än 25 delar 0,9 % koksaltlösning eller 5 % glukoslösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15743

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.11.2000 / 16.02.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.04.2020