

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 50 mikrogrammaa fentanyyliä (fentanyylisitraattina).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Kirkas, väritön injektioneste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Fentanyliä käytetään:

- kipulääkkeenä yleis- ja paikallisanestesian induktiossa ja ylläpidossa
- anestesian esilääkityksenä.

4.2. Annostus ja antotapa

Fentanyliä saa antaa vain olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengitysteiden varmistamiseen (ks. kohta 4.4).

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, terveydentilan, muiden lääkkeiden käytön sekä kirurgisen toimenpiteen ja anestesian laadun perusteella. Fentanyl annetaan laskimoon (iv).

Aloitusannoksen on oltava pienempi vanhuksille (> 65-vuotiaille) ja huonokuntoisille potilaille. Aloitusannoksen vaikutus on otettava huomioon lisäännosta määritettäessä. Bradykardian välttämiseksi suositellaan pientä antikolinergiannosta laskimoon juuri ennen anestesian induktiota.

Fentanyl 50 mikrog/ml injektioneste voidaan sekoittaa natriumkloridi- tai glukoosi-infuusionesteisiin. Tällaiset liuokset ovat yhteensopivia muovisten infuusiolaiteiden kanssa. Liuokset on käytettävä välittömästi.

Käyttö analgeettina yleisanestesiassa:

Pieni annos: 2–3 mikrog/kg yhdessä induktioaineen ja lihasrelaksantin kanssa saa tavallisesti aikaan riittävän analgesian ja vähentää esimerkiksi intubaation ja lyhytkestoisen (alle 30 min) kirurgian aiheuttamia hemodynaamisia muutoksia. Pidempikestoisen kirurgisen toimenpiteen aikana 30–45 minuutin välein annettu Fentanyl annostuksella 1–2 mikrog/kg ilokaasun tai happi-anesteettiseoksen sekä lihasrelaksantin kanssa on tavallisesti riittävä annos pitämään leikkauksen aiheuttamat hemodynaamiset muutokset vähäisinä.

Keskisuuri annos: Keskisuurissa kirurgisissa toimenpiteissä tarvitaan yleensä isompia fentanyyliannoksia. Analgesian aikaansaamiseksi ja leikkausstressin vähentämiseksi 2–5 mikrog/kg 30–45 minuutin välein on tavallisesti riittävä annos, jos anestesian ylläpitoon käytetään ainoastaan

ilokaasua ja lihasrelaksantia. Koska Fentanylin kipua lievittävän ja hengitystä lamaavan vaikutuksen kesto on riippuvainen annoksen suuruudesta, keskiuuria annoksia käytettäessä potilaan huolellinen tarkkailu ja tarvittaessa hengityksen avustaminen ovat tarpeen leikkauksen jälkeen. Viivästyneen hengityslaman mahdollisuus on huomioitava.

Suuri annos: Anestesian induktioon voidaan käyttää 20–50 mikrog/kg suurissa, pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä (esim. sydänkirurgia), jolloin stressivaste olisi haitallinen potilaan hyvinvoinnin kannalta. Riittävän analgesian ja mahdollisimman vähäisten hemodynaamisten muutosten kannalta jatkoannokset ovat 5–20 mikrog/kg/h. Annoksen suuruus riippuu kirurgian vaikeusasteesta ja mahdollisista muista fentanyylin kanssa käytetyistä anesteeteista. Näin suuria annoksia käytettäessä on tuettava potilaan hengitystä ja häntä on tarkkailtava tehohoitoyksikössä useita tunteja leikkauksen jälkeen.

Hyvin lihavat potilaat

Hyvin lihavan potilaan annoksen laskeminen painon perusteella aiheuttaa yliannoksen riskin. Hyvin lihavan potilaan annoksen pitää perustua arvioon kehon rasvattomasta painosta eikä pelkästään painoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, on harkittava pienempää Fentanyl-annosta, ja potilasta pitää seurata tarkoin fentanyylitoksisuuden oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat:

Fentanyylin annosta on muiden opioidien tavoin vähennettävä iäkkäille (> 65-vuotiaille) ja huonokuntoisille potilaille.

Käyttö anestesia-aineena lapsilla:

Anestesian induktioon ja ylläpitoon 2–11-vuotiaille lapsille suositellaan annosta 2–3 mikrog/kg. Lisäannokset 1–2 mikrog/kg 30–45 minuutin välein. 12-vuotiaat ja vanhemmat lapset, annostus on sama kuin aikuisilla.

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).

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille opioidiryhmän kipulääkkeille.

Korjaamaton hypovolemia ja hypotensio, hengitysvajaus, kohonnut aivopaine.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fentanyliä saa antaa vain olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengitysteiden varmistamiseen.

Kuten muutkin opioidit, fentanyyli aiheuttaa annoksesta riippuvaista hengityksen lamaantumista. Tilaa voidaan hoitaa jollakin spesifisellä vasta-aineella (naloksoni), jota voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, koska hengityslama voi kestää kauemmin kuin kyseisen antagonistin vaikutus. Syvään analgesiaan saattaa liittyä merkittävä hengityslama, joka voi kestää tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeen. Tämän takia potilaita on pidettävä asianmukaisessa tarkkailussa ja elvytyslaitteet sekä vasta-aine välittömästi saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO₂-vastetta, ja siten vaikuttaa leikkauksen jälkeiseen hengitykseen.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Fentanylin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain 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 myös tärkeää tiedottaa potilaita ja heidän läheisiään tunnistamaan tällaiset oireet (ks. kohta 4.5).

Fentanyyli voi aiheuttaa lihasjäykkyyttä, jota voi esiintyä myös rintakehän lihaksissa. Tämä voidaan kuitenkin välttää seuraavin toimenpitein: hidas laskimoon annettava injektio (tavallisesti riittävä keino pienillä annoksilla), bentsodiatsepiiniesilääkitys ja lihasrelaksanttien käyttö.

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia lihassupistuksia saattaa esiintyä.

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

Opioidit saattavat aiheuttaa hypotensiota erityisesti hypovoleemisille potilaille, jolloin on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin riittävän verenpaineen ylläpitämiseksi.

Opioidien nopeaa bolusinjektiota on vältettävä potilailla, joilla on häiriintynyt aivoverenkierto tai aivopaineen kohoamisen riski. Tällaisilla potilailla ohimenevä keskiverenpaineen lasku on aiheuttanut lyhytkestoista aivojen perfuusiopaineen laskua.

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

Annosta on pienennettävä vanhuksille ja heikkokuntoisille potilaille. Annostuksessa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on jokin seuraavista tautitiloista: kontrolloimaton hypotyroidismi, keuhkosairaus, vähentynyt hengityskapasiteetti, alkoholismi tai heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista leikkauksen jälkeistä tarkkailua.

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

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

Ennen yleisanestesia- ja sedatiivisten lääkkeiden (kuten Fentanylin) antoa ja annon aikana on noudatettava varovaisuutta, jos tiettyjä antikolinergisia aineita ja hermolihasliitosta salpaavia aineita annetaan potilaille, joilla on myasthenia gravis.

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

Serotonergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), samanaikaiseen käyttöön serotoniinin metaboliaa vähentävien lääkkeiden (monoamiinioksidaasin

estäjät eli MAO:n estäjät mukaan lukien) kanssa saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinireyhtymän kehittyminen. Tällaista esiintyy suositusannoksia käytettäessä.

Serotoniinireyhtymän oireita saattavat olla mielentilan muutokset (esim. agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelu, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaation häiriöt, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuselimistön oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos serotoniinireyhtymää epäillään, Fentanyl-hoito on lopetettava.

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

Vieroitusoireyhtymä

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

Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä

Jos naiset käyttävät opioideja jatkuvasti raskaana ollessaan, vastasyntyneillä on olemassa vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymän riski (katso *Raskaus*).

Opioidien aiheuttama hyperalgesia

Opioidien aiheuttama hyperalgesia (OIH) on paradoksaalinen vaste opioideille, erityisesti silloin, kun niitä käytetään suurina annoksina tai jatkuvasti, jossa kivun havaitseminen on lisääntynyt vakaasta tai lisääntyneestä opioidialtistuksesta huolimatta. Se eroaa sietokyvystä, jossa tarvitaan suurempia opioidiannoksia saman kipua lievittävän vaikutuksen saavuttamiseksi tai toistuvan kivun hoitoon. Opioidien aiheuttaman hyperalgesian oireisiin kuuluvat lisääntynyt kipu, yleistynyt kipu (eli kipu, joka ei liity tiettyyn alueeseen) tai tavallisten (tavallisesti kipua aiheuttamattomien) ärsykkeiden aiheuttama kipu (allodynia) ilman näyttöä taudin etenemistä. Opioidiannosta on pienennettävä tai lääkkeen käyttö on lopetettava vähitellen mahdollisuuksien mukaan silloin, kun epäillään opioidien aiheuttamaa hyperalgesiaa.

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.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus Fentanyliin

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet, neuroleptit, yleisanesteetit ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa. Fentanyyliannoksen on oltava tavallista pienempi näitä keskushermostoa lamaavia lääkkeitä saaneille potilaille. Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hengityslaman, voimakkaan sedaation, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

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

Fentanyyli on lääke, jolla on suuri puhdistuma ja joka metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö Fentanylin kanssa saattaa

pienentää fentanyyliin puhdistumaa. Fentanyl-kerta-annoksen annon yhteydessä hengityslaman riski saattaa pitkittyä, minkä vuoksi potilas voi tarvita erityishoitoa, ja häntä on seurattava tavanomaista pidempään. Fentanyl-annoksia toistuvasti annettaessa akuutin ja/tai viivästyneen hengityslaman riski saattaa kasvaa, minkä vuoksi Fentanyl-annosta saattaa olla tarpeen pienentää, jotta vältetään fentanyyliin kumuloituminen. Suun kautta annettu ritonaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä) pienensi laskimoon annetun Fentanyl-kerta-annoksen puhdistumaa kaksi kolmasosaa, mutta ei vaikuttanut fentanyyliin huippupitoisuuksiin plasmassa. Suun kautta annettu itrakonatsoli (toinen voimakas CYP3A4:n estäjä) annoksena 200 mg vuorokaudessa neljän päivän ajan ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi laskimoon annetun Fentanyl-kerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Muiden voimakkaiden tai heikompien CYP3A4:n estäjien, kuten vorikonatsolin tai flukonatsolin, samanaikainen käyttö Fentanyyliin kanssa saattaa myös suurentaa ja/tai pidentää fentanyylialtistusta.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Tavallisesti suositellaan, että MAO:n estäjien käyttö lopetetaan kaksi viikkoa ennen kirurgista tai muuta anestesiaa vaativaa toimenpidettä. Fentanyyliä on kuitenkin käytetty kirurgisissa toimenpiteissä ja anestesiassa ilman hättätapahtumia myös MAO:n estäjiä käyttävillä potilailla.

Serotonergiset lääkkeet

Fentanyyliin samanaikainen anto jonkin serotonergisen lääkeaineen, kuten SSRI-lääkkeen tai SNRI-lääkkeen tai MAO:n estäjän, kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinireyhtymän riskiä.

Fentanyyliin vaikutus muihin lääkkeisiin

Fentanyyliin antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta tulee pienentää. Tämä on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, koska voimakkaaseen analgesiaan liittyy selkeää hengityslamaa, joka voi pitkittyä tai uusiutua leikkauksen jälkeen. Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, käyttö tänä ajanjaksona saattaa suhteettomasti suurentaa hengityslaman riskiä (ks. kohta 4.4).

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

Fentanyyliin ja laskimoon annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö johtaa midatsolaamin terminaalisen puoliintumisajan pidentymiseen ja midatsolaamin plasmapuhdistuman pienemiseen. Kun etomidaattia tai midatsolaamia annetaan yhdessä fentanyyliin kanssa, niiden annosta voidaan joutua pienentämään.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fentanyyliin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Fentanyyli voi läpäistä istukan alkuraskauden aikana. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Opioidien jatkuva käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneen huumeriippuvuutta, mikä puolestaan johtaa vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymään.

Fentanyyliä ei suositella annettavaksi (lihakseen tai laskimoon) synnytyksen (eikä keisarileikkauksen) aikana, koska lääke läpäisee istukan ja saattaa heikentää vastasyntyneen spontaania hengitystä. Jos fentanyyliä annetaan, välineet sekä äidin että lapsen ventilaation avustamiseen on oltava heti saatavilla, jos niitä tarvitaan. Lapselle on oltava aina saatavana opioidin antagonistit.

Imetys

Fentanyl erittyä äidinmaitoon. Tämän vuoksi imettäminen ja erittyneen rintamaidon käyttö ei ole suotavaa 24 tuntiin lääkkeen antamisesta. Imettämisen hyöty suhteessa mahdollisiin haittoihin Fentanylin käytön jälkeen tulee harkita.

Hedelmällisyys

Fentanylin vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa joidenkin rottanaaraiden hedelmällisyyden osoitettiin heikentyneen emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fentanyyli saattaa vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja tarkkuutta vaativiin toimiin. Tästä syystä autolla ajaminen ja koneiden käyttö on sallittua vasta, kun lääkkeen antamisesta on kulunut riittävästi aikaa (vähintään 24 tuntia).

4.8. Haittavaikutukset

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

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Fentanylin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset sekä edellä kuvatut haitat.

Esiintymistiheys ilmoitetaan 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			
	Esiintymistiheys			
	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys (kuten anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, nokkosihottuma)
Psykkiset häiriöt			Hyvänolontunne	Delirium
Hermosto		Liikehäiriö, sedaatio, heitehuimaus	Päänsärky	Kouristukset, tajunnanmenetys, lihasnykäykset
Silmät		Näköhäiriö		
Sydän		Bradykardia, takykardia, rytmihäiriö		Sydänpysähdys

Verisuonisto		Matala verenpaine, korkea verenpaine, laskimokipu	Laskimotulehdus, verenpaineen vaihtelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		Kurkunpään kouristus, brankospasmi, hengityskatkos	Hyperventilaatio, hikka	Hengityspysähdys
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu			
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen ihottuma		Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasjäykkyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Vilunväristykset, alilämpöisyys	Lääkevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Vammat ja myrkytykset		Leikkauksenjälkeinen sekavuus, anestesian aiheuttama neurologinen komplikaatio	Anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio, leikkauksenjälkeinen levottomuus, toimenpiteen aiheuttama komplikaatio	

Fentanyylin ja neuroleptin yhteiskäytössä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: vilunväreet ja hytinä, rauhattomuus, leikkauksen jälkeiset aistiharhat ja ekstrapyramidaalioireet.

Serotoniinioireyhtymätapauksia 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 löydökset:

Fentanyylin yliannos ilmenee lääkkeen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Vaikeusasteeltaan bradypneasta apneaan vaihtelevaa hengityslamaa saattaa esiintyä.

Hoito:

Jos potilaalla on hengityslama tai hengityspysähdys, hänelle annetaan happea ja hänen hengitystään avustetaan. Hengityslaman hoidoksi pitää antaa tarpeen mukaan spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia. Tämä ei kuitenkaan korvaa muita, välittömämpiä hoitotoimenpiteitä. Hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus, joten lisäännos antagonistia saattaa olla tarpeen.

Jos hengityslamaan liittyy lihasjäykkyyttä, hengityksen avustaminen voi vaatia lihasrelaksantin antamista suonensisäisesti. Tällöin on avustettava potilaan hengitystä, kunnes potilaan oma hengitys on riittävä.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja huolehdittava riittävästä nesteen saamisesta ja ruumiinlämmön ylläpidosta. Jos potilaan verenpaine on matala ja tila pitkittyy, alentuneen veritilavuuden mahdollisuus on otettava huomioon. Todettu hypovolemia on korjattava asianmukaisella suonensisäisellä nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidianesteetit. ATC-koodi: N01AH01.

Fentanyyli on tehokas narkoottinen analgeetti. Sitä voidaan käyttää analgeettisena yleisanestesiassa tai ainoana toimenpiteessä käytettynä anesteettina. Fentanyyli säilyttää sydämen toiminnan stabiileetin ja suurina annoksina turruttaa stressiin liittyvät hormonaaliset muutokset. Sadan mikrogramman (2,0 ml) annos vastaa analgeettiselta vaikutukseltaan suurin piirtein 10 mg morfiinia. Vaikutus alkaa nopeasti. Maksimaalista analgeettista ja hengitystä lamaavaa vaikutusta ei kuitenkaan välttämättä havaita useaan minuuttiin. Analgeettinen vaikutusaika on noin 30 minuuttia laskimoon annetun kerta-annoksen (100 µg:aan asti) jälkeen. Analgesian syvyys riippuu annoksen suuruudesta ja sitä voidaan säädellä kyseisen kirurgisen toimenpiteen kiputason mukaisesti.

Kuten muutkin opioidianalgeetit, myös Fentanyli saattaa aiheuttaa annoksesta ja antonopeudesta riippuen lihasjäykkyyttä, euforiaa, mioosia ja bradykardiaa.

Ihmisellä tehdyt histamiini- ja ihokokeet sekä koirilla tehdyt kokeet *in vivo* ovat osoittaneet, että Fentanylin käytön yhteydessä esiintyy harvoin kliinisesti merkittävää histamiinin vapautumista.

Kaikki Fentanylin vaikutukset voidaan kumota välittömästi ja täydellisesti antamalla jotakin spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia.

5.2. Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen

Fentanyylin pitoisuus plasmassa laskee nopeasti laskimoon annetun injektion jälkeen. Jakaantumisen sekventiaaliset puoliintumisajat ovat noin 1 minuutti ja 18 minuuttia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 475 minuuttia. Fentanyylin jakaantumistilavuus sentraalisessa tilassa (V_c) on 13 l ja vakaan tilan kokonaisjakautumistilavuus (V_{dss}) on 339 l. Fentanyyli sitoutuu plasman proteiineihin noin 84-prosenttisesti.

Metabolia

Fentanyyli metaboloituu nopeasti pääosin maksassa CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta ja sen tärkein metaboliitti on norfentanyyli. Fentanyylin puhdistuma on 574 ml/min.

Eliminaatio

Noin 75 % annoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa virtsaan ja vain 10 % virtsaan eliminoituneesta annoksesta löytyy muuttumattomana.

Erityisryhmät

Lapset

Vastasyntyneellä fentanyyli on noin 62-prosenttisesti proteiineihin sitoutuneena, mikä on vähemmän kuin aikuisilla. Imeväisikäisillä ja lapsilla puhdistuma ja jakaantumistilavuus ovat suuremmat. Tämän vuoksi Fentanylin annosta voidaan joutua suurentamaan.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Aikuiset palovammapotilaat

Puhdistuman suureneminen 44 %:iin ja suurempi jakaantumistilavuus johtavat Fentanylin pienempiin pitoisuuksiin plasmassa. Tämän vuoksi Fentanylin annosta voidaan joutua suurentamaan.

Hyvin lihavat potilaat

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fentanyyli, kuten muutkin opioidianalgeetit, on mutageeninen nisäkässoluviilje lmissä *in vitro*, mutta vain solutoksisilla pitoisuuksilla ja yhdessä metabolisen aktivaation kanssa. Fentanyylin yhteydessä ei todettu viitteitä mutageenisuudesta, kun sitä testattiin jyrsijöillä ja bakteereilla *in vivo*. Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei fentanyylin käyttöön todettu liittyvän lisääntyneitä kasvaimia, kun fentanyyliä annettiin ihon alle uroksilla korkeintaan 33 mikrog/kg/vrk ja naarailla korkeintaan 100 mikrog/kg/vrk. Nämä annokset olivat suurimmat siedetyt annokset uroksilla ja naarailla.

Osassa kokeista todettiin naarasrotilla hedelmällisyyden alentuneen sekä sikiökuolleisuutta. Nämä löydökset olivat suhteessa emoon kohdistuvaan toksisuuteen, eivätkä liittyneet lääkkeen suoraan vaikutukseen kehittyvään sikiöön. Näyttöä teratogeenisista vaikutuksista ei todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Ks. kohta 4.2.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasiampulli, tyyppi I

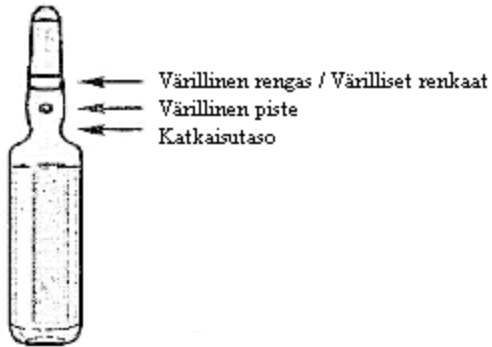
5 x 2 ml

5 x 10 ml

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käytä suojakäsineitä ampullia avatessasi.



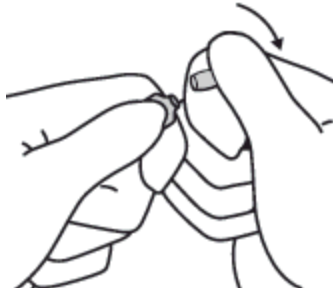
Pidä ampullia peukalon ja etusormen välissä niin, että ampullin kärki jää vapaaksi.



Tartu toisella kädellä kiinni ampullin kärjestä niin, että ampullin kaula on etusormea vasten ja peukalo värillisessä pisteessä ja värillisten renkaiden/värillisen renkaan päällä.



Pidä peukalo pisteen päällä ja katkaise ampullin kaula terävällä liikkeellä. Pidä samalla toisella kädellä tiukasti kiinni ampullin alaosasta.



Jos valmistetta pääsee vahingossa iholle, alue on huuhdeltava vedellä. Vältä saippuan, alkoholin tai muiden ihoa kemiallisesti tai fysikaalisesti mahdollisesti vaurioittavien puhdistusaineiden käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 , 2252 TR
Voorschoten
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

933

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.2.1965
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.09.2020