

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 50 mikrogrammaa fentanyyliä (fentanyylisitraattina).

FENTANYL 2 ml: n ampulli: Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 2 ml: n ampullia kohti, eli se on olennaisesti natriumiton.

FENTANYL 10 ml ampulli: Tämä lääke sisältää 35,4 mg natriumia (ruoanlaitto-/ruokasuolan pääkomponentti) kussakin 10 ml: n ampullissa. Tämä vastaa 1,8 % aikuisen suositellusta päivittäisestä enimmäisannoksesta.

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 lisäannosta 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 infuusiolaitteiden 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 lihasrelaksanttia. Koska Fentanylin kipua lievittävän ja hengitystä lamaavan vaikutuksen kesto on riippuvainen annoksen suuruudesta, keskisuuria 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

Fentanyyliä 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 hengityskeskusten 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 harvallyöntisyyttä ja mahdollinen sydänpysähdys voi ilmetä, jos potilas ei ole saanut riittävästi antikolinergejä tai jos fentanyyliä käytetään yhdessä pulssitiheyttä hidastavien lihasrelaksanttien kanssa. Sydämen harvallyöntisyyttä 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 sappitehyissä ja yksittäisissä tapauksissa voi esiintyä Oddin sulkijalihaksen spasmeja.

Ennen yleisanestesia-annoksen (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 serotoniinioireyhtymän kehittyminen. Tällaista esiintyy suositusannoksia käytettäessä.

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

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus):

Opioidien toistuvasta annosta voi seurata toleranssin, fyysisen riippuvuuden ja psyykkisen riippuvuuden kehittyminen.

Opioidien toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (Opioid Use Disorder, OUD). Opioidien väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi potilailla, joilla on henkilökohtaista tai perhehistoriaa (vanhemmat tai sisarukset) päihteiden käyttöhäiriöistä (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), nykyisillä tupakan käyttäjillä tai potilailla, joilla on henkilökohtaista sairaushistoriaa muista mielenterveyshäiriöistä (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus ja persoonallisuushäiriöt).

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 opioidille, 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.

FENTANYL 2 ml -ampulli: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 2 ml:n ampullissa, eli se on olennaisesti natriumiton.

FENTANYL 10 ml -ampulli: Tämä lääke sisältää 35,4 mg natriumia 10 ml:n ampullissa, mikä vastaa 1,8 % WHO:n suosittelemasta 2 g:n natriumin enimmäispäiväsaannista aikuiselle.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus Fentanyliin

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet, neuroleptit, yleisanesteetit, gabapentinoidit (gabapentiini ja pregabaliini) 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 fentanyylin 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 fentanyylin kumuloituminen. Suun kautta annettu ritonaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä) pienensi laskimoon annetun Fentanyl-kerta-annoksen puhdistumaa kaksi kolmasosaa, mutta ei vaikuttanut fentanyylin 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 Fentanylin 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 anestesiavaativaa toimenpidettä. Fentanyyliä on kuitenkin käytetty kirurgisissa toimenpiteissä ja anestesiassa ilman haittatapahtumia myös MAO:n estäjiä käyttävillä potilailla.

Serotonergiset lääkkeet

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

Fentanylin vaikutus muihin lääkkeisiin

Fentanylin 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 fentanyylin kanssa. Kun etomidaattia annetaan samanaikaisesti fentanyylin 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 pienenemiseen. Kun etomidaattia tai midatsolaamia annetaan yhdessä fentanyyliin kanssa, niiden annosta voidaan joutua pienentämään.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fentanylin 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 antagonisti.

Imetys

Fentanyli erittyy 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

Fentanyyliin 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 (≥ 1/10) | Yleiset (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinaiset (≥ 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 välikarsina | | Kurkunpään kouristus, bronkospasmi, hengityskatkos | Hyperventilaatio, hikka | Hengityspysähdys |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi, oksentelu | | dysfagia | |
| Iho ja ihonalainen kudokset | | Allerginen ihottuma | | Kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Lihaskrampit | | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | Vilunväristykset, alilämpöisyys | Lääkevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.4) |
| Vammat ja myrkytykset | | Leikkauksen jälkeinen sekavuus, anestesian aiheuttama neurologinen komplikaatio | Anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio, leikkauksen jälkeinen levottomuus, toimenpiteen aiheuttama komplikaatio | |

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

Serotoniini-oireyhtymätapauksia 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.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 lisäannos 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: Opioidianestetit. ATC-koodi: N01AH01.

Fentanyyli on tehokas narkoottinen analgeetti. Sitä voidaan käyttää analgeettisänä 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 Fentanyl 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. Farmakokineetiikka

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-entsyymin 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 nisäkässoluviljelemissä *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

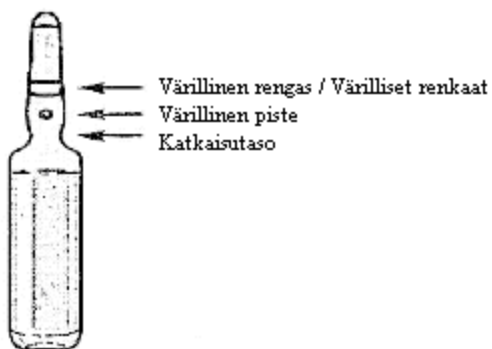
Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasiampulli, tyyppi I
5 x 2 ml
5 x 10 ml

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

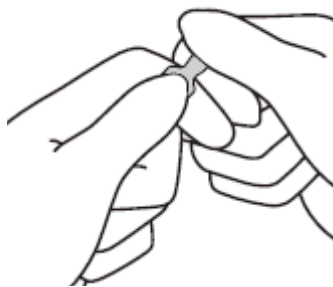
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Käytä suojakäsineitä ampullia avatessasi.



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



Tartu toisella kädellä kiinni ampullin kärjestä niin, että ampullin kaula on etusormeja 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

22.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl 50 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 50 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

För FENTANYL 2 ml ampull: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampull, det vill säga väsentligen ”natriumfritt”.

För FENTANYL 10 ml ampull: Detta läkemedel innehåller 35,4 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,8 % av WHO: s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös injektionsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fentanyl används:

- som ett smärtstillande medel i induktion och underhåll av generell och lokal anestesi
- som premedicinering inför anestesi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Fentanyl får endast administreras i en miljö där andningen kan övervakas och där kunnig personal kan säkerställa luftvägarna (se avsnitt 4.4).

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

Fentanyl ges i en ven (iv).

Den initiala dosen ska vara mindre till äldre (> 65 år) och patienter med nedsatt hälsotillstånd. Den initiala dosens effekt ska beaktas vid bestämning av extra dos. För undvikande av bradykardi rekommenderas en liten antikolinerg dos i venen alldeles innan induktionen av anestesi.

Fentanyl 50 mikrog/ml injektionsvätska kan blandas i natriumklorid- eller glukosinfusionsvätskor. Sådana lösningar är kompatibla med infusionsenheter av plast. Lösningarna ska användas omedelbart.

Användning som analget i generell anestesi:

Liten dos: 2–3 mikrog/kg tillsammans med induktionssubstans och muskelrelaxant åstadkommer vanligen en tillräcklig analgesi och minskar till exempel hemodynamiska förändringar orsakade av intubation och kortvarig (under 30 min) kirurgi. För långvarigare kirurgiskt ingrepp är en 1–2 mikrog/kg dos fentanyl som ges med 30–45 minuters mellanrum tillsammans med lustgas eller syre-anestesiblandning samt muskelrelaxant vanligen tillräcklig för att de hemodynamiska förändringarna som operationen förorsakar ska vara mindre.

Medelstor dos: För medelstora kirurgiska ingrepp krävs vanligen högre fentanyl-doser. För att åstadkomma analgesi och minskad operationsstress är 2–5 mikrog/kg med 30–45 minuters mellanrum vanligen en tillräcklig dos om endast lustgas och muskelrelaxant används för underhåll av anestesi. Eftersom durationen av Fentanyls smärtstillande och andningsdepressiva effekt är beroende av dosstorlek är det nödvändigt att efter operation noga övervaka patienten och vid behov ge andningsstöd då medelstora doser används. Möjligheten för fördröjd andningsdepression bör beaktas.

Hög dos: För stora kirurgiska ingrepp av långvarig duration (t.ex. hjärtkirurgi), då stressvaret kunde vara skadligt för patientens hälsa, kan 20–50 mikrog/kg användas för induktion av anestesi. För tillräcklig analgesi och möjligast små hemodynamiska förändringar är fortsatta doser 5–20 mikrog/kg/h. Dosisens storlek beror på svårighetsgraden av det kirurgiska ingreppet och andra eventuella anestasier som används tillsammans med fentanyl. Då så här höga doser används ska patientens andning stödas och han/hon bör övervakas på intensivvårdsavdelning under flera timmar efter operationen.

Mycket överviktiga patienter

Hos mycket överviktiga patienter finns en risk för överdosering om dosen beräknas baserat på kroppsvikt. Dosen till mycket överviktiga patienter bör baseras på beräknad fettfri kroppsmassa istället för endast på kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Om patienten har nedsatt njurfunktion ska en minskad dos av Fentanyl övervägas och patienten bör kontrolleras noggrant för symtom på fentanyltoxicitet (se avsnitt 5.2).

Dosering till äldre och försvagade patienter:

Dosen av fentanyl ska liksom med övriga opioider minskas för äldre (> 65 år) och försvagade patienter.

Användning som anestesimedel på barn:

En dos på 2–3 mikrog/kg rekommenderas till barn i åldern 2–11 år för induktion och underhåll av anestesi. Ytterligare doser på 1–2 mikrog/kg ges med 30–45 minuters mellanrum. För barn i åldern 12 år och över är doseringen den samma som för vuxna.

Analgesi på ett barn med spontanandning bör endast användas som en del av narkosteknik, eller ges som en del av sederings-/analgetisk teknik. Personalen bör vara erfaren och verka i en miljö där plötslig bröstorgsstelhet som kräver intubering eller apné som kräver luftvägsstöd kan hanteras (se avsnitt 4.4).

4.4. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra smärtstillande medel i opioidgruppen.

Okorrigerad hypovolemi och hypotoni, andningssvikt, ökat intrakraniellt tryck.

4.4 Varningar och försiktighet

Fentanyl får endast administreras i en miljö där andningen kan övervakas och av personal som kan kontrollera luftvägarna.

Liksom övriga opioider orsakar fentanyl dosrelaterad andningsdepression. Tillståndet kan hanteras med en specifik antagonist (naxolon) som det kan bli nödvändigt att ge mera av senare, eftersom andningsdepressionen kan kvarstå längre än antagonistsens verkningstid. Djup analgesi kan åtföljas av uttalad andningsdepression, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Det är därför viktigt att patienter förblir under noggrann övervakning och återupplivningsutrustning och antagonister ska finnas omedelbart tillgängliga. Hyperventilering under anestesi kan förändra

patientens svar på CO₂ och kan därmed också påverka den postoperativa andningen.

Risker som orsakas av samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel:

Samtidig användning av fentanyl och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska dessa sedativa läkemedel endast förskrivas samtidigt med opioider till sådana patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om det beslutas att förskriva fentanyl samtidigt med sedativa läkemedel till patienten ska lägsta effektiva dos förskrivas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienten ska övervakas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det är också viktigt att informera patienterna och deras närmaste om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Fentanyl kan orsaka muskelstelhet som även kan förekomma i bröstorgansmusklerna. Detta kan motverkas genom följande åtgärder: långsam intravenös injektion (normalt tillräckligt vid lägre doser), premedicinering med bensodiazepiner och muskelavslappande medel.

Icke-epileptiska (myo)kloniska muskelkontraktioner kan förekomma.

Bradykardi och eventuellt hjärtstillestånd kan uppstå om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika, eller om fentanyl används tillsammans med muskelavslappande medel som bromsar pulsen. Bradykardi kan behandlas med atropin.

Opioider kan orsaka hypotoni, särskilt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder måste då vidtas för att upprätthålla ett tillräckligt blodtryck.

Snabba bolusinjektioner av opioider ska undvikas hos patienter med nedsatt intracerebral cirkulation eller risk för ökat intrakraniellt tryck. Hos dessa patienter har den övergående minskningen av medelartärtrycket orsakat kortvarig sänkning av det cerebrala perfusionstrycket.

Patienter på fortgående opioidbehandling eller opioidmissbrukare kan behöva högre doser än normalt.

Dosen ska sänkas hos äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Särskild försiktighet krävs vid dosering till patienter med något av följande underliggande sjukdomar: okontrollerad hypotyreos, lungsjukdom, nedsatt lungfunktion, alkoholism eller nedsatt lever- eller njurfunktion. Dessa patienter behöver också långvarigare övervakning efter operationen.

Om fentanyl administreras tillsammans med neuroleptika ska läkaren vara väl förtrogen med varje läkemedels specifika egenskaper, i synnerhet skillnader i verkningstid. Risken för hypotoni är högre vid användning av denna kombination. Neuroleptika kan inducera extrapyramidala symtom som kan behandlas med läkemedel mot Parkinsons sjukdom.

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 förekomma.

Före och under administrering av allmänanestesi (såsom Fentanyl) ska försiktighet iaktas om vissa antikolinerga medel och neuromuskulära blockerare ges till patienter med myasthenia gravis.

Försiktighet bör iaktas när fentanyl används tillsammans med läkemedel som påverkar de serotonerga neurotransmittersystemen.

Utveckling av ett potentiellt livshotande serotonininsyndrom kan inträffa vid samtidig användning av serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och

noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som minskar serotoninmetabolismen (däribland monoaminoxidashämmare, dvs. MAO-hämmare). Detta kan inträffa då rekommenderade doser används.

Symtom på serotonin syndrom kan omfatta förändringar av psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), instabilitet i det autonoma nervsystemet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstänkt serotonin syndrom ska behandlingen med Fentanyl avslutas.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende):

Upprepad användning av opioider kan leda till utveckling av tolerans, fysiskt beroende och psykiskt beroende.

Upprepad användning av opioider kan leda till opioidbrukssyndrom (Opioid Use Disorder, OUD). Missbruk eller avsiktligt felanvändning av opioider kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är högre hos patienter med en personlig eller familjehistoria (föräldrar eller syskon) av missbruksstörningar (inklusive alkoholbrukssyndrom), nuvarande tobaksanvändare eller patienter med en personlig medicinsk historia av andra psykiska störningar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Abstinenssyndrom

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

Abstinenssyndrom hos nyfödda

Om kvinnor kontinuerligt använder opioider under graviditet löper nyfödda risk för neonatalt abstinenssyndrom (se *Graviditet*).

Opioidinducerad hyperalgesi

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH) är ett paradoxalt svar på opioider, särskilt när de används i höga doser eller kontinuerligt, där smärtdekteringen har ökat trots stadig eller ökad opioidexponering. Den skiljer sig från tolerans där större opioiddoser behövs för att uppnå samma smärtstillande effekt eller för behandling av upprepad smärta. Till hyperalgesisymtomen som orsakas av opioider hör ökad smärta, generaliserad smärta (dvs. smärta som inte är förknippad med något visst område) eller smärta som orsakas av vanliga (vanligen inte smärtsamma) stimuli (allodyni) utan att sjukdomen visar tecken på progression. Opioiddosen ska minskas eller användningen av läkemedlet ska stoppas gradvis om möjligt vid misstanke om opioidinducerad hyperalgesi.

Pediatrik population:

Analgesi på ett barn med spontanandning bör endast användas som en del av narkosteknik, eller ges som en del av sederings-/analgetisk teknik. Personalen bör vara erfaren och verka i en miljö där plötslig bröstorgsstelhet som kräver intubering eller apné, där ventilationen behöver stöttas.

För FENTANYL 2 ml ampull: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampull, det vill säga väsentligen ”natriumfritt”.

För FENTANYL 10 ml ampull: Detta läkemedel innehåller 35,4 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,8 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels påverkan på fentanyl

CNS-hämmande läkemedel

Barbiturater, bensodiazepiner eller liknande läkemedel, neuroleptika, allmänna anestetika och andra icke-selektiva CNS-depressiva substansen (t.ex. alkohol) kan öka den andningsdepressiva effekten av opioider. Fentanyl-dosen ska vara mindre än vanligt till patienter som fått dessa CNS-depressiva läkemedel. På grund av den additiva CNS-depressiva effekten ökar samtidig användning av sedativa läkemedel som bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, med opioider risken för andningsdepression, kraftig sedering, koma och död. Dosering och varaktighet vid samtidig behandling ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 3A4-enzymets (CYP3A4)-hämmare

Fentanyl, ett hög-clearance läkemedel, metaboliseras snabbt och effektivt främst genom CYP3A4-enzymet. När fentanyl används samtidigt med en CYP3A4-hämmare kan fentanyls clearance minska. Vid administrering av en enkeldos Fentanyl kan tiden med risk för andningsdepression förlängas, vilket kan kräva särskild patientvård och längre övervakning än vanligt. Administrering av upprepade doser Fentanyl kan orsaka förhöjd risk för akut och/eller fördröjd andningsdepression varför en dosminskning av Fentanyl kan krävas för att undvika ackumulering av fentanyl. Oralt administrerat ritanovir (stark CYP3A4-hämmare) minskade clearance av en intravenös enkeldos Fentanyl med två tredjedelar men inverkade inte på maximala koncentrationen av fentanyl i plasma. Oralt administrerat itrakonazol (en annan stark CYP3A4-hämmare) i doser på 200 mg/dag i 4 dagar hade dock ingen signifikant effekt på farmakokinetiken vid en intravenös enkeldos Fentanyl. Samtidig användning av andra starka eller svagare CYP3A4-hämmare, såsom vorikonazol eller flukonazol, med fentanyl kan också öka och/eller förlänga fentanylexponeringen.

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Vanligen rekommenderas det att användningen av MAO-hämmare stoppas två veckor före ett kirurgiskt ingrepp eller en annan åtgärd som kräver anestesi. Fentanyl har dock använts även hos patienter som använde MAO-hämmare i kirurgiska ingrepp och anestesi utan biverkningar.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt medel, såsom SSRI, SNRI eller MAO-hämmare, kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

Effekten av Fentanyl på andra läkemedel

Efter administrering av Fentanyl ska dosen av andra CNS-depressiva minskas. Detta är särskilt viktigt efter en operation, eftersom kraftig analgesi är förknippad med tydlig andningsdepression. Denna kan förlängas eller återuppträda efter operationen. Användning av CNS-depressiva, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel under denna period kan i hög grad öka risken för andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Plasmakoncentrationerna av etomidat ökade signifikant (2–3 gånger) vid samtidig användning med fentanyl. Då etomidat administreras samtidigt med fentanyl minskar totalplasmaclearance och distributionsvolymen av etomidat 2-3 gånger utan att halveringstiden för etomidat förändras.

Samtidig användning av fentanyl och intravenöst midazolam leder till förlängning av midazolams terminala halveringstid och minskning av midazolams plasmaclearance. Då etomidat eller midazolam ges tillsammans med fentanyl kan dosen av dem behöva minskas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig mängd data från användningen av fentanyl hos gravida kvinnor. Fentanyl kan passera över placentan under början av graviditeten. I djurstudier har observerats reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eventuell risk för människa är inte känd.

Kontinuerlig användning av opioider under graviditeten kan orsaka drogberoende hos nyfödda, vilket i

sin tur leder till abstinenssyndrom hos nyfödda.

Fentanyl rekommenderas inte ges (i muskel eller ven) under förlossning (eller kejsarsnitt) eftersom läkemedlet passerar över placentan och kan försvaga den nyföddas spontanandning. Om fentanyl ges ska utrustning för stöd av ventilation för både modern och barnet finnas genast tillgänglig, om sådan behövs. 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 läkemedlet. Fördelarna med amning ska vägas mot de eventuella skadliga effekterna efter användningen av fentanyl.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fentanyl kan inverka skadligt på förmågan att framföra fordon och utföra uppgifter som kräver noggrannhet. Av denna orsak ska patienter inte köra bil och användning av maskiner är tillåtet först då tillräcklig tid har förflutit (minst 24 timmar).

4.8 Biverkningar

Säkerheten för intravenöst administrerat fentanyl utvärderades i 20 kliniska prövningar där 376 patienter deltog. I prövningarna gavs fentanyl som bedövningsmedel för att inducera anestesi. Patienterna fick minst en fentanyl-dos och säkerhetsdata insamlades från dem. Baserat på sammanslagna data från dessa prövningar var de vanligast rapporterade biverkningarna ($\geq 5\%$ incidens) (incidensen angiven inom parentes): illamående (26,1 %), kräkningar (18,6 %), muskelstelhet (10,4 %), hypotoni (8,8 %), hypertoni (8,8 %), bradykardi (6,1 %) och sedering (5,3 %).

Följande tabell visar biverkningar som observerats i samband med användningen av fentanyl i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen samt de ovan nämnda biverkningarna.

Frekvensen presenteras 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).

| Organsystem | Biverkningar | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|---|---|--|
| | Frekvens | | | |
| | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) | Ingen känd frekvens |
| Immunsystemet | | | | Överkänslighet (såsom anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, urtikaria) |
| Psykiska störningar | | | Eufori | Delirium |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Dyskinesi, sedering, yrsel | Huvudvärk | Kramper, medvetslöshet, myoklonus |

| | | | | |
|--|---------------------------|---|--|--|
| Ögon | | Synrubbingar | | |
| Hjärtat | | Bradykardi, takykardi, arytmi | | Hjärtstillestånd |
| Blodkärl | | Hypotoni, hypertoni, smärta i venerna | Flebit, blodtryckssvängningar | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Laryngospasm, bronkospasm, apné | Hyperventilering, hicka | Andningsdepression |
| Magtarmkanalen | Illamående, kräkningar | | Dysfagi | |
| Hud och subkutan vävnad | | Allergiskt hudutslag | | Klåda |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Muskelstelhet | | | |
| Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället | | | Frossa, hypotermi | Läkemedelsabstinenssyndrom (se avsnitt 4.4) |
| Skador och förgiftningar | | Postoperativ förvirring, neurologisk komplikation av anestesi | Luftvägskomplikationer av anestesi, postoperativ agitation, behandlingskomplikationer | |

Vid samtidig användning av fentanyl och neuroleptika har följande biverkningar rapporterats: frossa och kallrysningar, rastlöshet, postoperativa hallucinationer och extrapyramidala symtom.

Fall av serotonin syndrom har rapporterats när läkemedel innehållande fentanyl använts 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:

webbplatsen: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Läkemedelsbiverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom:

Överdoser av fentanyl manifesterar sig som en förstärkning av de farmakologiska effekterna. Andningsdepression, som kan variera från bradypné till apné kan förekomma. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av fentanyl.

Behandling:

Vid andningsdepression eller apné ska syrgas administreras och andningen stödas med ventilation. Vid behandling av andningsdepression ska en specifik opioidantagonist, såsom naloxon, vid behov

administreras. Detta utesluter inte användning av andra akuta behandlingsåtgärder. Andningsdepressionen kan fortgå längre än verkningstiden för antagonisten, varför en ytterligare dos antagonist kan behövas.

Om andningsdepression uppträder tillsammans med muskelstelhet kan ett intravenöst administrerat muskelavslappande medel krävas för att underlätta andningen. I detta fall ska patientens andning assisteras tills patientens egen andning är tillräcklig.

Patienten ska stå under noggrann observation och kroppstemperatur och adekvat vätskeintag ska bibehållas. Om patientens blodtryck är lågt och ihållande ska möjligheten för hypovolemi övervägas. Konstaterad hypovolemi ska kontrolleras med lämplig intravenös vätskeadministrering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioidanestetika. ATC-kod: N01AH01.

Fentanyl är en effektiv narkotisk analget. Det kan användas som analgettillägg i allmänanestesi eller som det enda anestetikum som används vid operationen. Fentanyl bibehåller hjärtats stabila funktion och bedövar i höga doser hormonella förändringar förknippade med stress. En dos på 100 mikrogram (2,0 ml) har en likvärdig analgetisk effekt som cirka 10 mg morfin. Effekten börjar snabbt. Den maximala analgetiska och andningsdeprimerande effekten observeras dock nödvändigtvis inte förrän efter flera minuter. Durationen för den analgetiska effekten är cirka 30 minuter efter en intravenös engångsdos (på upp till 100 mikrogram). Anestesidjupet är beroende på dosens storlek och kan anpassas efter hur smärtsamt det kirurgiska ingreppet är.

Såsom andra opioidanalgeter kan även Fentanyl beroende på dos och administreringshastighet orsaka muskelstelhet, eufori, mios och bradykardi.

Histamin- och hudtester på människa samt tester *in vivo* på hund har visat att i samband med användning av Fentanyl uppträder kliniskt signifikant histaminfrisättning sällan.

Alla effekter av fentanyl kan motverkas omedelbart och fullständigt genom att ge någon specifik opioidantagonist, såsom naloxon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fentanyl är en syntetisk opioid som har μ -agonistiska farmakologiska effekter.

Distribution

Plasmakoncentrationerna av fentanyl sjunker snabbt efter administrering av intravenös injektion. De sekventiella distributionshalveringstiderna är cirka 1 minut och 18 minuter, och den terminala elimineringshalveringstiden är cirka 475 minuter. Fentanyl har en distributionsvolym för det centrala rummet (V_c) på 13 l och en total distributionsvolym vid steady-state (V_{dss}) på 339 l. Plasmaproteinbindningen av fentanyl är omkring 84 %.

Metabolism

Fentanyl metaboliseras snabbt, främst i levern av enzymet CYP3A4 och den främsta metaboliten är norfentanyl. Fentanyls clearance är 574 ml/min.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Barn

Hos nyfödda är fentanyl till cirka 62 % bundet till proteiner vilket är mindre än hos vuxna. Clearance och total distributionsvolym är högre hos spädbarn och barn. På grund av detta kan dosen Fentanyl behöva ökas.

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. Om Fentanyl ges till en patient med nedsatt njurfunktion ska patienten övervakas för detektion av toxicitetssymtom och dosen sänkas vid behov (se avsnitt 4.2).

Vuxna patienter med brännskador

En ökning av clearance till 44 % och större distributionsvolym leder till lägre plasmakoncentrationer av Fentanyl. På grund av detta kan dosen Fentanyl behöva ökas.

Mycket överviktiga patienter

En ökning i clearance av fentanyl har observerats med ökad kroppsvikt. Om patientens BMI är > 30, ökar fentanyls clearance med cirka 10 % per 10 kg ökad fettfri massa (kroppens fettfria vikt).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Liksom andra opioidanalgetika är fentanyl mutagen i däggdjurscellkulturer *in vitro* men endast vid cytotoxiska koncentrationer och tillsammans med metabolisk aktivering. I samband med fentanyl konstaterades inga tecken på mutagenicitet i *in vivo*-studier på gnagare eller i bakteriekulturer. I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor sågs ingen ökning i tumörincidens då fentanyl gavs subkutant till hanråttor högst 33 mikrog/kg/dygn och till honråttor högst 100 mikrog/kg/dygn. Dessa doser var de högsta tolererade doserna hos han- och honråttor.

Vissa tester på honråttor visade nedsatt fertilitet och 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

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då kompatibilitetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Se avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull, typ I

5 x 2 ml

5 x 10 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd skyddshandskar när du öppnar ampullen.



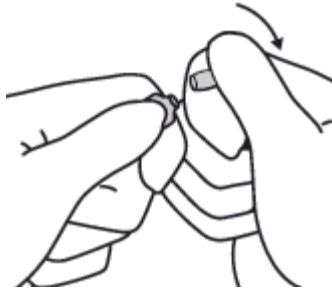
Håll ampullen mellan tummen och pekfingret så att spetsen på ampullen är fri.



Ta tag i ampulltoppen med den andra handen så att ampullhalsen är mot pekfingret och tummen på den färgade pricken och på de(n) färgade ringen(-arna).



Håll tummen på pricken och bryt av ampullhalsen med en distinkt rörelse. Håll samtidigt med den andra handen stadigt fast i ampullens nedre del.



Om preparatet oavsiktligt hamnar på huden ska området sköljas med vatten. Undvik att använda tvål, alkohol eller andra rengöringsmedel som potentiellt kan orsaka kemisk eller fysisk skada.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

933

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 februari 1965
Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.03.2024