

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanylli Basi 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa fentanylä (fentanyylisitraattina).
Yksi ampulli (5 ml) sisältää 250 mikrogrammaa fentanylä (fentanyylisitraattina).
Yksi ampulli (10 ml) sisältää 500 mikrogrammaa fentanylä (fentanyylisitraattina).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Natrium – 3,54 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fentanyylisitraattia käytetään:

- nuketuskipulääkkeenä yleisanestesiassa tai aluepuudutuksessa,
- yhdessä neuroleptin (esim. droperidolin) kanssa neuroleptianalgesiatekniikassa,
- anestesian induktiossa ja adjuvanttina yleis- ja aluepuudutuksen ylläpitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkettä tulee antaa vain ympäristössä, jossa hengitystiet ovat hallittavissa, ja henkilökunnan toimesta, joka pystyy hallitsemaan hengitysteitä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Lääkeannos tulee määrittää yksilöllisesti iän, painon, fyysisen kunnon, taustalla olevan patologisen tilan, muiden lääkkeiden samanaikaisen käytön sekä leikkauksen ja anestesian mukaan.

Aikuiset

- Analgeettisena lisäaineena yleisanestesiassa

Pieninä annoksina pienissä kirurgisissa toimenpiteissä: 2 mikrogrammaa/kg fentanylä.

Kohtuullinen annos: 2–20 mikrogrammaa/kg fentanylä.

Suurina annoksina suurissa leikkauksissa: 20–50 mikrogrammaa/kg fentanylä. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta. Suuren leikkauksen aikana antamalla fentanylä 20–50 mikrogrammaa/kg typpioksidin/hapen kanssa on osoitettu olevan lieventävä vaikutus.

Kun näitä annoksia käytetään leikkauksen aikana, on tarpeen järjestää leikkauksen jälkeinen ventilaatio ja seurata potilasta leikkauksen jälkeisen pitkittyneen hengityslaman vuoksi.

25–250 mikrogramman (0,5–5 ml) lisäannoksia fentanyyliä voidaan antaa potilaan tarpeiden ja leikkauksen keston mukaan.

- Anestesia-aineena

Kun kirurgisen stressivasteen lieventäminen on erityisen tärkeää, 50–100 mikrogrammaa/kg fentanyyliannokset voidaan antaa hapen ja lihasrelaksantin kanssa. Tämä tekniikka tarjoaa anestesian ilman muita anestesia-aineita. Tietyissä tapauksissa jopa 150 mikrogramman/kg fentanyyliannokset voivat olla tarpeen anesteettisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Tällä tavalla fentanyyliä käytetään avosydänkirurgiassa ja tietyissä muissa suurissa kirurgisissa toimenpiteissä potilailla, joille sydänlihaksen suojaaminen liialliselta hapenkulutukselta on erityisen aiheellista.

Käyttö vanhuksille tai heikkokuntoisille potilaille

Aloitusannosta tulee pienentää tässä potilasryhmässä. Aloitusannoksen vaikutus tulee ottaa huomioon lisäannoksia määritettäessä. Pienen laskimonsisäisen annoksen antamista antikolinergistä ainetta suositellaan välittömästi ennen induktiota bradykardian estämiseksi. Droperidolia voidaan antaa pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseksi.

Käyttö potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta

Fentanyyliannoksen huolellista titrausta suositellaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Käyttö potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Fentanyyliannoksen huolellista titrausta suositellaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

2–11-vuotiaat lapset

Tavanomainen annostusohjelma lapsille on seuraava:	Ikä	Aloitus	Täydentävä
Spontaani hengitys	2–11 vuotta	1–3 mikrogrammaa/kg	1–1,25 mikrogrammaa/kg
Avustettu hengitys	2–11 vuotta	1–3 mikrogrammaa/kg	1–1,25 mikrogrammaa/kg

12–17-vuotiaat lapset

Noudatetaan aikuisten annostusta.

Antotapa

Tämä lääke voidaan antaa laskimonsisäisesti joko boluksena tai infuusiona sekä lihaksensisäisenä injektiona.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille morfinomimeeteille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikki voimakkaat opioidit, hengityslama on annosriippuvainen ja se voidaan kumota antamalla opioidiantagonistia (naloksonia), mutta antagonistin lisäannosten antaminen saattaa olla tarpeen, koska hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin opioidiantagonistit. Syvälliseen analgesiaan liittyy huomattava hengityslama, joka voi jatkua tai uusiutua leikkauksen jälkeisenä aikana. Siksi potilaiden tulee pysyä asianmukaisessa seurannassa. Fentanyyliä tulee antaa ympäristössä, jossa hengitystiet

voidaan hallita, ja käytettävissä on oltava elvytyslaitteet ja narkoottiset antagonistit sekä hengitysteitä hallitseva henkilökunta. Hyperventilaatio anestesian aikana voi muuttaa potilaan vastetta CO₂:lle, mikä vaikuttaa hengitykseen, leikkauksen jälkeisenä aikana.

Lihäsjäykkyyttä, johon voi liittyä myös rintakehän lihaksia, saattaa esiintyä, mutta se voidaan välttää seuraavilla toimenpiteillä:

- hidas laskimonsisäinen injektio (yleensä riittävä pienemmissä annoksissa);
- esilääkitys bentsodiatsepiineilla;
- lihasrelaksanttien käyttö.

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia liikkeitä saattaa esiintyä.

Bradykardiaa ja mahdollisesti sydämenpysähdystä voi ilmetä, jos potilas on saanut riittämättömän määrän antikolinergisiä lääkkeitä tai kun fentanyyliä yhdistetään ei-vagolyyttisten lihasrelaksanttien kanssa. Bradykardiaa voidaan estää atropiinilla. Opioidit voivat aiheuttaa hypotensiota, erityisesti potilailla, joilla on hypovolemia. Vakaan verenpaineen ylläpitämiseksi on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Opioidien nopeaa bolusinjektiota tulee välttää potilailla, joilla aivojen sisäinen mukautuminen on heikentynyt; tällaisilla potilailla keskimääräisen valtimopaineen ohimenevään laskuun on joskus liittynyt lyhytkestoinen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Potilaat, jotka saavat kroonista opioidihoitoa tai joilla on aiemmin ollut opioidien väärinkäyttöä, saattavat tarvita suurempia annoksia.

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Toleranssia, fyysistä riippuvuutta ja psyykkistä riippuvuutta voi kehittyä opioidien toistuvan käytön yhteydessä.

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 kasvaa potilailla, joilla on omakohtaisesti tai suvussa (vanhemmat tai sisarukset) päihdehäiriöitä (mukaan lukien alkoholinkäyttöhäiriö), nykyisillä tupakankäyttäjillä tai potilailla, joilla on ollut muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus ja persoonallisuushäiriöt).

Vieroitusoireyhtymä

Toistuva annostelu lyhyin väliajoin pitkiä aikoja voi johtaa vieroitusoireyhtymän kehittymiseen hoidon lopettamisen jälkeen, mikä voi ilmetä seuraavina haittavaikutuksina: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus, vilunväristykset, vapina ja hikoilu.

Annoksen pienentämistä suositellaan vanhuksille ja heikkokuntoisille potilaille. Opioidien määrää tulee titrata varoen potilailla, joilla on jokin seuraavista tiloista: hallitsematon kilpirauhasen vajaatoiminta, keuhkosairaus, heikentynyt hengitysvarasto, alkoholismi tai munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pitkäaikaista leikkauksen jälkeistä seuranta.

Jos fentanyyliä annetaan neuroleptin, kuten droperidolin, kanssa, käyttäjän tulee tuntea kunkin lääkkeen erityisominaisuudet, erityisesti ero niiden vaikutuksen kestossa. Kun tällaista yhdistelmää käytetään, hypotension ilmaantuvuus on suurempi. Neuroleptit voivat aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita, jotka voidaan hallita Parkinson-lääkkeillä.

Kuten muidenkin opioidien kohdalla, fentanyylin antaminen voi antikolinergisten vaikutusten vuoksi johtaa sappitiehyiden paineen nousuun ja yksittäisissä tapauksissa voidaan havaita Oddin sulkijalihaksen kouristuksia.

Potilailla, joilla on *myasthenia gravis*, tiettyjen antikolinergisten aineiden ja hermolihasta salpaavien farmaseuttisten aineiden käyttöä tulee harkita huolellisesti ennen yleisanestesia-hoitoa, johon kuuluu suonensisäisen fentanyylin antaminen, ja sen aikana.

Serotoniinioireyhtymä

Mahdollisesti hengenvaarallinen serotoniinioireyhtymä voi kehittyä käytettäessä samanaikaisesti serotonergisiä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI) sekä lääkkeitä, jotka heikentävät serotoniinin metaboliaa (mukaan lukien monoamiinioksidaasin estäjät [MAOI]). Se voi tapahtua suositellun annoksen rajoissa. Serotoniinioireyhtymä voi sisältää mielentilan muutoksia (esim. kiihtyneisyyttä, hallusinaatioita, koomaa), autonomista epävakautta (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), hermolihasliikatoimintaa (esim. hyperrefleksia, koordinaation puute, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireita (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, fentanyylihoidon nopeaa lopettamista tulee harkita.

Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, samanaikaisen käytön riski: Fentanyyli Basi-valmisteeseen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi näiden rauhoittavien lääkkeiden samanaikainen määrääminen tulee varata potilaille, joille vaihtoehtoiset hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos päätetään määrätä samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, tulee käyttää pienintä tehoavaa annosta ja hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt. Potilaita tulee seurata tarkasti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän suhteen on erittäin suositeltavaa kertoa potilaille ja heidän hoitajilleen, että he ovat tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Tekniikoita, joihin liittyy kivunlievitys spontaanisti hengittävällä lapsella, tulisi käyttää vain osana anestesiatekniikkaa tai osana sedaatiota/kipulääketekniikkaa kokeneen henkilöstön kanssa ympäristössä, joka pystyy hallitsemaan äkillistä intubaatiota vaativaa rintakehän jäykkyyttä tai apneaa, joka vaatii hengitysteiden tukemista.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,54 mg natriumia per ml liuosta, joka vastaa 0,18 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisvuorokaudesta aikuiselle. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joiden on noudatettava vähänatriumista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset fentanyyliin

Lääkkeet, kuten barbituraatit, bentsodiatsepiinit, neuroleptit, yleisanesteetit, gabapentinoidit (gabapentiini ja pregabaliini) ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) voivat voimistaa opioidien hengityslamaa. Kun potilaat ovat saaneet tällaisia lääkkeitä, tarvittavan fentanyyliannoksen tulee olla tavallista pienempi.

Fentanyyli, korkean puhdistuman lääkeaine, metaboloituu nopeasti ja laajasti pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Itrakonatsolilla (voimakas CYP3A4:n estäjä), jota annettiin suun kautta 200 mg/vrk 4 päivän ajan, ei ollut merkittävää vaikutusta laskimonsisäisen fentanyylin farmakokinetiikkaan.

Suun kautta annettu ritonaviiri (yksi voimakkaimmista CYP3A4-estäjistä) vähensi laskimonsisäisen fentanyylin puhdistumaa kahdella kolmasosalla. Se ei kuitenkaan vaikuttanut laskimonsisäisen kerta-annoksena annetun fentanyylin huippupitoisuuksiin. Kun fentanyyliä käytetään kerta-annoksena, voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten ritonaviirin, samanaikainen anto vaatii erityistä potilaan hoitoa ja tarkkailua.

Fentanyyli-injektio yhdessä vahvojen CYP3A4-induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytioini) kanssa voi vähentää plasman fentanyylipitoisuutta, mikä heikentää sen tehoa. Potilasta tulee seurata tarkasti näkyvät viitteet analgeettisten vaikutusten heikkenemisestä, jos fentanyyliä käytetään yhdessä vahvan CYP3A4-induktorin kanssa. Fentanyyliannoksen suurentamista tulee myös harkita tarvittaessa.

Flukonatsolin tai vorikonatsolin ja fentanyylin samanaikainen käyttö voi lisätä fentanyylialtistusta.

Jatkuvassa hoidossa fentanyylin annosta on ehkä pienennettävä, jotta vältetään kertyminen, mikä voi lisätä pitkittyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI)

Yleisesti suositellaan, että monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) käyttö lopetetaan kaksi viikkoa ennen leikkausta tai anestesiaa. Useissa raporteissa kuvataan kuitenkin fentanyylin käyttöä kirurgisten tai anestesiatoimenpiteiden aikana potilailla, jotka saavat MAO-estäjiä ilman yhteisvaikutuksia.

Serotonergiset lääkkeet

Fentanyylin samanaikainen käyttö serotonergisen aineen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjän (MAOI) kanssa, voi lisätä serotoniinioireyhtymän riskiä, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila.

Fentanyylin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Fentanyylin antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta tulee pienentää.

Etomidaatin kokonaispuhdistuma plasmasta ja jakautumistilavuus pienenevät (kertoimella 2–3), mutta puoliintumisaika ei muutu, kun sitä käytetään samanaikaisesti fentanyylin kanssa. Tämä johtaa etomidaatin plasmapitoisuuden huomattavaan nousuun. Fentanyylin ja laskimonsisäisen midatsolaamin samanaikainen anto johtaa terminaalisen puoliintumisaajan pidentymiseen plasmassa ja midatsolaamin plasmapuhdistuman pienenemiseen. Kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti fentanyylin kanssa, niiden annosta on ehkä pienennettävä.

Rauhoittavat lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet

Opioidien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden kanssa, lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi. Annosta ja samanaikaisen käytön kestoa tulee rajoittaa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fentanyylin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Fentanyyli voi läpäistä istukan raskauden alkuvaiheessa. Eläinkokeet ovat osoittaneet jonkin verran lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Annosta (lihakseen tai laskimoon) synnytyksen aikana (mukaan lukien keisarileikkaus) ei suositella, koska fentanyyli läpäisee istukan ja vaikuttaa sikiön hengityskeskukseen, joka on erityisen herkkä opioideille. Jos fentanyyliä kuitenkin annetaan, vastasyntyneen vastalääke tulee aina olla saatavilla.

Imetys

Fentanyyli erittyy äidinmaitoon, joten imetystä ei suositella 24 tunnin sisällä tämän lääkkeen antamisesta. Imetyksen riski/hyötysuhde fentanyylin annon jälkeen tulee ottaa huomioon.

Hedelmällisyys

Fentanyylin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa jotkin kokeet ovat osoittaneet emällä heikentyneen hedelmällisyyden annoksilla, jotka olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaat voivat ajaa autoa tai käyttää koneita vain, jos fentanyylin antamisesta on kulunut riittävästi aikaa.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutukset, joita on raportoitu fentanyylin käytön yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen.

Seuraavat haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja MedDRA:n esiintymistiheyskäytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka MedDRA	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys (anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, urtikaria)
Psyykkiset häiriöt			Euforinen mieliala	Sekavuustila
Hermosto		Dyskinesia Sedaatio Huimaus	Päänsärky	Kouristuskohotukset Tajunnan menetys Lihasuryhmien nykivä supistuminen
Silmät		Näön heikkeneminen		
Sydän		Bradykardia Takykardia Rytmihäiriö		Sydämenpysähdys
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio Laskimokipu	Flebiitti Verenpaineen vaihtelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Laryngospasmi Bronkospasmi Apnea	Hyperventilaatio Hikka	Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu			
Ihon ja ihonalainen kudos		Allerginen dermatiitti		Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrämpä			
Yleisoireet antopaikassa todettavat haitat			Vilunväristykset Hypotermia	Lääkkeiden vieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Leikkauksen jälkeinen sekavuus	Hengitystiekomplikaatio anestesiasta Leikkauksen jälkeinen agitaatio	

Kun fentanyylin kanssa käytetään neuroleptiä, seuraavia haittavaikutuksia voidaan havaita: vilunväreet ja/tai vilunväristykset, levottomuus, postoperatiiviset hallusinaatiojaksot ja ekstrapyramidaaliset oireet (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Fentanyylin yliannostuksen oireet ovat yleensä sen farmakologisen vaikutuksen jatke. Kliinisen kuvan määrää yksilöllisestä herkkyydestä riippuen ensisijaisesti hengityslaman aste, joka vaihtelee bradypneasta apneaan.

Fentanyylin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoencefalopatiaa.

Hoito

Hypoventilaatio tai apnea: hapen antaminen, avustettu tai kontrolloitu hengitys.

Hengityslama: spesifistä narkoottista antagonistia (esim. naloksonia) tulee antaa. Se ei estä välittömien vastatoimien käyttöä.

Hengityslama voi kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus; sen vuoksi voidaan tarvita lisäannoksia.

Lihaskäykyys: neuromuskulaarista salpaavaa ainetta tulee antaa laskimonsisäisesti avustetun tai kontrolloidun hengityksen helpottamiseksi.

Potilasta tulee tarkkailla huolellisesti; kehon lämpöä ja riittävää nesteen saantia tulee ylläpitää. Jos hypotensio on vaikea tai se jatkuu, hypovolemian mahdollisuus tulee ottaa huomioon ja jos sitä esiintyy, se tulee hallita asianmukaisella parenteraalisella nesteannolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianestesia-aineet, ATC-koodi: N01AH01

Fentanyyli on voimakas narkoottinen analgeetti, synteettinen opioidi, jolla on μ -agonistin farmakologisia vaikutuksia. Sitä voidaan käyttää yleispuudutuksen analgeettisena lisänä tai ainoana anestesia-aineena. Fentanyyli säilyttää sydämen vakauden ja ehkäisee stressiin liittyviä hormonaalisia muutoksia suuremmilla annoksilla. 100 mikrogramman (2,0 ml) annos vastaa suunnilleen 10 mg morfiiniannoksen analgeettista vaikutusta. Vaikutus alkaa nopeasti. Maksimaalista kipua lievittävää ja hengitystä lamaavaa vaikutusta ei kuitenkaan välttämättä havaita useaan minuuttiin. Analgeettisen vaikutuksen tavanomainen vaikutusaika on noin 30 minuuttia enintään 100 mikrogramman laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anestesian aste riippuu annoksesta, ja sitä voidaan säätää leikkauksen kivun tasoon.

Fentanyylin on laaja terapeuttinen indeksi. Rotilla alhaisimman kivunlievityksen suhde LD50/ED50 on 277, kun taas morfiinin ja petidiinin suhde 69,5 ja 4,6.

Kuten muutkin narkoottiset kipulääkkeet, fentanyyli voi aiheuttaa lihaskäykkyyttä, euforista mielialaa, mioosia ja bradykardiaa riippuen annoksesta ja antonopeudesta.

Histamiinimääritykset ja ihonpoistotestit ihmisillä sekä *in vivo* -testit koirilla ovat osoittaneet, että kliinisesti merkittävä histamiinin vapautuminen on harvinaista fentanyylin käytön yhteydessä.

Kaikki fentanyylin vaikutukset kumoutuvat täysin antamalla narkoottista antagonistia, kuten naloksonia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Fentanyylin pitoisuudet plasmassa laskevat nopeasti laskimonsisäisen injektion jälkeen, ja plasmaprofiileille on ominaista kaksivaiheinen jakautuminen puoliintumisajat 1 min ja 18 min, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika 475 min. Fentanyylin V_c (sentraalisen tilanjakautumistilavuus) on 13 litraa ja kokonais-V_{dss} (jakaantumistilavuus vakaassa tilassa) 339 litraa. Fentanyylin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 84 %

Biotransformaatio

Fentanyyli metaboloituu nopeasti pääasiassa maksassa CYP3A4:n välityksellä. Päämetaboliitti on norfentanyyli. Fentanyylin puhdistuma on 574 ml/min.

Eliminaatio

Noin 75 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa ja vain 10 % virtsaan erittyneestä annoksesta säilyy muuttumattomana.

Eritisyryhmät

Lapset

Fentanyylin sitoutuminen plasman proteiineihin vastasyntyneillä on noin 62 %, mikä on pienempi kuin aikuisilla. Imeväisillä ja lapsilla puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat suuremmat. Se voi johtaa tarpeeseen suurentaa fentanyyliannosta.

Aikuiset potilaat, joilla on palovammoja

Fentanyylin boluksen tai lyhytaikaisen laskimonsisäisen infuusion jälkeen puhdistuma kasvaa enintään 44 % ja jakautumistilavuus kasvaa. Se johtaa alhaisempiin fentanyylipitoisuuksiin plasmassa. Se voi edellyttää fentanyyliannoksen suurentamista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuuden tutkimuksessa fentanyyliin ei liittynyt kasvainten lisääntymistä ihonalaisilla annoksilla uroksilla enintään 33 mikrogrammaa/kg/vrk ja naarailla 100 mikrogrammaa/kg/vrk, jotka olivat suurimmat annokset, jotka urokset ja naaraat sietivät.

Jotkut naarasrotilla tehdyt testit osoittivat heikentyneen hedelmällisyyden ja lisääntyneen alkiokuolleisuuden. Nämä havainnot liittyivät äidin toksisuuteen eivätkä lääkkeen suoraan vaikutukseen kehittyvään alkioon. Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa jälkeläisten eloonjäämisprosentti pieneni merkittävästi annoksilla, jotka alensivat hieman äidin painoa. Tämä vaikutus saattoi johtua joko emon hoidon muutoksesta tai fentanyylin suorasta vaikutuksesta pentuihin. Vaikutuksia jälkeläisten somaattiseen kehitykseen ja käyttäytymiseen ei havaittu. Teratogeenisista vaikutuksista ei ollut näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Kun ampulli on avattu, tuote tulee käyttää välittömästi.

Säilyvyys laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilisuus on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C asteessa. Mikrobiologisesta näkökulmasta lääke tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C asteessa, ellei laimennus ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytys alle 25 °C.

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Värittömät lasista valmistetut yksipisteleikatut (OPC) 5 ml tai 10 ml ampullit.

Pakkauksen koko: 10 tai 50 ampullia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektioliuosta ei saa käyttää, jos se sisältää hiukkasia.

Jos vain osa käytetään, jäljellä oleva liuos on hävitettävä.

Tarvittaessa fentanyyliin voidaan sekoittaa natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %) suonensisäistä infuusiota varten. Nämä laimennukset ovat yhteensopivia infuusioissa käytetyn muovimateriaalin kanssa.

Ohjeet OPC (One-Point-Cut) -ampullien avaamiseen

1. Pidä ampullin runkoa peukalon ja etusormen välissä kärki ylöspäin;
2. Laita toisen kätesi etusormi tukemaan ampullin yläosaa. Laita peukalo pisteen päälle;
3. Pidä etusormet lähellä toisiaan ja avaa ampulli painamalla kärjen aluetta.



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua, Portugal
Puh. +351 231 920 250
Faksi: +351 231 921 055
Sähköposti: basi@basi.pt

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39793

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyyli Basi 50 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).
En ampull (5 ml) innehåller 250 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).
En ampull (10 ml) innehåller 500 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Natrium – 3,54 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning Klar och färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fentanylcitrat används:

- som ett narkotiskt smärtstillande tillägg vid allmän eller lokal anestesi;
- i kombination med ett neuroleptiskt medel (t.ex. droperidol) vid bruk av neuroleptanalgesi;
- för induktion av anestesi, och som ett adjuvans för upprätthållande av allmän och lokal anestesi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast ges i en miljö där luftvägarna kan kontrolleras och av personal som kan kontrollera luftvägen (se avsnitt 4.4).

Dosering

Doseringen av läkemedlet ska anpassas efter ålder, kroppsvikt, fysiskt tillstånd, underliggande patologiskt tillstånd, samtida bruk av andra läkemedel samt typ av kirurgiskt ingrepp och narkos.

Vuxna

- Som ett smärtstillande tillägg vid allmän anestesi

I låga doser för mindre kirurgiska ingrepp: 2 mikrogram/kg fentanyl.

Måttlig dos: 2–20 mikrogram/kg fentanyl.

I höga doser under större kirurgiska ingrepp: 20–50 mikrogram/kg fentanyl. Hur länge effekten varar beror på dosen. Under större kirurgiska ingrepp har administration av 20–50 mikrogram/kg fentanyl med lustgas/syre visat sig ha en lindrande effekt.

När dessa doser användes under operation måste postoperativ ventilation tillhandahållas samt övervakning av patienten, på grund av den förlängda andningsdepressionen under den postoperativa perioden.

Tillskott på 25–250 mikrogram (0,5–5 ml) fentanyl kan ges baserat på patientens behov operationens längd.

- Som ett smärtstillande medel

När det är särskilt viktigt att minska reaktionen på kirurgisk stress kan doser på 50–100 mikrogram/kg fentanyl ges med syre och ett muskelavslappande medel. Denna teknik tillhandahåller smärtstillning utan ytterligare smärtstillande medel. I vissa fall kan doser på upp till 150 mikrogram/kg fentanyl behövas för att säkerställa en smärtstillande effekt. På detta sätt används fentanyl vid hjärtoperationer och vissa andra större kirurgiska ingrepp hos patienter där skyddet av hjärtmuskeln mot ett överskott av syre är speciellt indikerat.

Användning hos äldre eller försvagade patienter

Hos denna patientgrupp ska den initiala dosen minskas. Ta hänsyn till effekten av den initiala dosen vid övervägande av ytterligare doser. Administrationen av en mindre intravenös dos av ett antikolinergt medel rekommenderas omedelbart före induktion för att förhindra bradykardi. Droperidol kan ges för att förhindra illamående och kräkning.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Noggrann dositering av fentanyl rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4,4).

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Noggrann dositering av fentanyl rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4,4).

Pediatrik population

Barn i åldrarna 2 till 11 år

Den normala doseringen för barn är enligt följande:	Ålder	Initial	Tillsatser
Spontan andning	2-11 år	1-3 mikrogram /kg	1-1,25 mikrogram /kg
Assisterad ventilation	2-11 år	1-3 mikrogram /kg	1-1,25 mikrogram /kg

Barn i åldrarna 12 till 17 år

Följ vuxendos.

Administreringssätt

Detta läkemedel kan ges intravenöst antingen som en bolus eller som infusion, men också som en intramuskulär injektion .

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra morfinomimetika

4.4 Varningar och försiktighet

I likhet med alla potent opioider är andningsdepression dosrelaterad och kan reverseras genom administration av en narkotisk antagonist (naloxon). Det kan dock bli nödvändigt att ge ytterligare doser av antagonisten eftersom andningsdepression kan vara längre än opioidantagonister. Djup analgesi tillsammans med uttalad andningsdepression som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Därför ska patienter hållas under lämplig övervakning. Fentanyl ska ges i en miljö där luftvägarna kan kontrolleras och återupplivningsutrustning och narkotiska antagonister ska finnas tillgängliga tillsammans med personal som kan kontrollera luftvägarna. Hyperventilering under anestesi kan ändra patientens reaktion på CO₂, med påverkad andning, under den postoperativa perioden.

Muskelstelhet vilket också kan påverka musklerna i bröstet kan inträffa, men kan undvikas genom följande åtgärder:

- långsam, intravenös injektion (normalt tillräckligt för lägre doser);
- förmedicinering med bensodiazepiner;
- bruk av muskelavslappnande medel.

Icke-epileptiska (myo)kloniska rörelser kan inträffa.

Bradykardi, och eventuellt hjärtstillestånd, kan inträffa om patienten inte har fått tillräckligt med antikolinergika, eller om fentanyl kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappnande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin. Opioider kan leda till hypotoni, särskilt hos patienter med hypovolemi. Lämpliga åtgärder bör vidtas för att hålla blodtrycket stabilt. Bruk av snabb bolusinjektion av opioider bör undvikas hos patienter med nedsatt intracerebral följsamhet; hos dessa patienter har en temporär nedgång av medelartärtrycket ibland åtföljts av en temporär sänkning av det cerebrala perfusionstrycket.

Patienter på kronisk opioidbehandling eller med en historia av opioidmissbruk kan behöva högre doser.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt beroende och psykiskt beroende kan uppstå vid upprepat intag av opioider.

Upprepat bruk av opioider kan leda till opioidbrukssyndrom (Opioid use disorder, OUD). Missbruk eller avsiktligt missbruk av opioider kan leda till en överdos och/eller dödsfall. Risken att få OUD är förhöjd hos patienter med en historia, antingen personlig eller i familjen (föräldrar eller syskon) av drogberoende (vilket omfattar även alkoholberoende), hos aktuella tobaksanvändare eller hos patienter med en personlig historia av andra psykiska störningar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Abstinenssyndrom

Upprepat administration med korta intervaller under längre perioder kan leda till utveckling av abstinenssyndrom när behandlingen är över vilket kan manifesteras med följande biverkningar: illamående, kräkning, diarré, ångest, frossa, skakningar och svettningar.

Minskad dos rekommenderas för äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Opioider får endast titreras med försiktighet hos patienter som lider av något av följande tillstånd: okontrollerad hypotyreos, lungsjukdom, minskad andningsreserv, alkoholism eller nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.2). Sådana patienter kräver dessutom förlängd övervakning efter operationen.

Om fentanyl ges med ett neuroleptiskt medel som t.ex. droperidol, måste användaren känna till de speciella egenskaperna hos varje läkemedel, speciellt skillnaden mellan hur länge de varar. När en sådan kombination används blir det vanligare med hypotoni. Neuroleptiska medel kan framkalla extrapyramidala symtom som kan kontrolleras med medel mot Parkinsons sjukdom.

I likhet med andra opioider kan administrering av fentanyl leda till öknings av trycket i gallgången och i enstaka fall spasmer i Oddis sfinkter på grund av de antikolinerga effekterna.

Hos patienter med *myastenia gravis*, bör bruk av vissa antikolinerga medel och neuromuskulärt blockerande läkemedel noga övervägas innan och medan en allmän anestesi behandling ges som varierar ingår intravenös fentanyl.

Serotoninsyndrom

Utvecklingen av det potentiellt livshotande serotoninsyndrom kan inträffa vid samtida bruk av serotonergiska läkemedel som t.ex selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (inklusive monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan inträffa inom den rekommenderade dosen. Serotoninsyndrom kan t.ex. vara ändringar i det mentala tillståndet (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, ostadigt blodtryck, hypertermi), neuromuskulär överaktivitet (t.ex. hyperreflexi, bristande koordinationsförmåga, styvhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Om serotonin syndrom misstänks bör man överväga att snabbt avbryta behandling med fentanyl.

Risk vid samtidig användning av lugnande läkemedel såsom bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel: Samtidigt bruk av Fentanyl Basi och lugnande läkemedel som t.ex. bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtida förskrivning av dessa lugnande läkemedel reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om ett beslut tas att förskriva samtidigt med lugnande läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och längden på behandlingen ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska övervakas noga för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det å det strängaste att patienter och deras vårdgivare informeras så att de är medvetna om dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Tekniker som omfattar smärtstillande medel hos ett spontant andande barn får endast användas i samband med anestesi, eller ges som en del av med sedering/smärtdstillande. Detta ska ske med erfaren personal i en miljö där det är möjligt att hantera plötslig stelhet i bröstkorget som kräver intubation eller apné som kräver luftvägsstöd.

Information om hjälpämnen

Innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 3,54 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,18 % av WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen. Ska tas hänsyn till av patienter på en övervakad natriumdiet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av andra läkemedel på fentanyl

Läkemedel som barbiturater, bensodiazepiner, neuroleptika, allmänna narkosmedel, gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) och andra icke-selektiva CNS-dämpande medel (t.ex. alkohol) kan förstärka andningsdepressionen av opioider. När patienter har fått sådana läkemedel ska fentanyldosen som krävs vara lägre än normalt.

Fentanyl, ett högclearanceläkemedel, metaboliseras snabbt och i stor omfattning framför allt av CYP3A4. Itraconazol (en potent CYP3A4-hämmare) som ges oralt med en dos på 200 mg/dagen i 4 dagar har ingen nämnvärd effekt på den intravenösa fentanylens farmakokinetik.

Oralt administrerad ritonavir (en av de mest potenta CYP3A4-hämmarna) minskade clearance av intravenöst fentanyl med två tredjedelar. Höga plasmakoncentrationer efter en enstaka dos av intravenös fentanyl påverkades dock inte. När fentanyl används som engångsdos krävs det särskild uppmärksamhet och översikt av patienten om potent CYP3A4-hämmare som t.ex. ritonavir ges på samma gång.

Fentanylinjektion tillsammans med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin), kan minska plasmakoncentrationerna av fentanyl, och därmed minska dess effektivitet. Patienten ska noga kontrolleras för att se om den smärtstillande effekten av fentanyl blir mindre vid samtidig användning av en stark CYP3A4 inducerare. Ökning av fentanyldosen kan också övervägas, vid behov.

Om flukonazol eller vorikonazol ges samtidigt som fentanyl kan det leda till ökad exponering av fentanyl.

Med kontinuerlig behandling kan det behövas en minskning av dosen fentanyl för att undvika ackumulering vilket kan öka risken för långvarig eller fördröjd andningsdepression.

Monoaminoxidashämmare (MAOI:s)

Det rekommenderas normalt att administration av monoaminoxidashämmare (MAOI:s) ska avbrytas två veckor före kirurgiskt ingrepp eller anestesi ges. Enligt flera rapporter har man dock kunnat använda fentanyl på patienter på MAO-hämmare vid kirurgiska ingrepp eller anestesi utan någon interaktion.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt medel, som t.ex. selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller en serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

Effekterna av fentanyl på andra läkemedel

När fentanyl administrerats ska dosen av andra CNS-dämpande medel minskas.

Den totala plasmaclearancen och distributionsvolymen för etomidat minskar (med en faktor på 2-3), utan någon förändring i halveringstiden, i kombination med fentanyl, vilket resulterar i en avsevärd ökning av plasmakoncentrationen av etomidat. Samtidig administration av fentanyl och intravenös midazolam leder till en ökning av den terminala plasmahalveringstiden och en minskning av plasmaclearance av midazolam. När dessa läkemedel ges samtidigt som fentanyl kan dosen av dem behöva minskas.

Lugnande läkemedel såsom bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel

Om opioider ges samtidigt som lugnande läkemedel som t.ex. bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosen och längden på den samtidiga användningen bör begränsas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillräckliga data om användningen av fentanyl i gravida kvinnor. Fentanyl kan passera moderkakan i början av graviditeten. Studier på djur har visat tecken på viss reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är inte känd.

Administration (intramuskulär eller intravenös) under förlossning (vilket omfattar kejsarsnitt) rekommenderas inte eftersom fentanyl passerar moderkakan och påverkar barnets andningscentrum som är speciellt känsligt för opioider. Om fentanyl ges ska dock ett motgift för det nyfödda barnet alltid finnas tillgängligt.

Amning

Fentanyl utsöndras i amningsmjölken och därför rekommenderas inte amning inom 24 timmar från det att detta läkemedel ges. Risken/fördelarna med amning efter fentanyl administrering bör övervägas.

Fertilitet

Det finns ingen kliniska data om effekterna av fentanyl på manlig eller kvinnlig fertilitet. I djurstudier har vissa tester visat minskad fertilitet hos honor vid doser som var giftiga för modern (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör endast köra eller använda maskiner om det har gått tillräckligt med tid sedan fentanyl gavs.

4.9 Biverkningar

Tabell 1 visar biverkningar från läkemedlet som har rapporterats vid bruk av fentanyl antingen under kliniska försök eller upplevelse efter marknadsföring.

Följande biverkningar presenterades enligt MedDRA klassificering av organsystem och MedDRA-konventionen om frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar

Systemorganklass MedDRA	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100,<1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, 1/100)	Ingen kända frekvens (kan inte beräknas fråntillgängliga data)
Immunsystemet				Överkänslighet (anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, urtikaria)
Psykiatriska störningar			Eufori	Delirium
Centrala och perifera nervsystemet		Dyskinesi Sedering Yrsel	Huvudvärk	Krampanfall Förlorat medvetande Myoklonus
Ögonen		Nedsatt syn		
Hjärtat		Bradykardi Takykardi Arytmi		Hjärtstopp
Blodkärl		Hypotension Hypertension Smärta i venerna	Flebit Blodtrycksvari- ation	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Laryngospas- m Bronkospas- m Apné	Hyperventilering Hicka	Andnings- depression
Magtarmkanalen	Illamåen de Kräkning- ar			
Hud och subkutan vävnad		Allergisk dermatit		Pruritus
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskel stelhet			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Frossa Hypotermi	Läkemedelsabstinenssynd- rom (se avsnitt 4.4)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplika- tioner		Postoperativ förvirring	Luftvägs- komplika- tion till anestesi Postoperativ agitation	

När ett neuroleptiskt medel används tillsammans med fentanyl kan följande biverkningar förekomma: frossa och/eller skakningar, rastlöshet, hallucinationer efter operationen samt extrapyramidala symptom (se avsnitt 4.4).

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

4.9 Överdoser

Symptom

Tecken på överdosering av fentanyl är normalt en förlängning av dess farmakologiska verkan. Beroende på den enskildes känslighet avgörs den kliniska bilden av graden av andningsdepression, som kan vara allt från bradypné till apné.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av fentanyl.

Behandling

Hypoventilation eller apné: syrgasadministration assisterad eller kontrollerad andning.

Andningsdepression: specifik narkotisk antagonist (t.ex. naloxon) ska ges. Detta utesluter inte bruk av omedelbara motåtgärder.

Andningsdepression kan vara längre än effekten från antagonisten; ytterligare doser av den senare kan därför behövas.

Muskelstelhet: intravenöst neuromuskulärt blockerande medel ska administreras för att underlätta assisterad eller kontrollerad andning.

Patienten ska övervakas noga; kroppsvärme och tillräckligt vätskeintag ska upprätthållas. Om hypotoni är allvarlig eller om den kvarstår, bör man överväga risken för hypovolemi och, om sådan föreligger bör den kontrolleras med lämplig parenteral vätska.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: opioidanestetika, ATC-kod: N01AH01

Fentanyl är ett potent narkotiskt smärtstillande medel, syntetisk opioid med μ -agonist farmakologiska effekter. Det kan användas som ett smärtstillande komplement till allmän anestesi eller som det enda bedövningsmedlet. Fentanyl bevarar hjärtstabiliteten och motverkar stressrelaterade hormonförändringar vid högre doser. En dos på 100 mikrogram (2,0 ml) motsvarar ungefär 10 mg morfin i smärtstillande effekt. Åtgärden är snabbverkande. Det kan dock förekomma att den maximala smärtstillande och andningsdämpande effekten inte märks på flera minuter. Den normala längden för den analgetiska effekten är cirka 30 minuter efter en intravenös engångsdos på upp till 100 mikrogram. Graden av anestesi är dosrelaterad och kan anpassas till smärtnivån vid det kirurgiska ingreppet.

Fentanyl har ett brett behandlingsindex. Hos råttor är förhållandet LD₅₀/ED₅₀ för den lägsta nivån av analgesi 277, jämfört med 69,5 respektive 4,6 för morfin respektive petidin.

Precis som andra narkotiska smärtstillande medel kan fentanyl leda till stelhet i musklerna, euforiskt stämningsläge, mios och bradykardi, beroende på dos och administreringshastighet.

Histaminanalyser och prov vid hudutslag på människor, tillsammans med in-vivo-testning av hundar, har visat att kliniskt signifikant histaminutsöndring är sällsynt med fentanyl.

Alla effekter från fentanyl omvänds helt när en narkotisk antagonist som t.ex. naloxon ges.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Plasmakoncentrationerna av fentanyl sjunker snabbt efter intravenös injektion, med plasmaprofiler som utmärks av bifasisk distribution med halveringstider på 1 min respektive 18 min och terminal

elimineringshalveringstid på 475 min. Fentanyl har en V_c (central distributionsvolym) på 13 L och en total V_{dss} (distributionsvolym vid stadigt tillstånd) på 339 l. Plasma-proteinbindningen av fentanyl är cirka 84 %

Metabolism Fentanyl metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern av CYP3A4. Huvudmetaboliten är norfentanyl. Fentanylclearance är 574 ml/minuten.

Eliminering

Ungefär 75 % av den givna dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar och endast 10 % av dosen som eliminerats i urinen finns oförändrad kvar.

Speciella befolkningar

Pediatrisk population

Plasma-proteinbindningen av fentanyl hos nyfödda är cirka 62 %, vilket är lägre än hos vuxna. Clearance och distributionsvolymen är högre hos spädbarn och barn. Detta kan leda till att dosen fentanyl kan behöva ökas.

Vuxna patienter med brännskador

Till följd av en blus eller en kortvarig intravenös infusion av fentanyl ökar clearance med maximalt 44 %, tillsammans med en större distributionsvolym. Detta leder till lägre plasmakoncentrationer i fentanyl. Detta kan innebära att fentanyldosen måste höjas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet och gentoicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Under en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råttor gick det inte att koppla fentanyl till någon ökad uppkomst av tumörer vid subkutana doser på upp till 33 mikrogram/kg/dag hos hanar och 100 mikrogram/kg/dag hos honor, vilket var de maximala doser som tolererades av hanar och honor.

Vissa tests på honråttor visade minskad fertilitet och ökad embryomortalitet. Dessa resultat kunde kopplas till moderskapsförgiftning och var inte en direkt effekt av läkemedlet på det växande embryot. I en studie av avkommans utveckling före och efter födseln minskade avkommans överlevnadsgrad avsevärt vid doser som minskade moderns vikt något. Denna effekt kan ha antingen bero på en ändring i mödravården eller en direkt effekt av fentanyl på valparna. Det iaktogs inga effekter på avkommans somatiska utveckling eller beteende. Det fanns inga tecken på teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för justering av pH-värdet)

Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

Vatten för injektionslösningar

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppningen: När ampullen har öppnats ska produkten användas omedelbart.

Hållbarhet efter utspädning:

Den kemiska och fysiska stabiliteten under användning har demonstrerats i 24 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 - 8 °C, såvida inte utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller onde point-cut (OPC) på 5 ml eller 10 ml.

Förpackningsstorlek: 10 eller 50 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätska, lösning får inte användas om den innehåller partiklar.

Om endast en del används ska resten av lösningen kastas.

Vid behov kan fentanyl blandas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion. Dessa utspädningar är kompatibla med de plastmaterial som användas för infusioner.

Instruktioner om hur man öppnar OPC (One-Point-Cut) ampuller

1. Håll ampullen mellan tumme och pekfinger med spetsen uppåt;
2. Placera andra handens pekfinger till stöd för den övre delen av ampullen. Placera tummen över spetsen;
3. Med dina pekfingrar nära varandra, tryck på spetsområdet för att öppna ampullen.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua, Portugal
Tel.: +351 231 920 250
Fax: +351 231 921 055
E-post: basi@basi.pt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39793

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Ska fyllas i nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.03.2023