

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fentanyl Hameln 50 mikrog/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder

fentanyl
svarer til fentanyl

78,5 mikrog

50 mikrog

1 ampulle med 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder

fentanyl
svarer til fentanyl

157 mikrog

100 mikrog

1 ampulle med 10 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder

fentanyl
svarer til fentanyl

785 mikrog

500 mikrog

1 hetteglass med 50 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder

fentanyl
svarer til fentanyl

3925 mikrog

2500 mikrog

Hjelpestoff med kjent effekt: Fentanyl Hameln 50 mikrog/ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 3,5 mg natrium per ml væske, oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Produktet er en klar, fargeløs oppløsning med en pH på 5,0 – 7,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fentanyl er et opioid med kortvarig virkning som brukes

- for neuroleptanalgesi og neuroleptanestesi
- som analgetisk komponent ved generell anestesi hos intuberte, ventilerte pasienter
- for analgetisk behandling hos ventilerte pasienter på intensivavdeling

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Reseptgruppe: A

Dosering

Fentanyl Hameln bør kun gis av erfarent personale i omgivelser som kan håndtere kontrollert respirasjon (se punkt 4.4).

Doseringen av Fentanyl Hameln bør individualiseres i henhold til alder, kroppsvekt, fysisk tilstand, underliggende patologisk forfatning, bruk av andre medikamenter og hvilken type kirurgisk inngrep og anestesi det dreier seg om.

Voksne

Det vanlige doseringsregimet for intravenøs injeksjon for voksne er som følger:

	Startdose	Tilleggsdose
Spontan respirasjon	50-200*mikrogram	50 mikrogram
Assistert ventilasjon	300-3500 mikrogram (opp til 50 mikrogram /kg)	100-200 mikrogram

* Doser på mer enn 200 mikrogram leder til betydelig respirasjonsdepresjon og skal kun brukes under anestesi.

Fentanyl Hameln 50 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning kan også gis som en infusjon.

Hos ventilerte pasienter blir en metningsdose på 1 mikrogram/kg/minutt de første 10 minuttene etterfulgt av en infusjon på omtrent 0,1 mikrogram/kg/minutt.

Alternativt kan metningsdosen gis som en bolus. Infusjonshastigheter bør titreres til hver individuell pasientrespons, og hastigheter på opptil 3 mikrogram/kg/minutt har blitt brukt i hjertekirurgi. Infusjon bør stoppes omtrent 40 minutter før operasjonen er avsluttet, med mindre kunstig ventilasjon skal gjennomføres også postoperativt.

For spontant respirerende pasienter er lavere infusjonshastighet på 0,05 - 0,08 mikrogram/kg/minutt nødvendig.

Neuroleptanalgesi og neuroleptanestesi

For neuroleptanalgesi krever voksne personer som regel en første dose på 50 til 100 mikrogram (0,7-1,4 mikrogram/kg) fentanyl som injiseres sakte intravenøst i kombinasjon med et neuroleptisk middel (fortrinnsvis droperidol). Ved behov kan det gis nok en dose på 50 til 100 mikrogram (0,7-1,4 mikrogram/kg) fentanyl 30 til 45 minutter etter første dose.

For neuroleptanestesi under respirasjon krever voksne personer som regel en første dose på 200 til 600 mikrogram (2,8-8,4 mikrogram/kg) fentanyl som injiseres sakte intravenøst i kombinasjon med et neuroleptisk middel (fortrinnsvis droperidol). Doseringen avhenger av hvor langvarig og alvorlig det kirurgiske inngrepet er og av hvilket annet medikament som brukes for generell anestesi. For vedlikehold av anestesi kan det gis tilleggsdoser på 50 til 100 mikrogram (0,7-1,4 mikrogram/kg) fentanyl hvert 30. til 45. minutt. Tidsintervallene og dosene for slik tilleggsadministrering må tilpasses til det kirurgiske inngrepets forløp.

Smertebehandling på intensivavdeling

Ved bruk under smertebehandling av ventilerte pasienter på intensivavdeling må doseringen av fentanyl tilpasses individuelt i henhold til smerteforløp og andre medikamenter som gis sammen med fentanyl. Vanligvis ligger de første doser innenfor et område mellom 50 og 100 mikrogram i.v. (0,7-1,4 mikrogram/kg), men de kan titreres høyere ved behov. Første dose følges som regel av gjentatte injeksjoner i

en total dosering på 25 til 125 mikrogram fentanyl pr. time (0,35 - 1,8 mikrogram/kg/time).

Dosering til pediatrik populasjon

Barn fra 12 til 17 år bør følge anbefalt doseringsskjema til voksne.

For barn fra 2 til 11 år er anbefalt vanlig doseringsskjema som følger:

	Alder i år	Startdose i mikrogram/kg kroppsvekt	Tilleggsdose i mikrogram/kg kroppsvekt
Spontan respirasjon	2-11	1-3	1-1.25
Assistert ventilasjon	2-11	1-3	1-1.25

Bruk hos barn:

Analgesi under operasjon, som tillegg til anestesi med spontan respirasjon:

Prosedyrer som involverer analgesi hos barn med spontan respirasjon bør bare brukes som del av en anestesi prosedyre, eller gis som en del av en sedasjon/analgesi prosedyre med erfarent personale tilstede i omgivelser som kan håndtere plutselig brystveggs stivhet som krever intubasjon eller apné som krever kunstig åndedrett (se pkt. 4.4).

Dosering til eldre og svekkede pasienter

Som med andre opioider bør initialdosen reduseres hos eldre (>65 år) og svekkede pasienter. Effekten av første dose bør tas med i betraktning når oppfølgende doser fastsettes.

Overvektige pasienter

Hos overvektige pasienter er det fare for overdosering dersom dosen beregnes ut fra kroppsvekt. Overvektige pasienter bør doseres ut fra estimert fettfri kroppsmasse (lean body mass).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør redusert dosering av Fentanyl Hameln tas i betraktning, og disse pasientene bør observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet.

Dosering til pasienter som kronisk tar opioide medikamenter

For pasienter som kronisk tar opioide medikamenter eller som har kjent historie med misbruk av opioider, kan det være nødvendig med høyere dosering av fentanyl.

Dosering til pasienter med tilleggssykdommer

Hos pasienter med en av de følgende sykdommer bør man være forsiktig under titreringen av fentanyl:

- ikke kompensert hypotyreose
- lungesykdommer, spesielt slike med redusert vitalkapasitet
- alkoholmisbruk
- nedsatt leverfunksjon

Man må også være forsiktig hvis Fentanyl Hameln skal gis til pasienter med binyreinsuffisiens, prostatahypertrofi, porfyri og bradykardi.

I alle disse tilfeller, bortsett fra alkoholmisbruk, kan det være nødvendig å redusere dosen. Ved alkoholmisbruk kan det være nødvendig enten å redusere eller øke dosen.

Hos slike pasienter anbefales en forlenget postoperativ overvåkning.

Administrasjonsmåte

Intravenøs administrasjon enten som en bolusinjeksjon eller ved infusjon.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

For å unngå bradykardi, anbefales det å administrere en liten intravenøs dose av et anti-kolinergikum rett før induksjon av anestesi.

Ved intravenøs injeksjon skal Fentanyl Hameln administreres sakte innenfor 1-2 minutter (se pkt. 4.4.), eventuelt i kombinasjon med et neuroleptika (fortrinnsvis droperidol).

Ved anestesi avhenger administrasjonsvarigheten av tidsforløpet til det kirurgiske inngrepet. Ved smertestillende behandling av pasienter på intensivavdeling må legen fastsette administrasjonsvarighet i henhold til smertenens intensitet og tidsforløp.

4.3 Kontraindikasjoner

Fentanyl Hameln skal ikke brukes på pasienter med

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre morfinometika eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- respirasjonsdepresjon uten kunstig ventilasjon.
- samtidig behandling med MAO-inhibitorer eller innen to uker etter avsluttet anvendelse av MAO-inhibitorer.
- høynet intrakranisk trykk og hjernetrauma.
- hypovolemi og hypotensjon.
- myasthenia gravis.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fentanyl Hameln bør kun gis av erfarent personale i omgivelser som kan håndtere kontrollert respirasjon.

Respirasjonsdepresjon

Som med alle sterke opioider, respirasjonsdepresjon er doserelatert og kan reverseres ved en spesifikk antagonist som nalokson, men ytterligere doser av sistnevnte kan være nødvendig, da respirasjonsdepresjonen kan vare lenger enn virkningen av opioidantagonisten. Dyp analgesi er ledsaget av markert respirasjonsdepresjon, som kan vedvare eller komme tilbake i den postoperative perioden. Pasienter bør derfor fortsatt holdes under passende overvåkning. Gjenopplivningsutstyr og antagonister bør være lett tilgjengelig. Hyperventilering under anestesi kan endre pasientens respons på CO₂, og dermed påvirke postoperativ respirasjon.

Effekten på respirasjonen kan vare lenge, spesielt hos eldre. På nyfødte må man regne med en respirasjonsdepresjon etter små doser.

I isolerte tilfeller kan det på epileptiske pasienter etter en rask og stor dose fentanyl (19-36 mikrogram/kg) administrert i løpet av 2-5 minutter oppstå elektrokortikografisk registrerbar elektrisk anfallsaktivitet, selv i friske områder av hjernen. En innvirkning på den intraoperative elektrokortikografiske fokuslokalisasjon etter lave fentanyl-doser er hittil ikke kjent.

Risiko ved samtidig bruk av beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Fentanyl og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene, bør samtidig forskrivning av disse beroligende legemidlene være forbeholdt pasienter som ikke har andre alternative behandlingsmuligheter. Dersom det er besluttet å forskrive Fentanyl samtidig med beroligende legemidler, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid brukes.

Pasientene skal følges opp nøye for tegn og symptomer på respiratorisk depresjon og sedasjon. I denne forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasientene og deres omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Nevrologiske sykdommer

- Indusering av muskelstivhet, som også kan involvere brystmuskulene, kan forekomme, men kan hindres ved følgende tiltak: langsom i.v. injeksjon (vanligvis tilstrekkelig for lavere doser), premedisinering med benzodiazepiner og bruk av muskelavslappende midler.
- Ikke-epileptiske (myo)kloniske bevegelser kan oppstå.

Sykdommer i galleveier

Som med andre opioider, grunnet antikolinerge effekter, kan administrering av fentanyl føre til kortvarig trykk på gallegangen og i enkelte tilfeller spasme på sphincter Oddi. Det må tas hensyn til dette under de intraoperative diagnoseprosedyrer ved gallegangskirurgi og ved smertebehandling av pasienter på intensivstasjon.

Tarmmotilitet

Som alle andre opioider kan fentanyl ha en hemmende effekt på tarmmotiliteten. Det bør tas hensyn til dette ved smertebehandling på intensivstasjon av pasienter med betente eller obstruktive tarmsykdommer.

Kardiovaskulære sykdommer

Bradykardi, og mulig hjerstans, kan oppstå hvis pasienten blir gitt en for lav mengde antikolinergikum, eller hvis fentanyl kombineres med et ikke-vagolytisk muskelavslappende middel. Bradykardi kan behandles med atropin.

Opioider kan indusere hypotensjon, spesielt på hypovolemiske pasienter og på pasienter med dekompensert hjertesvikt. Induserte doser bør tilpasses og gis sakte, slik at man unngår depresjon av hjerte-kretsløp.

Egnede tiltak for å opprettholde stabilt arterisk trykk bør iverksettes.

Man bør unngå å bruke raske bolusinjeksjoner av Fentanyl Hameln hos pasienter med nedsatt intracerebral elastisitet; hos slike pasienter har den forbigående senkingen av det gjennomsnittlige arterietrykket noen ganger vært ledsaget av en kortvarig reduksjon av det cerebrale perfusjonstrykket.

Toleranse og avvikende opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse samt fysisk og psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider.

Gjentatt bruk av opioider kan medføre avvikende opioidbruk (opioid use disorder, OUD). Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for utvikling av OUD er økt hos pasienter med personlig eller familieanamnese (foreldre eller søsken) med stoffmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos tobakksbrukere og hos pasienter med personlig anamnese med andre sinnslidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Abstinenssyndrom

Gjentatt administrasjon med korte mellomrom over lengre tid kan medføre utvikling av abstinenssyndrom etter seponering av behandling. Dette kan manifesteres ved forekomst av følgende bivirkninger: kvalme, oppkast, diaré, angst, frysninger, skjelving og svetting.

På nyfødte er det tilstrekkelig sannsynlighet for at det utvikles et abstinenssyndrom etter en behandling på mer enn 5 dager eller en total dose på $> 1,6$ mg/kg.

Neonatalt abstinenssyndrom

Hvis kvinner får langtidsopioider under graviditet, er det en risiko for at deres nyfødte spedbarn vil utvikle neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6).

Opioid-indusert hyperalgesi

Som med andre opioider, ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på økt dose av fentanyl, bør muligheten for opioidindusert hyperalgesi vurderes. En dosereduksjon eller seponering av fentanylbehandling eller behandlingsgjennomgang kan være indisert.

Samtidig administrering med nevroleptika

Hvis Fentanyl Hameln blir gitt sammen med nevroleptika (som droperidol), bør brukeren være fortrolig med de spesifikke egenskapene i begge medikamentene, spesielt forskjellen i varigheten av effekt. Når en slik kombinasjon blir brukt, er det en høyere forekomst av hypotensjon. Nevroleptika kan indusere ekstrapyramidale symptomer som kan kontrolleres med antiparkinson-midler.

Bruk i spesielle populasjonsgrupper

- Det anbefales å redusere dosen hos eldre og svekkede pasienter. Hos pasienter med en av følgende sykdommer bør man være forsiktig under titreringen av opioider: ukontrollert hypotyreose, lungesykdom, nedsatt pustereserve, alkoholmisbruk eller nedsatt lever-eller nyrefunksjon. Slike pasienter krever også forlenget postoperativ overvåkning.
- Pasienter med nyreinsuffisiens bør kontrolleres omhyggelig med henblikk på symptomer på fentanyl-toksisitet. Fordelingsvolumet for Fentanyl Hameln kan forandre seg som et resultat av dialyse, noe som kan få innvirkning på serumkonsentrasjonen.
- Pasienter på kronisk opioidterapi, eller med opioid misbruk i anamnesen, kan trenge høyere doser (se også *Toleranse og avvikende opioidbruk (misbruk og avhengighet)*).

Pediatrisk populasjon

Prosedyrer som involverer analgesi hos barn med spontan respirasjon, bør bare brukes som del av en anestesiprosedyre, eller gis som en del av en sedasjon / analgesi prosedyre med erfarent personale tilstede i omgivelser som kan håndtere plutselig brystveggstivhet som krever intubasjon, eller apné som krever kunstig åndedrett.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når Fentanyl Hameln gis samtidig med legemidler som påvirker serotonerge nevrotransmittorsystemer.

Utvikling av potensielt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig bruk av serotoninerge legemidler, som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), og legemidler som hemmer metabolisme av serotonin (inkludert monoaminoksidase [MAO]-hemmere). Dette kan oppstå ved bruk av anbefalt dose.

Serotonergt syndrom kan omfatte endringer i sinnstilstand (f.eks. uro, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsvansker, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Ved mistanke om serotonergt syndrom bør rask seponering av Fentanyl Hameln vurderes.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml væske, oppløsning. Dette tilsvarer 0,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på Fentanyl Hameln

Beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen og varigheten av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Andre sentraldempende midler (CNS-depressiva)

Legemidler som barbiturater, nevroleptika, generelle anestetika, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), og andre ikke-selektive legemidler som hemmer sentralnervesystemet (f.eks. alkohol), kan øke eller forlenge respirasjonsdepresjonen til fentanyl. Når pasientene har fått slike stoffer, vil nødvendig fentanyl dose være mindre enn vanlig. Samtidig bruk av fentanyl hos pasienter med spontan respirasjon kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon, uttalt sedasjon, koma og død.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere

Fentanyl Hameln er et høy-clearance legemiddel som metaboliseres raskt og i høy grad, hovedsaklig av CYP3A4. Når fentanyl blir brukt, kan samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer resultere i redusert fentanyl clearance. Ved administrering av enkeltdoser av fentanyl kan tiden med risiko for respirasjonsdepresjon forlenges, noe som kan kreve spesiell pasientpleie og lengre observasjonstid. Ved gjentatt dosering

med fentanyl kan risikoen for akutt og/eller forsinket respirasjonsdepresjon øke, og en dosereduksjon av fentanyl kan være nødvendig for å unngå akkumulering av fentanyl. Peroralt ritonavir (en potent CYP3A4-hemmer) reduserte clearance klarering av en intravenøs enkeltdose av fentanyl med to tredjedeler, selv om maksimal plasmakonsentrasjon av fentanyl ikke ble påvirket. Itrakonazol (en annen potent CYP3A4-hemmer) gitt som 200 mg/døgn oralt i 4 døgn, hadde imidlertid ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til en intravenøs enkeltdose av fentanyl. Koadministrering av andre potente eller mindre potente CYP3A4-hemmere, som vorikonazol eller flukonazol, og Fentanyl Hameln kan også resultere i økt og/eller forlenget eksponering for fentanyl.

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

På pasienter som var blitt behandlet med MAO-inhibitorer innen 14 dager før opioid-administreringen, er det blitt observert livstruende interaksjon med petidin på det sentrale nervesystem (f.eks. agitasjon, muskelstivhet, høy feber, kramper) og på respirasjons- og kretsløpsfunksjonene (f.eks. kretsløpsdepresjon, hypotensjon, hemodynamisk instabilitet og koma) og dette kan ikke utelukkes med fentanyl. MAO-inhibitorer blokkerer også enzymene som metaboliserer sentralt aktive substanser (sedativer, antihistaminer, opioider, etc.). Konsekvensen kan være at fentanyl får en intensiv og vedvarende effekt, inkl. respirasjonsdepresjon. Det anbefales vanligvis å seponere MAO-hemmere 2 uker før kirurgi eller anestesi. Flere rapporter beskriver imidlertid problemfri bruk av fentanyl under kirurgi eller anestesi hos pasienter som samtidig behandles med MAO-hemmere.

Serotoninerge legemidler

Samtidig bruk av fentanyl og et serotoninergt legemiddel, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI), en serotonin-noradrenalinreopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidase (MAO)-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

Andre medisiner

Ved høyere doser fentanyl kan en samtidig anvendelse av lystgass eller til og med små doser diazepam føre til en forstyrret hjerte-kretsløpfunksjon.

Samtidig anvendelse av droperidol kan føre til senkning av blodtrykket, men i noen tilfeller har man også observert en økning av blodtrykket. Lungearterietrykket kan bli redusert. Videre kan det oppstå skjelving, uro og postoperative hallusinasjoner.

En forutgående administrasjon av cimetidin kan føre til høynet plasmanivå av fentanyl.

Samtidig anvendelse av klonidin kan forsterke virkningen av fentanyl og spesielt forlenge fentanylindusert respirasjonsdepresjon.

Vekuronium kan forårsake hemodynamisk depresjon hvis det kombineres med fentanyl. Signifikant reduksjon av hjerterefrekvens, hovedarterietrykk og hjertets minuttvolum kan oppstå, uten at dette er avhengig av dosen vekuronium.

Bradykardi kan utvikle seg ved kombinert bruk av atrakurium og fentanyl.

Når fentanyl kombineres med baklofen, forsterkes og forlenges virkningen av fentanyl.

Antiepileptika, som f.eks. karbamazepin, fenytoin, primidon er potente enzyminducerende midler som øker leverens metabolisme av fentanyl, slik at fentanyl raskere renses ut av kroppen igjen. Man må regne med et betydelig økt behov for fentanyl hos alle pasienter som gis langvarig behandling med slike antiepileptika, men ikke med natriumvalproat.

Effekt av fentanyl på andre legemidler

Dosen av andre CNS-depressiva bør reduseres etter administrering av fentanyl (se ovenfor). Dette er spesielt viktig postoperativt, fordi uttalt analgesi ledsages av markant respirasjonsdepresjon, som kan vedvare eller komme tilbake i den postoperative perioden. Administrering av et CNS-hemmende middel i denne perioden, som for eksempel et benzodiazepin eller lignende legemidler, kan uproporsjonalt øke risikoen for respirasjonsdepresjon (se ovenfor).

Plasmakonsentrasjoner av etomidat økte betydelig (med en faktor på 2 til 3) i kombinasjon med fentanyl. Total plasmaclearance og distribusjonsvolum for etomidat er redusert med en faktor på 2-3, uten endring i halveringstid ved samtidig bruk av fentanyl.

Kombinert anvendelse av fentanyl og midazolam kan føre til redusert blodtrykk. Samtidig administrering av fentanyl og intravenøs midazolam resulterer i en økning i halveringstiden for terminal plasma, og en reduksjon i plasmaclearance av midazolam. Det kan være nødvendig å redusere dosene på disse legemidlene når de gis sammen med fentanyl.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av fentanyl hos gravide kvinner. Fentanyl kan passere placenta tidlig i svangerskapet. Derfor må Fentanyl Hameln kun brukes under graviditet når det anses nødvendig og etter en nøye vurdering av potensielle fordeler og risikoer ved behandling.

Ved langvarig bruk under graviditet er det en risiko for neonatalt opioidabstinenssyndrom som kan være livstruende hvis det ikke gjenkjennes og behandles

Bruk (i.m. eller i.v.) under fødsel (inkludert keisersnitt) anbefales ikke, da fentanyl passerer placenta, og fordi fosterets respirasjonssenter er spesielt følsomt overfor opiater. Hvis Fentanyl Hameln administreres, bør assistert ventilasjonsutstyr for mor og spedbarn og en opioidantagonist for barnet alltid være for hånden.

Amming

Fentanyl utskilles i morsmelk. Amming anbefales derfor ikke de første 24 timene etter administrering av dette stoffet.

Nytte / risiko av amming etter administrering av fentanyl bør vurderes.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på effekten av Fentanyl Hameln på fertilitet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3, Prekliniske sikkerhetsdata). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bruken av Fentanyl Hameln kan forårsake reduserte reaksjonsevner og konsentrasjon. Bilkjøring og betjening av maskiner kan ikke gjenopptas før det har gått tilstrekkelig tid etter administrering av fentanyl.

Pasienter bør følges hjem etter utskrivning og gis beskjed om ikke å nyte alkohol.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av Fentanyl Hameln i.v. ble evaluert hos 376 forsøkspersoner som deltok i 20 kliniske studier som evaluerte Fentanyl Hameln i.v. som anestetikum. Disse personene tok minst 1 dose Fentanyl Hameln i.v. og skaffet således sikkerhetsdata. Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene, var de hyppigst rapporterte ($\geq 5\%$ insidens) bivirkningene (% insidens): Kvalme (26,1), brekninger/oppkast (18,6), muskelstivhet (10,4) hypotensjon (8,8) hypertensjon (8,8), bradykardi (6,1) og sedasjon (5,3).

I tillegg til bivirkningene som er nevnt ovenfor, viser tabellene nedenfor bivirkninger som er rapportert ved bruk av Fentanyl Hameln i.v., basert på enten kliniske studier eller bruk etter markedsføring.

Følgende frekvenskategorier benyttes:

Svært vanlige:	$\geq 1/10$
Vanlige:	$\geq 1/100$ til $<1/10$
Mindre vanlige:	$\geq 1/1000$ til $<1/100$
Sjeldne:	$\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$
Svært sjeldne	$<1/10\,000$
Ikke kjent	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

System organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Methemoglobine mi
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensivitet (som anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, urtikaria)
Psykiatriske lidelser			Euforisk sinnssstemning	Delirium Administrasjon av Fentanyl Hameln over en lengre tidsperiode kan føre til utvikling av toleranse. Utvikling av avhengighet kan ikke utelukkes.
Nevrologiske sykdommer		Dyskinesi Sedasjon Svimmelhet	Hodepine	Anfall/kramper Bevissthetstap Myoklonus Vertigo Horners syndrom Tap av svelgereflex og evnen til å svelge
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer		Bradykardi Takykardi		Hjertestans

		Arrytmi		
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon Venesmerter	Flebitt Blodtrykkssvingninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Laryngospasme Bronkospasme Apné	Hyperventilasjon Hikke	Respirasjonsdepresjon Lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast			
Sykdommer i lever og galleveier				Krampe i sphincter Oddi
Hud- og underhudssykdommer		Allergisk dermatitt		Pruritus Hyperhidrosis
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelstivhet, inkl. brystmuskulene			
Sykdommer i nyre og urinveier				Økt muskeltonus i urinleder Urinretensjon, spesielt hos pasienter med prostatahypertrofi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Frysninger Hypotermi	Legemiddelabstinenssyndrom (se pkt. 4.4)
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Postoperativ forvirring	Luftveiskomplicasjoner av anestesi Postoperativ agitasjon	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Overdosering av fentanyl manifesteres som forsterket farmakologisk respons. Avhengig av individuell følsomhet, bestemmes det kliniske bildet hovedsaklig av graden av respirasjonsdepresjon, som varierer fra bradypné til apné, bradykardi opp til asystoli, nedsatt blodtrykk, sirkulasjonssvikt, koma, krampelignende anfall, muskelstivhet i brystsone, kropp og ekstremiteter og lungeødem. Toksisk leukoencefalopati er observert med overdosering av fentanyl.

Behandling

Oksygentilførsel og assistert eller kontrollert respirasjon bør som nevnt igangsettes ved hypoventilering eller apné. En spesifikk antagonist, som nalokson, bør som nevnt brukes til å kontrollere respirasjonsdepresjon. Bruk av dette betyr ikke at annen intensivbehandling skal opphøre.

Vanlig startdose nalokson ligger på 0,4 til 2 mg. Hvis man ikke kan konstatere noen virkning, kan denne dosen gjentas annethvert til tredjehvert minutt fram til respirasjonsdepresjonen er over, eller til pasienten våkner. Respirasjonsdepresjonen

kan vare lenger enn effekten av antagonist; flere doser av sistnevnte kan derfor bli nødvendig.

Hvis pustevanskene er assosiert med muskelstivhet, kan det bli nødvendig å gi en intravenøs nevro-muskulær blokker for å lette assistert eller kontrollert respirasjon.

Pasienten bør overvåkes nøye; kroppsvarme og tilstrekkelig væskeinntak bør opprettholdes. Ved alvorlig eller vedvarende hypotensjon, bør muligheten for hypovolemi vurderes og parental væsketilførsel gis om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opioidanestetikum, ATC-kode: N01A H01

Fentanyl er et sterktvirkende opioid-analgetikum som kan brukes som et analgetisk supplement ved generell anestesi eller alene som anestetikum.

Fentanyl har μ -agonistiske egenskaper. Den agonistiske aktiviteten til δ - og κ -reseptorene svarer til den til morfin. En dose på 100 mikrogram (2 ml) har en analgetisk virkning som svarer til 10 mg morfin.

Fentanyl har en raskt innsettende effekt. Maks. analgetisk effekt og depressiv virkning på respirasjonen finner sted innen noen få minutter.

Gjennomsnittlig varighet for den analgetiske effekten er ca. 30 minutter etter en enkel bolusinjeksjon på 100 mikrogram. Analgesiens styrke er doseavhengig og kan tilpasses smertenivået i den kirurgiske prosedyren.

Fentanyl er karakterisert ved relativt liten hjerte-kretsløpsbelastning, men har en sterk depressiv virkning på respirasjonen. Stressinduserte hormonforandringer kan ikke med sikkerhet undertrykkes med fentanyl. Et høynet blodtrykk på grunn av intraoperative smertestimuli kan oppstå på tross av behandling med høy dose fentanyl.

Avhengig av dosering og injeksjonshastighet kan fentanyl forårsake muskelstivhet, eufori, miose og bradykardi. Intradermale tester og serumanalyser av histamin på mennesker, og likeledes in-vivo tester på hunder, har vist at det sjelden kan observeres klinisk relevant histaminavgivelse etter anvendelse av fentanyl.

Alle fentanyls virkninger kan motvirkes ved hjelp av spesifikke opioid-antagonister som f.eks. nalokson.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs injeksjon synker fentanyls plasmakonsentrasjon raskt. Fordelingen av fentanyl skjer i 3 faser med halveringstider på ca. 1 minutt, 15 minutter og 6 timer.

Fentanyl har et fordelingsvolum for det sentrale kammer på rundt 15 liter og et totalt fordelingsvolum på rundt 400 liter.

Spesielt på gamle pasienter, eller etter at legemidlet er gitt flere ganger, kan halveringstiden forlenges. Det kan oppstå sekundære topp-plasmanivåer.

Plasmaprotein-bindingsgraden til fentanyl er 80 – 85 %.

Fentanyl metaboliseres raskt, i hovedsak i leveren, ved oksidativ N-desalkylasjon.

Clearance ligger på rundt 0,5 l/time/kg. Rundt 75 % av den dose som gis elimineres innen 24 timer. Kun 10 % av dosen skilles ut som uforandret substans.

Nedsatt nyrefunksjon

Data fra en studie med administrering av i.v. fentanyl til pasienter som gjennomgikk nyretransplantasjon, indikerer at klarering av fentanyl kan være redusert i denne pasientpopulasjonen. Dersom pasienter med nedsatt nyrefunksjon får Fentanyl Hameln, bør de observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen reduseres ved behov (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte).

Overvektige pasienter

En økning i klarering av fentanyl observeres ved økt kroppsvekt. Hos pasienter med en BMI > 30, øker klarering av fentanyl med ca. 10 % per 10 kg økning i fettfri kroppsmasse (lean body mass).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Lignende virkninger som tidligere er blitt beskrevet for andre opioider ble observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering over et tidsrom på opptil 4 uker. Dyreforsøk har vist redusert fruktbarhet på rotter av hunkjønn og embryodødelighet, selv om det ikke har blitt observert tegn på teratogen virkning.

Mutagenitetsforsøk på bakterier og gnagere har ikke vist noe mutagent potensiale for fentanyl. Tilsvarende som for andre opioider viser fentanyl mutagene virkninger in vitro i pattedyrceller. Disse virkningene ble imidlertid kun induert ved svært høye konsentrasjoner. Derfor regnes ikke fentanyl for å innebære noen genotoksisk fare for pasienter. Det er ikke gjennomført langvarige carcinogenitets studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Vann for injeksjon
Saltsyre eller natriumhydroksid for pH-justering

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Man må kontrollere uforlikeligheten før legemiddelbruk hvis det skal blandes med andre legemidler.

Fentanylsitrat er rapportert som fysisk uforlikelig med pentobarbitalnatrium, metoheksitalnatrium, tiopentalnatrium og nafcillin.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før beholderen åpnes første gang

3 år

Holdbarhet etter fortynning

Oppløsningenes kjemiske og fysiske stabilitet under bruk (se pkt. 6.6) er blitt dokumentert til 24 timer ved 25°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør fortynningene brukes umiddelbart.

Hvis de ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser for oppløsninger som er i bruk. Vanligvis må disse ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 til 8°C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullene/hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 (10) ampuller laget av fargeløst glass, type I, med 2 eller 10 ml oppløsning.
1 (5, 10) hetteglass laget av fargeløst glass, type I, med 50 ml oppløsning, med bromobutyl gummipropp.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruk fingerbeskyttelse når du åpner en ampulle.

Injeksjonsvæsken er beregnet på en enkelt pasient og bør brukes straks etter at den er åpnet. Injeksjonsvæsken bør ikke brukes hvis det finnes partikler. Ubrukt infeksjonsvæske kasseres.

Produktet kan brukes ufortynnet eller fortynnet. De fortynningstrinn som er testet med natriumklorid 9 mg/ml og glukoseoppløsning 50 mg/ml, er 1:1 og 1:25. Derfor må ikke maksimal fortynning overskride 1 del Fentanyl Hameln til 25 deler natriumklorid 9 mg/ml eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

00-2395

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

2001-01-08/2009-02-16

10. OPPDATERINGSDATO

24.06.2023