

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).
1 ampull à 2 ml innehåller 100 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).
1 ampull à 10 ml innehåller 500 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje ampull à 2 ml innehåller 7,08 mg (0,31 mmol) natrium.
Varje ampull à 10 ml innehåller 35,41 mg (1,54 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös injektionsvätska, lösning, utan synliga partiklar.
Lösningens pH är 4,0 till 7,0.
Osmolaliteten är cirka 285 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml är ett analgetika som används vid anestesi:

- för användning som ett opioid-analgetikakomplement vid generell eller lokal anestesi
- för administrering tillsammans med ett neuroleptikum.

4.2 Dosering och administreringssätt

Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml kan endast administreras i en miljö där luftvägarna kan övervakas och endast av personal som kan hantera sådan övervakning (se avsnitt 4.4).

Dosering

Doseringen av Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml ska anpassas individuellt efter patientens ålder, kroppsvikt, allmäntillstånd, underliggande sjukdom, samtidig medicinering, samt efter typ av kirurgi och anestesi.

Vuxna

Vid induktion ges vanligtvis 200 till 600 mikrogram (2,8 till 8,5 mikrogram/kg) motsvarande 4-12 ml som en intravenös injektion. Doser över 200 mikrogram ska endast ges i samband med respiratorbehandling. För underhåll av analgesi kan ytterligare doser på 50 till 200 mikrogram (0,7 till 2,8 mikrogram/kg) motsvarande 1-4 ml ges intravenöst efter 30 till 45 minuter.

Pediatrisk population

Ungdomar i åldern 12 till 17 år

Dosering som till vuxna.

Barn i åldern 2 till 11 år

Generellt rekommenderas en dos på 1,25-2,5 mikrogram/kg eller 0,25-0,5 ml per 10 kg kroppsvikt för induktion hos barn. För underhåll av analgesi kan ytterligare doser på 0,25 ml per 10 kg kroppsvikt ges intravenöst var 30-45:e minut.

Barn under 2 år

Det finns ingen erfarenhet av fentanyl hos barn under 2 år.

Användning hos barn

För barn som spontanandas får smärtstillande tekniker endast användas som en del av en anestesiteknik eller som en del av en lugnande/analgetisk teknik av erfaren personal i en miljö där plötslig muskelstelhet (som kräver intubering) eller apné (som kräver andningsstöd) kan behandlas (se avsnitt 4.4).

Användning hos äldre

Liksom med andra opioider ska en lägre startdos användas till äldre (> 65 år) och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Effekten av den initiala dosen ska tas i beaktande vid fastställandet av ytterligare doser.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska en sänkning av dosen Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml övervägas och dessa patienter ska övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet (se avsnitt 5.2).

Användning hos patienter med fetma

Hos patienter med fetma föreligger en risk för överdosering om dosen beräknas utifrån kroppsvikt. Dosen till patienter med fetma (BMI > 30 kg/m²) ska fastställas utifrån lean body mass i stället för enbart kroppsvikt. Ytterligare titrering ska ske med försiktighet på basis av effekt (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Ges som en långsam intravenös injektion under 1 till 2 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot andra opioider.
- Nedsatt lungfunktion utan respiratorbehandling. Anledningen till detta är den andningsdepressiva effekten av substanser med morfinliknande verkningsmekanism.

4.4 Varningar och försiktighet

- Fentanyl får endast administreras i en miljö där luftvägarna kan övervakas och endast av personal som kan hantera sådan övervakning.
- Liksom alla starka opioider kan fentanyl orsaka dosrelaterad andningsdepression. Signifikant andningsdepression inträffar vid administrering av doser över 200 mikrogram fentanyl (4 ml). Administrering av naloxon, en specifik opioidantagonist, kan motverka denna effekt. Ytterligare doser av den opioida antagonisten kan bli nödvändiga eftersom andningsdepressionen kan kvarstå längre än den opioida antagonistsens verkningsstid. Djup analgesi åtföljs av uttalad andningsdepression, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Det är därför viktigt att patienter förblir under noggrann övervakning. Återupplivningsutrustning och opioidantagonister ska finnas lätt tillgängliga. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO₂ och kan därmed också påverka den postoperativa andningen.
- Muskelstelhet kan utvecklas och därmed också andningsdepression. Risken för detta kan minskas genom att läkemedlet ges som en långsam intravenös injektion (normalt tillräckligt vid lägre

doser). Reaktionen kan behandlas med konstgjord andning, premedicinering med bensodiazepiner och, vid behov, administrering av muskelavslappnande medel.

- Förekomst av anafylaktiska reaktioner ska beaktas vid administrering av fentanyl.
- Icke-epileptiska myoklona reaktion kan förekomma.
- Bradykardi och hjärtstillestånd kan uppstå om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika, eller om Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappnande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin.
- Opioider kan orsaka hypotoni, särskilt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder måste vidtas för att upprätthålla ett stabilt arteriellt tryck.
- Snabba bolusinjektioner av opioider ska undvikas. Hos patienter med nedsatt intracerebral följsamhet (compliance) åtföljs den övergående minskningen av medelartärtrycket ibland av en övergående minskning av det cerebrala perfusionstrycket.
- Patienter som står på kronisk opioidbehandling eller som är beroende av opioider kan behöva högre doser.
- Dossänkning rekommenderas hos äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Opioider ska titreras med försiktighet till patienter med en eller flera av följande underliggande sjukdomar: okontrollerad hypotyreos, lungsjukdom, nedsatt lungfunktion eller alkoholism. Patienter med nedsatt leverfunktion ska behandlas med försiktighet på grund av en möjlig försämrad metabolism. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga avseende symtom på fentanyltoxicitet. Dialys kan medföra att fentanyls distributionsvolym ändras, vilket i sin tur kan påverka serumkoncentrationerna. Dessa patienter ska hållas under observation under en längre tid postoperativt.
- Om Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml administreras tillsammans med neuroleptika ska läkaren vara väl förtrogen med båda läkemedlens specifika egenskaper, i synnerhet skillnader i verkningsstid. Risken för hypotoni är högre vid administrering av denna kombination. Neuroleptika kan inducera extrapyrimidala symtom som kan behandlas med läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Samtidig användning av läkemedel mot Parkinsons sjukdom kan öka risken för tardiv dyskinesi.
- Som med andra opioider kan administrering av fentanyl, på grund av antikolinerga effekter, leda till ökat tryck i gallgången och i enstaka fall kan spasmer i Oddis sfinkter observeras.
- Hos patienter med myasthenia gravis ska användning av vissa antikolinerga medel och neuromuskulära blockerare övervägas noga, före och under administrering av allmänanestesi som omfattar intravenös administrering av fentanyl.
- Försiktighet rekommenderas när Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml ges tillsammans med läkemedel som påverkar de serotonerga neurotransmittersystemen.
- Utveckling av ett potentiellt livshotande serotonin syndrom kan inträffa vid samtidig användning av serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som hämmar serotoninmetabolismen (däribland monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan inträffa inom det rekommenderade dosintervallet.
Serotonin syndrom kan omfatta förändringar av psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära sjukdomar (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).
Vid misstänkt serotonin syndrom ska snabb utsättning av Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml övervägas.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt beroende och psykiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider.

Upprepad användning av opioider kan leda till opioidbrukssyndrom (Opioid Use Disorder, OUD). Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom (OUD) är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos personer som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Abstinenssyndrom

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

Pediatrisk population

För barn som spontanandas får smärtstillande tekniker endast användas som en del av en anestesiteknik eller som en del av en lugnande/analgetisk teknik av erfaren personal i en miljö där plötslig muskelstelhet (som kräver intubering) eller apné (som kräver andningsstöd) kan behandlas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller:

7,08 mg natrium per 2 ml-ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

35,41 mg natrium per 10 ml -ampull, motsvarande 1,78 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på fentanyl

MAO-hämmare och andra serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl och MAO-hämmare kan leda till paroxysmal CNS-stimulering och hypertoni. Samtidigt administrering ska undvikas och när så är möjligt ska behandling med MAO-hämmare avbrytas minst 2 veckor före insättning av behandling med Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml.

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt medel, såsom SSRI, SNRI eller MAO-hämmare, kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd. Om samtidig användning av Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml med SSRI, SNRI eller MAO-hämmare är oundviklig ska patienten övervakas avseende symtom på serotonin syndrom under den samtidiga användningen.

Medel såsom barbiturater, bensodiazepiner, neuroleptika, halogenerade gaser, gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) och andra icke-selektiva CNS-depressiva medel (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdeprimerande effekten av opioider. När patienterna har fått sådana läkemedel kan den erforderliga fentanyldosen vara lägre än vanligt.

Fentanyl, ett hög-clearance-läkemedel, metaboliseras snabbt och i stor omfattning av CYP3A4. Oral administrering av 200 mg itraconazol (en stark CYP3A4-hämmare) dagligen i 4 dagar hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken av intravenöst administrerat fentanyl. Efter oral administrering av ritonavir (en av de starkaste CYP3A4-hämmarna) minskade clearance av intravenöst administrerat fentanyl med två tredjedelar. Maximala plasmakoncentrationer påverkades dock inte efter en intravenös engångsdos av fentanyl.

Samtidig administrering av flukonazol eller vorikonazol och fentanyl kan leda till ökad exponering av fentanyl med cirka 25 till 40 %. Under samtidigt användning av flukonazol eller vorikonazol och fentanyl ska patienter övervakas noga, och fentanyldosen justeras vid behov.

Vid samtidig användning av fentanyl, administrerat som en engångsdos, och starka CYP3A4-hämmare såsom ritonavir krävs särskild försiktighet och observation av patienten. Med kontinuerlig administrering kan en dosminskning av fentanyl vara nödvändig för att undvika ackumulering av fentanyl, vilket kan öka risken för långvarig eller fördröjd andningsdepression.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-inducerare

Injektion av fentanyl tillsammans med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin) kan ge lägre fentanylkoncentrationer i plasma och därmed en minskad effekt. Patienter ska övervakas noga avseende tecken på nedsatt analgetisk effekt vid samtidig användning av fentanyl och en stark CYP3A4-inducerare. Vid behov ska även en högre dos fentanyl övervägas.

Effekter av fentanyl på andra läkemedel

Samtidig användning av andra CNS-depressiva läkemedel, inklusive andra opioider, sedativa, hypnotika, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, muskelavslappnande medel, sederande antihistaminer och alkohol kan ha en additiv dämpande effekt. I dessa fall kan hypoventilering, hypotoni och djup sedering eller koma förekomma. Samtidig användning av fentanyl med någon av ovan nämnda substanser kräver därför särskild försiktighet och observation av patienten.

Vid samtidig användning med fentanyl ökar plasmakoncentrationen av etomidat avsevärt (med en faktor på 2-3). Vid samtidig användning minskar total plasmaclearance och distributionsvolym för etomidat med en faktor på 2-3, utan någon förändring i halveringstid.

Samtidig administrering av fentanyl och intravenöst midazolam leder till en ökning av den terminala plasmahalveringstiden och en minskning av plasmaclearance för midazolam. Exponering för midazolam ökar med cirka 50 %. Interaktionsmekanismen är kompetitiv hämning av CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid samtidig administrering med fentanyl kan dosen midazolam behöva sänkas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från användning av Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml hos gravida kvinnor är otillräckliga för att bedöma potentialen att orsaka skada. Fentanyl kan passera placentan under tidig graviditet och under förlossning. Endast begränsade belägg för reproduktionstoxikologiska effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Fentanyl ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Användning av fentanyl under förlossning (inklusive kejsarsnitt) avrådes eftersom fentanyl passerar placentan och kan hämma spontanandning under nyföddhetsperioden. Om fentanyl administreras måste utrustning för konstgjord andning finnas omedelbart tillgänglig för modern och barnet vid behov. 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 fentanyl. Fördelarna med amning ska vägas mot de eventuella skadliga effekterna.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på effekterna av fentanyl på manlig eller kvinnlig fertilitet. I djurstudier har vissa test visat minskad fertilitet hos moderdjur vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska inte köra eller använda maskiner under en viss tid (minst 24 timmar) efter administrering av Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för fentanyl utvärderades hos 376 försökspersoner i 20 kliniska studier där fentanyl utvärderades som anestetikum. Dessa försökspersoner fick minst 1 dos fentanyl och genererade säkerhetsdata. Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste (≥ 5 % incidens) biverkningarna: illamående (26,1 %), kräkningar (18,6 %), muskelstelhet (10,4 %), hypotoni (8,8 %), hypertoni (8,8 %), bradykardi (6,1 %) och sedering (5,3 %).

Biverkningarna (omfattande de ovan nämnda biverkningarna) som rapporterats från klinisk forskning, samt från data efter godkännandet för försäljning har delats in enligt organklass och definieras 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).

Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade med fentanyl

Organklass	Biverkningar			
	Frekvenskategori			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighet (inklusive anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, urtikaria)
Psykiska störningar			Eufori	Delirium
Centrala och perifera nervsystemet		Dyskinesi Sedering Yrsel	Huvudvärk	Kramper Medvetslöshet Myoklonus
Ögonen		Synstörningar		
Hjärtat		Bradykardi Takykardi Arytmier		Hjärtstillestånd
Blodkärll		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 dermatit		Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelstelhet			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Frossa Hypotermi	Abstinenssyndrom (se avsnitt 4.4)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Postoperativ förvirring Neurologisk komplikation av anestesi	Luftvägskomplikationer av anestesi Postoperativ agitation Behandlingskomplikationer	

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 hypoventilering eller apné ska syrgas administreras och respiratorbehandling sättas in vid behov. Vid andningsdepression ska en opioidantagonist administreras. Detta utesluter inte användning av ytterligare akuta motåtgärder. Den kortare verkningstiden för opioidantagonisten jämfört med fentanyl ska tas med i beräkning. Upprepad administrering av opioidantagonisten kan behövas. Om andningsdepression uppträder tillsammans med muskelstelhet kan ett muskelavslappnande medel administreras vid behov för att underlätta andningen. Patienten ska stå under noggrann observation. Kroppstemperatur och adekvat vätskeintag ska bibållas. Vid svår eller ihållande hypotoni ska möjligheten för hypovolemi övervägas. Eventuell hypovolemi ska kontrolleras med lämplig parenteral vätskeadministrering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: allmänanestetika, opioidanestetika. ATC-kod: N01AH01

Fentanyl är en syntetisk opioid med en μ -agonistisk farmakologisk verkan. Fentanyl är ett starkt opioidanalgetikum. Fentanyl kan användas som ett opioidanalgetikum som komplement till allmänanestesi eller enbart som ett anestetikum. En dos på 100 mikrogram (2,0 ml) har en likvärdig analgetisk effekt som 10 mg morfin. Fentanyl har en snabbt insättande verkan. Den maximala analgetiska och andningsdeprimerande effekten uppnås inom några minuter. Durationen för den analgetiska effekten är cirka 30 minuter efter en engångsdos på upp till 100 mikrogram. Anestesidjupet är dosberoende och kan anpassas efter hur smärtsamt det kirurgiska ingreppet är.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös injektion faller plasmakoncentrationerna av fentanyl snabbt, med sekventiella distributionshalveringstider på cirka 1 minut och 15 minuter, och en terminal elimineringshalveringstid på cirka 8 timmar. Fentanyl har en V_c (distributionsvolym för det centrala rummet) på cirka 15 l och en total V_{dss} (distributionsvolym vid steady-state) på cirka 400 l. Plasmaproteinbindningen av fentanyl är omkring 84 %.

Metabolism

Fentanyl metaboliseras snabbt, främst i levern av CYP3A4. Fentanyl har inga aktiva metaboliter; den främsta metaboliten är norfentanyl. Clearance är cirka 600 ml/min. *In vitro*-studier med midazolam som ett substrat visade att fentanyl hämmar CYP3A4.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Barn

Efter intravenös administrering är proteinbindningsgraden av fentanyl i plasma lägre hos nyfödda än hos vuxna. Den är högre hos prematura nyfödda (omkring 77 %) jämfört med barn som föds efter fullgången graviditet (omkring 62 %). Clearance per kg kroppsvikt och total distributionsvolym är högre hos spädbarn och barn än hos vuxna efter intravenös administrering av fentanyl. Detta kan leda till ett behov av en högre fentanyldos per kg. Den terminala halveringstiden är längre hos nyfödda spädbarn. CYP3A4-aktivitet är mycket låg vid födseln men ökar till att nå 30-40 % av nivåerna hos vuxna 1 månad postpartum. I nedanstående tabell visas värden för clearance, distributionsvolym vid steady-state samt terminal halveringstid för barn i olika åldrar.

Tabell 2 Clearance, distributionsvolym vid steady-state samt terminal halveringstid hos barn

	CI (ml/kg/min)*	V _{ss} (l/kg)*	Beta T _{1/2} (timmar)
Spädbarn 1-26 dagar postpartum	3,4-58,7	1,3-30,3	1,3-15,9
Spädbarn 48-71 dagar postpartum	21,9-32,3	6,0-9,5	3,1-15,5
Barn 3,17 ± 0,68 år	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Ungdomar 12 ± 1,73 år	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

* Värden för clearance och steady-state distributionsvolym normaliserade för kroppsvikt

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. Patienter med nedsatt njurfunktion som får Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml ska övervakas noga och dosen sänkas vid behov (se avsnitt 4.2).

Vuxna patienter med brännskador

Efter en bolusdos eller en kortvarig intravenös infusion av fentanyl ses en ökning av clearance med upp till 44 % tillsammans med en större distributionsvolym. Detta leder till lägre plasmakoncentrationer av fentanyl. Fentanyldosen kan därför behöva höjas.

Patienter med fetma

En ökning i totalt clearance av fentanyl har observerats med ökad kroppsvikt. Hos patienter med BMI > 30 kg/m², ökar clearance med cirka 10 % per 10 kg ökad fettfri kroppsmassa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Liksom andra opioidanalgetika visade fentanyl mutagena effekter *in vitro* på däggdjursceller endast vid cytotoxiska koncentrationer och tillsammans med metabol aktivering. Fentanyl visade inte någon mutagenicitet i *in vivo*-studier på gnagare eller i bakteriekulturer.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor sågs ingen ökning i tumörincidens.

Vissa tester på honråttor visade nedsatt fertilitet och lägre 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
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter första öppning: läkemedlet ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 glasampuller à 2 ml
10 glasampuller à 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Endast för engångsbruk. Om endast en del används, ska återstående lösning kastas.

Använd fingerskydd när du öppnar en ampull.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn.: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60479

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-08-18
Datum för den senaste förnyelsen: 2022-06-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-12