

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fentanyl Kalceks 50 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med oppløsning inneholder 50 mikrogram fentanyl (som fentanylsitrat).
Hver ampulle med 2 ml inneholder 100 mikrogram fentanyl (som fentanylsitrat).
Hver ampulle med 10 ml inneholder 500 mikrogram fentanyl (som fentanylsitrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ampulle med 2 ml inneholder 7,08 mg (0,31 mmol) natrium.
Hver ampulle med 10 ml inneholder 35,41 mg (1,54 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning, fri for synlige partikler.
Oppløsningens pH er 4,0 til 7,0.
Osmolalitet er omtrent 285 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fentanyl Kalceks er et anestesi-analgetikum:

- til bruk som et opioid smertestillende sammen med generell eller lokalbedøvelse,
- til administrasjon med et nevroleptisk legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Fentanyl Kalceks kan kun administreres på et sted der luftveiene kan overvåkes og av personell som er kjent med overvåking av luftveier (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringen med Fentanyl Kalceks skal bestemmes individuelt, basert på alder, kroppsvekt, fysisk status, underliggende patologisk tilstand, medisinbruk og type kirurgi og anestesi.

Voksne

Ved induksjon blir 200 til 600 mikrogram (2,8 til 8,5 mikrogram/kg), tilsvarende 4-12 ml, vanligvis injisert intravenøst. Doser over 200 mikrogram bør kun administreres sammen med ventilasjon. For vedlikehold av analgetikum kan ytterligere intravenøse doser på 50 til 200 mikrogram (0,7 til 2,8 mikrogram/kg), tilsvarende 1-4 ml, administreres etter 30 til 45 minutter.

Pediatrisk populasjon

Ungdommer 12 til 17 år

Følg dosering for voksne.

Barn 2 til 11 år

En dose på 1,25-2,5 mikrogram/kg eller 0,25-0,5 ml per 10 kg kroppsvekt anbefales vanligvis for induksjon hos barn. For vedlikehold av analgetikum, kan ytterligere intravenøse doser på 0,25 ml per 10 kg administreres hvert 30. til 45. minutt.

Barn under 2 år

Det finnes ingen erfaring med fentanyl hos barn under 2 år.

Bruk hos barn

Hos spontant pustende barn kan smertestillende teknikker kun brukes som en del av en anestesiteknikk, eller som en del av beroligende/smertestillende teknikker, av rutinert personell på et sted der plutselig muskelstivhet (som krever intubasjon) eller apné (som krever ventilasjon) kan behandles (se pkt. 4.4).

Bruk hos eldre

Som med andre opioider bør startdosen for eldre (> 65 år) og svekkede pasienter reduseres. Effekten av den innledende dosen må tas i betraktning når ytterligere doser bestemmes.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør en reduksjon i Fentanyl Kalceks-dosen vurderes, og disse pasientene bør nøye observeres for tegn på fentanyl-toksisitet (se pkt. 5.2).

Bruk hos overvektige pasienter

Hos overvektige pasienter er det en risiko for overdose dersom dosen er beregnet på basis av kroppsvekt. Dosen for overvektige pasienter ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) bør bestemmes på basis av anslått kroppsmasse i stedet for kroppsvekt alene. Ytterligere titrering bør fortsette med forsiktighet, basert på effekt (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Administrer langsomt – over 1 til 2 minutter – intravenøst.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor andre opioider.
- Dårlig lungefunksjon uten mekanisk ventilasjon. Dette skyldes den respirasjonsdepressive effekten som er spesifikk for morfinlignende substanser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Fentanyl kan kun administreres på et sted der luftveiene kan overvåkes og av personell som er kjent med overvåking av luftveier.
- Som alle potente opioider kan fentanyl fremkalle respiratorisk depresjon, som er doserelatert. Betydelig luftveisdepresjon vil oppstå når det administreres i doser over 200 mikrogram fentanyl (4 ml). Administrering av nalokson, en spesifikk opioidantagonist, kan motvirke denne effekten. Det kan bli nødvendig å gjenta opioidantagonistdosen, fordi respiratorisk depresjon kan vare lenger enn virkningsvarigheten til opioidantagonisten. Dyp analgesi er ledsaget av tydelig respirasjonsdepresjon, som kan vedvare eller gjenoppstå i den postoperative perioden. Det er derfor viktig at pasientene forblir under korrekt overvåking. Gjenopplivingsutstyr og opioidantagonister skal være umiddelbart tilgjengelig. Hyperventilering under anestesi kan endre pasientens respons til CO_2 og kan derfor også påvirke pusten etter operasjonen.
- Det kan utvikles stivhet i muskler. Et resultat av dette kan være at respiratorisk depresjon forekommer. Forekomsten kan reduseres med langsom, intravenøs injeksjon (normalt tilstrekkelig i lave doser). Reaksjonen kan behandles med kunstig ventilasjon, premedisinering med benzodiazepiner og, om nødvendig, administrasjon av muskelavslappende legemiddel.
- Forekomsten av anafylaktiske reaksjoner bør tas i betraktning ved administrering av fentanyl.
- Ikke-epileptiske myoklone reaksjoner kan forekomme.

- Bradykardi og hjertestans kan forekomme dersom pasienten har fått for lav mengde antikolinergt legemiddel eller dersom Fentanyl Kalceks er kombinert med ikke-vagolytiske muskelavslappende legemidler. Bradykardi kan behandles med atropin.
- Opioider kan forårsake hypotensjon, spesielt hos hypovolemiske pasienter. Passende tiltak må iverksettes for å opprettholde stabilt arterielt trykk.
- Bruk av hurtige bolus opioidinjeksjoner må unngås. Hos pasienter med svekket intracerebral utskillelse er den midlertidige reduksjonen i gjennomsnittlig arterielt trykk noen ganger ledsaget av en kortvarig reduksjon i perfusjonstrykket.
- Pasienter som får kronisk behandling med opioider, eller som er avhengige av opioider, kan trenge høyere doser.
- Dosereduksjon anbefales hos eldre og svekkede pasienter. Opioider må titreres nøye hos pasienter med én eller flere av følgende underliggende tilstander: ukontrollert hypotyreose, lungesykdom, nedsatt lungefunksjon eller alkoholisme. Pasienter med leverdysfunksjon skal doseres med forsiktighet på grunn av mulig nedsatt metabolisme. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for symptomer på fentanyl-toksisitet. Som et resultat av dialyse kan distribusjonsvolumet av fentanyl endre seg, noe som kan påvirke serumkonsentrasjonen. Disse pasientene bør observeres postoperativt i en lengre periode.
- Dersom Fentanyl Kalceks administreres sammen med nevroleptika, må legen være kjent med de spesifikke egenskapene til begge legemidlene, spesielt forskjellene i virkningsvarighet. Risikoen for hypotensjon er større når denne kombinasjonen administreres. Nevroleptika kan føre til ekstrapyramidale symptomer som kan motvirkes med antiparkinsonmidler. Kombinasjonen med antiparkinsonmidler kan øke risikoen for tardiv dyskinesi.
- Som med andre opioider kan administrering av fentanyl på grunn av antikolinerge effekter føre til økt trykk i gallegangen, og det kan av og til sees spasmer i Oddis sfinkter.
- Hos pasienter med myastenia gravis bør bruken av visse antikolinerge legemidler og nevromuskulære blokkere vurderes nøye før og under administrering av et generelt bedøvelsesregime der fentanyl administreres intravenøst.
- Forsiktighet anbefales der Fentanyl Kalceks administreres samtidig med legemidler som påvirker serotonerge nevrotransmitter-systemer.
Et potensielt livstruende serotonergt syndrom kan utvikle seg med samtidig bruk av serotonerge legemidler som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og med legemidler som hemmer nedbrytingen av serotonin (inkludert monoaminoksidasehemmere [MAO-hemmere]). Dette kan forekomme innenfor den anbefalte dosen.
Serotonergt syndrom kan omfatte endringer i psykologisk tilstand (som agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (som takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære lidelser (som hyperrefleksi, dårlig koordinasjon, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (som kvalme, oppkast, diaré).
Dersom det er mistanke om serotonergt syndrom, bør rask seponering av Fentanyl Kalceks vurderes.

Toleranse og avvikende opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet kan utvikle seg 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 administrering med kortvarige intervaller i lengre perioder kan føre til utvikling av abstinenssyndrom etter opphør av behandlingen. Dette kan manifestere seg som forekomst av følgende bivirkninger: kvalme, oppkast, diaré, angst, frysninger, skjelving og svette.

Pediatrisk populasjon

Hos spontant pustende barn kan smertestillende teknikker kun brukes som en del av en anestesiteknikk, eller som en del av beroligende/smertestillende teknikker, av rutinert personell på et sted der plutselig muskelstivhet (som krever intubasjon) eller apné (som krever ventilasjon) kan behandles.

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder:

7,08 mg natrium per 2 ml ampulle, og er så godt som «natriumfritt».

35,41 mg natrium per 10 ml ampulle, tilsvarende 1,78 % 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

Andre legemidlers innvirkning på fentanyl

MAO-hemmere og andre serotonerge legemidler

Samtidig administrering av fentanyl- og MAO-hemmere kan føre til paroksysmal stimulering av CNS og hypertensjon. Samtidig administrering bør unngås, og når det er mulig må behandling med MAO-hemmere seponeres i minst 2 uker før behandlingsstart med Fentanyl Kalceks.

Samtidig administrering av fentanyl med et serotonergt legemiddel, for eksempel et SSRI, et SNRI, eller en MAO-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. Dersom man ikke kan unngå samtidig bruk av Fentanyl Kalceks med SSRI, SNRI eller MAO-hemmere bør pasienten overvåkes for symptomer på serotonergt syndrom under samtidig bruk.

Legemidler som barbiturater, benzodiazepiner, nevroleptika, halogenerte gasser, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) eller andre midler som utøver en ikke-selektiv depressiv effekt på sentralnervesystemet (inkludert alkohol) kan øke respirasjonsdepresjon forårsaket av opioider. Dersom pasienter har fått slike legemidler, kan den nødvendige fentanyl dosen være lavere enn vanlig.

Fentanyl, et legemiddel med stor grad av utskillelse, metaboliseres raskt og omfattende av CYP3A4. Oral administrering av 200 mg itraconazol (en potent CYP3A4-hemmer) daglig i 4 dager, hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til intravenøst administrert fentanyl. Oral administrasjon av ritonavir (en av de sterkeste CYP3A4-hemmerne), reduserte utskillelsen av intravenøst administrert fentanyl med to tredjedeler. Maksimale plasmakonsentrasjoner ble imidlertid ikke påvirket etter en enkel dose intravenøst administrert fentanyl.

Samtidig administrering av flukonazol eller vorikonazol og fentanyl kan øke eksponeringen for fentanyl med omtrent 25 til 40 %. Ved samtidig bruk av flukonazol eller vorikonazol og fentanyl, bør pasienter overvåkes nøye, med justering av fentanyl dosen om nødvendig.

Når fentanyl administreres i en enkeltdose, kreves spesiell forsiktighet og pasientobservasjon ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere som ritonavir. Ved kontinuerlig administrering kan en reduksjon i fentanyl dosen være nødvendig for å forhindre opphopning av fentanyl, noe som kan føre til økt risiko for langvarig eller forsinket respirasjonsdepresjon.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-indusere

Fentanyl-injeksjon, sammen med sterkt CYP3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, fenytoin), kan redusere plasmakonsentrasjonene av fentanyl, og dermed redusere effekten. Pasienten bør overvåkes nøye for bevis på reduserte smertestillende effekter dersom fentanyl brukes sammen med en sterk CYP3A4-induser. Økningen av fentanyl dosen bør også vurderes om nødvendig.

Virkningen av fentanyl på andre legemidler

Samtidig bruk av andre legemidler med en depressiv effekt på sentralnervesystemet, inkludert opioider, sedativa, hypnotika, legemidler til generell anestesi, fenotiaziner, beroligende legemidler, muskelavslappende legemidler, beroligende antihistaminer og alkoholholdige drikker, kan ha en additiv depressiv effekt; hypoventilering, hypotensjon og dyp sedasjon eller koma kan forekomme i

slike tilfeller. Samtidig bruk av fentanyl med et av de ovennevnte legemidlene krever derfor spesiell forsiktighet og pasientobservasjon.

Ved samtidig bruk med fentanyl økte plasmakonsentrasjonene av etomidat betydelig (med en faktor på 2 til 3). Under samtidig bruk avtar den totale utskillelsen i plasma og distribusjonsvolumet av etomidat med en faktor på 2 til 3 uten endring i halveringstiden.

Samtidig administrering av fentanyl og intravenøst midazolam resulterer i en økning i den terminale plasmahalveringstiden og en reduksjon i utskillelsen i plasma for midazolam. Eksponeringen for midazolam økes med omtrent 50 %. Mekanismen for interaksjon er konkurrerende hemming av CYP3A4 (se pkt. 5.2). Når midazolam gis sammen med fentanyl, kan det være nødvendig å redusere dosen av midazolam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av Fentanyl Kalceks under graviditet hos mennesker for å vurdere potensialet for skade. Fentanyl kan krysse morkaken tidlig i svangerskapet og under fødselen. I dyreforsøk er det sett kun begrensede bevis på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Fentanyl må ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig.

Administrering under fødsel (inkludert keisersnitt) anbefales ikke, da fentanyl krysser morkaken og muligens undertrykker spontan pusting i umiddelbar postpartumperiode. Dersom fentanyl administreres, må assistert ventilasjonsutstyr være umiddelbart tilgjengelig for mor og barn, i tilfelle det trengs. En opioidantagonist for barnet skal alltid være tilgjengelig.

Amming

Fentanyl utskilles i morsmelk hos mennesker. Det anbefales derfor ikke å amme i 24 timer etter administrering av fentanyl eller å bruke morsmelk pumpet i denne perioden. Den tilknyttede risikoen bør veies mot mulige skadelige effekter.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekten av fentanyl på mannlig eller kvinnelig fertilitet. I dyrestudier har noen tester vist redusert fertilitet hos hunnkjønn ved doser som var maternelt toksisk (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner i en viss tid (minst 24 timer) etter administrering av Fentanyl Kalceks.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til fentanyl ble evaluert hos 376 forsøkspersoner som deltok i 20 kliniske studier der fentanyl ble evaluert som et bedøvelsesmiddel. Disse forsøkspersonene fikk minst 1 dose fentanyl og ga sikkerhetsdata. Basert på de samlede sikkerhetsdataene fra disse kliniske studiene, er de vanligste (≥ 5 % forekomst) bivirkningene: kvalme (26,1 %), oppkast (18,6 %), muskelstivhet (10,4 %), hypotensjon (8,8 %), hypertensjon (8,8 %), bradykardi (6,1 %) og sedasjon (5,3 %).

Disse bivirkningene (inkludert bivirkningene oppført ovenfor) avledet fra klinisk forskning og data etter markedsføring, er blitt delt inn i systemorganklasse og er definert som følger: 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 ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe vises bivirkninger i synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert for fentanyl

Organklassesystem	Bivirkninger			
	Frekvenskategori			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet (inkludert anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, urtikaria)
Psykiatriske lidelser			Eufori	Delirium
Nevrologiske sykdommer		Dyskinesia Sedasjon Svimmelhet	Hodepine	Kramper Tap av bevissthet Myoklonus
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer		Bradykardi Tachykardi Arytmier		Hjertestans
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon Venesmerter	Flebitt Fluktuasjoner i blodtrykk	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Laryngospasme Bronkospasme Apné	Hyperventilasjon Hikke	Respiratorisk depresjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast		Dysfagi	
Hud- og underhudssykdommer		Allergisk dermatitt		Pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelstivhet			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Frysinger Hypotermi	Medikamentelt abstinenssyndrom (se pkt. 4.4)
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Postoperativ forvirring Nevrologisk anestetisk komplikasjon	Luftveiskomplikasjoner ved anestesi Postoperativ agitasjon Prosedyrekomplikasjoner	

Tilfeller av serotonergt syndrom har vært rapportert når legemidler som inneholder fentanyl ble gitt samtidig med potente serotonerge legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Overdosering av fentanyl manifesteres ved en utvidelse av de farmakologiske effektene. Respirasjonsdepresjon kan forekomme, som kan variere fra bradypné til apné. Toksisk leukoencefalopati er observert ved overdosering av fentanyl.

Behandling

Ved hypoventilering eller apné må det gis oksygen, og om nødvendig må ventilasjon gis. Ved respirasjonsdepresjon bør det gis en opioidantagonist. Dette utelukker ikke andre mer direkte tiltak.

Den kortere virkningsvarigheten av opioidantagonisten, sammenlignet med fentanyl, bør tas i betraktning. Gjentatt administrering av opioidantagonisten kan være nødvendig. Dersom respirasjonsdepresjon er ledsaget av muskelstivhet, kan et muskelavslappende legemiddel administreres - dersom nødvendig - for å lette pusten.

Pasienten bør observeres nøye. Kroppstemperatur og tilstrekkelig væskeinntak må opprettholdes. Dersom hypotensjon er alvorlig eller vedvarende, må hypovolemi tas i betraktning. I dette tilfellet bør passende parenterale væsker administreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: anestetika, opioidanestetika, ATC-kode: N01A H01

Fentanyl er et syntetisk opioid med en farmakologisk effekt av μ -agonist.

Fentanyl er et potent opioid smertestillende legemiddel. Fentanyl kan brukes som et smertestillende supplement i generell anestesi eller som et bedøvelsesmiddel alene. En dose på 100 mikrogram (2,0 ml) har en lignende smertestillende effekt som 10 mg morfin. Fentanyl har en rask virkning. Maksimal smertestillende effekt og depressiv effekt på respirasjon finner sted i løpet av få minutter. Gjennomsnittlig virkningstid for den smertestillende effekten er omtrent 30 minutter etter en enkelt dose opp til 100 mikrogram. Dybden av smertestillende er doseavhengig og kan justeres til smertenivået i den kirurgiske prosedyren.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs injeksjon avtar fentanyl-plasmakonsentrasjoner raskt, med påfølgende distribusjonshalveringstid på omtrent 1 minutt og omtrent 15 minutter og en terminal eliminasjonshalveringstid på omtrent 8 timer. Fentanyl har en V_c (sentral fordelingsvolum) på omtrent 15 l og en total V_{dss} (fordelingsvolum ved steady state) på omtrent 400 l. Fentanyl-binding til plasmaproteiner er omtrent 84 %.

Biotransformasjon

Fentanyl metaboliseres raskt, først og fremst i leveren, av CYP3A4. Fentanyl har ingen aktive metabolitter, hovedmetabolitten er norfentanyl. Utskillelse er omtrent 600 ml/min. *In vitro*-studier med midazolam som substrat fant at fentanyl hemmet CYP3A4.

Eliminasjon

Omtrent 75 % av den administrerte dosen skilles ut i urinen innen 24 timer. Kun 10 % av dosen som utskilles i urinen er til stede som uendret substans.

Spesielle populasjoner

Barn

Etter intravenøs administrering er plasma proteinbinding av fentanyl lavere hos nyfødte enn hos voksne. Hos prematurfødte nyfødte er den høyere (omtrent 77 %) enn hos terminfødte nyfødte (omtrent 62 %). Utskillelse per kg kroppsvekt og totalt fordelingsvolum etter intravenøs administrering av fentanyl er høyere hos spedbarn og barn enn hos voksne. Dette kan føre til behovet

for en høyere fentanyldose per kg. Den terminale halveringstiden er lengre hos nyfødte. CYP3A4-aktiviteten er svært lav ved fødselen, men øker postpartum for å oppnå 30 til 40 % av voksnivået 1 måned postpartum. Verdier for utskillelse, fordelingsdistribusjon ved steady state og terminal halveringstid for barn i forskjellige aldre er oppført i tabellen nedenfor.

Tabell 2 Utskillelse, steady state fordelingsvolum og terminal halveringstid hos barn

	KI (ml/kg/min)*	V _{ss} (l/kg)*	Beta T _{1/2} (timer)
Spedbarn 1-26 dager postpartum	3,4 – 58,7	1,3 – 30,3	1,3 – 15,9
Spedbarn 48-71 dager postpartum	21,9 – 32,3	6,0 – 9,5	3,1 – 15,5
Barn 3,17 ± 0,68 years	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Ungdom 12 ± 1,73 years	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

* Verdiene for steady state-utskillelse og fordelingsvolum ble normalisert for kroppsvekt

Nedsatt nyrefunksjon

Data fra en studie der fentanyl ble administrert intravenøst til pasienter som gjennomgikk nyretransplantasjon, antyder at utskillelse av fentanyl kan bli redusert i denne pasientpopulasjonen. Dersom pasienter med nedsatt nyrefunksjon får Fentanyl Kalceks, bør de observeres nøye og dosen bør reduseres om nødvendig (se pkt. 4.2).

Voksne pasienter med brannskår

Etter en bolus eller en kortvarig intravenøs infusjon med fentanyl økes utskillelsen med maksimalt 44 %, sammen med et større fordelingsvolum. Dette resulterer i lavere plasmakonsentrasjon av fentanyl. Dette kan nødvendigvis gjøre en økning i fenytyldosen.

Overvektige pasienter

Det har blitt observert en økning i total utskillelse av fentanyl med økt kroppsvekt. For pasienter med KMI > 30 kg/m², øker utskillelse med omtrent 10 % per 10 kg økning i LBM (lean body mass).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

In vitro viste fentanyl, som andre opioide smertestillende legemidler, mutagene effekter i en pattedyr-celletest kun i cytotoxiske konsentrasjoner, sammen med metabolsk aktivisering. Fentanyl viste ingen mutagenitet i *in vivo*-studier med gnagere og bakterietester. I en toårig karsinogenisitetstudie på rotter var fentanyl ikke assosiert med økt forekomst av svulster.

Noen tester på hunnrotter avdekket redusert fruktbarhet, så vel som dødelighet hos embryoer. Disse funnene var relatert til toksisitet i hunner og var ikke en direkte effekt av legemidlet på det utviklende embryoet. Det var ingen bevis for teratogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter første anbrudd: legemidlet skal brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 glassampuller på 2 ml
10 glassampuller på 10 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kun til engangsbruk. Kast gjenværende oppløsning dersom delvis brukt.

Bruk fingerbeskyttelse når ampullen åpnes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS Kalceks
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Tlf.: +371 67083320
e-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13375

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.09.2020
Dato for siste fornyelse: 19.06.2022

10. OPPDATERINGSDATO

21.03.2024