



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

Korkein oikeus  
Pohjois-Esplanadi 3  
PL 301  
00171 HELSINKI

Viite: Lausuntopyyntönnö 05.04.2012  
Diarinumero: R2011/442, R2011/948  
THL:n diarinumero: THL/568/4.00.00/2012

## FENTANYYLI JA SEN VÄÄRINKÄYTTÖ

Fentanyyli (1-fenetyyli-4-N-propionyylianilinopiperidiini) on keskushermoston kautta vaikuttava lyhytvaikutteinen morfiinin sukunainen kipulääke, opioidi. Fentanyyli kuuluu voimassa olevan huumausaineasetuksen luetteloon I. Samaan luetteloon kuuluvat opioideista myös muun muassa morfiini, heroini ja metadoni. Opioidiryhmän lääkeaineista eräät, kuten buprenorfiini ja kodeiini kuuluvat taas luetteloon III.

### Fentanyylin vaikutusmekanismi

Fentanyyli on vaikutusmekanismiltaan ja vaikutuksiltaan lähes identtinen morfiinin kanssa. Molempien lääkeaineiden pääasiallinen vaikutus keskushermostossa on  $\mu_1$ - ja  $\mu_2$ -reseptorien aktivaatio. Edellinen reseptorivaikutus välittää opioidien kipua poistavat ja riippuvuutta aiheuttavat vaikutukset ja jälkimmäinen reseptorivaikutus välittää niiden hengitystä lamaavat vaikutukset. Erot morfiinin ja fentanyylin välillä ovat lähinnä kvantitatiivisia johtuen voimakkuuseroista aktivoida reseptoreja sekä toisaalta farmakokineettisiä eli eroja vaikutusnopeudessa ja vaikutuksen kestossa. Fentanyyli on painoyksikköä kohden 50 - 100 kertaa voimakkaampi kuin morfiini tai heroini.

Eri tavoin annettuna fentanyylin farmakokineettiset ominaisuudet ja siten vaikutuksen voimakkuus ja kesto vaihtelevat suuresti. Suonensisäisesti käytettynä sen vaikutus on nopea ja voimakas, koska aine saadaan välittömästi elimistöön. Suoneen annosteltaessa fentanyyliä pääsee 100 % annoksesta elimistöön. Annosteltaessa fentanyyliä suun kautta mahalaukkuun vain mitätön osa fentanyylista imeytyy, sillä se ehtii hajota jo mahalaukussa ja maksan läpi kulkiessaan ennen pääsyä yleiseen verenkiertoon ja elimistöön vaikutuspaikalleen. Depotlaastareista fentanyyli imeytyy tasaisella nopeudella hitaasti ihon läpi ja saavuttaa maksimitehonsa 12 – 24 tunnin kuluttua laastarin laittamisesta iholle. Laastarista vapautuvan fentanyylin vaikutus on tasainen

[www.thl.fi](http://www.thl.fi)



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

3 vuorokauden ajan, jonka jälkeen vapautuminen hidastuu ja tasaisen vaikutuksen saamiseksi laastari tulee vaihtaa uuteen. Kokonaisuudessaan laastarissa olevasta fentanyylistä voi imeytyä elimistöön noin 90 %, mikäli sitä pidetään iholla useita vuorokausia. Posken limakalvolta fentanyyli imeytyy olennaisesti nopeammin kuin iholta. Mikäli fentanyyli-laastaria pidetään suussa sitä välillä pureksien ja pitäen poskien limakalvoa vasten ja/tai kielen alla, imeytyy laastarin sisältämästä fentanyylimäärästä noin 50 % elimistöön.

Suonensisäisesti annettu fentanyyli poistuu elimistöstä nopeasti, sen eliminaation puoliintumisaika on muutamia tunteja. Fentanyyliä sisältävän iholaastarin poiston jälkeen ihossa on vielä varastossa jonkin verran fentanyyliä ja siten aine poistuu hitaahkosti samalla vielä osin iholta imeytyen. Tällöin eliminaation puoliintumisaika on noin 17 tuntia.

### Fentanyylin lääkinällinen käyttö

Fentanyyliä on saatavilla suonensisäiseen annosteluun soveltuvana liuoksena (50 µg/ml) sekä iholle kiinnitettävänä laastareina. Liuosten ja laastareiden ohella fentanyyliä on olemassa myös nenäsumutteena, kielenalustatabletteina ja posken limakalvolle laitettavina tabletteina ja kalvoina. Näillä valmisteilla on myyntilupa Suomessa, mutta toistaiseksi ne eivät ole kaupan.

*Suonensisäisesti* annosteltuna fentanyyli on laajassa käytössä sairaalaolosuhteissa osana sekä leikkausten aikaista että leikkausten jälkeistä kivunhoitoa. Fentanyyli soveltuu myös anestesian esilääkitykseksi. Suonensisäisesti fentanyyliä saa antaa vain olosuhteissa, joissa hengitystä voidaan tarkkailla ja joissa on osaavaa henkilökuntaa hengityksen varmistamiseksi. Annostus on yksilöllinen ja määräytyy potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, terveydentilan, muiden lääkkeiden käytön sekä toimenpiteen laadun perusteella. Anestesian yhteydessä voidaan pienenä fentanyyliannoksena pitää 150-300 µg, mikä useimmiten riittää kivun estoon ja vähentää erilaisia toimenpiteen aiheuttamia verenkiertoelimistön refleksiä. Keskisuurissa kirurgisissa toimenpiteissä tarvitaan yleensä suurempia fentanyyliannoksia. Tavallinen annostus on tällöin 200-500 µg 30-45 minuutin välein. Käytettäessä näitä annoksia on potilaan hengitystä tarkkailtava huolellisesti ja useimmiten avustettava keinotekoisesti leikkauksen aikana ja myös sen jälkeen. Suuria annoksia fentanyyliä (1-4 mg eli 1000-4000 µg tunnissa) voidaan käyttää pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä, kuten esimerkiksi sydänkirurgiassa. Näin suuria annoksia käytettäessä on jatkuvasti tuettava potilaan hengitystä keinotekoisesti ja häntä on tarkkailtava tehohoitoyksikössä useita tunteja leikkauksen jälkeen. Nukutuksen yhteydessä käytetyn fentanyylin sivuvaikutuksina saattaa esiintyä hengityskatkoksia, hengityspysähdyksiä ja joskus sydänpysähdys.

Fentanyyliä sisältäviä *laastareita* käytetään avohoidossa voimakkaan kroonisen kivun hoitoon. Fentanyyli-laastareilla tulee hoitaa vain potilaita, jotka ovat saaneet aiemmin hoidoksi muita opioideja kuten esimerkiksi morfiinia tai oksikodonia. Fentanyyli-laastarit

[www.thl.fi](http://www.thl.fi)



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

ovat depotlaastareita, joista lääkkeen vapautumista säätelevän kalvon avulla fentanyyliä vapautuu vakionopeudella kolmen vuorokauden ajan. Tämän jälkeen vapautuminen hidastuu ja laastari tulee vaihtaa uuteen. Koska depotlaastarien vaikutus alkaa hitaasti ne eivät sovellu akuutin kivun hoitoon.

Laastarien valmistajien suositusten mukaan leikattuja, jaettuja tai vaurioituneita depotlaastareita ei saa käyttää annostuksen epävarmuuden vuoksi, vaikkakin nykyisissä laastareissa fentanyyli on jakautunut suhteellisen tasaisesti laastariin.

Aloitus- ja ylläpitoannokset ovat yksilöllisiä riippuen erityisesti aiemmista opioidiannoksista ja kehittyneestä toleranssista. Saatavilla olevat laastarit vaihtelevat voimakkuudeltaan, ne vapauttavat fentanyyliä ihon läpi 12,5 - 100 µg tunnissa. Avohoidossa voidaan laastareita käyttää vapauttamaan fentanyyliä maksimissaan 300 µg tunnissa (3 laastaria a´ 100 µg/h). Tämä on tolerantille potilaalle vielä suhteellisen turvallista, sillä fentanyylin imeytyessä hitaasti laastarista sitä samalla poistuu aineenvaihdunnan seurauksena. Noin 12 tunnin kuluttua saavutetaan tilanne, jolloin fentanyyliä poistuu tunnin aikana sama määrä kuin mitä sitä imeytyy laastarista.

Lausuntopyyntöä kannalta olennaisimmat fentanyylidepotlaastarit ja niiden sisältämät lääkeainemäärät ovat seuraavat:

<u>Laastari</u>	<u>Pinta-ala</u>	<u>Fentanyyliä</u>	<u>Fentanyyliä/cm<sup>2</sup></u>
Durogesic 100 µg/h	42 cm <sup>2</sup>	16,8 mg	0,4 mg/cm <sup>2</sup>
Durogesic 50 µg/h	21 cm <sup>2</sup>	8,4 mg	0,4 mg/cm <sup>2</sup>
Fentanyl Ratiopharm 100 µg/h	30 cm <sup>2</sup>	16,5 mg	0,55 mg/cm <sup>2</sup>
Fentanyl Ratiopharm 50 µg/h	15 cm <sup>2</sup>	8,25 mg	0,55 mg/cm <sup>2</sup>

Vaihdettaessa laastaria kolmen vuorokauden hoidollisen käytön jälkeen jää edellä mainittuihin laastareihin fentanyyliä seuraavasti:

<u>Laastari</u>	<u>Fentanyyliä</u>
Durogesic 100 µg/h	9,6 mg
Durogesic 50 µg/h	4,8 mg
Fentanyl Ratiopharm 100 µg/h	9,3 mg
Fentanyl Ratiopharm 50 µg/h	4,65 mg

Koska käytettyihin laastareihin jää suhteellisen paljon fentanyyliä, tulee ne hävittää huolellisesti.

Hoidollisessa käytössä fentanyylilaastareiden yleisimmät sivuvaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, uneliaisuus, huimaus ja päänsärky.



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

## Fentanyylin väärinkäyttö

Päihdetarkoituksissa fentanyylista haetaan mielihyvää aiheuttavaa euforisoivaa vaikutusta, rauhoittavaa vaikutusta tai sillä pyritään estämään vieroitusoireita. Fentanyyli aiheuttaa toistuvassa käytössä nopeasti toleranssin kasvua ja fyysistä riippuvuutta.

Suomessa on myönnetty myyntilupa ensimmäiselle fentanyylilaastarille ( Durogesic) vuonna 1995. Fentanyylilaastareiden väärinkäyttöä on todettu 1990-luvun lopulta lähtien yhä lisääntyvässä määrin. Laastareita voidaan väärinkäyttää joko siten, että laastareista uutetaan fentanyyliä ja ruiskutetaan suoneen tai laastareita pidetään suussa posken limakalvoa vasten väliin pureksellen, jolloin laastareissa olevasta fentanyylimäärästä saadaan elimistöön noin puolet melko lyhyen ajan sisällä.

Kuten hoidollisessa käytössä myös väärinkäytössä fentanyylin annokset vaihtelevat erityisesti henkilölle kehittyneen toleranssin mukaan. Käyttö aloitetaan pienehköin annoksin ja annosta lisätään toleranssin kehittyessä. Fentanyyli on harvoin ensimmäinen väärinkäytetty opioidi. Opioideja aiemmin käyttämättömälle henkilölle, jolle ei ole kehittynyt toleranssia opioidiryhmän lääkeaineille tavanomainen aloitusannos on 50-100 µg. Opioideihin tottumattomalle henkilölle noin 300 µg on jo hengenvaarallinen kontrolloimattomissa olosuhteissa. Tavanomainen kerta-annos suonensisäistä fentanyyliä henkilölle, jolle on muodostunut keskivahva toleranssi opioideja kohtaan, on noin 300 µg. Voimakkaan opioiditoleranssin omaava henkilö saattaa sietää fentanyyliä suonensisäisesti jopa yli 1 mg:n kerta-annoksena. Kuolettavan fentanyyliannoksen arvioidaan olevan opioiditolerantille henkilölle noin 2 mg, mutta yksilöllinen vaihtelu on suurta.

Fentanyyli uuttuu melko hyvin laastarista eri liuottimiin, esimerkiksi alkoholin ja veden sekoitukseen. Tätä liuosta voidaan sitten ruiskuttaa suoneen. Onnistuneimmillaan uutto liuottaa noin 90 % laastarin fentanyylistä. Siten lausunnon kohteena olevista laastareista voidaan uuttaa seuraavat milligrammamäärät ja niistä saadaan vastaavasti seuraavat tavanomaiset 300 µg:n väärinkäyttöannokset keskivahvan opioiditoleranssin omaavalle henkilölle:

<u>Laastari</u>	<u>Laastarin sisältämä fentanyylimäärä</u>	<u>Uutettaessa saatava Fentanyylimäärä</u>	<u>300 µg:n annoksia yhteensä noin</u>
Durogesic 100 µg/h	16,8 mg	15,1 mg	50 kpl
Durogesic 50 µg/h	8,4 mg	7,56 mg	25 kpl
Fentanyl Ratiopharm 100 µg/h	16,5 mg	14,85 mg	50 kpl
Fentanyl Ratiopharm 50 µg/h	8,25 mg	7,43 mg	25 kpl



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

Fentanyyliä voidaan väärinkäyttää myös siten, että kokonaisesta lääkelaastarista leikataan palasia ja imeytetään fentanyyli posken limakalvoilta pitämällä laastaria suussa posken limakalvoja vasten ja samalla väliin pureskelemalla. Näin käytettynä fentanyyliannosta pyritään arvioimaan suhteuttamalla leikatun palasen koko kokonaisen laastarin kokoon. Näin menetellen annoksen arviointi on epätarkka ja vain suuntaa antava. Huomioiden, että laastarista imeytyy limakalvoilta vain noin 50 % sen sisältämästä fentanyylimäärästä, lausunnon kohteena olevista fentanyyli-laastareista saadaan tavanomaisia 300 µg:n käyttöannoksia imeskelyväärinkäytössä seuraavasti:

<u>Laastari</u>	<u>Laastarin pinta-ala</u>	<u>Pinta-ala, josta imeytyy</u>	
		<u>300 µg elimistöön posken limakalvoilta</u>	<u>300 µg:n annoksia yhteensä noin</u>
Durogesic 100 µg/h	42 cm <sup>2</sup>	1,5 cm <sup>2</sup>	28 kpl
Durogesic 50 µg/h	21 cm <sup>2</sup>	1,5 cm <sup>2</sup>	14 kpl
Fentanyl Ratiopharm 100 µg/h	30 cm <sup>2</sup>	1 cm <sup>2</sup>	28 kpl
Fentanyl Ratiopharm 50 µg/h	15 cm <sup>2</sup>	1 cm <sup>2</sup>	14 kpl

Kuolemaan johtavia 2 mg fentanyyliä sisältäviä annoksia, joko annostelemalla uutettua fentanyyliä suonensisäisesti tai imeskelemällä laastarin kappaleita suussa saadaan kyseisistä laastarivalmisteista seuraavasti:

<u>Laastari</u>	<u>Suonensisäisiä tappavia annoksia noin</u>	<u>Tappavia annoksia imeytettynä posken limakalvoilta noin</u>
	Durogesic 100 µg/h	7,5 kpl
Durogesic 50 µg/h	4 kpl	2 kpl
Fentanyl Ratiopharm 100 µg/h	7,5 kpl	4 kpl
Fentanyl Ratiopharm 50 µg/h	4 kpl	2 kpl

### Fentanyylin yliannostus

Lainsäädännössä erittäin vaarallisella huumausaineella tarkoitetaan huumausainetta, jonka käyttöön liittyy virheellisestä annostelusta johtuva hengenvaara, lyhytaikaisestakin käytöstä johtuva vakavan terveydellisen vaurion vaara tai voimakkaat vieroitusoireet. Fentanyyli täyttää sekä suonensisäisesti että laastareiden imeskelykäytössä nämä kriteerit.

Yliannoksien tyypillisimmät myrkytysoireet ovat hengityslama, keskushermoston lama eli kooma, lihasjäykkyys ja pienet silmien mustuiset. Lisäksi verenpaine laskee ja suoliston



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

toiminta lamaantuu. Fentanyylin voimakkuuden vuoksi on yliannostuksen riski suuri ja kuolemaan johtava hengityslama voi ilmaantua nopeasti.

Fentanyylin yliannostusriskiä lisää yhteiskäyttö muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten bentsodiatsepiinien, alkoholin tai muiden opioidien kanssa. Koska fentanyyli hajoaa elimistössä pääasiassa maksan CYP3A4 -entsyymin kautta, kyseistä entsyymiä estävät aineet, kuten esimerkiksi erytromysiini ja monet sienilääkkeet saattavat estää fentanyylin hajoamista elimistössä, lisätä sen pitoisuutta ja vaikutuksia.

Sairaalaolosuhteissa fentanyyliyliannostus voidaan hengityslaman uhatessa kumota opioidiantagonisteilla kuten esimerkiksi naloksonilla. Tätä mahdollisuutta ei juuri väärinkäyttäjillä ole, joskin joidenkin käyttäjien tiedetään pitävän varalla buprenorfiini-injektioita mahdollisen yliannostuksen varalta. Vaikka buprenorfiini vaikuttaa fentanyylin tavoin keskushermoston  $\mu$ -reseptoreita stimuloiden, se on myös tämän reseptorin osittainen vastavaikuttaja ja kumoaa osin fentanyylin vaikutukset.

Vuonna 2010 fentanyyli aiheutti Suomessa 16 myrkytyskuolemaa. Näistä kuudessa tapauksessa oli maininta lääkeainetta sisältävistä laastareista. Neljässä tapauksessa fentanyyliä oli uutettu laastareista pistettäväksi ja kahdessa tapauksessa laastari tai sen osa löytyi vainajan suusta.

Fentanyylin vieroitusoireet ovat vastaavat kuin heroiinilla eli flunssamainen olo, ripuli, vapina, levottomuus, ahdistuneisuus sekä voimakkaat lihas- ja vatsakivut.

### Vastauksia spesifisiin kysymyksiin

- 1) *Miten fentanyyli vaarallisuutensa, ominaisuuksiensa, käyttötapojensa ja annostuksensa osalta rinnastuu muihin huumausaineisiin?*

Suonensisäisesti käytettävät opioidit ovat vaarallisimpia huumausaineita. Fentanyyli on tavanomaisista opioideista kaikkein vaarallisin. Sen voimakkuudesta johtuen on yliannostuksen riski virheellisen annostuksen vuoksi suuri ja kuolemaan johtava hengityslama voi ilmaantua nopeasti.

Suonensisäisesti annosteltuna 300  $\mu$ g fentanyyliä vastaa vaikutuksiltaan ja voimakkuudeltaan 50 mg suonensisäisesti annosteltua 40 %:sta katukauppaheroiinia (tai 20 mg puhdasta 100 %:sta heroiinia). Siten fentanyyllilaastareita tarvitaan seuraava määrä uutettavaksi, jotta niistä saadaan yhtä monta väärinkäyttöannosta (40 annosta), kuin 2 g:sta katukauppaheroiinia:

[www.thl.fi](http://www.thl.fi)



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

Durogesic 100 µg/h	0,8 kpl
Durogesic 50 µg/h	1,6 kpl
Fentanyl Ratiopharm 100 µg/h	0,8 kpl
Fentanyl Ratiopharm 50 µg/h	1,6 kpl

Vastaavasti laastareita tarvitaan seuraava määrä uutettavaksi, jotta niistä saadaan yhtä monta väärinkäyttöannosta (300 annosta), kuin 15 g:sta katukauppaheroiinia:

Durogesic 100 µg/h	6,0 kpl
Durogesic 50 µg/h	11,9 kpl
Fentanyl Ratiopharm 100 µg/h	6,1 kpl
Fentanyl Ratiopharm 50 µg/h	12,1 kpl

- 2) *Mitkä ovat fentanyylin yleisimmät väärinkäyttötavat? Eroavatko eri käyttötavat vaarallisuutensa kannalta toisistaan myös verrattuna muihin huumausaineisiin?*

Fentanyyliä voidaan käyttää suonensisäisesti, polttamalla, imeyttämällä ihon tai limakalvojen kautta. Yleisimmät väärinkäyttötavat ovat suonensisäinen käyttö ja fentanyylilaastareiden pitäminen posken limakalvoa vasten. Suonensisäinen käyttö on vaarallisempaa kuin laastareiden pitäminen posken limakalvoa vasten. Fentanyylin voimakkuudesta ja siten annoksen pienuudesta johtuen fentanyyliin liittyy muita huumausaineita suurempi virheellisestä annostelusta johtuva hengenvaara molemmilla yleisimmillä käyttötavoilla.

- 3) *Onko fentanyylin osalta mahdollista määritellä, mikä on tavanomainen väärinkäyttöannos? Kuinka suuria vaihteluita käyttöannoksissa voi esiintyä, kun otetaan huomioon erilaiset väärinkäyttötavat ja väärinkäyttäjälle muodostunut toleranssi?*

Fentanyylin tavanomainen väärinkäyttöannos sekä suonensisäisessä käytössä että imeytettäessä poskien limakalvoilta on 300 µg henkilölle, jolle on muodostunut keskivahva toleranssi opioideja kohtaan.

Opioideja aiemmin käyttämättömälle henkilölle, jolle ei ole kehittynyt toleranssia opioidiryhmän lääkeaineille tavanomainen aloitusannos on 25-50 µg. Opioideihin tottumattomalle henkilölle noin 300 µg on jo hengenvaarallinen kontrolloimattomissa olosuhteissa. Voimakkaan opioiditoleranssin omaava henkilö saattaa sietää fentanyyliä suonensisäisesti yli 1 mg:n kerta-annoksena.

- 4) *Kuinka paljon laastarin sisältämästä fentanyylistä saadaan hyödynnettyä väärinkäytön yhteydessä ja miten eri väärinkäyttötavat siihen vaikuttavat?*



Timo A. Seppälä / PARO / PALA

19.06.2012

Katso sivut 4 ja 5 otsakkeen fentanyylin väärinkäyttö alta.

- 5) *Onko olemassa selvitystä siitä, kuinka yleistä fentanyylin ja erityisesti sitä sisältävien lääkelaastareiden väärinkäyttö on, ja millon väärinkäyttö on Suomessa alkanut?*

Selvitystä siitä, kuinka yleistä fentanyylin ja erityisesti sitä sisältävien lääkelaastareiden väärinkäyttö on, ei ole olemassa. Laastareiden väärinkäyttöä tiedetään esiintyneen jo 1990-luvun lopulta.

Hallintojohtaja  
Pääjohtajan sijainen

Kari Saarinen

Laboratorionjohtaja

Timo Seppälä