

 17. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fentanyl "Ethypharm", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 31351

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Fentanyl "Ethypharm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 78,5 mikrogram fentanylcitrat svarende til 50 mikrogram fentanyl.

* 2 ml ampul indeholder fentanylcitrat svarende til 100 mikrogram fentanyl.
* 10 ml ampul indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Natrium 3,5 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning

Opløsningen har en pH på mellem 4,0 og 6,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fentanyl "Ethypharm" er et opioidt analgetikum beregnet til voksne og børn:

* I lave doser til at give analgesi under korte kirurgiske procedurer.
* I høje doser som et analgetisk/respiratorisk depressivum til patienter med behov for assisteret ventilation.
* Til behandling af stærk smerte.

**4.2 Dosering og administration**

Fentanyl injektionsvæske må kun anvendes, når luftvejene kan kontrolleres og kun af fagfolk, som kan kontrollere luftvejene (se pkt. 4.4).

Dosis af fentanyl injektionsvæske bør fastlægges individuelt i henhold til alder, kropsvægt, fysisk tilstand, underliggende patologisk tilstand, brug af andre lægemidler samt kirurgi- og anæstesitype.

**Dosering**

*Brug som analgetikum*

Voksne

Den sædvanlige dosering er:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Initial  | Supplerende |
| Spontan respiration | 50-200 mikrogram | 50 mikrogram |
| Assisteret ventilation | 300-3500 mikrogram | 100-200 mikrogram  |

Fentanyl "Ethypharm" kan også gives som en intravenøs infusion. Ventilerede patienter kan gives en initialdosis Fentanyl "Ethypharm" som en hurtig infusion på cirka 1 mikrogram/kg/min i de første 10 minutter efterfulgt af en infusion på cirka 0,1 mikrogram/kg/min. Alternativt kan initialdosis af Fentanyl "Ethypharm" gives som en bolusdosis. Infusionshastigheder bør titreres individuelt efter patientrespons; lavere infusionshastigheder kan være passende. Medmindre der planlægges ventilation efter operationen, skal infusionen være afsluttet cirka 40 minutter før operationsafslutning.

Lavere infusionshastigheder, f.eks. 0,05-0,08 mikrogram/kg/minut er nødvendige, hvis spontan ventilation skal kunne opretholdes. Der er blevet anvendt højere infusionshastigheder (op til 3 mikrogram/kg/minut) i forbindelse med hjertekirurgi.

*Korte kirurgiske procedurer*

Efter intravenøs administration hos ikke-præmedicinerede voksne patienter kan det forventes, at 2 ml (100 mikrogram) fentanyl injektionsvæske giver tilstrækkelig analgesi i 10-20 minutter under kirurgiske procedurer med lav smerteintensitet.

*Moderat/langvarig kirurgisk procedure*

10 ml (500 mikrogram) fentanyl injektionsvæske injiceret som en bolusdosis giver en analgesieffekt med en varighed på cirka en time. Den opnåede analgesi er tilstrækkelig til kirurgi, som involverer moderat smertefulde procedurer. En dosis 50 mikrogram/kg fentanyl injektionsvæske giver høj grad af analgesi i cirka fire til seks timer til stærk kirurgisk stimulation.

Doser over 200 mikrogram er kun til brug i anæstesi.

*Brug til ældre og svækkede patienter:*

Det anbefales at reducere doseringen til ældre og svækkede patienter. Der skal tages højde for virkningen af initialdosis, når der fastlægges supplerende doser.

*Overvægtige patienter:*

Der er en risiko for overdosering ved overvægtige patienter, hvis dosis beregnes på basis af kropsvægten. Dosis til overvægtige patienter bør beregnes i henhold til deres ideelle BMI.

*Pædiatrisk population*

*Børn i alderen 12 til 17 år*: Følg voksendosis.

*Børn i alderen 2 til 11 år:*

Den sædvanlige dosering for børn er:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Alder | Initial  | Supplerende  |
| Spontan respiration | 2-11 år | 1-3 mikrogram/kg | 1-1,25 mikrogram/kg |
| Assisteret ventilation | 2-11 år | 1-3 mikrogram/kg | 1-1,25 mikrogram/kg |

*Børn under 2 år:*

Sikkerhed og virkning af fentanyl injektionsvæske hos børn under 2 år er ikke klarlagt.

*Brug til børn:*

Analgesi under operation, forbedring af anæstesi med spontan respiration.

Behandlinger, der omfatter analgesi til et barn med spontan vejrtrækning, bør kun anvendes som del af en anæstesibehandling, eller gives som en del af en sedations/analgesibehandling med erfarent sundhedspersonale i et miljø, der kan håndtere pludselig stivhed i brystvæggen, som kræver intubation, eller apnø, som kræver luftvejsstøtte (se pkt. 4.4).

Det er vigtigt ved fastlæggelse af den nødvendige dosis at vurdere den sandsynlige grad af kirurgisk stimulation, effekten af præmedicinering og procedurens varighed.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal overvejes reduceret dosis af fentanyl til patienter med nedsat nyrefunktion, og disse patienter skal observeres nøje for tegn på fentanyl-toksicitet (se pkt. 5.2).

Administration

Intravenøs administration, enten som en bolusdosis eller ved infusion, kan gives til både voksne og børn.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for fentanylcitrat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Respirationsdepression uden mekanisk ventilation
* Samtidig administration med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for 2 uger efter ophør af behandling med disse.
* Kendt intolerance over for fentanylcitrat eller andre morfinomimetika.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fentanyl må kun anvendes, når luftvejene kan kontrolleres og kun af fagfolk, som kan kontrollere luftvejene.

*Advarsler:*

Der er risiko for tolerance og afhængighed. Efter intravenøs administration af fentanyl kan blodtrykket kortvarigt falde, især hos hypovolæmiske patienter. Der skal træffes passende foranstaltninger til at opretholde et stabilt arterietryk.

*Tolerans og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)*

Der kan udvikles tolerance, fysisk afhængighed og psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider.

Gentagen brug af opioider kan føre til opioidmisbrug. Misbrug eller forsætlig fejlagtig anvendelse af opioider kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug er højere hos patienter med tidligere stofmisbrug (personligt eller hos forældre eller søskende) i anamnesen (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med andre psykiske lidelser (personligt) i anamnesen (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

*Abstinenssyndrom:*

Gentagen administration med korte intervaller i længere perioder kan medføre udvikling af abstinenssyndrom efter behandlingsophør, hvilket kan manifestere sig i form af følgende bivirkninger: kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, tremor og sveden.

*Respirationsdepression:*

Som ved alle potente opioider ledsages dyb analgesi af betydelig respirationsdepression, som kan fortsætte ind i eller optræde igen i den tidlige postoperative periode. Efter store doser eller infusioner af fentanyl er det vigtigt at sørge for, at der er etableret passende spontan vejrtrækning, og at denne er stabil, før patienten sendes videre fra opvågningen.

Der vil opstå signifikant respirationsdepression efter administration af fentanyl i doser over 200 mikrogram. Denne virkning og andre farmakologiske virkninger af fentanyl kan modvirkes af særlige opioidantagonister (f.eks. naloxon). Der kan være behov for yderligere antagonistdoser, da respirationsdepressionen kan vare længere end opioidantagonistens virkning.

Genoplivningsudstyr og opioidantagonister bør være umiddelbart tilgængelige. Hyperventilering under anæstesi kan ændre patientens reaktion på CO2, hvilket kan påvirke vejrtrækningen efter operationen.

Administration under fødsel kan forårsage respirationsdepression hos det nyfødte barn.

*Risiko ved samtidig brug af sedativer som benzodiazepiner eller lignende lægemidler*

Samtidig brug af fentanyl og sedativer som benzodiazepiner eller lignende lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression og koma og kan være livstruende. Derfor bør samtidig ordination af lægemidlet og disse sedativer forbeholdes patienter, for hvem der ikke er andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere fentanyl samtidig med sedativer, bør der anvendes laveste effektive dosis, og varigheden for behandlingen bør være så kort som muligt.

Patienterne skal følges tæt for at holde øje med tegn og symptomer på respirations­depression og sedation. I denne sammenhæng anbefales det på det kraftigste at informere patienter og eventuelle plejepersoner om, at de skal være opmærksom på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Hjertesygdom*

Bradykardi og muligvis asystoli kan forekomme, hvis patienten har modtaget en utilstrækkelig mængde antikolinergika, eller hvis fentanyl kombineres med ikke-vagolytisk muskelafslappende middel. Bradykardi kan modvirkes med atropin.

*Muskelstivhed*

Der er risiko for muskelstivhed (morfinlignende virkning).

Stivhed, som også kan omfatte thoraxmuskler, kan undgås på følgende måde:

- langsom intravenøs injektion (som regel tilstrækkelig til lavere doser)

- præmedicinering med benzodiazepiner

- brug af muskelafslappende midler.

Der er risiko for ikke-epileptiske (myo)klone bevægelser.

*Særlige doseringsbetingelser:*

Det bør undgås at anvende hurtige bolusinjektioner af opioider til patienter med kompromitteret intracerebral komplians. Hos sådanne patienter har det forbigående fald i middelarterietrykket lejlighedsvis været ledsaget af forbigående reduktion af det cerebrale perfusionstryk.

Det anbefales at reducere doseringen til ældre og svækkede patienter.

Ved ukontrolleret hypothyreoidisme, lungesygdom, nedsat åndedrætskapacitet, alkoholisme og nedsat lever- eller nyrefunktion bør dosis titreres omhyggeligt, og det kan være nødvendigt med længerevarende postoperativ monitorering.

Patienter på langvarig opioidbehandling eller med en historik med misbrug af opioider kan have behov for højere doser.

*Myasthenia gravis:*

Hos patienter med myasthenia gravis skal der udvises særlig forsigtighed ved brug af visse antikolinergika og neuromuskulært blokerende midler før og under administration af generel anæstesi, som omfatter administration af intravenøs fentanyl.

*Advarsler:*

Fentanyl bør kun administreres i et miljø, hvor luftvejene kan kontrolleres og kun af fagfolk, som kan kontrollere luftvejene.

*Interaktion med neuroleptika:*

Hvis fentanyl administreres med et neuroleptikum, skal brugeren være bekendt med hvert enkelt lægemiddels særlige egenskaber, især forskellen på varigheden af lægemidlernes virkning. Anvendelse af en sådan kombination medfører øget risiko for hypotension. Neuroleptika kan medføre ekstrapyramidale symptomer, som kan kontrolleres med lægemidler til modvirkning af Parkinsons sygdom.

*Galdeblære:*

Som andre opioider kan administration af fentanyl på grund af antikolinergisk virkning føre til øget tryk i galdeblæren, og i enkelte tilfælde kan der observeres spasmer i sphincter Oddi.

*Serotoninsyndrom:*

Der rådes til forsigtighed, når fentanyl skal administreres samtidig med lægemidler, der påvirker de serotonerge neurotransmittersystemer.

Der er risiko for udvikling af det potentielt livstruende serotoninsyndrom ved samtidig brug af serotonerge lægemidler som selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI-præparater) og serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI-præparater) og med lægemidler, som hæmmer serotoninmetabolismen (herunder monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Dette kan forekomme ved de anbefalede doser.

Serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mental status (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære anomalier (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør det overvejes hurtig at seponere behandlingen med fentanyl.

*Pædiatrisk population:*

Behandlinger, der omfatter analgesi til et barn med spontan vejrtrækning, bør kun anvendes som del af en anæstesibehandling, eller gives som en del af en sedations/analgesi­­behandling med erfarent sundhedspersonale i et miljø, der kan håndtere pludselig stivhed i brystvæggen, som kræver intubation, eller apnø, som kræver luftvejsstøtte.

Fentanyl injektionsvæske indeholder 3,5 mg natrium pr. ml opløsning, svarende til 0,18 % af WHO’s maksimale anbefalede daglige indtag på 2 g natrium for en voksen. Dette skal der tages højde for, hvis patienten er på en saltkontrolleret diæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers virkning på fentanyl

*Andre centralnervesystemiske (CNS-) depressiva*

Brugen af opioid præmedicinering, barbiturater, benzodiazepiner, neuroleptika, halogengasser, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) og andre non-selektive centralnervesystemiske depressiva (f.eks. alkohol) kan øge eller forlænge fentanyls respirationsdepression.

Når patienten har modtaget centralnervesystemiske depressiva, vil den nødvendige dosis fentanyl være mindre end normalt.

Samtidig brug med fentanyl hos patienter med spontan vejrtrækning kan øge risikoen for respirationsdepression, dyb sedation, koma og dødsfald.

*Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hæmmere*

Fentanyl, et lægemiddel med høj clearance, metaboliseres hurtigt og omfattende primært via CYP3A4.

Itraconazol (en stærk CYP3A4-hæmmer) på 200mg/dag administreret oralt i 4 dage påvirkede ikke i.v. fentanyls farmakokinetiske egenskaber markant.

Oral ritonavir (en af de stærkeste CYP3A4-hæmmere) reducerede i.v. fentanyls clearance med to tredjedele; peak-koncentrationen i plasma blev dog ikke påvirket efter en enkelt dosis i.v. fentanyl.

Når fentanyl bruges i en enkelt dosis, er der ved samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-hæmmere som ritonavir behov for særlig patientpleje og -observation.

Samtidig administration af fluconazol eller voriconazol (moderate CYP3A4-hæmmere) og fentanyl kan resultere i øget eksponering for fentanyl.

Ved vedvarende behandling med fentanyl og samtidig administration af CYP3A4-hæmmere kan det være nødvendigt med reduceret dosis af fentanyl for at undgå akkumulering, hvilket kan øge risikoen for langvarig eller forsinket respirationsdepression.

Der kan forekomme bradykardi og muligvis hjertestop, når fentanyl kombineres med ikke-vagolytiske muskelafslappende midler.

Samtidig brug af droperidol kan resultere i øget forekomst af hypotension.

*Serotonerge lægemidler*

Samtidig administration af fentanyl med et serotonergt lægemiddel, som f.eks. en selektiv serotoningenoptagshæmmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI) eller en monoaminoxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan øge risikoen for serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand.

Fentanyls virkning på andre lægemidler

Efter administration af fentanyl skal dosis af andre CNS-depressiva reduceres. Det er særligt vigtigt efter kirurgi, da dyb analgesi ledsages af betydelig respirationsdepression, som kan fortsætte ind i eller optræde igen i den postoperative periode. Administration af et CNS-depressivum som benzodiazepin i denne periode kan øge risikoen for respirationsdepression uforholdsmæssigt meget.

Plasmakoncentrationen af etomidat øgedes markant (med en faktor 2 til 3) ved kombination med fentanyl.

Den samlede plasma-clearance og distributionsvoluminet af etomidat faldt med en faktor 2 til 3 uden ændring i halveringstiden ved administration med fentanyl.

Samtidig administration af fentanyl og intravenøs midazolam medfører en stigning i plasmahalveringstiden og en reduktion af plasma-clearance for midazolam. Når disse lægemidler administreres samtidig med fentanyl, bør deres dosis muligvis reduceres.

*Sedativer som benzodiazepiner eller lignende lægemidler*

Samtidig brug af opioider med sedativer som benzodiazepiner eller lignende lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald på grund af den additive effekt af CNS-depressiva. Dosis og varighed for samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data for anvendelse af fentanyl til gravide er utilstrækkelige. Fentanyl kan passere gennem moderkagen i den tidlige graviditet. Dyreforsøg har påvist en vis reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Det anbefales ikke at anvende lægemidlet under fødslen (herunder kejsersnit), da fentanyl passerer placenta, og fosterets åndedrætscenter er særligt følsomt over for opioider. Hvis fentanyl anvendes på trods heraf, skal der være umiddelbar adgang til respiratorudstyr til moderen og spædbarnet, hvis dette bliver nødvendigt. Der skal altid være en antidot parat til barnet.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælk. Det anbefales derfor, at amning ikke igangsættes inden for 24 timer efter behandling. Risici/fordele ved amning efter anvendelse af fentanyl bør afvejes.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige humane fertilitetsdata. I dyreforsøg nedsattes mandlig fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ved tidlig udskrivning bør patienter adviseres om ikke at køre eller betjene maskiner i 24 timer efter anvendelse af lægemidlet.

Lægemidlet kan nedsætte den kognitive funktion og kan påvirke patientens evne til at færdes sikkert i trafikken. Ved ordination af dette lægemiddel bør patienter orienteres om følgende:

* Lægemidlet vil sandsynligvis påvirke din evne til at føre motorkøretøj.
* Kør ikke bil, før du er klar over, hvordan medicinen påvirker dig.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerheden af fentanyl i.v. blev evalueret hos 376 forsøgspersoner, som deltog i 20 kliniske studier til evaluering af fentanyl i.v. som anæstesimiddel. Disse patienter tog mindst 1 dosis fentanyl i.v. og leverede sikkerhedsdata. Baseret på samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske studier var de mest almindeligt rapporterede (≥ 5 % tilfælde) bivirkninger (med % tilfælde): kvalme (26,1); opkastning (18,6); muskelstivhed (10,4); hypotension (8,8); hypertension (8,8); bradykardi (6,1) og sedation (5,3).

Ud over ovenstående bivirkninger viser Tabel 1 bivirkninger, som er rapporteret ved brug af fentanyl i.v. fra enten kliniske studier eller efter markedsføring.

De viste hyppighedskategorier bruger følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1000); meget sjælden (<1/10.000); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende kliniske forsøgsdata).

**Tabel 1: Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| **Hyppighedskategori** |
| **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet  |  |  |  | Overfølsomhed (som anafylaktisk shock, anafylaktisk reaktion, nældefeber) |
| Psykiske forstyrrelser |  | Agitation | Eufori | Delirium |
| Nervesystemet  | Muskelstivhed (som også kan omfatte thoraxmuskler) | Dyskinesi;Sedation;Svimmelhed | Hovedpine | Krampeanfald;Manglende bevidsthed;Myoclonus |
| Øjne  |  | Synsbesvær |  |  |
| Hjerte |  | Bradykardi;Takykardi;Arrytmi |  | Hjertestop |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension;Hypertension;Venesmerte | PhlebitisBlodtrykssvingninger |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |  | Laryngospasme;Bronkospasme;Apnø | Hyperventilation;Hikke | Respirationsdepression |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme;Opkastning |  | Dysfagi |  |
| Hud og subkutane væv |  | Allergisk eksem |  | Pruritis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Kulderystelser;Hypotermi | Lægemiddelabstinenssyndrom (se pkt. 4.4) |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  | Postoperativ forvirring | Luftvejskomplikationer som følge af anæstesi |  |

Hvis der bruges et neuroleptikum bruges med fentanyl er der mulighed for at observere følgende bivirkninger: kulderystelser og/eller rystelser, rastløshed, postoperative hallucinatoriske episoder og ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer og tegn:*

Symptomerne på fentanyloverdosering er generelt en udvidelse af fentanyls farmakologiske egenskaber. Afhængigt af den individuelle følsomhed bestemmes det kliniske billede af graden af respirationsdepression, hvilket varierer fra bradypnø til apnø. Der er observeret toksisk leukoencefalopati ved overdosering af fentanyl.

*Behandling:*

|  |  |
| --- | --- |
| Hypoventilation eller apnø: | O2-administration, assisteret eller kontrolleret respiration. |
| Respirationsdepression: | Specifik opioidantagonist (f.eks. naloxon). Dette hindrer ikke brug af øjeblikkelige modforanstaltninger.Respirationsdepressionen kan vare længere end antagonistens virkning; Der kan derfor være behov for yderligere antagonistdoser. |
| Muskulær rigiditet: | Intravenøst neuromuskulært blokerende middel til at facilitere assisteret eller kontrolleret respiration. |

Patienten skal observeres nøje. Der skal opretholdes passende kropstemperatur og væskeindtagelse. Hvis der forekommer alvorlig eller vedvarende hypotension, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med relevant parenteral væskebehandling.

**4.10 Udlevering**

 A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Generel anæstesi, opioidt anæstetikum, ATC-kode: N01AH01.

Fentanyl er en syntetisk opiat med en klinisk potens på 50 til 100 gange morfins. Fentanyls virkning sætter hurtigt ind, og virkningsvarigheden er kort. En enkelt intravenøs dosis af 0,5-1 mg/70 kg kropsvægt giver umiddelbart en dyb tilstand af kirurgisk anæstesi, respirationsdepression, bradykardi og andre typiske morfinlignende effekter. Peakvirkningens varighed er cirka 30 minutter. Alle stærke morfinlignende lægemidler giver lindring mod smerte, respirationsdepression, emesis, konstipation, fysisk afhængighed, visse vagusvirkninger og varierende grader af sedation. Fentanyl adskiller sig imidlertid fra morfin, ikke blot ved sin korte virkningsvarighed men også ved sin manglende kvalmefremkaldende og minimale hypotensive virkning hos dyr.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fentanyl er en syntetisk opioid med µ-agonist farmakologiske virkninger.

*Fordeling*

Efter intravenøs injektion falder fentanylplasmakoncentrationerne hurtigt, med sekventielle distributionshalveringstider på omkring 1 minut og 18 minutter, og en eliminationshalveringstid på 475 minutter. Fentanyl har en Vc (distributionsvolumen for det centrale kompartment) på 13 liter, og en total Vdss (distributionsvolumen ved steady-state) på 339 liter. Plasmaproteinbindingen af fentanyl er cirka 84 %.

*Metabolisme*

Fentanyl metaboliseres hurtigt, primært i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten er norfentanyl. Fentanyl-clearance er 574 ml/min.

*Elimination*

Cirka 75 % af den administrerede dosis udskilles i urinen inden for 24 timer, og kun 10 % af dosen, som elimineres i urin, er uomdannet aktivt stof

*Særlige populationer*

*Pædiatrisk population*

Plasmaproteinbindingen af fentanyl hos nyfødte er omtrent 62 %, hvilket er lavere end hos voksne. Clearance og distributionsvolumen er højere hos spædbørn og børn. Det kan resultere i behov for øget dosis af fentanyl.

*Nedsat nyrefunktion*

Data fra et studie med administration af i.v. fentanyl hos patienter under nyretransplantation peger på, at fentanyl-clearance muligvis ændres i denne patientpopulation. Hvis patienter med nedsat nyrefunktion modtager fentanyl, skal de observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis reduceres (se pkt. 4.2).

*Voksne patienter med forbrændinger*

En stigning i clearance på op til 44 % sammen med en højere distributionsvolumen resulterer i lavere fentanylplasmakoncentrationer. Det kan føre til behov for øget dosis af fentanyl.

*Overvægtige patienter*

Der er observeret stigning i fentanyl-clearance ved øget kropsvægt. Hos patienter med en BMI >30 stiger fentanyl-clearance med omtrent 10 % pr. 10 kg stigning i fedtfri kropsmasse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Tidlige embryoføtale toksicitetsudviklingsstudier med rotter og kaniner viste ingen stoffremkaldte misdannelser eller udviklingsafvigelser ved administration i organogeneseperioden.

I et fertilitets- og tidligt embryoudviklingsstudie med rotter blev der observeret en hankønsmedieret effekt ved høje doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.), hvilket anses for at være sekundært i forhold til den sedative effekt af fentanyl i dyrestudier.

I studier af præ- og postnatal udvikling hos rotter var overlevelsesprocenten hos afkommet reduceret signifikant ved doser, som forårsagede alvorlig maternel toksicitet. Yderligere fund i F1-unger ved maternelt toksiske doser var forsinket fysisk udvikling, forsinket udvikling af sensoriske funktioner, reflekser og adfærd. Disse virkninger kunne enten være indirekte effekter grundet ændret maternel omsorg og/eller nedsat ammefrekvens eller en direkte virkning af fentanyl på ungerne.

Karcinogenicitetsstudier (26-ugers dermal alternativ bioassay på Tg.AC-transgene mus; 2-års subkutant karcinogenicitetsstudie på rotter) med fentanyl viste ingen resultater, der indikerer onkogent potentiale. Evaluering af hjernesnit fra karcinogenicitetsstudiet med rotter viste hjernelæsioner hos dyr, der fik administreret høje doser fentanylcitrat. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Produktet er kemisk uforligeligt med induktionsmidlerne thiopenton og methohexital på grund af store forskelle i pH.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Beskyttes mod lys.

Opbevares i den originale yderpakning.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme.

Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede validerede aseptiske forhold.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml eller 10 ml klare glasampuller, glastype I borosilikatglas, pakket i papæsker.

Pakningsstørrelser: 10 × 2 ml eller 10 × 10 ml ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Injektionsopløsningen må ikke bruges, hvis den indeholder partikler.

Hvis opløsningen kun bruges delvist, skal den tilbageværende opløsning bortskaffes.

Fentanyl til infusion kan fremstilles ved fortynding med infusionsvæsker, der indeholder 5% glucose eller 0,9% natriumchlorid.

Fentanylinjektion kan fremstilles ved fortynding i følgende nominelle infusionsdoseringsstyrker: 5 mikrogram/ml og 25 mikrogram/ml til følgende infusioner:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nominel fentanyl-infusionsstyrke (koncentration af fortyndet produkt) | Nominel størrelse på infusionspose (ml) | Infusionsopløsning |
| 0,9 % w/v natriumchlorid intravenøs infusion | Glucose 5% w/v intravenøs infusion |
| 25 mikrogram/ml | 100 | ✓ | ✓ |
| 5 mikrogram/ml | 500 | ✓ | ✓ |

Fentanyl 50 mikrogram/ml i 5% glucose eller 0,9% natriumchlorid udviste intet tab på grund af sorption til PVC-infusionsopløsningsbeholdere.

Det fortyndede produkts kemiske og fysiske stabilitet efter brug er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C og ved 2-8 °C.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ethypharm

194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D

92213 Saint-Cloud CEDEX

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 61779

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. marts 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. januar 2025