

2. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fentanyl "Kalceks", injektionsvæske, opløsning**

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

31994

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fentanyl "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 50 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

Hver ampul på 2 ml indeholder 100 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

Hver ampul på 10 ml indeholder 500 mikrogram fentanyl (som fentanylcitrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ampul á 2 ml indeholder 7,08 mg (0,31 mmol) natrium.

Hver ampul á 10 ml indeholder 35,41 mg (1,54 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs injektionsvæske, opløsning, fri for synlige partikler.

Opløsningens pH-værdi er fra 4,0 til 7,0.

Osmolalitet er ca. 285 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml er et anæstesi analgetikum:

* Opioid til brug som analgetisk supplement til generel anæstesi eller lokal anæstesi.
* til administration i kombination med et neuroleptikum.

**4.2 Dosering og administration**

Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml må kun administreres på en afdeling, hvor luftvejene kan monitoreres, og kun af personale, der kan monitorere luftvejene (se pkt. 4.4).

Dosering

Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml skal doseres individuelt under hensyntagen til alder, legemsvægt, fysisk tilstand, underliggende patologisk tilstand, anden samtidig medicinering såvel som arten af kirurgisk indgreb og type af anæstesi.

*Voksne*

Ved induktion injiceres normalt en initialdosis på 200 til 600 mikrogram (2,8 til 8,5 mikrogram/kg) svarende til 4‑12 ml intravenøst. Doser over 200 mikrogram må kun administreres med assisteret ventilation. Til vedligeholdelse af analgesi kan der efter 30 til 45 minutter administreres yderligere intravenøse doser på 50 til 200 mikrogram (0,7 til 2,8 mikrogram/kg), svarende til 1‑4 ml.

*Pædiatrisk population*

*Unge i alderen 12 til 17 år*

Følg voksendosering.

*Børn i alderen 2 til 11 år*

En dosis på 1,25‑2,5 mikrogram/kg eller 0,25‑0,5 ml pr. 10 kg legemsvægt anbefales generelt til induktion hos børn. Til vedligeholdelse af analgesi kan der for hver 30 til 45 minutter administreres yderligere intravenøse doser på 0,25 ml pr. 10 kg.

*Børn under 2 år*

Der er ingen erfaring med fentanyl til børn under 2 år.

*Børn*

Teknikker, som omfatter analgesi hos børn med spontan vejrtrækning, bør kun anvendes som del af en anæstesiteknik eller gives som del af en sedations-/analgesiteknik af erfarent personale på en afdeling, der kan behandle pludselig muskelrigiditet (der kræver intubation) eller apnø (der kræver ventilation) (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Som med andre opioider bør startdosis reduceres for ældre (>65 år) og svækkede patienter. Virkningen af initialdosis skal tages i betragtning ved beregning af yderligere doser.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Det skal overvejes at reducere dosis af Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml til patienter med nedsat nyrefunktion og disse patienter skal holdes under nøje observation for tegn på fentanyl-toksicitet (se pkt. 5.2).

*Adipøse patienter*

Der er risiko for overdosering hos adipøse patienter, hvis dosis udregnes baseret på legemsvægt. Adipøse patienter (BMI >30 kg/m2) skal doseres baseret på en estimeret idealvægt (lean body mass) i stedet for legemsvægt alene. Yderligere titrering bør ske med forsigtighed, baseret på virkning (se pkt. 5.2).

Administration

Administreres langsomt– i løbet af 1 til 2 minutter - intravenøst.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre opioider.
* Dårlig lungefunktion uden mekanisk ventilation. Dette skyldes den respirationsdepressive virkning, der er specifik for morfinomimetika.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

* Fentanyl må kun administreres på en afdeling, hvor luftvejene kan monitoreres, og af personale, der kan monitorere luftvejene.
* Som for alle potente opioider gælder, at fentanyl kan fremkalde respirationsdepression, der er dosisrelateret. Der kan forekomme markant respirationsdepression ved administration i doser over 200 mikrogram fentanyl (4 ml). Administration af naloxon, en specifik opioidantagonist, kan modvirke denne effekt. Det kan være nødvendigt at give yderligere doser af opioidantagonisten, da respirationsdepression kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Dyb analgesi er ledsaget af udtalt respirationsdepression, som kan vare ved eller gentage sig i hele den postoperative periode. Derfor skal patienter forblive under tilsvarende observation. Genoplivningsudstyr og opioidantagonister skal være let tilgængelige. Hyperventilation under anæstesien kan forandre patientens respons på CO2 og således påvirke åndedrættet postoperativt.
* Der kan opstå muskelrigiditet, og som et resultat heraf, kan der også forekomme respirationsdepression. Forekomsten kan reduceres ved langsom intravenøs injektion (det er normalt tilstrækkeligt ved lave doser). Reaktionen kan behandles med kunstig ventilation, præmedicinering med benzodiazepiner og om nødvendigt indgivelse af muskelrelaxantia.
* Forekomsten af anafylaktiske reaktioner skal tages i betragtning ved indgivelse af fentanyl.
* Der kan forekomme ikke-epileptiske, myokloniske reaktioner.
* Der kan forekomme bradykardi og hjertestop, hvis patienten har fået en for lav dosis antikolinergikum, eller hvis Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml kombineres med non-vagolytiske muskelrelaxantia. Bradykardi kan behandles med atropin.
* Opioider kan forårsage hypotension, især hos hypovolæmiske patienter. Der skal træffes passende foranstaltninger til opretholdelse af et stabilt arterielt tryk.
* Brugen af hurtige bolusinjektioner af opioider skal undgås. Hos patienter med kompromitteret cerebralt kredsløb kan det forbigående fald i gennemsnitligt arterielt tryk være ledsaget af en kortvarig reduktion i cerebralt perfusionstryk.
* Patienter, der får kronisk behandling med opioider, eller som er afhængige af opioider, kan have behov for højere doser.
* Dosisreduktion anbefales til ældre og svækkede patienter. Opioider skal titreres omhyggeligt til patienter med en eller flere af følgende underliggende tilstande: ukontrolleret hypotyreose, lungesygdom, nedsat lungefunktion eller alkoholisme. Hos patienter med leverfunktionsforstyrrelser tilrådes forsigtig dosering på grund af en mulig svækkelse af stofskiftet. Patienter med nedsat nyrefunktion skal monitoreres omhyggeligt for tegn på fentanyl-toksicitet. Fentanyls fordelingsvolumen kan ændres som følge af dialyse, hvilket kan have indflydelse på serumkoncentrationen. Disse patienter skal observeres i en længere periode postoperativt.
* Hvis Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml administreres sammen med neuroleptika, skal lægen tage hensyn til begge lægemidlers specifikke egenskaber, især de forskellige virkningsvarigheder. Risikoen for hypotension er større, når en sådan kombination administreres. Neuroleptika kan forårsage ekstrapyramidale symptomer, der kan modvirkes med antiparkinson-medikamenter. Kombination med antiparkinson-medikamenter kan øge risikoen for tardiv dyskinesi.
* Som med andre opioider kan administration af fentanyl føre til forhøjet galdegangstryk og i nogle tilfælde spasmer i Sphincter Oddi på grund af lægemidlets antikolinerge virkning.
* Hos patienter med myasthenia gravis bør anvendelse af visse antikolinerge midler og neuromuskulære blokkere overvejes nøje før og under administration af generel anæstesi, der omfatter intravenøs administration af fentanyl.
* Forsigtighed tilrådes, hvis Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml administreres sammen med lægemidler, der påvirker den serotonerge neurotransmission.
* Der kan forekomme udvikling af et potentielt livstruende serotoninsyndrom ved samtidig anvendelse af serotonerge lægemidler såsom selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI), og ved samtidig anvendelse af lægemidler der nedsætter metabolismen af serotonin – herunder monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Dette kan forekomme med de anbefalede doser.

Serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mental tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, ringe koordination, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Ved mistanke om serotoninsyndrom bør hurtig seponering af behandling med Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml overvejes.

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.

*Pædiatrisk population*

Teknikker, som omfatter analgesi hos børn med spontan vejrtrækning, bør kun anvendes som del af en anæstesiteknik eller gives som del af en sedations-/analgesiteknik af erfarent personale på en afdeling, der kan behandle pludselig muskelrigiditet (der kræver intubation) eller apnø (der kræver ventilation).

*Hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder:

7,08 mg natrium pr. 2 ml ampul, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

35,41 mg natrium pr. 10 ml ampul, svarende til 1,78 % af WHOs anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

*Andre lægemidlers virkning på fentanyl*

*MAO-hæmmere og andre serotonergiske lægemidler*

Samtidig administration af fentanyl- og MAO-hæmmere kan føre til paroxysmal CNS-stimulering og hypertension. Samtidig administration skal undgås, og når det er muligt, skal behandlingen med MAO-hæmmere seponeres i mindst 2 uger før initiering af behandling med Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml.

Samtidig administration af fentanyl og et serotonergt lægemiddel såsom en SSRI, SNRI eller MAO-hæmmer kan øge risikoen for serotoninsyndrom, som er en potentielt livstruende tilstand.

Hvis samtidig brug af Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml med en SSRI, SNRI eller MAO-hæmmere ikke kan undgås, skal patienten monitoreres for symptomer på serotoninsyndrom under samtidig brug.

Barbiturater, benzodiazepiner, neuroleptika, halogenerede gasser, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) eller andre lægemidler, der udøver en ikke-selektiv depressiv effekt på centralnervesystemet (inklusive alkohol), kan forstærke den respirationsdeppressive effekt af opioider. Hvis patienten har fået sådanne lægemidler, vil det være nødvendigt med en lavere dosis fentanyl end normalt.

Fentanyl er et lægemiddel med høj clearance, der metaboliseres hurtigt og i udstrakt grad via CYP3A4. Itraconazol (en potent CYP3A4-hæmmer), som blev givet oralt over 4 dage i en dosis på 200 mg/dag, havde ingen markant virkning på farmakokinetikken af intravenøs fentanyl. Oral ritonavir (en af de mest potente CYP3A4-hæmmere) reducerede clearancen af intravenøst administreret fentanyl med to tredjedele; den maksimale plasmakoncentration blev dog ikke påvirket efter en enkelt dosis intravenøst administreret fentanyl.

Samtidig administration af fluconazol eller voriconazol og fentanyl kan øge eksponeringen for fentanyl med ca. 25 til 40 %. Under samtidig brug af fluconazol eller voriconazol og fentanyl skal patienter monitoreres nøje og fentanyl-dosis skal justeres efter behov.

Når fentanyl administreres som enkeltdosis, er det nødvendigt med særlig varetagelse og observation af patienten ved samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere, såsom ritonavir. Ved kontinuerlig administration kan det være nødvendigt at reducere fentanyl-dosis for at forhindre akkumulering af fentanyl, hvilket kan føre til en øget risiko for langvarig eller forsinket respirationsdepression.

*Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-induktorer*

Fentanyl-injektion sammen med stærke CYP3A4-inducere (f.eks. carbamazepin, phenytoin) kan sænke fentanyls plasmakoncentrationer og dermed reducere dets virkning. Patienten skal monitoreres nøje for tegn på nedsat smertestillende virkning, hvis fentanyl anvendes sammen med en stærk CYP3A4-inducer. Forøgelse af fentanyl-dosis bør også overvejes om nødvendigt.

*Fentanyls virkning på andre lægemidler*

Samtidig brug af andre lægemidler med en deppressiv effekt på centralnervesystemet, inklusive opioider, sedativer, hypnotika, midler til generel anæstesi, phenothiaziner, beroligende midler, muskelrelaxantia, sløvende antihistaminer og alkoholiske drikkevarer, kan have en additiv depressiv virkning; hypoventilation, hypotension og dyb sedation eller koma kan forekomme i sådanne tilfælde. Samtidig brug af fentanyl med et af de ovennævnte midler kræver derfor særlig omhu og observation af patienten.

Plasmakoncentrationen af etomidat forøges betydeligt (med faktor 2-3), hvis lægemidlet gives samtidigt med fentanyl. Etomidats samlede plasmaclearance og fordelingsvolumen mindskes med faktor 2-3 ved samtidig indgift af fentanyl; elimineringshalveringstiden forandrer sig ikke.

Samtidig anvendelse af fentanyl og intravenøst administreret midazolam resulterer i en forlængelse af den terminale plasmahalveringstid og et fald af midazolams plasmaclearance. Eksponeringen for midazolam øges med ca. 50 %. Interaktionsmekanismen er kompetitiv hæmning af CYP3A4 (se pkt. 5.2). Når midazolam administreres samtidig med fentanyl, skal midazolamdosis eventuelt reduceres.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml under graviditet til at kunne vurdere den potentielle risiko for skade på mennesker. Fentanyl kan passere placenta i den tidlige graviditet og under fødslen. Der er kun set begrænset evidens på reproduktionstoksicitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Fentanyl bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Det frarådes at anvende fentanyl under fødsel (inklusive kejsersnit), da fentanyl passerer placenta og muligvis kan undertrykke spontan respiration hos den nyfødte umiddelbart efter fødslen. Hvis fentanyl anvendes, skal udstyr til assisteret ventilation altid være umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af, at behovet opstår hos mor og barn. Der skal altid være en opioidantagonist parat til barnet.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælk. Det frarådes derfor at amme i det første døgn efter administration af fentanyl eller at bruge udpumpet modermælk i denne periode. Den tilhørende risiko bør opvejes mod de mulige skadelige virkninger.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende fentanyls virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyreforsøg har visse undersøgelser vist nedsat fertilitet hos hundyr ved maternelt toksiske doser (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Patienter bør ikke køre eller bruge maskiner i nogen tid (mindst 24 timer) efter administration af Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml.

**4.8 Bivirkninger**

Fentanyls sikkerhed blev evalueret hos 376 personer, der deltog i 20 kliniske undersøgelser, hvor fentanyl blev vurderet som anæstetika. Disse forsøgspersoner fik mindst én dosis fentanyl og frembragte sikkerhedsdata. Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske undersøgelser var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger (≥5 % incidens): kvalme (26,1 %), opkastning (18,6 %), muskelrigiditet (10,4 %), hypotension (8,8 %), hypertension (8,8 %), bradykardi (6,1 %) og sedation (5,3 %).

Disse bivirkninger (sammen med ovenstående bivirkninger) fra kliniske undersøgelser og data efter markedsføring er inddelt efter systemorganklasse og defineret som følger: Meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjældne (<1/10.000) og ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Tabel 1: Bivirkninger indberettet med fentanyl

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | | | |
| **Hyppighed** | | | |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Overfølsomhed (inklusive anafylaktisk chok, anafylaktisk reaktion, urticaria) |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Eufori | Delirium |
| **Nervesystemet** |  | Dyskinesi  Sedation  Svimmelhed | Hovedpine | Kramper  Bevidsthedstab  Myoklonus |
| **Øjne** |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| **Hjerte** |  | Bradykardi  Takykardi  Arytmi |  | Hjertestop |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypotension  Hypertension  Venesmerter | Flebitis  Blodtryks-svingninger |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Laryngospasmer  Bronkospasmer  Apnø | Hyperventilation  Hikke | Respirationsdepression |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme  Opkastning |  | Dysfagi |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Allergisk dermatitis |  | Pruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelstivhed |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  | Kuldegysninger  Hypotermi | Lægemiddelabstinenssyndrom (se pkt. 4.4) |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |  | Postoperativ konfusion  Neurologisk anæstetisk komplikation | Luftvejs-komplikationer ved anæstesi  Postoperativ agitation  Procedure-komplikationer |  |

Der er indberettet tilfælde af serotoninsyndrom, når lægemidler med fentanyl blev administreret samtidigt med potente serotonergiske midler (se pkt. 4.4 og 4.5).

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

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

*Tegn og symptomer*

Overdosering viser sig som en forlængelse af fentanyls farmakologiske virkning. Der kan forekomme respirationsdepression, som kan variere fra bradypnø til apnø.

Der er observeret toksisk leukoencefalopati ved overdosering af fentanyl.

*Behandling*

I tilfælde af hypoventilation eller apnø skal der gives ilt, og om nødvendigt med ventilation efter behov. Respirationsdepression kan behandles med en opioidantagonist. Dette udelukker ikke mere direkte modforanstaltninger.

Opioidantagonistens kortere virkningsvarighed sammenlignet med fentanyl bør tages i betragtning. Det kan være nødvendigt med gentagen administration af opioidantagonisten. Hvis respirationsdepressionen er forbundet med muskelrigiditet, kan muskelrelaxantia – om nødvendigt – administreres for at fremme vejrtrækningen.

Patienten skal forblive under omhyggelig observation. Legemstemperatur og tilstrækkeligt væskeindtag skal opretholdes. Ved svær eller vedvarende hypotension skal hypovolæmi overvejes. I dette tilfælde skal der gives passende parenteral væsketilførsel.

**4.10 Udlevering**

A§4 - kopieringspligtigt

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, opioid-anæstetika, ATC-kode: N01AH01.

Fentanyl er et syntetisk opioid med μ -agonistiske farmakologiske egenskaber.

Fentanyl er et potent opioid-analgetikum. Fentanyl kan anvendes som analgetisk supplement til generel bedøvelse eller som eneste anæstetikum. En dosis på 100 mikrogram (2 ml) har en analgetisk virkning, svarende til en dosis på 10 mg morfin. Fentanyl har en hurtigt indsættende virkning. Den maksimale analgetiske effekt og den respirationsdepressive virkning opnås i løbet af få minutter. Den analgetiske virknings gennemsnitlige varighed er ca. 30 minutter efter en enkeltdosis på op til 100 mikrogram. Analgesiens styrke er dosisafhængig og kan tilpasses det kirurgiske indgrebs smertebelastning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Efter intravenøs injektion falder plasmakoncentrationen af fentanyl hurtigt med på hinanden følgende halveringstider på ca. 1 min. og ca. 15 min. og en terminal halveringstid på ca. 8 timer. Fordelingsvolumen i det centrale kompartment (Vc) er ca. 15 liter, og det totale fordelingsvolumen (Vdss) er ca. 400 liter. Fentanyls binding til plasmaproteiner er ca. 84 %.

Biotransformation

Fentanyl metaboliseres hurtigt, hovedsageligt i leveren via CYP3A4. Fentanyl har ingen aktive metabolitter. Hovedmetabolitten er norfentanyl. Clearance er ca. 600 ml/min. *In vitro-*undersøgelser med midazolam som substrat afslørede, at fentanyl hæmmede CYP3A4.

Elimination

Cirka 75 % af den indgivne dosis udskilles i urinen inden for 24 timer. Kun 10 % af den i urinen eliminerede dosis findes som uomdannet lægemiddel.

**Særlige populationer**

Børn

Efter intravenøs administration er fentanyls plasmaproteinbinding lavere hos nyfødte end hos voksne. Hos for tidligt fødte børn er det højere (ca. 77 %) end hos børn født til tiden (ca. 62 %). Clearance pr. kg legemsvægt og det totale fordelingsvolumen efter intravenøs administration af fentanyl er højere hos spædbørn og børn end hos voksne. Dette kan føre til behov for en højere fentanyldosis pr. kg. Den terminale halveringstid er længere hos nyfødte. CYP3A4-aktivitet er meget lav ved fødslen, men øger postpartum til at nå 30‑40 % af voksenniveauet 1 måned postpartum. Værdier for clearance, *steady-state* fordelingsvolumen og terminal halveringstid for børn i forskellige aldre er angivet i nedenstående tabel.

Tabel 2: Clearance, *steady-state* fordelingsvolumen og terminal halveringstid hos børn

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | CI  (ml/kg/min)\* | Vss  (l/kg)\* | Beta T½  (timer) |
| Spædbørn  1-26 dage postpartum | 3,4 ‑ 58,7 | 1,3 ‑ 30,3 | 1,3 ‑ 15,9 |
| Spædbørn  48‑71 dage postpartum | 21,9 ‑ 32,3 | 6,0 ‑ 9,5 | 3,1 ‑ 15,5 |
| Børn  3,17 ± 0,68 år | 11,5 ± 4,19 | 3,06 ± 1,02 | 4,1 ± 1,3 |
| Unge  12 ± 1,73 år | 7,05 ± 1,24 | 1,92 ± 1,04 | 3,5 ± 1,2 |

*\* Værdier for steady-state clearance og fordelingsvolumen blev normaliseret for legemsvægt*

*Nedsat nyrefunktion*

Data fra en undersøgelse, hvor fentanyl blev administreret intravenøst til patienter under nyretransplantation, tyder på, at fentanyls clearance muligvis er reduceret i denne patientpopulation. Hvis patienter med nedsat nyrefunktion får Fentanyl "Kalceks" 50 mikrogram/ml, skal de observeres nøje, og dosis skal om nødvendigt reduceres (se pkt. 4.2).

*Voksne patienter med forbrændinger*

Efter en bolus eller en kortvarig intravenøs infusion af fentanyl øges clearance med maksimalt 44 % sammen med et større fordelingsvolumen. Dette resulterer i lavere plasmakoncentrationer af fentanyl. Dette kan medføre et behov for en øget dosis af fentanyl.

*Adipøse patienter*

Der ses en stigning i fentanyls totale clearance hos patienter med øget legemsvægt. Hos patienter med en BMI >30 kg/m2 stiger fentanyls clearance med ca. 10 % for hver stigning på 10 kg over idealvægten.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Fentanyl har ligesom andre opioider *in-vitro* en mutagen virkning på pattedyrceller, men kun ved cytotoksiske koncentrationer sammen med metabolisk aktivering. Fentanyl viste ingen mutagenicitet i *in-vivo* undersøgelser med gnavere og bakterietest.

I et toårigt karcinogenicitetsstudie udført på rotter var fentanyl ikke associeret med en øget incidens af tumorer.

Visse forsøg med hunrotter viste en nedsat fertilitet såvel som embryomortalitet. Disse fund var forbundet med maternel toksicitet og ikke som sådan forbundet med lægemidlets direkte virkning på embryoet under udvikling. Der var ingen tegn på teratogene virkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Efter anbrud: lægemidlet skal anvendes umiddelbart.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 glasampuller á 2 ml

10 glasampuller á 10 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Hvis der kun anvendes en del af en ampul, så kasseres den resterende opløsning.

Brug fingerbeskyttelse ved åbning af en ampul.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS Kalceks

Krustpils iela 71E

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64160

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. december 2024