

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl B. Braun 50 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 78,5 mikrogram fentanylcitrat, motsvarande 50 mikrogram fentanyl.

En 10 ml ampull Fentanyl B. Braun 50 mikrogram/ml innehåller 500 mikrogram fentanyl som 785 mikrogram fentanylcitrat.

En 2 ml ampull Fentanyl B. Braun 50 mikrogram/ml innehåller 100 mikrogram fentanyl som 157 mikrogram fentanylcitrat.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium 3,54 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fentanyl B. Braun injektionsvätska är en kortverkande opioid som används

- inom neuroleptanalgesi och neuroleptanestesi
- som analgetikum inom allmänanestesi vid intubation och ventilation
- som analgetikum vid intensivvård av artificiellt ventilerade patienter

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen av Fentanyl B. Braun ska anpassas individuellt efter patientens ålder, kroppsvikt, fysiska tillstånd, underliggande sjukdom, samtidig användning av andra läkemedel samt efter typ av kirurgi och anestesi.

Vuxna

Följande doseringsriktlinjer bör följas:

Premedicinering

1–2 ml Fentanyl B. Braun (motsvarande 50–100 mikrogram fentanyl) ges intramuskulärt 30–60 minuter före ett kirurgiskt ingrepp.

Som analgetikum vid allmänanestesi

Lågdos:

2 mikrogram fentanyl/kg kroppsvikt. I låga doser lämpar sig fentanyl mycket väl som smärtstillande medel vid små kirurgiska ingrepp.

Medelhög dos:

2–20 mikrogram fentanyl/kg kroppsvikt.

Ju mer omfattande det kirurgiska ingreppet är, desto större dos krävs. Verkningstiden är dosberoende.

Med denna dos förekommer andningsdepression, vilket kräver artificiell ventilation under anestesi samt postoperativ övervakning av andningen. Vid behov kan 0,5–2 ml Fentanyl B. Braun (motsvarande 25–100 mikrogram fentanyl) ges intravenöst eller intramuskulärt som underhållsdos vid förekomst av stressreaktioner eller andra tecken på avtagande anestesi.

Högdos:

20–50 mikrogram fentanyl/kg kroppsvikt. Vid stora och långvariga kirurgiska ingrepp har stressinducerade reaktioner, som visar sig som ökade plasmakoncentrationer av tillväxthormon, katekolaminer, antidiuretiskt hormon och prolaktin, en negativ inverkan på patientens tillstånd och prognos. Det har visats att fentanyldoser på 20–50 mikrogram/kg kroppsvikt minskar omfattningen och konsekvenserna av denna stressreaktion.

Adekvat postoperativ ventilation och övervakning av patienten är nödvändigt när så höga doser användes under operation på grund av långvarig andningsdepression under den postoperativa perioden. Vid behov kan en underhållsdos på 25 mikrogram fentanyl upp till halva startdosen ges baserat på operationens längd.

Som analgetikum vid regional anestesi

1–2 ml Fentanyl B. Braun (motsvarande 50–100 mikrogram fentanyl) intramuskulärt eller som långsam intravenös administrering under 1–2 minuter, om tilläggsanalgetika behövs.

Om inte postoperativ ventileringsplanering ska avslutas cirka 40 minuter före slutet på kirurgin.

Andra patientgrupper

Noggrann tirering av den totala avsedda fentanyl dosen rekommenderas till patienter med något av följande tillstånd:

- hypotyreos
- lungsjukdomar, särskilt med nedsatt vitalkapacitet
- alkoholism
- nedsatt leverfunktion
- nedsatt njurfunktion
- prostatahyperplasi.

Dessa patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

Äldre och försvagade patienter

Dosen bör reduceras åt äldre och försvagade patienter. Effekten av den initiala dosen ska tas i beaktande vid fastställandet av tilläggsdoser.

Patienter med sjuklig fetma (BMI över 40 kg/m²)

Hos patienter med sjuklig fetma föreligger risk för överdosering om dosen beräknas på basen av total kroppsvikt. Fentanyldosen ska baseras på beräknad fettfri kroppsmassa (lean body weight) för att undvika alltför stora doser hos patienter med sjuklig fetma.

Patienter med kronisk opioidanvändning

Till patienter med kronisk opioidanvändning eller med tidigare opioidmissbruk kan en högre dos vara nödvändig.

Patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som dämpar det centrala nervsystemet

Dosanpassning kan krävas, se avsnitt 4.5.

Pediatrikisk population

Ungdomar 12–17 år:

Följ vuxendoseringen.

Barn 2–11 år:

	Ålder	Initialdos	Tilläggsdos
Spontan andning	2–11 år	1–3 mikrogram/kg	1–1,25 mikrogram/kg
Assisterad ventilation	2–11 år	1–3 mikrogram/kg	1–1,25 mikrogram/kg

Barn under 2 år:

Säkerhet och effekt för fentanyl för barn under 2 år har ännu inte fastställts.

Användning hos barn

Analgesi under operation, förstärkning av anestesi vid spontanandning:

Tekniker som involverar analgesi hos barn som andas spontant ska bara användas som del av en anestesiteknik, eller ges som en del av sedering/analgesi av erfaren personal som kan hantera plötslig rigiditet i bröstkorgen där intubering krävs, eller apné där andningsstöd är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Intravenös användning, antingen som bolus eller infusion.

Intramuskulär användning.

Fentanyl ska endast ges i en miljö där luftvägarna kan kontrolleras och av erfaren personal som kan hantera detta. Utrustning för återupplivning och opioidantagonister ska finnas tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot fentanyl, andra opioider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av fentanyl till patienter med andningsdepression och obstruktiv luftvägssjukdom. Ventilationen ska övervakas hos dessa patienter.

Fentanyl ska inte användas eller användas endast efter särskilt övervägande:

- vid störningar i andningscentrum och hjärnfunktionen
- vid feokromocytom
- vid obstruktiva och inflammatoriska tarmsjukdomar
- hos barn under 2 år.

Långvarig opioidbehandling eller opioidberoende

Hos patienter med tidigare drogmissbruk och beroende krävs särskilt noggrann övervägning av fördelarna och riskerna med behandling med Fentanyl B. Braun. Patienter med långvarig opioidbehandling eller med ett opioidberoende i anamnesen kan behöva högre doser av fentanyl.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk eller beroende)

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

Upprepad användning av Fentanyl B. Braun kan resultera i opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Fentanyl B. Braun kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos rökare eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Abstinenssyndrom

Upprepad administrering med korta intervall i längre perioder kan leda till utveckling av abstinenssyndrom efter att behandlingen har upphört, vilket kan yttra sig som följande biverkningar: illamående, kräkningar, diarré, oro, frossa, tremor och svettningar.

Effekter på andningen

Som vid användning av alla potenta opioider kan en del patienter uppleva andningsdepression under fentanylbehandlingen. Andningsdepressionen är dosrelaterad och kan hävas med särskilda opioidantagonister (t.ex. naloxon). Ytterligare doser av antagonisten kan krävas eftersom andningsdepressionen kan pågå längre än effekten av opioidantagonisten.

Djup analgesi åtföljs av en tydlig andningsdepression som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa fasen. Försiktighet ska iaktas efter höga doser eller infusioner av fentanyl för att försäkra sig om att patienten har uppnått och upprätthåller adekvat spontanandning innan patienten lämnar uppvakningsavdelningen.

Hyperventilation under anestesi kan ändra patientens CO₂-respons, och således påverka postoperativ andning.

Hjärtsjukdom

Bradykardi och eventuellt hjärtstillestånd kan förekomma hos patienter som fått otillräcklig mängd antikolinergika eller om fentanyl kombinerats med icke-vagolytiska muskelavslappnande medel. Bradykardi kan motverkas med atropin.

Efter intravenös administrering av fentanyl kan övergående blodtrycksfall förekomma speciellt hos patienter med hypovolemi. Lämpliga åtgärder för att bibehålla ett stabilt arteriellt tryck ska vidtas.

Muskelstelhet, myokloni

Muskelstelhet (morfinliknande effekt) kan förekomma. Stelhet, som också kan involvera bröstorgsmuskulaturen, kan undvikas med följande åtgärder:

- långsam intravenös injektion (ofta tillräckligt vid lägre doser)
- premedicinering med bensodiazepiner
- användning av muskelrelaxerande medel.

Icke-epileptiska (myo)kloniska rörelser kan förekomma.

Gallvägssjukdomar

På grund av antikolinergiska effekter kan administrering av fentanyl i likhet med andra opioider leda till en ökning av trycket i gallgångarna och i enstaka fall kan kramper i Oddis sfinkter observeras.

Pediatrisk population

Procedurer som involverar analgesi hos barn som andas spontant ska bara användas som del av anestesi eller sedering/analgesi av erfaren personal i lokaler där det är möjligt att hantera plötslig rigiditet i bröstkorgen där intubering krävs, eller apné där andningsstöd är nödvändig.

Det finns inte tillräckligt med information om användning hos barn under 2 år.

Abstinenssyndrom hos nyfödda

Om opioider används under en längre tid hos en gravid kvinna, finns det en risk för neonatalt abstinenssyndrom hos den nyfödda (se Graviditet).

Obstetrik

Användning under förlossning (även kejsarsnitt) rekommenderas inte (se avsnitt 4.6).

Myasthenia gravis

Liksom med alla opioidanalgetika ska försiktighet iakttas när fentanyl ges till patienter med *myasthenia gravis*.

Förhöjt intrakraniellt tryck

Snabba bolusinjektioner av opioider bör undvikas till patienter med nedsatt intracerebral följsamhet (compliance). Hos denna patientgrupp har man i enstaka fall noterat att den övergående sänkningen av medelartärtrycket åtföljs av övergående reduktion av det cerebrala perfusionstrycket.

Interaktioner med antipsykotiska medel

Om fentanyl ges tillsammans med ett antipsykotiskt medel bör användaren känna till de speciella egenskaperna för varje läkemedel, i synnerhet skillnaden i verkningsstid. När en sådan kombination används är incidensen av hypotoni högre. Antipsykotiska medel kan inducera extrapyramidala symtom som kan behandlas med medel mot Parkinsons sjukdom.

Risker som uppstår vid samtidig användning av CNS-dämpande läkemedel, särskilt bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel

Samtidig användning av Fentanyl B. Braun och CNS-dämpande läkemedel, särskilt bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel, hos patienter som spontanandas kan öka risken för djup sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. Om ett beslut fattas om att samtidigt administrera Fentanyl B. Braun och ett CNS-dämpande läkemedel, särskilt en bensodiazepin eller ett närbesläktat läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen av båda läkemedlen administreras under kortast möjliga tid vid samtidig användning. Patienter ska noggrant övervakas beträffande tecken och symtom på andningsdepression och djup sedering. I detta avseende rekommenderas starkt att patienten och dennes vårdare informeras om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Försiktighet rekommenderas när fentanyl administreras samtidigt med läkemedel som påverkar de serotonerga neurotransmittersystemen.

Ett eventuellt livshotande serotonergt syndrom kan uppkomma vid samtidig användning av serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (inklusive monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar i mental status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet), och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska snabb utsättning av fentanyl övervägas.

Opioidinducerad hyperalgesi

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH) är ett paradoxalt svar på en opioid, särskilt vid höga doser eller långvarig användning, där det sker en ökning av smärtpceptionen trots stabil eller ökad opioidexponering. Det skiljer sig från tolerans, där högre opioiddoser krävs för att uppnå samma analgetiska effekt eller behandla recidiverande smärta. OIH kan manifestera sig som ökade smärtnivåer, mer generaliserad smärta (dvs. inte lika fokal) eller smärta från normala (dvs. icke smärtsamma) stimuli

(allodyn) utan tecken på sjukdomsprogression. Vid misstänkt OIH ska opioiddosen minskas eller trappas ut, om möjligt.

Särskilda varningar/försiktighet gällande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,54 mg natrium per milliliter, motsvarande 0,2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel

- **Läkemedel som dämpar det centrala nervsystemet**

Användning av opioidpremedicinering, barbiturater, bensodiazepiner, antipsykotiska medel, gabapentinoider (gabapentin och pregabalin), lustgas, klonidin, etomidat, icke-depolariserande och icke-vagolytiska muskelavslappnande medel samt andra icke-selektiva CNS-dämpande medel kan förstärka eller förlänga den depressiva effekten av fentanyl på kardiovaskulär funktion/andning.

Dosanpassning kan krävas för att undvika särskild förstärkning av depressiva effekter på kardiovaskulär funktion/andning (se även avsnitt 4.2).

- **Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)**

Det rekommenderas vanligen att sätta ut MAO-hämmare två veckor före ett kirurgiskt ingrepp eller anestesi. Flera rapporter beskriver emellertid okomplicerad användning av fentanyl under kirurgiska ingrepp eller anestesi hos patienter som använder MAO-hämmare.

- **Serotonerga läkemedel**

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4).

- **Substrat, hämmare eller inducerare av cytokrom P450-isoenzymet CYP 3A4**

Eftersom fentanyl (ett läkemedel med högt clearance) metaboliseras snabbt och i stor omfattning främst via cytokrom P450-isoenzymet CYP 3A4 kan samtidigt administrerade läkemedel som är **substrat, hämmare eller inducerare av CYP 3A4** påverka fentanyls farmakokinetik och därmed också dess effekt.

A) Hämmare av CYP 3A4

Samtidig administrering av fentanyl med hämmare av CYP 3A4 kan öka koncentrationen av fentanyl i plasma. Ökade koncentrationer i plasma har rapporterats och dosanpassning bör beaktas för att undvika förlängd eller fördröjd andningsdepression t.ex. vid användning av flukonazol, vorikonazol, cimetidin, valproat, ritonavir.

Observera: Itrakonazol (en potent CYP 3A4-hämmare) hade, efter oral administrering av 200 mg per dag under 4 dagar, ingen signifikant effekt på fentanyls farmakokinetik vid intravenös tillförsel.

B) Inducerare av CYP 3A4

CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin) kan resultera i snabbare plasmaclearance av fentanyl och därmed minska dess effekt.

C) Substrat av CYP 3A4

Samtidig administrering med andra CYP 3A4-substrat (t.ex. vissa bensodiazepiner, karbamazepin, fenytoin, valproat) kan leda till ökade koncentrationer av läkemedlen i plasma.

Effekter av fentanyl på andra läkemedel

Dosen av andra CNS-depressiva läkemedel ska minskas efter administrering av fentanyl. Detta är särskilt viktigt efter operation, eftersom djup analgesi åtföljs av tydlig andningsdepression som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa fasen. Under denna fas kan administrering av ett CNS-depressivt läkemedel, såsom bensodiazepin eller relaterade läkemedel, leda till en oproportionerlig ökning av risken för andningsdepression.

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

Samtidig administrering av fentanyl och intravenöst midazolam leder till en ökning av den terminala plasmahalveringstiden och en minskning av plasmaclearance för midazolam.

Vid samtidig administrering med fentanyl kan dosen av dessa läkemedel behöva minskas.

Övriga interaktioner

Alkohol

Fentanyl och alkohol förstärker varandras effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av fentanyl i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Därför rekommenderas fentanyl inte under graviditet. Långvarig användning av opioider under graviditet kan orsaka beroende hos det nyfödda barnet, vilket kan resultera i neonatalt abstinenssyndrom.

Användning av fentanyl under förlossning (även kejsarsnitt) rekommenderas inte, eftersom fentanyl passerar placentan och kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. Om fentanyl ändå administreras, bör en antidot för barnet alltid finnas tillgänglig. Placentaöverföring (förhållande mellan koncentrationerna hos foster och moder) varierar från cirka 0,44 till 0,89. Inom obstetrik kan fentanyl användas intravenöst endast efter det att navelsträngen klippts av.

Amning

Fentanyl utsöndras i bröstmjolk. Man bör avstå från amning under minst 24 timmar efter administrering av fentanyl.

Fertilitet

Inga tillgängliga kliniska data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fentanyl har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienten bör informeras om att prestationsförmågan kan vara nedsatt en tid (minst 24 timmar) efter administrering av fentanyl vad gäller uppgifter som kräver noggrannhet - t.ex. att köra bil och använda maskiner. Patienten bör ha sällskap hem efter utskrivning och även avrådas från att använda alkohol.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningar som observerats under eller efter administrering av fentanyl är nära relaterade till dess farmakologiska effekter. Förutom när det gäller överkänslighetsreaktionerna nedan, är både

frekvens och svårighetsgrad på biverkningarna dosberoende. Frekvenserna nedan refererar till normal klinisk dosering. Följande effekter har särskilt observerats:

Lista över biverkningar

Definition av frekvenstermerna som används i detta avsnitt:

Mycket vanliga:	($\geq 1/10$)
Vanliga:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga:	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta:	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta:	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Vanliga: Överkänslighetsreaktioner

Endokrina systemet

Mycket vanliga: Frisättning av antidiuretiskt hormon

Psykiska störningar

Vanliga: Agitation
Mindre vanliga: Euforisk sinnesstämning
Ingen känd frekvens: Delirium, rastlöshet, postoperativa hallucinationer, utveckling av tolerans vid långvarig användning och speciellt vid upprepad användning, utveckling av beroende kan inte uteslutas

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Sömnighet, sedation, svindel, ökat intrakraniellt tryck
Vanliga: Förvirring, depression av centrala nervsystemet, dyskinesi
Sällsynta: Kramper
Ingen känd frekvens: Myokloni, serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4), huvudvärk, medvetslöshet

Ögon

Mycket vanliga: Mios
Vanliga: Synstörningar

Hjärtat

Vanliga: Rytinstörningar, takykardi, bradykardi
Sällsynta: Svår bradykardi, t.o.m. hjärtstillestånd
Bradykardi kan behandlas med atropin.

Blodkärl

Mycket vanliga: Perifer vasodilatation
Vanliga: Hypotension, hypertension
Ingen känd frekvens: Ortostatisk hypotension, blodtryckssvängningar

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

<u>Mycket vanliga:</u>	Hosta vid induktion av anestesi (dosberoende)
<u>Vanliga:</u>	Övergående apné, postoperativ andningsdepression
<u>Sällsynta:</u>	Hyperkapni, laryngospasm, svår andningsdepression, t.o.m. apné (efter höga doser). Andningsdepressionen kan vara längre än den analgetiska effekten och kan återkomma postoperativt. Postoperativ övervakning är därför obligatoriskt.
<u>Mycket sällsynta:</u>	Bronkospasm, lungödem

Luftflödet i andningsvägarna kan vara försämrat p.g.a. styvhet i glottis som gör att glottis stängs.

Magtarmkanalen

<u>Mycket vanliga:</u>	Illamående, kräkning
<u>Vanliga:</u>	Förstoppning p.g.a. den opioidspecifika effekten av fentanyl på glatta muskler
<u>Mindre vanliga:</u>	Dysfagi
<u>Ingen känd frekvens:</u>	Ileus

Hud och subkutan vävnad

<u>Vanliga:</u>	Svettning, klåda och nässelutslag
-----------------	-----------------------------------

Muskuloskeletala systemet och bindväv

<u>Mycket vanliga:</u>	Efter höga intravenösa doser kan ökad spänning av skelettmuskulaturen (muskelstelhet), speciellt styvhet i bröstkorgen, förekomma och orsaka försämrad ventilation. Detta kan kräva behandling med muskelrelaxantia.
------------------------	--

Njurar och urinvägar

<u>Vanliga:</u>	Urinretention
-----------------	---------------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

<u>Mindre vanliga:</u>	Frossa, hypotermi
<u>Ingen känd frekvens:</u>	Tillvänjning, abstinenssyndrom (se avsnitt 4.4), feber

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

<u>Mindre vanliga:</u>	Postoperativ förvirring, postoperativ agitation
------------------------	---

Pediatrik population

Efter infusioner med fentanyl till barn under längre tider har rörelsestörningar, ökad känslighet och opioidabstinenssymtom observerats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av fentanyl visar sig vanligen som en förstärkning av den farmakologiska effekten. Beroende på individuell känslighet avgörs den kliniska bilden främst av graden av andningsdepression, vilken varierar från bradypné till apné. Andra symtom på överdoser kan vara bradykardi upp till asystoli, blodtrycksfall, cirkulationssvikt, koma, krampliknande aktivitet, rigiditet i bröstmuskulaturen, bål och extremiteter samt lungödem.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdoser av fentanyl.

Behandling

På grund av andningsdepression bör man säkra tillgången till syre som tillägg och det kan vara nödvändigt att övergå till assisterad eller kontrollerad ventilation. Fentanylets andningsdepressiva effekt kan motverkas genom att ge en opioidantagonist, som t.ex. naloxon.

Andningssvårigheter som beror på muskelstelhet kan minskas eller elimineras med ett perifert verkande muskelavslappnande medel.

Patienten bör noggrant övervakas. Man bör försäkra sig om normal kroppstemperatur och vätskebalans. Vid svår och ihållande hypotension kan orsaken vara hypovolemi, något som kan kompenseras med parenteral vätsketillförsel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioidanestetika, ATC-kod: N01AH01

Verkningsmekanism

Fentanyl är en opioid med analgetisk och sedativ verkan som har my-receptoragonistiska egenskaper. Dess agonistiska inverkan på delta- och kappareceptorerna motsvarar morfin.

Terapeutisk effekt

100 mikrogram intravenöst fentanyl har motsvarande analgetisk verkan som ca 10 mg parenteralt morfin. Trots snabbt insättande effekt uppnås den maximala analgetiska och andningsdeprimerande effekten först efter några minuter.

I normalfallet varar den analgetiska effekten av en intravenös injektion om 100 mikrogram fentanyl ca 30 minuter.

Övriga farmakologiska effekter

Fentanyl har relativt liten inverkan på hjärtat och blodomloppet men kraftig andningsdeprimerande effekt. Fentanyl förhindrar inte med säkerhet hormonförändringar förorsakade av stress. Ökningen av blodtrycket till följd av smärtförläppelse förorsakad av operation kan förekomma trots höga fentanyldoser. Beroende på dosen och injektionshastigheten kan fentanyl förorsaka muskelstelhet, eufori, mios och bradykardi. Hudprov och mätningar av histaminhalten i serum hos människor samt *in vivo* försök på hundar visade att klinisk signifikant histaminfrisättning efter fentanyladministrering är sällsynt.

All aktivitet som fentanyl har kan hävas med specifika opioidantagonister såsom naloxon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Plasmakoncentrationen av fentanyl sjunker snabbt efter en i.v. injektion. Fentanylets eliminationsförlopp är trifasiskt med halveringstider på cirka 1 minut, 15 minuter och 6 timmar. Distributionsvolymen i det centrala kompartementet är cirka 15 liter och den totala distributionsvolymen är cirka 400 liter. Sekundära toppar i plasmanivån kan förekomma. Fentanyl är bundet till plasmaproteiner till ca 80–85 %.

Metabolism och eliminering

Fentanyl metaboliseras snabbt i huvudsak i levern via CYP3A4 och då till största delen via oxidativ N-desalkylering. Clearance är cirka 0,5 l/kg/timme. Cirka 75 % av dosen elimineras inom 72 timmar. Cirka 10 % utsöndras oförändrad. Halveringstiderna kan förlängas speciellt hos äldre eller efter upprepad dosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier avseende embryonal/fosterutveckling utförda på råttor och kaniner visade inte några missbildningar eller utvecklingsavvikelser inducerade av läkemedlet vid administrering under organogenesen.

I en studie avseende fertilitet och tidig fosterutveckling på råttor observerades en effekt förmedlad via hanarna vid höga doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.). Effekten anses vara sekundär till den sedativa effekten av fentanyl i djurstudier.

I studier avseende pre- och postnatal utveckling hos råttor var överlevnadsgraden för avkomman betydligt nedsatt vid doser som orsakade svår toxicitet hos modern. Ytterligare upptäckter hos F1 avkomor vid doser som var toxiska för modern var försenad fysisk utveckling, sensoriska funktioner, reflexer och beteende. Dessa effekter kan antingen vara indirekta effekter av förändrat omhändertagande av modern och/eller minskad laktationshastighet eller en direkt effekt av fentanyl på avkomman. Karcinogenitetsstudier (dermala alternativa biologiska test under 26 veckor på Tg AC genmanipulerade möss; subkutana karcinogenitetsstudier under 2 år på råttor) med fentanyl antydde ingen onkogen potential. Utvärdering av hjärnskivor från karcinogenitetsstudier på råttor visade hjärnlesioner hos djur som fått höga doser fentanylcitrat. Betydelsen av dessa upptäckter för människa är okända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Fentanyl B. Braun injektionsvätska får inte blandas med tiopental, metohexital, pentobarbital eller nafcillin.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning

3 år.

Efter första öppnande av förpackningen

Fentanyl B. Braun ska användas omedelbart efter öppnandet av ampullerna.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning för lösningar som nämns i avsnitt 6.6 har påvisats under 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör preparatet användas omedelbart. Om preparatet inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena innan användningen användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C–8 °C, förutom om spädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel finns att få i klara, färglösa glasampuller (typ I).

Förpackningen innehåller 10 ampuller.

- en ampull à 2 ml innehåller 0,1 mg fentanyl

- en ampull à 10 ml innehåller 0,5 mg fentanyl

Eventuellt förekommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

En ampull är för engångsbruk. Ampullen och eventuellt oanvänt innehåll ska kasseras efter användning.

Använd endast om lösningen är klar och färglös och om ampullen och dess förslutning är oskadad.

Preparatet kan användas antingen outspätt eller utspätt. Utspänningsproportionerna som har testats med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning är 1+1 och 1+25. Detta innebär att den maximala utspädningen inte får överskrida 1 del fentanyl och 25 delar 9 mg/ml natriumkloridlösning eller 50 mg/ml glukoslösning. Fentanyl B. Braun injektionsvätska får inte blandas med andra injektions- eller infusionsvätskor.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG,
Carl-Braun-Strasse 1,
D-342 12 Melsungen, Tyskland
P.O. Box 1110/1120, D-34209 Melsungen, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15342

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-11-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-03-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-16