

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Leptanal 50 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller fentanylcitrat motsvarande 50 mikrogram fentanyl.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml innehåller 3,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös isoton lösning.

Injektionsvätskan har pH 3,3-6,3.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Som analgetikum vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp.

Tillsammans med ett neuroleptikum till neuroleptanalgesi typ II hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

För att säkerställa att fria luftvägar kan upprätthållas ska fentanyl endast administreras när erforderlig utrustning och kompetent personal finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Doseringsregimerna nedan ska betraktas som rekommendationer. Individuell dosering. Vid dosutredning bör hänsyn tas till vikt, ålder, fysisk status, bakomliggande sjukdomstillstånd, annan medicinerings samt typ av operation och anestesi. Leptanal bör på grund av den andningsdepressiva effekten handhas endast av den som är väl förtrogen med modern intubationsnarkos.

Vuxna

Analgesi vid induktion av anestesi: 50 till 300 mikrogram bolus (eller 1 till 10 mikrogram/kg).

Analgesi under underhåll av anestesi: För både balanserad anestesi och total intravenös anestesi (TIVA) bör doserna och dosintervallen justeras så att de passar det kirurgiska ingreppets varaktighet och svårighetsgrad.

Bolusadministrering: 25 till 100 mikrogram (eller 0,5 till 10 mikrogram/kg).

Kontinuerlig infusion: 0,5 till 5 mikrogram/kg/timme.

Neuroleptanalgesi: För neuroleptanalgesi krävs i allmänhet en startdos på 50 mikrogram (eller 0,5 till 1 mikrogram/kg) fentanyl via intravenös injektion hos vuxna i kombination med ett neuroleptikum. Om så krävs kan ytterligare doser på 25 mikrogram (eller

0,25 till 1 mikrogram/kg) fentanyl ges vid behov baserat på patientens krav på smärtlindring.

Patienter som långtidsbehandlas med eller missbrukar opioider kan kräva högre doser.
Se facklitteratur.

För premedicinering kan 1–2 ml Leptanal (motsvarande 50–100 mikrogram fentanyl) ges intramuskulärt 45 minuter före induktion av anestesi.

Särskilda populationer

Pediatriiska patienter

Barn mellan 12 och 17 år: vuxendosering.

Procedurer som involverar analgesi hos barn med spontan andning bör endast användas i samband med anestesi eller ges som en del av sedering/analgesi. Detta ska ske med erfaren personal i lokaler där det är möjligt att hantera plötslig rigiditet i bröstkorgen, som kräver intubering, eller apné, där ventilationen behöver stöttas (se avsnitt 4.4).

Äldre och svaga patienter

Dosen skall reduceras till äldre (>65 år) och patienter med nedsatt allmäntillstånd samt till patienter med hypothyreoidism eller nedsatt leverfunktion. Effekten av den initiala dosen skall tas i beaktande vid fastställande av kompletterande doser.

Överviktiga patienter

Hos överviktiga patienter finns en risk för överdosering om dosen beräknas baserat på kroppsvikt. Dosen till överviktiga patienter bör baseras på beräknad fettfri kroppsmassa (lean body mass) istället för endast på kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska en minskad dos av Leptanal övervägas och dessa patienter bör kontrolleras noggrant för tecken på fentanyltoxicitet (se avsnitt 5.2).

Behandlingskontroll

Risken för muskelrigiditet kan minskas genom långsam intravenös injektion och premedicinering med benzodiazepiner.

Fentanyl kan ge andningsdepression som kan kvarstå eller uppträda under den postoperativa perioden. Andningsdepressionen kan hävas med naloxon. Då effektdurationen av fentanyl kan överskrida effektdurationen av naloxon fordras noggrann övervakning av patienterna.

Administrationsväg

Intravenös administrering antingen som en bolus eller genom infusion.

Intramuskulär administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra opioider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sekretstagnation, andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

För att säkerställa att fria luftvägar kan upprätthållas ska fentanyl endast administreras när erforderlig utrustning och kompetent personal finns tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Som för alla potenta opioider är andningsdepression dosrelaterad och kan motverkas av en specifik opioidantagonist, t.ex. naloxon, men ytterligare doser kan vara nödvändigt eftersom andningsdepression kan pågå längre än opioidantagonistens duration. Djup smärtlindring åtföljs av betydande andningsdepression som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Patienter skall därför kvarstå under lämplig övervakning.

Återupplivningsutrustning och opioidantagonister bör finnas lätt tillgängliga. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens koldioxid svar vilket påverkar den postoperativa andningen.

Samtidig användning av Leptanal 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 Leptanal 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 vårdgivare informeras om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Induktion av muskelstelhet som också kan innefatta bröstmusklerna kan förekomma, men kan undvikas genom följande åtgärder: långsam intravenös injektion (normalt tillräckligt för lägre doser), premedicinering med bensodiazepiner och användning av muskelavslappnande medel.

Icke-epileptiska (myo) kloniska rörelser kan förekomma.

Bradykardi, och eventuellt hjärtstillestånd kan uppstå om patienten har fått otillräcklig mängd antikolinergika, eller när fentanyl kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappnande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin.

Opioider kan orsaka hypotoni, speciellt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder bör vidtas för att upprätthålla ett stabilt blodtryck.

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

Patienter under kronisk opioidbehandling eller med ett opioidmissbruk i anamnesen kan behöva högre doser.

Dosen bör reduceras till äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Opioider ska titreras med försiktighet till patienter med något av följande tillstånd: Vid skallskador samt vid orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelspåverkan. Nedsatt lever- och njurfunktion, minskad lungfunktion, bronkialastma, minskad respiratorisk reserv, okontrollerad hypotyreoidism, alkoholism. Sådana patienter kräver också förlängd postoperativ övervakning.

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

På grund av antikolinergiska effekter kan, liksom för andra opioider, administrering av fentanyl leda till en ökning av trycket i gallgångarna och i enstaka fall har kramper i sfinkter Oddi observerats.

Hos patienter med myastenia gravis bör noggrann avvägning ske vid användning av vissa antikolinergika och neuromuskulära blockerande läkemedel, före och under administrering av en generell anestesimetod som inkluderar intravenös administrering av fentanyl.

Försiktighet rekommenderas när Leptanal ges samtidigt med läkemedel som påverkar de serotonerga neurotransmittersystemen.

Utvecklande av ett potentiellt livshotande serotonergt syndrom kan uppstå 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 uppstå inom den rekommenderade dosen.

Serotonergt syndrom kan inkludera psykiska förändringar (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter, stelhet), och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Om serotonergt syndrom misstänks ska behandling med Leptanal sättas ut.

Abstinenssyndrom hos nyfödda

Användningen av opioider under graviditet och hos nyfödda kan vara förknippad med en ökad risk för neonatalt abstinenssyndrom (se Graviditet, avsnitt 4.6). Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda som givits kontinuerlig infusion av fentanyl under 24 timmar.

Opioidinducerad hyperalgesi

Användning av opioider som fentanyl kan leda till opioidinducerad hyperalgesi, särskilt efter långvarig användning. Lämplig åtgärd är då att sänka dosen eller avbryta behandlingen.

Pediatrisk population

Procedurer som involverar analgesi hos barn med spontan andning bör endast användas i samband med anestesi eller ges som en del av sedering/analgesi. Detta ska ske med erfaren personal i lokaler där det är möjligt att hantera plötslig rigiditet i bröstorgen, som kräver intubering, eller apné, där ventilationen behöver stötts.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Upprepad användning av opioider kan leda till opioidbrukssyndrom (Opioid Use Disorder OUD). Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom (OUD) är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos personer som använder tobak 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.

Leptanal innehåller natrium

Varje 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,15 mmol (dvs. 3,5 mg) natrium.

Leptanal 2 ml: Detta läkemedel innehåller 7 mg natrium per 2 ml injektionsvätska, lösning, vilket motsvarar 0,35 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Leptanal 10 ml: Detta läkemedel innehåller 35,4 mg natrium per 10 ml injektionsvätska, vilket motsvarar 1,8 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels påverkan på Leptanal

Farmakodynamiska interaktioner

Centrala nervsystemet (CNS) depressiva

Opioidernas andningsdeprimerande effekt förstärks av barbiturater. Kombinationen med Leptanal bör därför undvikas. Bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel, neuroleptika, narkosmedel, hypnotika, gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) och andra CNS-hämmande medel (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdeprimerande effekten av opioider. När patienterna har fått sådana CNS-hämmande läkemedel kan den Leptanal-dos som krävs att vara lägre än normalt. Samtidig användning av Leptanal hos patienter som spontanandas kan öka risken för andningsdepression, djup sedering, koma och dödsfall (se avsnitt 4.4).

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Det rekommenderas vanligen att sätta ut MAO-hämmare 2 veckor före kirurgiskt ingrepp eller anestesi. MAO-hämmare har rapporterats interagera med narkotiska analgetika framför allt i samband med sviktande hjärtfunktion. Leptanal skall därför inte ges inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare. Flera rapporter beskriver emellertid okomplicerad användning av Leptanal under kirurgiska ingrepp eller vid anestesi hos patienter med MAO-hämmare.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med serotonerga medel såsom SSRI, SNRI eller MAO-hämmare kan öka risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

Farmakokinetiska interaktioner

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare

Fentanyl, ett hög-clearance läkemedel, metaboliseras snabbt och i stor omfattning främst av CYP 3A4. När Leptanal används kan samtidig användning av en CYP3A4-hämmare (t.ex. ritanovir, telepravir, vorikonazol, itraconazol, klaritromycin) orsaka minskad clearance av fentanyl. Vid administrering av en enkeldos Leptanal kan tiden med risk för andningsdepression förlängas, vilket kan kräva särskild patientvård och längre övervakning. Administrering av flera doser Leptanal kan orsaka förhöjd risk för akut och/eller fördröjd andningsdepression och en dosminskning av Leptanal kan krävas för att undvika ackumulering av fentanyl.

Ritanovir (stark CYP3A4)-hämmare

Oralt ritonavir administrerad under 3 dagar minskade clearance av en intravenös enkeldos Leptanal med två tredjedelar, fördubblade halveringstiden och ökade den systemiska exponeringen (AUC) nära trefaldigt dock utan påverkan på den maximala koncentrationen fentanyl i plasma.

Itrakonazol (stark CYP3A4)-hämmare

Itrakonazol hade efter oral administrering av 200 mg/dag i 4 dagar dock ingen signifikant effekt på farmakokinetiken vid en intravenös enkeldos Leptanal på 3 mikrogram/kg.

Vorikonazol (stark CYP3A4)-hämmare

Efter oral administrering av voriconazol i två dagar ökade AUC för fentanyl i genomsnitt med 34 % (intervall 12 – 60 %).

Flukonazol (moderat CYP3A4)-hämmare

Efter oral administrering av flukonazol i två dagar ökade AUC för fentanyl i genomsnitt med 23 % (intervall 5 – 45 %).

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-inducerare

Inducerare av CYP3A4 (såsom rifampicin, rifabutin, karbamazepin och fenytoin) kan öka metabolismen av fentanyl. Betydelsen av interaktionen mellan CYP3A4-inducerare och fentanyl vid akut användning för anestesi är okänd.

Leptanals påverkan på andra läkemedel

Efter administrering av Leptanal skall dosen av andra CNS-dämpande läkemedel sänkas. Detta är särskilt viktigt efter operation eftersom djup analgesi åtföljs av uttalad andningsdepression vilken kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Administrering av CNS-depressiva såsom bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel under denna period kan orsaka en oproportionerligt förhöjd risk för andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Plasmakoncentrationen av etomidat ökade betydligt (med en faktor av 2-3) när det kombinerades med Leptanal. Totala plasmaclearance och distributionsvolymen av etomidat minskar med en faktor om 2-3 vid samtidig administrering med Leptanal. Halveringstiden är oförändrad.

Samtidig administrering av en enkeldos Leptanal och midazolam intravenöst minskade plasmaclearance för midazolam med ca 30 % och den terminala plasmahalveringstiden ökade med 40 %. En dossänkning av etomidat och midazolam kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Leptanal.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl kan passera placenta i tidig graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människor är okänd.

Under långvarig behandling av mamman med läkemedel opioider som fentanyl under graviditet har neonatal abstinens observerats såsom kramper, irritabilitet och kräkningar. Om användning av opioider krävs under en längre tid hos en gravid kvinna, ska patienten informeras om risken för neonatal abstinenssyndrom.

Användning av fentanyl (i.v. eller i.m.) rekommenderas inte under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan hämma spontanandning under nyföddhetsperioden. Om Leptanal administreras måste utrustning för assisterad andning finnas tillgänglig omedelbart för mamman och barnet vid behov. En opioidantagonist för barnet måste alltid finnas tillgänglig.

Amning

Fentanyl utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Amning eller användning av utpumpad bröstmjolk rekommenderas därför inte under 24 timmar efter tillförsel av läkemedlet. Risken/nyttan vid amning efter administrering av fentanyl ska övervägas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av fentanyl på manlig eller kvinnlig fertilitet. I djurstudier har vissa tester på råttor visat nedsatt fertilitet vid maternella toxiska doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Leptanal kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. Patienter skall endast framföra fordon eller använda maskiner om tillräcklig tid (minst 24 timmar) har gått efter administrering av Leptanal.

4.8 Biverkningar

Leptanal säkerhet utvärderades hos 376 personer i 20 kliniska studier där Leptanal utvärderades som anestetikum. Dessa personer fick minst 1 dos Leptanal. Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna ($\geq 5\%$ incidens): illamående (26,1 %), kräkningar (18,6 %), muskelrigiditet (10,4 %), hypotoni (8,8 %), hypertoni (8,8 %), bradykardi (6,1 %) och sedation (5,3 %).

De ovan nämnda biverkningarna samt biverkningar som har rapporterats i kliniska studier eller vid klinisk användning av Leptanal anges i tabellen nedan. Biverkningarna anges enligt följande frekvens:

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)

Organsystem	Biverkningar			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Hypersensitivitet (såsom anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, urtikaria)
Psykiska störningar			Euforisk sinnestämning	Delirium
Centrala och perifera nervsystemet		Dyskinesi, sedation, yrsel	Huvudvärk	Kramper, medvetandeförlust, myokloni
Ögon		Synstörning		

Hjärtat		Bradykardi, takykardi, arytmi		Hjärtstillestånd
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni, vensmärta	Flebit, blodtrycks- fluktuation	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Laryngospasm, bronkospasm, apné	Hyperventilering , hicka	Andnings- depression
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning		Dysfagi	
Hud och subkutan vävnad		Allergisk dermatit		Pruritus
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	Muskelrigiditet			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället			Frossa, hypotermi	Abstinenssyndrom (se avsnitt 4.4)
Skador och		Postoperativ	Luftvägs-	
Organsystem	Biverkningar			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
förgiftningar och behandlings- komplikationer		konfusion, neurologiska vid anestesi	komplikationer vid anestesi, postoperativ agitation, komplikationer vid behandling	

Bradykardi och eventuellt asystoli kan uppträda om patienten getts otillräcklig dos av antikolinergika eller om fentanyl kombineras med icke-vagolytiska muskelrelaxerande medel. Sekundär rebound-andningsdepression postoperativt har observerats i sällsynta fall.

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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av Leptanal manifesterar sig som en förstärkning av de farmakologiska effekterna. Andningsdepression som kan variera i svårighetsgrad från bradypné till apné kan uppträda. Andra symtom på överdosering är sänkt medvetandegrad och cirkulationspåverkan med bradykardi och blodtrycksfall. Muskelrigiditet, myoklonier. Oro, excitation kan förekomma. Illamående och kräkningar. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av fentanyl.

Behandling

Vid hypoventilation eller apné skall syre administreras och andningen assisteras eller kontrolleras efter behov. En specifik opioidantagonist, t.ex. naloxon, skall användas för att kontrollera andningsdepressionen. Detta kan behöva kompletteras med andra akuta åtgärder. Andningsdepression kan kvarstå längre än effekten av antagonisten; ytterligare doser av den senare kan krävas. Svår rigiditet kan kräva muskelrelaxation med ett intravenöst neuroblockerande medel och kontrollerad andning. Symtomatisk behandling i övrigt.

Patienten ska noggrant övervakas; kroppstemperatur och adekvat vätskeintag ska upprätthållas.

Om hypotonin är allvarlig eller kvarstående bör möjligheten av hypovolemi övervägas och, om verifierad, behandlas med lämplig parenteral vätsketillförsel.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioidanestetika, ATC-kod: N01AH01

Fentanyl är ett potent narkotiskt analgetikum avsett att användas vid medellånga och långa kirurgiska ingrepp. Fentanyl i högre doser upprätthåller stabil hjärtverksamhet och dämpar stressrelaterade hormonella förändringar. Den analgetiska effekten av 100 mikrog (2 ml) är likvärdig med effekten av 10 mg morfin. Vid intravenös tillförsel av Leptanal sätter effekten in snabbt. Maximal analgesi uppnås i regel efter 3-5 minuter och samtidigt inträder andningsdepression. Effektdurationen av en intravenös engångsdos på upp till 100 mikrog är ca 30 minuter. Analgesidjupet är dosrelaterat och kan anpassas efter hur smärtsamt det kirurgiska ingreppet är.

I likhet med andra opioidanalgetika kan Leptanal ge muskelrigiditet och bradykardi. Frisättning av histamin är sällsynt med fentanyl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Plasmakoncentrationen av fentanyl sjunker snabbt efter en intravenös injektion. Fentanyl har en trifasisk elimination med halveringstider på 1 och 18 och 475 minuter.

Plasmaproteinbindningen är ca 84 %. Distributionsvolymen är 4,8 l/kg.

Metabolism

Fentanyl metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern, till inaktiva metaboliter. Metabolismen katalyseras främst av enzymet CYP3A4. Den främsta metaboliten är norfentanyl.

Eliminering

10 % av dosen elimineras i oförändrad form via urinen. Plasmaclearance är 8,2 ml/min/kg. Fentanyl uppvisar linjär farmakokinetik.

Särskilda patientgrupper

Barn

Efter intravenös administrering är proteinbindningsgraden av fentanyl i plasma lägre hos nyfödda spädbarn än hos vuxna. Den är högre hos prematura nyfödda (ca: 77 %) jämfört med barn som föds fullgångna (ca: 62 %). Farmakokinetisk information för barn **är begränsad och** i tabellen nedan redovisas information baserat på flera källor. Vid födseln är CYP3A4-aktiviteten mycket låg, men denna ökar efter födseln och har vid 1 månads ålder uppnått 30-40 % av en vuxens nivå. Clearance och distributionsvolym normaliserad för

kroppsvikt är högre hos spädbarn och barn än hos vuxna efter intravenös administrering av fentanyl. Den terminala halveringstiden för elimination är längre hos nyfödda spädbarn.

	Cl (ml/kg/min)	Vss (l/kg)	T _{1/2} beta (timmar)
Spädbarn, postnatal ålder 1-26 dagar; n=72	3,4-58,7	1,3-30,3	1,3-15,9
Spädbarn, postnatal ålder 48-71 dagar, n=3	21,9-32,3	6,0-9,5	3,1-5,5
Barn 3,17 ± 0,68 år; n=6	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Ungdomar 12 ± 1,73 år; n=3	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2
Data för spädbarn redovisas som range av individuella värden, övriga data som medel ± SD			

Äldre patienter

Äldre, kakektiska eller allmänt nedsatta patienter kan ha en minskad fentanylclearence vilket kan leda till förlängd terminal halveringstid för substansen.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan ge förhöjda serumkoncentrationer.

Data från en studie i vilken fentanyl administrerades intravenöst till patienter som genomgick njurtransplantation tyder på att clearance av fentanyl kan vara nedsatt hos denna patientpopulation. Om patienter med nedsatt njurfunktion får Leptanal ska de observeras noggrant för tecken på fentanyltoxicitet, och dosen ska vid behov minskas (se avsnitt 4.2).

Vuxna patienter med brännskador

En ökning av clearance med upp till 44 % tillsammans med en större distributionsvolym resulterar i en lägre plasmakoncentration av fentanyl. En dosökning av Leptanal kan krävas.

Överviktiga patienter

Hos patienter med BMI >30 ökar clearance av fentanyl med cirka 10 % per 10 kg ökad fettfri kroppsmassa (lean body mass).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data för säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering visar inte några särskilda risker för människa, som inte redan täcks av andra avsnitt i denna produktresumé. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet och ökad dödlighet hos råttfoster. Dessa effekter var relaterade till toxicitet hos modern och inte en direkt effekt av läkemedlet på det växande embryot. Inga teratogena effekter har dock påvisats.

Mutagenicitetstestning på bakterier och på gnagare gav negativa resultat. Liksom andra opioider uppvisade fentanyl mutagena effekter *in vitro* på däggdjursceller. En mutagen risk förefaller osannolik vid terapeutisk användning, eftersom effekterna endast inducerades av mycket höga koncentrationer.

En 2-årig karcinogenicitetsstudie utförd på råttor visade ingen ökning i tumörincidens vid subkutana doser upp till 33 mikrogram/kg/dag till hanrattor eller 100 mikrogram/kg/dag till honrattor, vilka var de maximalt tolererade doserna.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

-

6.3 Hållbarhet

3 år.

Utspädd lösning: ur mikrobiologiska aspekter bör den aseptiskt beredda produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ligger ansvaret på förvaringstid och förvaringsbetingelser hos användaren och ska normalt inte överstiga 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

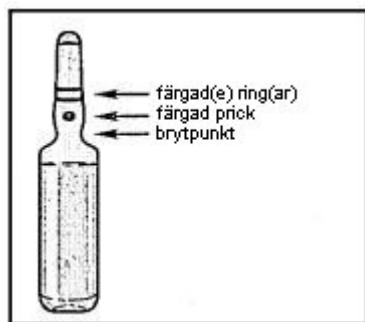
6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 5 x 10 ml och 10 x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd handskar vid öppning av ampullen.



Håll ampullen mellan tummen och pekfingret så att ampulltoppen är fri.



Håll ampulltoppen med den andra handen med pekfingret mot ampullhalsen och tummen på den färgade pricken parallellt med de(n) färgade identifieringsringen(-arna).



Håll tummen på pricken och bryt distinkt av ampulltoppen medan den andra delen av ampullen hålls fast i handen.



Vid oavsiktlig hudexponering bör det drabbade området sköljas med vatten. Undvik användning av tvål, alkohol och andra rengöringsmedel som kan orsaka kemisk eller fysisk skada på huden.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32, 2252 TR
Voorschoten
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10813

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 juni 1988
Datum för den senaste förnyelsen: 26 december 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-29