

## Directions for Use

B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Germany

# Fentanyl B. Braun 0.05 mg /ml

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fentanyl B. Braun 0.05 mg/ml solution for injection

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml solution contains 78.5 micrograms fentanyl citrate, equivalent to 50 micrograms fentanyl. Thus, the 10 ml ampoule contains 785 micrograms of fentanyl citrate, corresponding to 500 micrograms of fentanyl, the 5 ml ampoule contains 392.5 micrograms of fentanyl citrate, corresponding to 250 micrograms of fentanyl, and the 2 ml ampoule contains 157 micrograms of fentanyl citrate, corresponding to 100 micrograms of fentanyl.

**Excipients with known effect:**  
sodium 3.54 mg/ml

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection  
Clear, colourless aqueous solution

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

- Fentanyl B. Braun is a short acting opioid used:
- for neuroleptanalgesia and neuroleptanaesthesia,
  - as an analgesic component in general anaesthesia with intubation and ventilation of the patient,
  - for analgesic treatment of artificially ventilated patients in intensive care

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Posology

The dose of Fentanyl B. Braun is adjusted individually according to the patient's age, body weight, physical status, pathological condition, co-medication as well as type of surgical procedure and type of anaesthesia. The following dosage guidelines should be followed:

##### Adults

	Initial	Supplemental
<b>Spontaneous respiration</b>	50 – 200 micrograms	50 micrograms
<b>Assisted ventilation</b>	300 – 3500 micrograms	100 – 200 micrograms

Doses of Fentanyl B. Braun in excess of 4 ml (corresponding to 200 micrograms of fentanyl) are for use in anaesthesia only.

For premedication, 1 – 2 ml Fentanyl B. Braun (corresponding to 50-100 micrograms of fentanyl) may be given intramuscularly 45 minutes before induction of anaesthesia.

After intravenous administration in unpremedicated adult patients, 2 ml Fentanyl B. Braun (corresponding to 100 micrograms of fentanyl) may be expected to provide sufficient analgesia for 10 – 20 minutes in surgical procedures involving low pain intensity.

10 ml Fentanyl B. Braun (corresponding to 500 micrograms of fentanyl) injected as a bolus gives analgesia lasting about one hour. The analgesia produced is sufficient for surgery involving moderately painful procedures.

Giving a dose of 1 ml/kg body weight of Fentanyl B. Braun (corresponding to 50 micrograms/kg body weight of fentanyl) will provide intense analgesia for some four to six hours, for intensely stimulating surgery.

Fentanyl B. Braun may also be given as an infusion. In ventilated patients, a loading dose of Fentanyl B. Braun may be given as a fast infusion of approximately 1 micrograms/kg body weight/min for the first 10 minutes followed by an infusion of approximately 0.1 micrograms/kg body weight/min. Alternatively the loading dose of Fentanyl B. Braun may be given as a bolus. Infusion rates should be titrated to individual patient response; lower infusion rates may be adequate.

Unless it is planned to ventilate post-operatively, the infusion should be terminated at about 40 minutes before the end of surgery.

Lower infusion rates, e.g. 0.05 – 0.08 micrograms/kg body weight/minute are necessary if spontaneous ventilation is to be maintained. Higher infusion rates (up to 3 micrograms/kg body weight/minute) have been used in cardiac surgery.

##### Older people and debilitated patients

It is wise to reduce the dosage in the elderly and debilitated patients. The effect of the initial dose should be taken into account in determining supplemental doses.

##### Morbidly obese patients (BMI greater than 40 kg/m<sup>2</sup>)

In morbidly obese patients there is a risk of overdosing if the dose is calculated based on total body weight. Fentanyl doses should be based on lean body weight to avoid excessive doses in morbidly obese patients.

##### Patients receiving concomitantly central depressant medicinal products:

A dose adaptation might be needed, see section 4.5.

##### Paediatric population

##### Adolescents aged 12 to 17 years old

Follow adult dosage

##### Children aged 2 to 11 years old

	Age	Initial	Supplemental
<b>Spontaneous Respiration</b>	2 – 11 yrs	1 – 3 micrograms/kg	1 – 1.25 micrograms/kg
<b>Assisted Ventilation</b>	2 – 11 yrs	1 – 3 micrograms/kg	1 – 1.25 micrograms/kg

##### Children under 2 years

The safety and efficacy of fentanyl in children under 2 years has not yet been established.

##### Use in children

Analgesia during operation, enhancement of anaesthesia with spontaneous respiration: Techniques that involve analgesia in a spontaneous breathing child should only be used as part of an anaesthetic technique, or given as part of a sedation/analgesia technique with experienced personnel in an environment that can manage sudden chest wall rigidity requiring intubation, or apnoea requiring airway support (see section 4.4).

##### Method of administration

Intravenous use, either as a bolus or by infusion, can be administered to both adults and children.

##### Intramuscular use

Fentanyl should be given only in an environment where the airway can be controlled and by personnel who can control the airway (see section 4.4).

### 4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to fentanyl or other opioids or to any of the excipients listed in section 6.1.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

Fentanyl should only be administered with particular caution in patients with respiratory depression and obstructive airways disease. Ventilation must be monitored in these patients.

##### Drug dependence and potential for abuse

Tolerance, physical dependence, and psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids. Risks are increased in patients with a personal history of substance abuse (including drug or alcohol abuse or addiction).

##### Withdrawal syndrome

Repeated administration at short term intervals for prolonged periods may result in the development of withdrawal syndrome after cessation of therapy, which may manifest by the occurrence of the following side effects: nausea, vomiting, diarrhoea, anxiety, chills, tremor, and sweating.

Following intravenous administration of fentanyl, a transient fall in blood pressure may occur, especially in hypovolaemic patients. Appropriate measures to maintain a stable arterial pressure should be taken.

Significant, dose-related, respiratory depression will occur following the administration of fentanyl in doses in excess of 200 micrograms. This, and the other pharmacological effects of fentanyl, can be reversed by specific narcotic antagonists (e.g. naloxone). Additional doses of the latter may be necessary because the respiratory depression may last longer than the duration of action of the opioid antagonist.

Bradycardia and possibly cardiac arrest can occur if the patient received an insufficient amount of anticholinergic, or when fentanyl is combined with non-vagolytic muscle relaxants. Bradycardia can be antagonised by atropine.

Muscular rigidity (morphine-like effect) may occur.

Rigidity, which may also involve the thoracic muscles, can be avoided by the following measures:

- slow i.v. injection (usually sufficient for lower doses);
- premedication with benzodiazepines;
- use of muscle relaxants.

A weak anti-cholinergic effect is exerted by fentanyl which may lead to e.g. increases of bile duct pressure, tachycardia and hypertension.

Fentanyl should be given only in an environment where the airway can be controlled and by personnel who can control the airway. Resuscitation equipment and opioid antagonists should be readily available.

As with all opioid analgesics, care should be observed when administering fentanyl to patients with myasthenia gravis. Due to the inhibitory effect of opioids on intestinal motility care must be taken upon administration of opioids to patients with obstructive or inflammatory bowel diseases.

In hypothyroidism, pulmonary disease, decreased respiratory reserve, alcoholism, prostatic hyperplasia and liver or renal impairment the dosage should be titrated with care and prolonged monitoring may be required.

Patients on chronic opioid therapy or with a history of opioid abuse may require higher doses.

As with all potent opioids, profound analgesia is accompanied by marked respiratory depression, which may persist into or recur in the early postoperative period.

Care should be taken after large doses or infusions of fentanyl to ensure that adequate spontaneous breathing has been established and maintained before discharging the patient from the recovery area.

Hyperventilation during anaesthesia may alter the patients response to CO<sub>2</sub>, thus affecting respiration postoperatively. The use of rapid bolus injections of opioids should be avoided in patients with compromised intracerebral compliance; in such patients the transient decrease in the mean arterial pressure has occasionally been accompanied by a transient reduction of the cerebral perfusion pressure.

### Serotonin Syndrome

Caution is advised when fentanyl is coadministered with drugs that affect the serotonergic neurotransmitter systems. The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome may occur with the concomitant use of serotonergic drugs such as Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors (SNRIs), and with drugs which impair metabolism of serotonin (including Monoamine Oxidase Inhibitors [MAOIs]). This may occur within the recommended dose.

Serotonin syndrome may include mental-status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular abnormalities (e.g., hyperreflexia, incoordination, rigidity), and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). If serotonin syndrome is suspected, rapid discontinuation of fentanyl should be considered.

Cross-reactivity between morphine, codeine and other narcotics has been reported.

### Special warnings / precautions regarding excipients

This medicinal product contains 3.54 mg sodium per millilitre, equivalent to 0.2 % of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

#### Interaction with other medicinal products

##### • Centrally depressing medicinal products

The use of opioid premedication, barbiturates, benzodiazepines, neuroleptics, nitrous oxide, clonidine, etomidate, non-depolarizing and non-vagolytic muscle relaxants and other non-selective CNS depressants may enhance or prolong the cardiovascular/respiratory-depressant effects of fentanyl.

In order to avoid especially potentiated cardiovascular/respiratory depressant effects a dosage adaptation might be needed (see also section 4.2).

##### • Serotonergic Drugs

Co-administration of fentanyl with a serotonergic agent, such as a Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor (SSRI) or a Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitor (SNRI) or a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI), may increase the risk of serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition (see section 4.4).

• As fentanyl (a high clearance drug) is rapidly and extensively metabolized mainly via the cytochrome P 450 isoenzyme CYP 3A4 concurrently administered drug substances that are **substrates, inhibitors or inducers of cytochrome P450, isoenzyme CYP 3A4** may have an influence on the pharmacokinetics of fentanyl and thus also on its effect.

#### A) Inhibitors of CYP 3A4

Concurrent administration of fentanyl with inhibitors of CYP3A4 may lead to increased plasma concentrations of fentanyl. Increased plasma levels have been reported and a dose adaptation has to be taken into account in order to avoid especially prolonged or delayed respiratory depression: e.g. for fluconazole, voriconazole, cimetidine, valproate, ritonavir.

Of note: Itraconazole (a potent CYP3A4 inhibitor) at 200 mg/day given orally for 4 days had no significant effect on the pharmacokinetics of i.v. fentanyl.

#### B) Inducers of CYP 3A4

Drugs inducing CYP3A4, accelerate the plasmatic clearance of fentanyl and thus reduce the efficacy of fentanyl e.g. carbamazepine, phenytoin

#### C) Substrates of CYP 3A4

Co-administration with other substrates of CYP 3A4 may lead to increased plasma levels of the drugs, e.g. some benzodiazepines, carbamazepine, phenytoin, valproate.

### Other interactions

#### Alcohol

Fentanyl and alcohol potentiate the effects of each other.

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

#### Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of fentanyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. For this reason fentanyl is not recommended during pregnancy.

It is advised not to use fentanyl during labour and delivery (including Caesarean section), because fentanyl passes the placenta and may cause respiratory depression in the newborn child. The placental transfer (fetal : maternal ratio) varies from about 0.44 to 0.89.

In obstetrics, fentanyl may only be used intravenously after clamping the umbilical cord.

#### Breast-feeding

Fentanyl is excreted into breast milk. After the application of fentanyl breast feeding should be stopped for at least 24 hours.

#### Fertility

No clinical data available.

### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fentanyl has major influence on the ability to drive and use machines.

After the application of fentanyl, the patient should be advised that performance at skilled tasks, such as driving and operating machinery, may be impaired for some time. Patients should be accompanied on their way home after discharge.

### 4.8 Undesirable effects

#### General

Most of the undesirable effects that have been observed during or after the administration of fentanyl are closely related to its pharmacological effects. So, except for the hypersensitivity reactions stated below, both frequency and severity of the undesirable effects are dose-dependent. The frequencies stated below refer to the normal clinical dose range. In particular, the following effects have been observed:

#### Listing of undesirable effects

Definition of frequency terms used in this section:

Very common: (≥ 1/10 of treated patients)  
Common: (≥ 1/100 to < 1/10 of treated patients)  
Uncommon: (≥ 1/1,000 to < 1/100 of treated patients)  
Rare: (≥ 1/10,000 to < 1/1,000 of treated patients)  
Very rare: (< 1/10,000 of treated patients)  
Not known: (frequency cannot be estimated from the available data)

#### Immune system disorders

**Not known:** Hypersensitivity reactions up to anaphylactic shock

### Endocrine disorders

**Very common:** Antidiuretic hormone release

### Psychiatric disorders

**Common:** Agitation  
**Uncommon:** Euphoric mood  
**Not known:** Delirium

### Nervous system disorders

**Very common:** Drowsiness, sedation, vertigo, increased intracranial pressure  
**Common:** Confusion, CNS depression  
**Rare:** Convulsions  
**Not known:** Myoclonus, serotonin syndrome (details see section 4.4)

Administration of fentanyl over a longer period of time may cause the development of tolerance. The development of drug dependence cannot be ruled out.

### Eye disorders

**Very common:** Miosis  
**Common:** Disturbances of vision

### Cardiac disorders

**Common:** Cardiac arrhythmias, tachycardia, bradycardia  
**Rare:** Severe bradycardia, up to cardiac arrest  
Bradycardia can be treated by administration of atropine.

### Vascular disorders

**Very common:** Peripheral vasodilation  
**Common:** Hypotension, hypertension, orthostatic hypotension

### Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

**Very common:** Coughing at induction of anaesthesia (dose-dependent)  
**Common:** Transient apnoea, postoperative respiratory depression  
**Rare:** Hypercapnia, laryngospasm, severe respiratory depression up to respiratory arrest (after high doses). The respiratory depressant effect may last longer than the analgesic effect and may re-appear in the postoperative period. Postoperative monitoring is therefore mandatory.  
**Very rare:** Bronchospasm, pulmonary oedema  
Airway conductance may be impaired by glottis closure through glottis rigidity.

### Gastrointestinal disorders

**Very common:** Nausea, vomiting  
**Common:** Constipation due to the opioid specific effect of fentanyl on smooth muscles  
**Not known:** Ileus

### Skin and subcutaneous tissue disorders

**Common:** Skin reactions manifesting as sweating, pruritus and urticaria

### Musculoskeletal and connective tissue disorders

The respiratory and sedative acting opioid with µ-agonistic properties. The agonistic behaviour to δ and κ-receptors is comparable to morphine.

### Renal and urinary disorders

**Common:** Urine retention.

### General disorders and administration site conditions

**Not known:** Habituation, drug withdrawal syndrome (see section 4.4)

### Injury, poisoning and procedural complications

**Common:** Post-operative confusion

### Paediatric population

After infusions of fentanyl in children over prolonged periods, movement disturbances, increased sensitiveness and opioid withdrawal symptoms have been observed.

### 4.9 Overdose

#### Symptoms

The manifestations of fentanyl overdosage are generally an extension of its pharmacological action. Depending on the individual sensitivity, the clinical picture is determined primarily by the degree of respiratory depression, which varies from bradypnoea to apnoea. Other symptoms for an overdosage may be: bradycardia up to asystole, decrease in blood pressure, circulatory failure, coma, seizure-like activity, muscle rigidity of the chest wall, trunk and extremities, and pulmonary oedema.

#### Treatment

Because of the respiratory depression oxygen supply must be ensured and assisted or controlled ventilation may become necessary.

The respiratory depressant effect of fentanyl may be counteracted by application of an opioid antagonist like naloxone. Ventilatory problems caused by muscle rigidity can be diminished or abolished by application of a peripherally acting muscle relaxant.

The patient should be monitored carefully. Normal body temperature and balanced fluid volumes should be ensured. In the case of severe and persistent hypotension, hypovolaemia should be considered, which can be compensated by parenteral fluid therapy.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

**Pharmacotherapeutic group:** Opioid anaesthetics, ATC code: N01A H01

### Mechanism of action

Fentanyl is an analgesic and sedative acting opioid with µ-agonistic properties. The agonistic behaviour to δ and κ-receptors is comparable to morphine.

### Therapeutic effect

100 micrograms i.v. fentanyl are equianalgesic to approx. 10 mg parenteral morphine. Although the onset of the effect occurs rapidly, the maximum analgesic and respiratory depressant effect is reached after a few minutes. Under normal conditions the duration of the analgesic effect after i.v. injection of 100 micrograms fentanyl will last for about 30 minutes.

### Other pharmacological effects

Fentanyl exhibits relatively small cardio-circulatory effects but has a strong depressive effect on respiration. Stress induced hormonal changes are not reliably suppressed by fentanyl. An increase in blood pressure due to intraoperative pain stimuli may occur despite high dose fentanyl treatment.

Depending on dosage and rate of injection fentanyl may cause muscle rigidity, euphoria, miosis and bradycardia. Intradermal tests and serum analytics on histamine in humans, as well as in-vivo tests in dogs, showed, that clinically significant histamine release after fentanyl application is rarely observed.

All effects of fentanyl can be antagonized by specific opioid-antagonists like naloxone.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

#### Absorption

After intravenous administration absorption is complete.

#### Distribution

The plasma concentration of fentanyl decreases rapidly after an i.v. injection. The disposition of fentanyl is triphasic with half-lives of about 1 minute, 15 minutes and 6 hours. The volume of distribution of the central compartment is approx. 15 litres, the total volume of distribution is approx. 400 litres. Secondary peak plasma levels may occur. About 80-85 % of fentanyl is bound to plasma proteins.

#### Biotransformation and elimination

Fentanyl is metabolised rapidly mainly in the liver via CYP 3A4, predominantly by oxidative N-desalkylation. The clearance rate is about 0.6 l/kg/h. About 75 % of a dosage applied is eliminated in the urine within 72 hours. About 10 % is excreted as the unchanged parent substance. Especially in elderly patients or after repeated administration, t<sub>1/2</sub> may be prolonged.

#### Paediatric population

After injection of comparable doses of fentanyl to infants, children and adults, the plasma levels of fentanyl were lowest in infants, medium in children and highest in adults throughout the observation time of 4 hours. Total body clearance tends to decrease with age in children

### 5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenicity.

Embryo-foetal developmental toxicity studies conducted in rats and rabbits revealed no compound-induced malformations or developmental variations when administered during the period of organogenesis.

In a fertility and early embryonic development study in rats, a male-mediated effect was observed at high doses (300 mcg/kg/day, s.c.) and is considered secondary to the sedative effects of fentanyl in animal studies.

In studies on pre- and postnatal development in rats, the survival rate of offspring was significantly reduced at doses causing severe maternal toxicity. Further findings at maternally toxic doses in F1 pups were delayed physical development, sensory functions, reflexes and behaviour. These effects could either be indirect effects due to altered maternal care and/or decreased lactation rate or a direct effect of fentanyl on the pups.

Carcinogenicity studies (26-week dermal alternative bioassay in Tg.AC transgenic mice; two-year subcutaneous carcinogenicity study in rats) with fentanyl did not reveal any findings indicative of oncogenic potential. Evaluation of brain slides from the carcinogenicity study in rats revealed brain lesions in animals administered high doses of fentanyl citrate. The relevance of these findings to humans is unknown.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Sodium chloride  
Water for injections

### 6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6. Fentanyl B. Braun must not be mixed with thiopental, methohexital, pentobarbital and nafcilin.

### 6.3 Shelf-life

- *unopened*  
2 years

- *after first opening the container:*

After opening the ampoules, Fentanyl B. Braun must be used immediately.

- *after dilution*

Chemical and physical in-use stability in the solutions listed in section 6.6 has been demonstrated for 24 hours at 25 °C. From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, the in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

### 6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Do not store above 30 °C.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions of the diluted medicinal product, see section 6.3.

### 6.5 Nature and contents of container

Fentanyl B. Braun 0.05 mg /ml is supplied in clear, colourless glass ampoules of 2 ml, 5 ml and 10 ml supplied in packs of 10 x 2 ml, 10 x 5 ml, 10 x 10 ml.

Not all pack sizes may be marketed.

### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. One ampoule is for single use only. Discard ampoule and any unused content after use.

Only to be used if solution is clear and colourless and the ampoule and its closure are undamaged. The medicinal product can be used either undiluted or diluted. Dilution ranges tested with 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride and 50 mg/ml (5 %) glucose solutions are 1+1 and 1+25. Hence the maximal dilution must not exceed 1 part fentanyl with 25 parts 9 mg/ml sodium chloride or 50 mg/ml glucose solutions.

## 7. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Internal revision date: 10.

## Mode d'emploi

B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Allemagne

# Fentanyl B. Braun 0,05 mg/mL

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fentanyl B. Braun 0,05 mg/mL solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 78,5 microgrammes de citrate de fentanyl, ce qui équivaut à 50 microgrammes de fentanyl. Ainsi, l'ampoule de 10 mL contient 785 microgrammes de citrate de fentanyl, ce qui correspond à 500 microgrammes de fentanyl, l'ampoule de 5 mL contient 392,5 microgrammes de citrate de fentanyl, ce qui correspond à 250 microgrammes de fentanyl et l'ampoule de 2 mL contient 157 microgrammes de citrate de fentanyl, ce qui correspond à 100 microgrammes de fentanyl.

Excipients à effet notoire :

sodium 3,54 mg/mL

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution aqueuse limpide et incolore

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Fentanyl B. Braun est un opioïde à action rapide utilisé :

- dans la neuroleptanalgésie et la neuroleptanesthésie,
- comme composante analgésique de l'anesthésie générale avec intubation et ventilation du patient,
- pour le traitement analgésique de patients sous ventilation artificielle en soins intensifs.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Fentanyl B. Braun doit être adaptée à chaque patient en fonction de l'âge, du poids corporel, de la condition physique, de l'affection, des médicaments concomitants, ainsi que du type d'intervention chirurgicale et du type d'anesthésie.

Les recommandations posologiques suivantes doivent être respectées :

Adultes

	Posologie initiale	Posologie additionnelle
Respiration spontanée	50 – 200 microgrammes	50 microgrammes
Ventilation assistée	300 – 3 500 microgrammes	100 – 200 microgrammes

Les doses de Fentanyl B. Braun au-delà de 4 mL (ce qui correspond à 200 microgrammes de fentanyl) doivent uniquement être utilisées en anesthésie.

En prétraitement, 1 à 2 mL de Fentanyl B. Braun (ce qui correspond à 50 à 100 microgrammes de fentanyl) peuvent être administrés par voie intramusculaire 45 minutes avant l'induction de l'anesthésie.

Après administration intraveineuse chez des patients adultes sans prétraitement, on prévoit que 2 mL de Fentanyl B. Braun (ce qui correspond à 100 microgrammes de fentanyl) permettront une analgésie suffisante pendant 10 à 20 minutes lors d'interventions chirurgicales impliquant une douleur de faible intensité.

10 mL de Fentanyl B. Braun (ce qui correspond à 500 microgrammes de fentanyl) injectés en bolus permettent d'obtenir une analgésie d'environ une heure. L'analgésie produite est suffisante pour une chirurgie impliquant des interventions modérément douloureuses.

L'administration d'une dose de 1 mL/kg de poids corporel de Fentanyl B. Braun (ce qui correspond à 50 microgrammes/kg de poids corporel de fentanyl) permettra d'obtenir une analgésie intense pendant quatre à six heures dans des cas de chirurgie fortement stimulante.

Fentanyl B. Braun peut également être administré par perfusion. Chez les patients ventilés, une dose de charge de Fentanyl B. Braun peut être administrée en perfusion rapide d'environ 1 microgramme/kg de poids corporel/min pendant les 10 premières minutes, suivie d'une perfusion d'environ 0,1 microgramme/kg de poids corporel/min. Alternativement, la dose de charge de Fentanyl B. Braun peut être administrée en bolus. Les vitesses de perfusion doivent être titrées en fonction de la réponse individuelle du patient ; des vitesses de perfusion moindres peuvent être appropriées.

À moins qu'une ventilation postopératoire ne soit prévue, la perfusion doit être arrêtée environ 40 minutes avant la fin de l'intervention.

Des vitesses de perfusion plus faibles sont nécessaires, par ex. 0,05 à 0,08 microgramme/kg de poids corporel/minute, si la ventilation spontanée doit être maintenue. Des vitesses de perfusion plus élevées (jusqu'à 3 microgrammes/kg de poids corporel/minute) ont été utilisées en chirurgie cardiaque.

*Personnes âgées et patients affaiblis*

Il est conseillé de réduire la posologie chez les patients âgés et affaiblis. L'effet de la dose initiale doit être pris en compte pour établir les doses additionnelles.

*Patients atteints d'obésité morbide (IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>)*

Chez les patients atteints d'obésité morbide, il existe un risque de surdosage si la dose est calculée sur la base du poids corporel total. Les doses de fentanyl doivent être basées sur le poids corporel maigre afin d'éviter l'administration de doses excessives chez les patients atteints d'obésité morbide.

*Patients recevant de manière concomitante des médicaments déresseurs du système nerveux central*

Une adaptation posologique peut être nécessaire, voir rubrique 4.5.

*Population pédiatrique*

*Adolescents âgés de 12 à 17 ans*

Suivre la posologie préconisée chez l'adulte

*Enfants âgés de 2 à 11 ans*

	Âge	Posologie initiale	Posologie additionnelle
Respiration spontanée	2 – 11 ans	1 – 3 microgrammes/kg	1 – 1,25 microgramme/kg
Ventilation assistée	2 – 11 ans	1 – 3 microgrammes/kg	1 – 1,25 microgramme/kg

*Enfants âgés de moins de 2 ans*

La sécurité et l'efficacité du fentanyl chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies.

*Utilisation chez l'enfant*

Analgésie pendant l'intervention, renforcement de l'anesthésie en respiration spontanée :

Les techniques d'analgésie chez un enfant respirant spontanément ne doivent être utilisées que dans le cadre d'une procédure d'anesthésie ou dans le cadre d'une procédure de sédation/analgésie par du personnel expérimenté dans un environnement qui permet de gérer une rigidité soudaine de la paroi thoracique nécessitant une intubation ou une apnée nécessitant un soutien des voies respiratoires (voir rubrique 4.4).

*Mode d'administration*

Voie intraveineuse, administration soit en bolus soit par perfusion, chez les adultes et les enfants.

Voie intramusculaire

Le fentanyl doit uniquement être administré dans un environnement où les voies aériennes peuvent être contrôlées par du personnel en mesure de contrôler les voies aériennes (voir rubrique 4.4).

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au fentanyl, à d'autres opioïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le fentanyl ne doit être administré qu'avec des précautions particulières aux patients atteints de dépression respiratoire ou d'une maladie obstructive des voies respiratoires. La ventilation doit être surveillée chez ces patients.

Dépendance au médicament et risque d'usage abusif

Une tolérance, une dépendance physique et une dépendance psychologique peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes. Le risque est accru chez les patients ayant des antécédents personnels de toxicomanie (y compris l'usage abusif de drogues ou d'alcool ou l'addiction à ces substances).

Syndrome de sevrage

L'administration répétée, peu espacée, sur de longues périodes, peut conduire à l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, qui peut se manifester par les effets indésirables suivants : nausée, vomissement, diarrhée, anxiété, frissons, tremblement et sécrétion de sueur.

Suite à l'administration intraveineuse de fentanyl, une baisse passagère de la tension artérielle peut survenir, particulièrement chez les patients hypovolémiques. Des mesures appropriées pour maintenir une tension artérielle stable doivent être prises.

Une dépression respiratoire significative liée à la dose survient suite à l'administration de fentanyl à des doses supérieures à 200 microgrammes. Ceci, ainsi que les autres effets pharmacologiques du fentanyl, peuvent être inversés par des antagonistes narcotiques spécifiques (tels que la naloxone). Des doses supplémentaires de naloxone peuvent s'avérer nécessaires car la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que la durée d'action de l'antagoniste opioïde.

Une bradycardie et un arrêt cardiaque éventuel peuvent survenir si le patient a reçu une quantité insuffisante d'anticholinergique ou si le fentanyl est associé à des relaxants musculaires non vagolytiques. La bradycardie peut être contrée avec de l'atropine.

Une rigidité musculaire (effet semblable à celui de la morphine) peut se produire.

La rigidité, qui peut aussi toucher les muscles thoraciques, peut être évitée par les mesures suivantes :

- une injection IV lente (habituellement suffisante pour les doses faibles) ;
- un prétraitement par benzodiazépines ;
- l'utilisation de relaxants musculaires.

Le fentanyl exerce un faible effet anticholinergique qui peut notamment entraîner une augmentation de la pression des voies biliaires, une tachycardie et une hypertension.

Le fentanyl doit uniquement être administré dans un environnement où les voies aériennes peuvent être contrôlées par du personnel en mesure de contrôler les voies aériennes. Un équipement de réanimation et des antagonistes opioïdes doivent être facilement disponibles.

Comme avec tous les analgésiques opioïdes, il convient de prendre des précautions lors de l'administration de fentanyl à des patients atteints de myasthénie grave.

En raison de l'effet inhibiteur des opioïdes sur la motilité intestinale, des précautions doivent être prises en cas d'administration d'opioïdes à des patients atteints de maladies entériques occlusives ou inflammatoires.

Dans l'hypothyroïdie, les maladies pulmonaires, la diminution de la réserve respiratoire, l'alcoolisme, l'hyperplasie prostatique et l'insuffisance hépatique ou rénale, la posologie doit être titrée avec précaution et une surveillance prolongée peut être nécessaire.

Les patients sous traitement chronique par opioïde ou avec des antécédents d'abus d'opioïdes peuvent nécessiter des doses plus importantes.

Comme avec tous les opioïdes puissants, une analgésie profonde est accompagnée d'une dépression respiratoire marquée, qui peut persister jusque dans la phase postopératoire initiale ou réapparaître pendant celle-ci.

Des précautions doivent être prises suite à l'administration de doses importantes ou de perfusions de fentanyl afin de s'assurer qu'une respiration spontanée adéquate est établie et maintenue avant de laisser le patient quitter la salle de réveil.

L'hyperventilation durant l'anesthésie peut modifier la réponse du patient au CO<sub>2</sub>, affectant ainsi la respiration postopératoire.

L'injection de bolus rapides d'opioïdes est à proscrire chez les patients dont la compliance intracérébrale est compromise ; chez ces patients, la réduction transitoire de la tension artérielle moyenne s'accompagne parfois d'une baisse passagère de la pression d'irrigation cérébrale.

#### Syndrome sérotoninergique

La prudence est conseillée lorsque le fentanyl est co-administré avec des médicaments affectant les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital peut survenir en cas d'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et avec des médicaments altérant le métabolisme de la sérotonine (incluant les inhibiteurs de la monoamine-oxydase [MAO]). Cela peut se produire à la dose recommandée.

Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (par ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (par ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par ex., hyperreflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex., nausées, vomissements, diarrhée). En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, un arrêt rapide du fentanyl doit être envisagé.

Une réactivité croisée entre la morphine, la codéine et d'autres narcotiques a été signalée.

#### Mises en garde spéciales / précautions concernant les excipients

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par millilitre, ce qui équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

#### Interactions avec d'autres médicaments

##### • Médicaments déresseurs du système nerveux central

L'utilisation d'un prétraitement par des opioïdes, de barbituriques, de benzodiazépines, de neuroleptiques, d'oxyde nitreux, de clonidine, d'étomidate, de relaxants musculaires non dépolarisants et non vagolytiques et d'autres déresseurs non sélectifs du SNC peut augmenter ou prolonger les effets déresseurs du fentanyl sur le système cardiovasculaire/ respiratoire.

Pour éviter une potentialisation marquée des effets déresseurs sur le système cardiovasculaire/respiratoire, une adaptation posologique peut être nécessaire (voir aussi rubrique 4.2).

##### • Médicaments sérotoninergiques

La co-administration de fentanyl avec un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

- Étant donné que le fentanyl (un médicament à forte clairance) est métabolisé rapidement et fortement par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 essentiellement, les substances médicamenteuses administrées de manière concomitante qui sont des **substrats**, **des inhibiteurs** ou **des inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450** peuvent influer sur la pharmacocinétique du fentanyl et donc sur ses effets.

##### A) Inhibiteurs du CYP 3A4

L'administration concomitante de fentanyl avec des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 (par ex., fluconazole, voriconazole, cimétidine, valproate, ritonavir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Une augmentation des concentrations plasmatiques a été signalée et une adaptation posologie doit être envisagée pour éviter une dépression respiratoire particulièrement prolongée ou retardée.

N.B. L'itraconazole (un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP 3A4) à 200 mg/jour par voie orale pendant 4 jours n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du fentanyl IV.

##### B) Inducteurs du CYP 3A4

Les médicaments inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 (par ex., carbamazépine, phénytoïne) accélèrent la clairance plasmatique du fentanyl et réduisent donc son efficacité.

##### C) Substrats du CYP 3A4

La co-administration avec d'autres substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 (par ex., certaines benzodiazépines, la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments.

#### Autres interactions

#### Alcool

Le fentanyl et l'alcool potentialisent mutuellement leurs effets.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

*Grossesse*

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Le fentanyl n'est donc pas recommandé pendant la grossesse.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne), car le fentanyl traverse le placenta et peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Le transfert placentaire (rapport fœtus:mère) varie de 0,44 à 0,89.

En obstétrique, le fentanyl ne doit être utilisé que par voie intraveineuse après clampage du cordon ombilical.

*Allaitement*

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel. Après l'utilisation de fentanyl, l'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures.

*Fertilité*

Aucune donnée clinique n'est disponible.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le fentanyl a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Après l'utilisation de fentanyl, il convient de prévenir le patient que l'aptitude à effectuer des tâches complexes, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, peut être altérée pendant un certain temps. Les patients doivent être accompagnés jusqu'à chez eux à la sortie de l'hôpital.

#### 4.8 Effets indésirables

#### Généralités

La plupart des effets indésirables observés pendant ou après l'administration de fentanyl sont étroitement associés à ses effets pharmacologiques. Par conséquent, excepté dans le cas des réactions d'hypersensibilité mentionnées ci-dessous, la fréquence comme la sévérité des effets indésirables sont dose-dépendants. Les fréquences citées ci-dessous se rapportent à la plage de doses cliniques normales. Ont été observés en particulier les effets suivants :

#### Liste des effets indésirables

*Définition des termes de fréquence utilisés dans cette rubrique :*

Très fréquent : (≥ 1/10 patients traités)
Fréquent : (≥ 1/100 , < 1/10 patients traités)
Peu fréquent : (≥ 1/1 000 , < 1/100 patients traités)
Rare : (≥ 1/10 000 , < 1/1 000 patients traités)
Très rare : (< 1/10 000 patients traités)
Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

#### Affections du système immunitaire

*Fréquence indéterminée :* Réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique

#### Affections endocriniennes

*Très fréquent :* Libération d'hormones antiidiurétiques

#### Affections psychiatriques

*Fréquent :* Agitation
*Peu fréquent :* Humeur euphorique
*Fréquence indéterminée :* Délire

#### Affections du système nerveux

*Très fréquent :* Endormissement, sédation, vertige, augmentation de la pression intracrânienne
*Fréquent :* Confusion, dépression du SNC
*Rare :* Convulsions
*Fréquence indéterminée :* Myoclonie, syndrome sérotoninergique (pour plus d'informations, voir rubrique 4.4)

L'administration de fentanyl pendant de longues périodes peut provoquer le développement d'une tolérance. Le développement d'une dépendance médicamenteuse ne peut être exclu.

#### Affections oculaires

*Très fréquent :* Myosis
*Fréquent :* Troubles visuels

#### Affections cardiaques

*Fréquent :* Arythmies cardiaques, tachycardie, bradycardie
*Rare :* Bradycardie sévère, allant jusqu'à l'arrêt cardiaque
La bradycardie peut être traitée par l'administration d'atropine.

#### Affections vasculaires

*Très fréquent :* Vasodilatation périphérique
*Fréquent :* Hypotension, hypertension, hypotension orthostatique

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

*Très fréquent :* Toux à l'induction de l'anesthésie (dose-dépendante)
*Fréquent :* Apnée passagère, dépression respiratoire postopératoire
*Rare :* Hypercapnie, laryngospasme, dépression respiratoire sévère allant jusqu'à l'arrêt respiratoire (suite à l'administration de fortes doses). L'effet déresseur respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet analgésique et peut réapparaître durant la période postopératoire. Une surveillance postopératoire est donc impérative.
*Très rare :* Bronchospasme, œdème pulmonaire
La conductance des voies aériennes peut être altérée par la fermeture de l'épiglotte en raison de sa rigidité.

#### Affections gastro-intestinales

*Très fréquent :* Nausée, vomissement
*Fréquent :* Constipation en raison de l'effet du fentanyl, spécifique aux opioïdes, sur les muscles lisses
*Fréquence indéterminée :* Iléus

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*Fréquent :* Réactions cutanées se manifestant par sécrétion de sueur, prurit et urticaire

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

*Très fréquent :* Après l'administration de fortes doses IV, il peut se produire une augmentation de la tension des muscles squelettiques (rigidité musculaire), et en particulier une rigidité thoracique se traduisant par une altération de la ventilation. Le recours à des relaxants musculaires peut s'avérer nécessaire.

#### Affections du rein et des voies urinaires

*Fréquent :* Rétention urinaire.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Fréquence indéterminée :* Habituation, syndrome de sevrage de drogue ou de médicament (voir rubrique 4.4)

#### Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

*Peu fréquent :* Confusion postopératoire

#### Population pédiatrique

Après des perfusions de fentanyl sur une longue période chez l'enfant, des troubles moteurs, une sensibilité accrue et des symptômes de sevrage d'opioïdes ont été observés.

#### 4.9 Surdosage

#### Symptômes

Le surdosage au fentanyl se manifeste généralement par une prolongation de son action pharmacologique. Selon la sensibilité du patient, le tableau clinique dépend essentiellement du degré de dépression respiratoire, qui peut aller de la bradypnée à l'apnée. Les autres symptômes d'un surdosage peuvent inclure : bradycardie allant jusqu'à l'astyole, hypotension, insuffisance circulatoire, coma, activité apparentée à une crise d'épilepsie, rigidité musculaire de la paroi thoracique, du tronc et des extrémités et œdème pulmonaire.

#### Traitement

Du fait de la dépression respiratoire, il convient d'assurer l'apport d'oxygène et une ventilation assistée ou contrôlée peut s'avérer nécessaire.

L'effet déresseur respiratoire du fentanyl peut être contrebalancé par l'utilisation d'antagonistes opioïdes tels que la naloxone. Les problèmes de ventilation provoqués par une rigidité musculaire peuvent être minoés, voire éliminés par l'utilisation d'un relaxant musculaire à action périphérique. Le patient doit être étroitement surveillé. Il convient d'assurer une température corporelle normale et l'équilibre des volumes liquidiens.

En cas d'hypotension sévère et persistante, il convient d'envisager une hypovolémie, laquelle peut être compensée par l'apport de liquides par voie parentérale.

#### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique :** Anesthésiques opioïdes, code ATC : N01A H01

#### Mécanisme d'action

Le fentanyl est un opioïde à action analgésique et sédativ ; à propriétés μ-agonistes. Le comportement agoniste par rapport aux récepteurs δ et κ est comparable à celui de la morphine.

#### Effet thérapeutique

100 microgrammes de fentanyl IV sont équianalgésiques à environ 10 mg de morphine administrée par voie parentérale. Bien que son action soit rapide, l'effet analgésique et déresseur respiratoire maximal est atteint au bout de plusieurs minutes.

Dans des conditions normales, la durée de l'effet analgésique après l'injection IV de 100 microgrammes de fentanyl dure environ 30 minutes.

#### Autres effets pharmacologiques

Le fentanyl a des effets cardiocirculatoires relativement faibles mais il a en revanche un fort effet déresseur sur la respiration. Les modifications hormonales induites par le stress ne sont pas supprimées de manière fiable par le fentanyl. Une augmentation de la tension artérielle due à des stimuli douloureux intraopératoires peut se manifester malgré un traitement par fentanyl à fortes doses. Selon la posologie utilisée et la vitesse d'injection, le