

©FENTANYL CITRATE INJECTION USP (Fentanyl 50 µg/mL as Fentanyl Citrate) Opioid Analgesic - Adjunct to Anesthesia

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Fentanyl, although chemically unrelated to morphine, produces pharmacologic effects and degree of analgesia similar to morphine. On a weight basis, however, fentanyl is 50 to 100 times more potent than morphine, but its duration of action is shorter than that of meperidine or morphine. A parenteral dose of 100 µg (2.0 mL) of fentanyl is approximately equivalent in analgesic activity to 10 mg of morphine or 75 mg of meperidine.

The principal actions of therapeutic value are analgesia and sedation.

Human Pharmacology:

Fentanyl has been reported to be an opioid analgesic with a rapid onset and a short duration of action.

Alterations in respiratory rate and alveolar ventilation, associated with opioid analgesics may last longer than the analgesic effect. As the dose of the narcotic is increased, the decrease in pulmonary exchange becomes greater. Large doses may produce apnea. Fentanyl appears to have less emetic activity than other opioid analgesics. Histamine assays and skin wheal testing in man, as well as *in vivo* testing in dogs, indicate that clinically significant histamine release rarely occurs with fentanyl. Assays in man demonstrate no clinically significant histamine release in dosages up to 50 µg/kg (0.05 mg/kg; 1 mL/kg). Fentanyl preserves cardiac stability and at higher doses, inhibits stress-related hormonal changes.

Fentanyl may cause muscle rigidity, particularly involving the muscles of respiration. It may also produce other signs and symptoms characteristic of opioid analgesics including euphoria, miosis, bradycardia and bronchoconstriction.

The onset of action of fentanyl is almost immediate when the drug is given intravenously; however, the maximal analgesic and respiratory depressant effects may not be noted for several minutes. The usual duration of action of analgesic effect is 30 to 60 minutes after a single i.v. dose of up to 100 µg (0.1 mg; 2.0 mL).

Following intramuscular administration, onset of action is from 7 to 8 minutes, and the duration of action is one to two hours.

Following epidural administration, onset of analgesia occurs between 5 and 10 minutes and the duration of action is generally 2 to 5 hours. Analgesia can be maintained with on-demand or continuous epidural administration.

As with longer acting opioid analgesics, the duration of respiratory depressant effect may be longer than the analgesic effect. The following observations have been reported concerning altered respiratory response to CO₂ stimulation following administration of fentanyl to man:

(i) Diminished sensitivity to CO₂ stimulation may persist longer than depression of respiratory rate. Altered sensitivity to CO₂ stimulation has been demonstrated for up to four hours following a single intravenous dose of 600 µg (0.6 mg; 12 mL) of fentanyl to healthy volunteers. Fentanyl frequently slows the respiratory rate, duration and degree of respiratory depression being dose related.

(ii) The peak respiratory depressant effect of a single intravenous dose of fentanyl is noted 5 to 15 minutes following injection. (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**)

Fentanyl, in commonly used clinical doses (less than 10 µg/kg) has little or no effect on myocardial or hemodynamic function except for vagally induced bradycardia.

The effects of low doses of fentanyl (0.07 µg/mL and 0.36 µg/mL) on hemoglobin affinity for oxygen have been studied in comparison to other analgesics. It has been reported that such doses shifted the hemoglobin dissociation curve to the left, but a higher dose (0.71 µg/mL) failed to alter this curve.

In patients scheduled for coronary artery bypass, fentanyl at doses of 37 µg/kg followed by 53 µg/kg i.v., showed instances of hemolysis; however the clinical significance is still to be defined.

The circulatory effects of fentanyl at 5 sequential doses of 1 µg/kg i.v. were studied in conscious and anesthetized subjects. In conscious patients, fentanyl did not affect the pressure or heart rate, while in anesthetized patients, a 20% fall in blood pressure and heart rate was noted.

Fentanyl has been used in fourteen neonates undergoing major surgical procedures; doses of 10 µg/kg, 25 µg/kg or 50 µg/kg were given i.v. An extremely prolonged ventilatory depression, 1.5 to 2 times the normal adult value and transient rebounds in plasma levels were noted.

Pharmacokinetics:

With doses of approximately 3 to 30 µg/kg i.v. in humans, the serum curves could be described in terms of a three-compartment open model.

At all doses, plasma levels have been reported to fall rapidly in the first 5 minutes to approximately 20% of the peak value.

The elimination half-life is approximately:

- from 0.73 to 1.63 minutes for the first distribution phase,
- from 5.1 to 21 minutes for the second phase,
- from 86.6 to 346.5 minutes for the third phase.

Urinary excretion was very low during the first two hours.

Metabolism and Excretion:

The concentration of fentanyl excreted unchanged in the urine is usually about 8 to 10%. The liver is the most important metabolizing organ, whereas extrahepatic metabolism occurs only to a very minor degree in the kidney.

The metabolites of fentanyl are reported to be: phenylacetic acid, norfentanyl (4-N-(N-propionyl-3H-anilino)piperidine), propionic acid and despropiofentanyl (1-2-(phenethyl)-4-N-anilino-piperidine).

INDICATIONS AND CLINICAL USES

Fentanyl Citrate Injection USP administered by intravenous or intramuscular injection, is indicated:

- For analgesic action of short duration during the anesthetic period, premedication, induction and maintenance, and in the immediate postoperative period (recovery room) as the need arises.
- For use as an opioid analgesic supplement in general or regional anesthesia.
- For administration with a neuroleptic such as droperidol injection as an anesthetic premedication, for induction of anesthesia and as an adjunct in the maintenance of general and regional anesthesia; and
- For use as an anesthetic agent with oxygen in selected high risk patients, such as those undergoing open heart surgery or certain complicated neurological or orthopedic procedures.

Fentanyl Citrate Injection USP, by epidural administration, is indicated for the postoperative management of pain following general surgical procedures and cesarean sections.

CONTRAINDICATIONS

Fentanyl is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the drug. As with other opiates administered epidurally, fentanyl should not be given to patients exhibiting the following:

- Septicemia
- Severe hemorrhage or shock
- Local infection at the site of proposed puncture
- Disturbances in blood morphology and/or anticoagulant therapy or other concomitant drug therapy or medical conditions which could contraindicate the technique of epidural administration.

WARNINGS

AS WITH OTHER CNS DEPRESSANTS, PATIENTS WHO HAVE RECEIVED FENTANYL SHOULD HAVE APPROPRIATE SURVEILLANCE. RESUSCITATIVE EQUIPMENT AND A NARCOTIC ANTAGONIST SUCH AS NALOXONE SHOULD BE READILY AVAILABLE TO MANAGE APNEA (See PRECAUTIONS AND OVERDOSAGE).

Fentanyl citrate injection should be administered only by persons specifically trained in the use of intravenous anesthetics and management of the respiratory effects of potent opioids.

If fentanyl is administered with a tranquilizer such as droperidol, the user should familiarize himself with the special properties of each drug, particularly the widely differing durations of action. In addition, when such a combination is used, fluids and other countermeasures to manage hypotension should be available (see PRECAUTIONS).

As with other potent narcotics, the respiratory depressant effect of fentanyl may persist longer than the measured analgesic effects. The total dose of all opioid analgesics administered should be considered by the practitioner before ordering opioid analgesics during recovery from anesthesia. It is recommended that narcotics, when required, should be used in reduced doses initially as low as one-fourth to one-third those usually recommended.

Fentanyl may cause muscle rigidity, particularly involving the muscles of respiration. In addition, skeletal muscle movements of various groups in the extremities, neck and external eye have been reported during induction of anesthesia with fentanyl; these reported movements have, on rare occasions, been strong enough to pose patient management problems. The effect is related to the speed of injection and its incidence can be reduced by the use of slow intravenous injection. Once the effect occurs, it is managed by the use of assisted or controlled respiration and, if necessary, by a neuromuscular blocking agent compatible with the patient's condition.

WHERE MODERATE OR HIGH DOSES ARE USED (ABOVE 10 µg/kg), THERE MUST BE ADEQUATE FACILITIES FOR POSTOPERATIVE OBSERVATION AND VENTILATION, IF NECESSARY, OF PATIENTS WHO HAVE RECEIVED FENTANYL. IT IS ESSENTIAL THAT THESE FACILITIES BE FULLY EQUIPPED TO HANDLE ALL DEGREES OF RESPIRATORY DEPRESSION.

Fentanyl may also produce other signs and symptoms characteristic of opioid analgesics including euphoria, miosis, bradycardia and bronchoconstriction.

Head Injuries and Increased Intracranial Pressure:

Fentanyl should be used with caution in patients who may be particularly susceptible to respiratory depression such as comatose patients who may have a head injury, brain

tumor, other intracranial lesions, or a pre-existing increase in intracranial pressure. In addition, fentanyl may obscure the clinical course of patients with head injury.

Acute Abdominal Conditions:

The administration of narcotics may obscure the diagnosis or clinical course of patients with acute abdominal conditions.

Use In Pregnancy:

The safe use of fentanyl has not been established with respect to possible adverse effects upon fetal development. Therefore, it should not be used in women of childbearing potential unless, in the judgement of the physician, the potential benefits outweigh the possible hazards.

PRECAUTIONS

General:

Vital signs should be monitored routinely. Fentanyl may produce bradycardia, which may be treated with atropine; however, fentanyl should be used with caution in patients with cardiac bradyarrhythmias.

Fentanyl should be administered with caution to patients with liver and kidney dysfunction because of the importance of these organs in the metabolism and excretion of drugs.

Use In Children:

The safety of fentanyl in children younger than two years of age has not been established.

Use In Obstetrics:

There are insufficient data regarding placental transfer and fetal effects; therefore, safety for the infant in obstetrics has not been established.

Nursing Mothers:

It is not known whether fentanyl is excreted in human milk. Caution should be exercised when fentanyl is administered to a nursing mother.

Special Risk Patients:

The initial dose of fentanyl should be appropriately reduced in elderly and debilitated patients. The effect of the initial dose should be considered in determining incremental doses. Nitrous oxide has been reported to produce cardiovascular depression when given with higher doses of fentanyl.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease:

Fentanyl should be used with caution in patients with chronic obstructive pulmonary disease, patients with decreased respiratory reserve, and others with potentially compromised respiration. In such patients, narcotics may additionally decrease respiratory drive and increase airway resistance. During anesthesia, this can be managed by assisted or controlled respiration. Respiratory depression caused by opioid analgesics can be reversed by narcotic antagonists.

Appropriate surveillance should be maintained because the duration of respiratory depression of doses of fentanyl employed during anesthesia may be longer than the duration of the narcotic antagonist action. Consult individual prescribing information (levallorphan, nalorphine and naloxone) before employing narcotic antagonists.

Conduction Anesthesia:

Certain forms of conduction anesthesia, such as spinal anesthesia and some peridural anesthetics can alter respiration by blocking intercostal nerves.

Through other mechanisms, fentanyl can also alter respiration. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY**). Therefore, when fentanyl is used to supplement these forms of anesthesia, the anesthetist should be familiar with the physiological actions involved, and be prepared to manage them in the patients selected for these forms of anesthesia.

Dependence Liability:

Fentanyl can produce drug dependence of the morphine type and therefore has the potential of being abused. Psychic dependence, physical dependence, and tolerance may develop upon repeated administration.

Drug Interactions:

When a neuroleptic such as droperidol is used with fentanyl, pulmonary arterial pressure may decrease. This fact should be considered by those who conduct diagnostic and surgical procedures where interpretation of pulmonary arterial pressure measurements might determine final management of the patient. Vital signs should be monitored routinely.

When either high doses or anesthetic doses of fentanyl are employed, even relatively small dosages of diazepam may cause cardiovascular depression.

Other CNS depressant drugs (e.g. barbiturates, tranquilizers, narcotics and general anesthetics) will have additive or potentiating effects with fentanyl. When patients have received such drugs, the dose of fentanyl required will be less than usual. Likewise, following the administration of fentanyl, the dose of other CNS depressant drugs should be reduced.

When fentanyl is used with a neuroleptic, such as droperidol, hypotension can occur. If this occurs, the possibility of hypovolemia should also be considered and managed with appropriate parenteral fluid therapy. Repositioning the patient to improve venous return to the heart should be considered when operative conditions permit. Care should be exercised in moving and positioning of patients because of the possibility of orthostatic hypotension. If volume expansion with fluids plus other countermeasures do not correct hypotension, the administration of pressor agents other than epinephrine should be considered. Because of the alpha-adrenergic blocking action of droperidol, epinephrine may paradoxically decrease the blood pressure in patients treated with droperidol.

When droperidol is used with fentanyl and the EEG is used for postoperative monitoring, it may be found that the EEG pattern returns to normal slowly.

Severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported with opioid analgesics. Since the safety of fentanyl in this regard has not been established, its use in patients who have received MAO inhibitors within 14 days is not recommended.

Serotonergic Drugs: Coadministration of fentanyl with a serotonergic agent, such as a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or a Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor, may increase the risk of serotonin syndrome, a potentially life threatening condition (see also **ADVERSE REACTIONS**).

ADVERSE REACTIONS

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

You can report any suspected adverse reactions associated with the use of health products to the Canada Vigilance Program by one of the following 3 ways:

- Report online at www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Call toll-free at 1-866-234-2345
- Complete a Canada Vigilance Reporting Form and:
 - Fax toll-free to 1-866-678-6789, or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Postage paid labels, Canada Vigilance Reporting Form and the adverse reaction reporting guidelines are available on the MedEffect™ Canada Web site at www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

NOTE: *Should you require information related to the management of the side effects, contact your health professional. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.*

As with other opioid analgesics, the most common serious reactions reported to occur with fentanyl are: respiratory depression, apnea, muscle rigidity and bradycardia. If these remain untreated, respiratory arrest, circulatory depression or cardiac arrest could occur.

Pruritus, occurring mainly in the face and chest area, is observed frequently following the administration of fentanyl by the epidural route. Other adverse reactions that have been reported are: cough, hypotension, dizziness, blurred vision, nausea, emesis, laryngospasm, diaphoresis, itching, drowsiness and urinary retention.

It has been reported that secondary rebound respiratory depression may occasionally occur postoperatively. Patients should be monitored for this possibility and appropriate countermeasures taken as necessary.

When a neuroleptic such as droperidol is used with fentanyl, the following adverse reactions can occur: chills or shivering, restlessness, and postoperative hallucinatory episodes (sometimes associated with transient periods of mental depression); extrapyramidal symptoms (dystonia, akathisia and oculogyric crisis) has been observed up to 24 hours postoperatively. When they occur, extrapyramidal symptoms can usually be controlled with antiparkinson agents. Postoperative drowsiness is also frequently reported following the use of droperidol.

Elevated blood pressure, with or without pre-existing hypertension, has been reported following administration of fentanyl combined with droperidol. This might be due to unexplained alterations in sympathetic activity following large doses; however, it is also frequently attributed to anesthetic and surgical stimulation during light anesthesia.

Although fentanyl has been reported to induce grand mal seizures with i.v. administration at doses of 100 µg, there was no electroencephalographic documentation. Some authors suggest that rigidity is a more likely explanation for the myoclonic movements, since none of the patients showed any neurologic disorders after their reported seizures.

Post-marketing reports describe patients with symptoms suggestive of, or diagnostic of, serotonin syndrome following the concomitant use of fentanyl with a serotonergic drug, such as a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or a Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (see also **PRECAUTIONS**, Drug Interactions.)

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

Symptoms: The manifestations of fentanyl overdose are an extension of its pharmacologic actions.

Treatment: In the presence of hypoventilation or apnea, oxygen should be administered and respiration should be assisted or controlled as indicated. A patent airway must be maintained; an oropharyngeal airway or endotracheal tube might be indicated. If depressed respiration is associated with muscular rigidity, an intravenous neuromuscular blocking agent might be required to facilitate assisted or controlled respiration. The patient should be carefully observed for 24 hours, body warmth and adequate fluid intake should be maintained. If hypotension occurs and is severe or persists, the possibility of hypovolemia should be considered and managed with appropriate parenteral fluid therapy. A specific narcotic antagonist such as nalorphine, levallorphan or naloxone should be available for use as indicated to manage respiratory depression. This does not preclude the use of more immediate countermeasures. The duration of respiratory depression following overdosage of fentanyl may be longer than the duration of narcotic antagonist action. Consult the package insert of the individual narcotic antagonists for details about use.

It is not known whether fentanyl is dialyzable.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Fentanyl Citrate Injection, USP is administered by intravenous, intramuscular, or epidural injection.

Dosage should be individualized. Some of the factors to be considered in determining the dose are: age, body weight, physical status, underlying pathological condition, use of other drugs and the surgical procedure involved. Vital signs should be monitored routinely.

ADULT DOSAGE:

Premedication:

As premedication (to be appropriately modified in the elderly, debilitated and those who have received other depressant drugs), 0.7 to 1.4 µg/kg (0.014 to 0.028 mL/kg) may be administered intramuscularly 30 to 60 minutes prior to surgery.

Adjunct to General Anesthesia:

See Dosage Range Chart. (Table 1)

Adjunct to Regional Anesthesia:

With regional anesthesia, 0.7 to 1.4 µg/kg (0.014 to 0.028 mL/kg) may be administered intramuscularly or slowly intravenously, over one to two minutes, when additional analgesia is required.

As a General Anesthetic:

When attenuation of responses to surgical stress is especially important, in doses of 50 to 100 µg/kg (1 to 2 mL/kg) may be administered with oxygen and a muscle relaxant to produce anesthesia without the use of additional anesthetic agents.

In certain cases, doses up to 150 µg/kg (3 mL/kg) may be necessary to produce the anesthetic effects.

Table 1
Dosage Range Chart (Adjunct to General Anesthesia)

Low Dose	Moderate Dose	High Dose
(Minor Surgical Procedures) 2 µg/kg (0.002 mg/kg; 0.04 mL/kg) Fentanyl Citrate Injection. Fentanyl in small doses is useful for minor but painful surgical procedures. In addition to the analgesia during surgery, fentanyl may also provide some pain relief in the immediate postoperative period.	(Major Surgical Procedure) 2-20 µg/kg (0.002 mg/kg-0.02 mg/kg; 0.04-0.4 mL/kg) Fentanyl Citrate Injection. Where surgery becomes more major, a larger dose is required. With this dose, in addition to adequate analgesia, one would expect to see some abolition of the stress response. However, respiratory depression will be such that artificial ventilation during anesthesia is necessary, and careful observation of ventilation postoperatively is essential.	(Open Heart and Certain Complicated Procedures Involving Prolonged Surgery) 20-50 µg/kg (0.02-0.05 mg/kg; 0.4 mL - 1 mL/kg) Fentanyl Citrate Injection. During open heart surgery and certain more complicated neurosurgical and orthopedic procedures where surgery is more prolonged, and in the opinion of the anesthesiologist, the stress response to surgery would be detrimental to the well being of the patient, dosages of 20 to 50 µg/kg (0.02 - 0.05 mg/kg; 0.4 - 1 mL/kg) of Fentanyl Citrate Injection with nitrous oxide oxygen have been shown to attenuate the stress response as defined by increased levels of circulating growth hormone, catecholamine, ADH, and prolactin. When dosages in this range have been used during surgery, postoperative ventilation and observation are essential due to extended postoperative respiratory depression. The main objective of this technique would be to produce "stress free" anesthesia.
Additional doses are infrequently needed in these minor procedures.	MAINTENANCE DOSAGE 10-25 µg (0.01-0.025 mg; 0.2-0.5 mL) Fentanyl Citrate Injection administered intravenously or intramuscularly when movement or changes in vital signs indicate surgical stress or lightening of analgesia.	Maintenance dosage (ranging from 25 µg (0.025 mg; 0.5 mL) to one half the initial loading dose) Fentanyl Citrate Injection will be dictated by changes in vital signs which indicate stress and lightening of analgesia. However, the additional dosage selected must be individualized especially if the anticipated remaining operative time is short.

Fentanyl has been used for open heart surgery and certain other major surgical procedures in patients for whom protection of the myocardium from excess oxygen demand is indicated, and for certain complicated neurological and orthopedic procedures.

Post-Operative Pain

For the post-operative management of pain following general surgical procedures and cesarean sections, fentanyl may be administered by the epidural route at a dose of 100 µg (0.1 mg, 2 mL). The 2 mL fentanyl should be diluted with 8 mL of 0.9% sodium chloride resulting in a final concentration of 10 µg/mL. If required, additional boluses of 100 µg on demand or by continuous infusion at rate of 1 µg/kg/hr. Caution: Such admixtures should be used within 24 hours because of the risk of microbial contamination during preparation.

It is essential that qualified personnel and adequate facilities are available for the management of respiratory distress.

Pediatric Dosage:

For induction and maintenance in children 2 to 12 years of age, a reduced dose as low as 2 to 3 µg/kg (0.04 to 0.06 mL/kg) of body weight is recommended.

AVAILABILITY

Composition:

Fentanyl Citrate Injection USP is a preservative-free, non-pyrogenic, sterile aqueous solution. Each millilitre contains: fentanyl 50 µg (as fentanyl citrate), hydrochloric acid or sodium hydroxide to adjust pH, sodium chloride for isotonicity, and water for injection.

The solution contains no bacteriostat, antimicrobial agent or added buffer, and is intended only for use as a single dose injection to provide analgesia via intravenous or intramuscular routes. When smaller doses are required, the unused portion should be discarded in an appropriate manner.

When used epidurally, all admixtures should be used within 24 hours.

Storage Recommendations:

Protect from light. Exposure of pharmaceutical products to heat should be minimized. Avoid excessive heat. Protect from freezing. It is recommended that the product be stored at room temperature (between 15°C and 30°C); however, brief exposure up to 40°C does not adversely affect the product.

How supplied:

Fentanyl Citrate Injection USP is a sterile, non-pyrogenic solution of fentanyl citrate in water for injection. It is administered by the intravenous, intramuscular, or epidural routes of injection.

Fentanyl Citrate Injection USP is supplied in single dose 2 mL ampoules, boxes of 10 and single dose 10 mL ampoules, box of 1. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

IMPORTANT: PLEASE READ

PART III: CONSUMER INFORMATION

FENTANYL CITRATE INJECTION USP

Fentanyl 50 µg/mL as Fentanyl Citrate

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when Fentanyl Citrate Injection USP was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about Fentanyl Citrate Injection USP. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

Fentanyl Citrate Injection USP is indicated for the following uses:

When injected in a vein

- For pain relief of short duration during prior to, during and immediately after general or regional anesthesia.

When injected in the spine

- For pain relief after surgery, and during labour and vaginal delivery.

What it does:

Fentanyl Citrate Injection USP will provide pain relief when injected in a vein prior to, during and immediately after general or regional anesthesia. When injected in the spine, it provides pain relief.

When it should not be used:

Fentanyl Citrate Injection USP should not be used in patients with a known history of allergic reactions or sensitivity to this drug or other agents in the same drug family.

- To prevent breathing problems in the newborn baby, fentanyl should not be injected into a vein (intravenous use) during labour or cesarean section before the umbilical cord has been cut. Injection around the spinal cord (epidural use), however, is permitted.
- Fentanyl Citrate Injection USP should not be injected around the spinal cord (epidural use) if there is shock, severe bleeding, systemic infection, or infection around the injection site. This use should also be avoided if you bleed easily or you are taking a blood-thinner.

What the medicinal ingredient is:

Fentanyl

What the important nonmedicinal ingredients are:

Each millilitre contains fentanyl 50 µg (0.05 mg) as the citrate, hydrochloric acid or sodium hydroxide for pH adjustment, sodium chloride for isotonicity and water for injection

What dosage forms it comes in:

Fentanyl citrate injection 50 µg/mL is supplied in single-dose containers as follows:

- ampoules of 2 mL, and 10 mL

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

- Fentanyl Citrate Injection USP should only be administered by persons with the appropriate training and experience with this kind of drug.
- Complete resuscitation (life-saving) equipment and an antidote to rapidly counteract the effects of the drug should always be available.

BEFORE being given Fentanyl Citrate Injection USP, talk to your doctor if:

- You plan on operating a car or heavy machinery after receiving the drug.
- You are an elderly person.
- You have a condition with any part of your body, such as your heart, lung, liver, or thyroid.
- You are taking any medication, such as blood thinners, and/or pain killers.
- You have heavy alcohol use.
- You use any drugs not given you by a doctor.
- You are pregnant or breast feeding.
- You have a known allergic reaction to this drug or any other pain medications or any other general anesthetics.
- You have had a head injury (history and/or current), or if you experience difficulties breathing.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

Your doctor should tell you what medication you may or may not use after your surgery or childbirth.

Before taking Fentanyl Citrate Injection USP, tell your doctor about any other medications that you are using including certain antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)).

Drugs that may interact with Fentanyl Citrate Injection USP include: antifungals (ketoconazole, itraconazole), antivirals (ritonavir), sleeping pills (barbiturates), tranquilizers, pain medication (opioids), general anesthetics, or other depressants of the central nervous system, antidepressants (MAO inhibitors), and medicines for high blood pressure (beta-blockers). Other agents that may also interact are grapefruit juice and alcohol. Grapefruit juice and alcohol may also change the effect of Fentanyl Citrate Injection USP.

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Fentanyl Citrate Injection USP, can only be used by a doctor in a facility with life-saving equipment

Usual dose:

The dose given to you by your doctor will depend on such factors as how much you weigh, your current health status, any diseases you may currently have, and the kind of surgical procedure you will be undergoing.

AFTER SURGERY SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

©CITRATE DE FENTANYL POUR INJECTION USP

(fentanyl) 50 µg/mL sous forme de citrate de fentanyl)

Analgésique opioïde – Complément d'anesthésie

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Bien qu'il ne soit pas chimiquement apparenté à la morphine, le fentanyl produit des effets pharmacologiques et un degré d'analgésie semblables à ceux de la morphine. Sur la base du poids, cependant, le fentanyl est 50 à 100 fois plus puissant que la morphine, mais sa durée d'action est plus courte que celle de la mépéridine ou de la morphine. Une dose de 100 µg (2,0 mL) de fentanyl a une action analgésique approximativement équivalente à 10 mg de morphine ou à 75 mg de mépéridine.

La valeur thérapeutique première du fentanyl réside dans son action analgésique et sédative.

Pharmacologie humaine

Les études ont montré que le fentanyl est un analgésique opioïde dont le délai d'action et la durée d'action sont courts.

L'effet déresseur des analgésiques opioïdes sur la fréquence respiratoire et la ventilation alvéolaire peut durer plus longtemps que leur effet analgésique. La réduction des échanges pulmonaires augmente en fonction de la dose de narcotique administrée, et des doses élevées de fentanyl peuvent provoquer de l'apnée. L'activité émétique du fentanyl semble moindre que celle des autres analgésiques opioïdes. Selon les essais d'histamine et la cutréaction effectués chez l'humain, et selon les tests *in vivo* effectués chez le chien, le fentanyl provoque rarement une libération d'histamine cliniquement significative. Des essais récents chez l'humain ne révèlent aucune libération d'histamine cliniquement significative pour des doses allant jusqu'à 50 µg/kg (0,05 mg/kg ; 1 mL/kg). Le fentanyl préserve la stabilité cardiaque; à forte dose, il inhibe les réactions hormonales liées au stress.

Le fentanyl peut causer une rigidité musculaire touchant particulièrement les muscles respiratoires. Le fentanyl peut également causer d'autres signes et symptômes caractéristiques des analgésiques opioïdes, tels qu'euphorie, myosis, bradycardie et bronchoconstriction. L'action du fentanyl administré par voie intraveineuse est presque immédiate, mais il faut parfois quelques minutes avant que l'effet analgésique et l'effet déresseur sur la respiration atteignent leur maximum. Suivant l'administration d'une dose intraveineuse unique pouvant aller jusqu'à 100 µg (0,1 mg ; 2,0 mL), la durée d'action habituelle de l'effet analgésique varie entre 30 et 60 minutes.

Le délai d'action du fentanyl administré par voie intramusculaire est de 7 à 8 minutes et la durée d'action varie entre 1 et 2 heures.

Le délai d'action du fentanyl administré par voie périurale est de 5 à 10 minutes et la durée d'action varie généralement entre 2 et 5 heures. On peut maintenir l'analgésie par administration périurale continue ou au besoin.

À l'instar des analgésiques opioïdes d'action plus longue, l'effet déresseur sur la respiration peut durer plus longtemps que l'effet analgésique. Les observations suivantes ont été rapportées relativement à l'altération de la réponse respiratoire au CO₂ après administration de fentanyl à des sujets humains :

(i) La sensibilité réduite du système respiratoire au CO₂ peut durer plus longtemps que la diminution de la fréquence respiratoire. Chez les volontaires sains à qui on a administré une dose unique de 600 µg (0,6 mg ; 12 mL) de fentanyl, l'altération de la réponse respiratoire au CO₂ pouvait durer jusqu'à 4 heures. L'administration de fentanyl ralentit souvent la fréquence respiratoire. La gravité et la durée de la dépression respiratoire dépendent de la dose.

(ii) L'effet déresseur du fentanyl sur la respiration culmine de 5 à 15 minutes après l'administration d'une dose intraveineuse unique (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

Pour les doses cliniques courantes (inférieures à 10 µg/kg), le fentanyl a peu d'effets, sinon aucun, sur la fonction myocardique ou hémodynamique à part une bradycardie d'origine vagale.

Les effets de faibles doses de fentanyl (0,07 µg/mL et 0,36 µg/mL) sur l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène ont été comparés à ceux d'autres analgésiques. Il a été montré que des doses faibles déplacent vers la gauche la courbe de dissociation de l'hémoglobine, mais qu'une dose plus forte (0,71 µg/mL) ne modifie pas cette courbe.

Chez les patients en attente d'un pontage coronarien, des doses de 37 µg/kg de fentanyl suivies de doses intraveineuses de 53 µg/kg ont été associées à des cas d'hémolyse dont la signification clinique n'a toutefois pas encore été établie.

Les effets de 5 doses intraveineuses consécutives de 1 µg/kg de fentanyl sur la circulation ont été étudiés chez des sujets conscients et anesthésiés. Chez les patients conscients, le fentanyl n'a pas eu d'effets sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque, tandis que chez les patients anesthésiés, la pression artérielle et la fréquence cardiaque ont accusé une baisse de 20 %.

Quatorze nouveau-nés subissant des interventions chirurgicales majeures ont reçu du fentanyl par voie intraveineuse à des doses de 10 µg/kg, de 25 µg/kg ou de 50 µg/kg. On a observé une dépression ventilatoire extrêmement prolongée, soit 1,5 à 2 fois plus longue que la durée normale chez l'adulte, ainsi que des rebonds transitoires dans les concentrations plasmatiques.

Pharmacocinétique

Pour des doses de 3 à 30 µg/kg environ administrées par voie intraveineuse à des sujets humains, les courbes sériques peuvent être décrites suivant un modèle ouvert à trois compartiments.

Pour toute dose, il a été établi que les concentrations plasmatiques diminuent rapidement au cours des 5 premières minutes, jusqu'à environ 20 % de la valeur maximale.

La demi-vie d'élimination varieil :

- de 0,73 à 1,63 minutes environ pour la phase de distribution;
- de 5,1 à 21 minutes environ pour la deuxième phase;
- de 86,6 à 346,5 minutes environ pour la troisième phase.

L'excrétion urinaire était très lente au cours des deux premières heures.

Métabolisme et excrétion

La concentration de fentanyl excrété dans l'urine sous forme inchangée se situe habituellement entre 8 % et 10 % environ. Le fentanyl est en majeure partie métabolisée par le foie; une très faible proportion est métabolisée en dehors du foie, soit dans les reins.

Les métabolites du fentanyl sont réputés être les suivants : acide phénylactique, norfentanyl [4-N-(N-propionyl-3H-anilino)pipéridine], acide propionique et despropiofentanyl [1-(2-phénéthyl-4-N-anilino-pipéridine)].

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le citrate de fentanyl pour injection USP, par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué :

- comme analgésique de courte durée en complément de l'anesthésie, de la prémédication, de l'induction et de l'entretien, ainsi qu'au besoin durant la période postopératoire immédiate (salle de réveil);
- comme analgésique opioïde d'appoint dans l'anesthésie générale ou régionale;
- en association avec un neuroleptique tel que le dropréridol en injection comme anesthésique préopératoire, pour induire l'anesthésie et pour maintenir l'anesthésie générale ou régionale; et
- comme agent anesthésique en association avec de l'oxygène chez certains patients à haut risque, dont ceux qui subissent une chirurgie à cœur ouvert ou une intervention neurologique ou orthopédique compliquée.

Le citrate de fentanyl pour injection USP, administré par voie périurale, est indiqué comme analgésique postopératoire après une intervention chirurgicale générale et une césarienne.

CONTRE-INDICATIONS

Le fentanyl est contre-indiqué pour les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament. À l'instar des autres opiacés administrés par voie périurale, le fentanyl est contre-indiqué dans les cas suivants :

- septicémie;
- hémorragie grave ou état de choc;
- infection locale au point d'insertion prévu;
- anomalies de la morphologie sanguine et (ou) traitement anticoagulant ou autre pharmacothérapie ou pathologie concomitante qui contre-indique la technique de l'administration périurale.

MISES EN GARDE

COMME AVEC LES AUTRES DÉPRESSEURS DU SNC, LES PATIENTS QUI ONT REÇU DU FENTANYL DOIVENT ÊTRE GARDÉS SOUS ÉTROITE SURVEILLANCE. AVOIR À SA DISPOSITION IMMÉDIATE UN ANTAGONISTE DES OPIOIDES TEL QUE LA NALOXONE AINSI QUE LE MATÉRIEL DE RÉANIMATION NÉCESSAIRE POUR TRAITER L'APNÉE (voir PRÉCAUTIONS ET SURDOSAGE).

Le citrate de fentanyl pour injection ne peut être administré que par du personnel dûment qualifié et expérimenté dans l'utilisation d'anesthésiques intraveineux et dans la prise en charge des effets respiratoires des opioïdes puissants.

Lorsque le fentanyl est administré avec un tranquillisant tel que le dropréridol, le personnel traitant doit se familiariser avec les propriétés spécifiques de chacun des médicaments administrés, notamment avec les durées d'action qui peuvent différer considérablement d'un médicament à l'autre. De plus, lorsqu'une telle combinaison de médicaments est administrée, des liquides et autres mesures pour traiter l'hypotension doivent être à la disposition du personnel (voir PRÉCAUTIONS).

Comme c'est le cas avec les autres narcotiques puissants, les effets déresseurs du fentanyl sur la respiration peuvent durer plus longtemps que ses effets analgésiques mesurés. Le praticien doit considérer la dose totale de tous les analgésiques opioïdes administrés avant de prescrire ces médicaments en salle de réveil. Lorsqu'on doit administrer des narcotiques en concomitance avec d'autres déresseurs du SNC, il est recommandé de les administrer en doses réduites, en commençant par aussi peu que le quart ou le tiers des doses habituellement recommandés.

Le fentanyl peut causer une rigidité musculaire touchant particulièrement les muscles respiratoires. On a également noté des mouvements de divers groupes de muscles squelettiques dans les extrémités, le cou et la partie externe de l'œil durant l'induction de l'anesthésie par fentanyl; dans de rares cas, ces mouvements ont été suffisamment importants pour rendre difficile la prise en charge du patient. Cet effet étant lié à la vitesse d'injection, une injection intraveineuse lente peut réduire son incidence. Lorsque cet effet se manifeste, on peut recourir à la respiration assistée ou contrôlée et, au besoin, à l'administration d'un agent de blocage neuromusculaire compatible avec l'état du patient.

POUR L'ADMINISTRATION DE DOSES MODÉRÉES OU ÉLEVÉES DE FENTANYL (DÉPASSANT 10 µg/kg), TOUJOURS AVOIR ACCÈS À DES INSTALLATIONS APPROPRIÉES POUR L'OBSERVATION POSTOPÉRAITOIRE ET LA VENTILATION. ADVENANT LE BESOIN. CES INSTALLATIONS DOIVENT IMPÉRATIVEMENT COMPORTER TOUT LE MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR TRAITER LA DÉPRESSION RESPIRATOIRE, QUELLE QU'EN SOIT LA GRAVITÉ.

Le fentanyl peut également causer d'autres signes et symptômes caractéristiques des analgésiques opioïdes, tels qu'euphorie, myosis, bradycardie et bronchoconstriction.

Patients présentant un traumatisme crânien ou une pression intracrânienne élevée.

La prudence est de rigueur lorsque le fentanyl est administré à des patients prédisposés à la dépression respiratoire, dont les patients comateux pouvant présenter un traumatisme crânien, une tumeur cérébrale ou une autre lésion intracrânienne, et les patients souffrant déjà d'une augmentation de la pression intracrânienne. En outre, le fentanyl peut occulter l'évolution clinique du patient ayant un traumatisme crânien.

Patients présentant une affection abdominale aiguë

L'administration de narcotiques peut occulte le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant d'une affection abdominale aiguë.

Grossesse

L'innocuité du fentanyl n'a pas encore été établie au regard de ses effets indésirables sur le développement fœtal. Par conséquent, ne pas l'administrer aux femmes en âge de procréer, sauf si le médecin juge que les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques possibles.

PRÉCAUTIONS

Précautions générales.

Surveiller systématiquement les signes vitaux. Le fentanyl peut causer une bradycardie, qu'on peut traiter avec de l'atropine. Le fentanyl doit toutefois être utilisé avec précaution chez les patients présentant une bradyrythmie.

En raison du rôle important du foie et des reins dans le métabolisme et l'excrétion des médicaments, administrer le fentanyl avec prudence si le patient présente une dysfonction hépatique ou rénale.

Enfants.

L'innocuité du fentanyl chez les enfants de moins de deux ans n'a pas encore été établie.

Grossesse et allaitement

L'innocuité du fentanyl n'a pas été établie chez les nouveau-nés en raison des données insuffisantes au sujet du passage transplacentaire et des effets sur le fœtus.

On ne sait pas si le fentanyl est excrété dans le lait maternel. Faire preuve de prudence lorsqu'on administre du fentanyl à une femme qui allaite.

Patients présentant des risques particuliers.

Si le patient est âgé ou affaibli, réduire la dose initiale en conséquence. Déterminer la gradation des doses en fonction de la réaction du patient à la dose initiale. L'administration de protoxyde d'azote avec des doses plus élevées de fentanyl a été associée à la dépression cardiovasculaire.

Patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre du fentanyl à un patient présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, une réserve respiratoire réduite ou une autre affection respiratoire. Chez ces patients, les narcotiques peuvent altérer davantage la fonction respiratoire et accroître la résistance des voies aériennes. Durant l'anesthésie, la prise en charge de ces patients peut comprendre la ventilation assistée ou contrôlée. L'administration d'un antagoniste des narcotiques peut faire rétrocéder la dépression respiratoire causée par des analgésiques opioïdes.

Une surveillance adéquate du patient s'impose, car la dépression respiratoire causée par le fentanyl administré durant l'anesthésie peut durer plus longtemps que l'action de l'antagoniste. Consulter la notice du produit antagoniste choisi pour connaître le mode d'emploi exact (levallorphan, nalorphine et naloxone).

Anesthésie de conduction.

Certains types d'anesthésie de conduction, par exemple l'anesthésie rachidienne ou périurale, peuvent altérer la respiration par blocage des nerfs intercostaux.

Le fentanyl, par d'autres mécanismes, peut lui aussi altérer la respiration (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Par conséquent, lorsque le fentanyl est utilisé en complément à une anesthésie de conduction, l'anesthésiste doit être familier avec les altérations physiologiques éventuelles et prévoir la prise en charge appropriée des patients recevant ces types d'anesthésie.

Risque de pharmacodépendance.

Le fentanyl peut causer une dépendance semblable à celle de la morphine et comporte donc un risque d'abus. La dépendance psychologique, la dépendance physique et la tolérance sont possibles après administration répétée.

Interactions médicamenteuses.

L'association d'un neuroleptique tel que le dropréridol avec le fentanyl peut faire baisser la pression artérielle pulmonaire. Les professionnels responsables des examens diagnostiques et des interventions chirurgicales doivent tenir compte de cet effet lorsque l'interprétation de la pression pulmonaire et artérielle détermine la prise en charge finale du patient. Surveiller systématiquement les signes vitaux du patient.

Lorsqu'on administre des doses élevées ou anesthésiques de fentanyl, même des doses relativement faibles de diazépam peuvent provoquer une dépression cardiovasculaire.

D'autres médicaments déresseurs du SNC (p. ex. barbituriques, tranquillisants, narcotiques et anesthésiques généraux) causent une synergie additive ou potentialisatrice lorsqu'ils sont combinés au fentanyl. Si un tel médicament a déjà été administré au patient, la quantité de fentanyl requise sera moindre que la dose usuelle. Inversement, si du fentanyl a déjà été administré au patient, réduire la dose du médicament déresseur du SNC.

L'utilisation concomitante de fentanyl et d'un neuroleptique tel que le dropréridol peut causer de l'hypotension. Si une hypotension apparaît, une hypovolémie est également possible et doit être traitée par perfusion de liquides. On peut d'améliorer le retour veineux vers le cœur en changeant la position du patient si son état postopératoire le permet. Le déplacement du patient et le changement de position doivent toutefois s'effectuer avec précaution en raison du risque d'hypotension orthostatique. Si le traitement par perfusion de liquides et le changement de position ne corrigent pas l'hypotension, envisager l'administration d'agents hypertenseurs autres que **l'adrénaline**. En raison de l'effet alphaquoquant du dropréridol, l'adrénaline pourrait avoir pour effet paradoxal d'abaisser la pression artérielle du patient traité par dropréridol.

Si l'ÉEG fait partie de la surveillance postopératoire, se rappeler que le tracé peut redevenir normal lentement lorsque le dropréridol est utilisé en association avec le fentanyl.

Une potentialisation grave et imprévisible par les IMAO a été notée lors de l'utilisation d'analgésiques opioïdes. Comme l'innocuité du fentanyl à cet égard n'a pas été entièrement établie, l'administration de fentanyl à des patients traités par IMAO dans les 14 jours précédant l'administration de fentanyl n'est pas recommandée.

Médicaments sérotoninergiques : L'association de fentanyl avec un agent sérotoninergique (p. ex. un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline) peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, lequel peut avoir une issue fatale (voir aussi **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS
Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes:

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeflet
- Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste à : Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice postal 0701E Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffectSM Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeflet.

REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Comme avec tout analgésique opioïde, les effets indésirables graves les plus courants du fentanyl sont les suivants : dépression respiratoire, apnée, rigidité musculaire et bradycardie. En l'absence de traitement, ces réactions peuvent évoluer vers un arrêt respiratoire, une dépression circulatoire ou un arrêt cardiaque.

Un prurit au visage et au haut du thorax a été fréquemment observé suivant l'administration périurale de fentanyl. Parmi les autres effets indésirables observés, mentionnons les suivants : toux, hypotension, étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, laryngospasme, diaphorèse, démangeaisons, somnolence et rétention urinaire.

Quelques cas de dépression respiratoire secondaire de rebond ont été rapportés en période postopératoire. La surveillance du patient doit tenir compte de cette possibilité et prévoir les interventions appropriées en cas de besoin.

L'adjonction d'un neuroleptique tel le dropréridol au fentanyl peut causer des frissons, des tremblements, de l'agitation, une somnolence postopératoire ainsi que des hallucinations postopératoires (parfois associées à des périodes dépressives transitoires). Des symptômes extrapyramidaux (dystonie, acathésie et crise oculogyre) pouvant se produire jusqu'à 24 heures après l'opération ont été signalés. Des agents antiparkinsoniens permettent habituellement d'obtenir la rétrocession des symptômes extrapyramidaux. La somnolence postopératoire a également été rapportée à plusieurs reprises suivant l'emploi de dropréridol.

Une élévation de la pression artérielle, en présence ou en l'absence d'antécédents d'hypertension, a été notée après administration concomitante de dropréridol et de fentanyl. Cet effet pourrait être attribuable aux altérations inexpliquées que subit l'activité sympathique après administration de doses élevées. Cependant, l'élévation de la pression artérielle est également souvent attribuée à la stimulation anesthésique et chirurgicale durant une anesthésie légère.

Des crises de grand mal ont été rapportées après administration intraveineuse de fentanyl à des doses de 100 µg, mais sans données électroencéphalographiques probantes. Selon certains auteurs, les mouvements myocloniques seraient plutôt liés à la rigidité musculaire étant donné qu'aucun des patients n'a présenté de trouble neurologique après ces crises.

Les évaluations après commercialisation font état de patients qui présentent des symptômes du syndrome sérotoninergique ou des symptômes qui en sont évocateurs après administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine et d'un inhibiteur de la sérotonine et de la noradrénaline (voir aussi **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses).

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec votre centre régional d'antipoison immédiatement.

Symptômes : Une surdose de fentanyl se manifeste par une accentuation de ses effets pharmacologiques.

Traitement : En présence d'hypoventilation ou d'apnée, administrer de l'oxygène et recourir à la ventilation assistée ou contrôlée selon les indications. Au besoin, maintenir la perméabilité des voies respiratoires au moyen d'une canule oropharyngée ou d'une sonde endotrachéale. Si la dépression respiratoire est associée à la rigidité musculaire, l'administration intraveineuse d'un agent de blocage neuromusculaire peut s'imposer pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. Garder le patient sous observation pendant 24 heures en maintenant la température corporelle et un apport liquidien adéquat. Si une hypotension grave apparaît ou persiste, envisager la perfusion de liquides pour prévenir l'hypovolémie. S'assurer d'avoir à sa disposition un antagoniste des narcotiques tel que la nalorphine, le levallorphan ou la naloxone, qu'on administrera selon les indications, pour remédier à la dépression respiratoire. Cela n'empêche pas de recourir à des contre-mesures plus immédiates. La dépression respiratoire causée par un surdosage de fentanyl peut durer plus longtemps que l'action de l'antagoniste des narcotiques. Consulter la notice du produit antagoniste choisi pour connaître le mode d'emploi exact.

On ne sait pas si le fentanyl est dialysable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le citrate de fentanyl pour injection USP peut être administré par injection intraveineuse, intramusculaire ou périurale.

La posologie du citrate de fentanyl doit être individualisée en fonction de certains facteurs, dont les suivants : l'âge du patient, son poids, son état physique, la présence de pathologies sous-jacentes, les autres médicaments administrés et l'intervention chirurgicale à subir. La surveillance systématique des signes vitaux est de rigueur.

Les posologies indiquées ci-dessous sont à titre indicatif seulement :

DOSE POUR ADULTE

En prémédication:

Dans le cadre d'une prémédication (dose à réduire conséquemment chez les patients âgés, affaiblis ou ayant reçu d'autres déresseurs du SNC), on peut administrer 0,7 à 1,4 µg/kg (0,014 à 0,028 mL/kg) par voie intramusculaire de 30 à 60 minutes avant l'opération.

En complément d'une anesthésie générale :

Voir Tableau posologique (tableau 1).

En complément d'une anesthésie régionale :

En complément d'une anesthésie régionale, 0,7 à 1,4 µg/kg (0,014 à 0,028 mL/kg) à administrer par voie intramusculaire ou à administrer lentement par voie intraveineuse, c'est-à-dire sur une période de 1 à 2 minutes, pour augmenter l'analgésie au besoin.

En tant qu'anesthésique général :

Lorsqu'il est particulièrement important d'atténuer la réponse au stress chirurgical, des doses de 50 à 100 µg/kg (1 à 2 mL/kg) en association avec de l'oxygène et un myorelaxant permettent d'obtenir une anesthésie sans ajouter d'autre agent anesthésique.

Dans certains cas, des doses aussi élevées que 150 µg/kg (3 mL/kg) sont nécessaires pour obtenir l'effet anesthésique.

Dose faible	Dose modérée	Dose élevée
(Interventions chirurgicales mineures) <p>2 µg/kg (0,002 mg/kg; 0,04 mL/kg) de citrate de fentanyl pour injection.</p>	(Interventions chirurgicales majeures) <p>2 à 20 µg/kg (0,002 à 0,02 mg/kg; 0,04 à 0,4 mL/kg) de citrate de fentanyl pour injection.</p>	(Chirurgies à cœur ouvert ainsi que certaines interventions neurologiques et orthopédiques compliquées et plus longues où, de l'avis de l'anesthésiste, la réponse au stress chirurgical nuitrait au bien-être du patient, il a été démontré que des doses de 20 à 50 µg/kg (0,02 à 0,05 mg/kg; 0,4 à 1 mL/kg) de fentanyl avec adjonction de protoxyde d'azote / d'oxygène atténué la réponse au stress chirurgical, laquelle se caractérise par une augmentation des taux circulants d'hormone de croissance, de catécholamines, d'ADH et de prolactine. Si on administre des doses élevées de fentanyl durant la chirurgie, la ventilation et l'observation postopératoires sont essentielles en raison de la dépression respiratoire prolongée. Le principal objectif de cette technique est d'obtenir une anesthésie « sans réponse au stress chirurgical ».
Le fentanyl à faibles doses est utile pour les chirurgies mineures mais douilleureuses. En plus de fournir l'analgésie durant l'opération, le fentanyl peut également procurer un certain soulagement de la douleur postopératoire immédiate.	Pour les chirurgies majeures, la dose de fentanyl doit être augmentée. Une dose modérée possède un effet analgésique adéquat, et on peut aussi escompter une certaine abolition de la réaction au stress chirurgical. Toutefois, la dépression respiratoire sera telle que la ventilation artificielle préopératoire sera nécessaire, de même que l'observation étroite du patient.	Pour les chirurgies à cœur ouvert et pour certaines interventions neurologiques et orthopédiques compliquées et plus longues où, de l'avis de l'anesthésiste, la réponse au stress chirurgical nuitrait au bien-être du patient, il a été démontré que des doses de 20 à 50 µg/kg (0,02 à 0,05 mg/kg; 0,4 à 1 mL/kg) de fentanyl avec adjonction de protoxyde d'azote / d'oxygène atténué la réponse au stress chirurgical, laquelle se caractérise par une augmentation des taux circulants d'hormone de croissance, de catécholamines, dADH et de prolactine. Si on administre des doses élevées de fentanyl durant la chirurgie, la ventilation et l'observation postopératoires sont essentielles en raison de la dépression respiratoire prolongée. Le principal objectif de cette technique est d'obtenir une anesthésie « sans réponse au stress chirurgical ».
Des doses supplémentaires de fentanyl sont rarement nécessaires pour les chirurgies mineures.	Comme DOSE D'ENTRETIEN , on peut administrer de 10 à 25 µg (0,01 à 0,025 mg; 0,2 à 0,5 mL) de citrate de fentanyl pour injection par voie intraveineuse ou intramusculaire quand les mouvements du patient et (ou) ses signes vitaux indiquent une réponse au stress chirurgical ou une atténuation de l'effet analgésique.	La dose d'entretien de citrate de fentanyl pour injection (située entre 25 µg [0,025 mg; 0,5 mL] et 50 % de la dose d'attaque) dépendra des changements qui sont observés dans les signes vitaux et qui indiquent une réponse au stress chirurgical et une atténuation de l'effet analgésique. La dose supplémentaire choisie doit toutefois être individualisée, surtout si on estime que la chirurgie achève.

Le fentanyl est utilisé pour les chirurgies à cœur ouvert et certaines autres interventions majeures où il est important de protéger le myocarde du patient contre un besoin excessif en oxygène, ainsi que pour certaines chirurgies neurologiques et orthopédiques complexes.

Douleur postopératoire

Pour soulager la douleur après une intervention chirurgicale générale ou une césarienne, administrer le fentanyl par voie périurale à une dose de 100 µg (0,1 mg; 2 mL). Ces 2 mL de fentanyl doivent être dilués dans 8 mL de chlorure de sodium à 0,9 %, ce qui donne une concentration finale de 10 µg/mL. Au besoin, administrer des bolus additionnels de 100 µg à la demande ou par perfusion continue à 1 µg/kg/h. Mise en garde: Ces mélanges doivent être utilisés dans les 24 heures en raison du risque de contamination microbienne durant la préparation.

Il est essentiel d'avoir à sa disposition immédiate du personnel qualifié ainsi que l'équipement et le matériel nécessaires pour traiter une éventuelle détresse respiratoire.

Dose pédiatrique

Les enfants et l'entretien chez les enfants de 2 à 12 ans, on recommande une dose aussi peu élevée que 2 à 3 µg/kg (0,04 à 0,06 mL/kg) de masse corporelle.

APPROVISIONNEMENT

Composition

Le citrate de fentanyl pour injection USP est une solution aqueuse stérile, apyrogène et sans agent de conservation. Chaque millilitre de solution contient : 50 µg de fentanyl (sous forme de citrate de fentanyl), acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, chlorure de sodium pour l'isotonicité, et eau pour l'injection.

La solution ne contient aucun agent bactériostatique, aucun agent antimicrobien et aucun tampon, et elle est destinée uniquement à l'injection en dose unique pour obtenir une analgésie par voie intraveineuse ou intramusculaire. Lorsque des doses faibles sont requises, la portion inutilisée doit être jetée de façon appropriée. En injection périurale, le mélange doit être utilisé dans les 24 heures.

Conservation