

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).
Ena 2-ml ampula vsebuje 100 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).
Ena 10-ml ampula vsebuje 500 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 2-ml ampula vsebuje 7,08 mg (0,31 mmol) natrija.
Ena 10-ml ampula vsebuje 35,41 mg (1,54 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje, brez vidnih delcev.
pH-vrednost raztopine je 4,0 do 7,0.
Osmolalnost je približno 285 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml je analgetik, ki ga uporabljamo pri anesteziji:

- za uporabo kot opioidno analgetična komponenta pri splošni ali lokalni anesteziji;
- za dajanje z antipsihotikom (nevroleptična analgezija).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml se sme dajati samo v okolju, kjer je mogoče spremljati dihalne poti, in s strani osebja, ki je usposobljeno za spremljanje dihalnih poti (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odmerek zdravila Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml je treba določiti individualno na podlagi starosti, telesne mase, telesnega stanja, osnovne patologije, sočasne uporabe drugih zdravil ter vrste kirurškega posega in anestezije.

Odrasli

Pri uvajanju se ponavadi intravensko injicira 200-600 mikrogramov (2,8-8,5 mikrograma/kg), kar ustreza 4–12 ml. Odmerki, večji od 200 mikrogramov, se smejo dajati samo ob ventilaciji. Za vzdrževanje analgezije se lahko po 30-45 minutah dajo dodatni intravenski odmerki 50-200 mikrogramov (0,7-2,8 mikrograma/kg), kar ustreza 1-4 ml.

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari od 12 let do 17 let

Sledite navodilom za odmerjanje pri odraslih.

Otroci, stari od 2 leti do 11 let

Na splošno se za uvedbo pri otrocih priporoča odmerek 1,25-2,5 mikrograma/kg ali 0,25-0,5 ml na 10 kg telesne mase. Za vzdrževanje analgezije se lahko vsakih 30-45 minut dajo dodatni intravenski odmerki 0,25 ml na 10 kg.

Otroci, mlajši od 2 let

Izkušenj z uporabo fentanila pri otrocih, mlajših od 2 let, ni.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih, ki spontano dihalo, se smejo tehnike analgezije uporabiti v okviru tehnike anestezije ali v okviru tehnike sedacije/analgezije samo s strani izkušenega osebja in v okolju, kjer je mogoče obravnavati nenadno rigidnost mišic (ki zahteva intubacijo) ali apnejo (ki zahteva ventilacijo) (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri starejših bolnikih

Tako kot pri drugih opioidih je treba začetni odmerek pri starejših bolnikih (> 65 let) in oslabeledih bolnikih zmanjšati. Pri določanju nadaljnjih odmerkov je treba upoštevati učinek začetnega odmerka.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml, bolnike pa je treba natančno opazovati glede morebitnega pojava znakov toksičnosti fentanila (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih z debelostjo

Pri bolnikih z debelostjo obstaja tveganje za preveliko odmerjanje, če se odmerek izračuna na podlagi dejanske telesne mase. Odmerek pri bolnikih z debelostjo (z indeksom telesne mase (ITM; *BMI* – *Body Mass Index*) > 30 kg/m²) je treba določiti na podlagi ocenjene vitke telesne mase namesto na podlagi dejanske telesne teže. Pri nadaljnji titraciji je potrebna previdnost, temeljiti pa mora na učinku (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Dajajte intravensko in počasi – v času 1-2 minut.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali druge opioide.
- Oslabljen pljučna funkcija brez mehanskega predihavanja. To je zaradi učinka depresije dihanja, ki je značilen za učinkovine, ki so po delovanju podobne morfinu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Fentanil se sme dajati samo v okolju, kjer je mogoče spremljati dihalne poti, in sicer s strani osebja, ki je usposobljeno za spremljanje dihalnih poti.
- Tako kot vsi močni opioidi, lahko fentanil povzroči depresijo dihanja, ki je odvisna od odmerka. Pri dajanju odmerkov, večjih od 200 mikrogramov fentanila (4 ml), bo nastopila znatna depresija dihanja. Dajanje specifičnega antagonist opioidnih receptorjev, kot je nalokson, lahko odpravi ta učinek. Priporočeni odmerek antagonist opioidnih receptorjev bo morda treba ponoviti, ker lahko depresija dihanja traja dlje od trajanja delovanja antagonist opioidnih receptorjev. Globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja, ki lahko traja še v pooperativni fazi ali se takrat ponovno pojavi. Zato je pomembno, da so bolniki pod ustreznim nadzorom. Oprema za oživljanje in antagonist opioidnih receptorjev morajo biti takoj na voljo. Zaradi hiperventilacije med anestezijo je lahko reakcija bolnika na CO₂ spremenjena, kar lahko posledično tudi vpliva na dihanje po operaciji. Lahko se pojavi rigidnost mišic in posledično tudi dihalna depresija. To je

mogoče preprečiti s počasnim intravenskim injiciranjem (to običajno zadošča pri majhnih odmerkih). Reakcijo je mogoče zdraviti z arteficialno ventilacijo, predzdravljenjem z benzodiazepini in, po potrebi, dajanjem mišičnega relaksanta.

- Pri dajanju fentanila je treba upoštevati možnost pojava anafilaktičnih reakcij.
- Lahko se pojavijo neepileptične mioklonične reakcije.
- Lahko pride do bradikardije in srčnega zastoja, če bolnik dobi premajhno količino antiholinergika ali če se zdravilo Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml kombinira z nevagolitičnimi mišičnimi relaksanti. Bradikardijo lahko zdravimo z atropinom.
- Opioidi lahko povzročijo hipotenzijo, zlasti pri hipovolemičnih bolnikih. Potrebni so ustrezni ukrepi za vzdrževanje stabilnega arterijskega tlaka.
- Treba se je izogibati hitrim bolusnim injekcijam opioidov. Pri bolnikih z oslABLJENO intracerebralno complianco prehodno zmanjšanje srednjega arterijskega tlaka včasih spremlja kratkotrajno zmanjšanje perfuzijskega tlaka.
- Možno je, da bodo bolniki, ki so kronično zdravljeni z opiodi ali odvisni od opioidov, potrebovali večje odmerke.
- Priporočljivo je, da se odmerek pri starejših in oslABLJENIH bolnikih zmanjša. Odmerek opioda je treba titrirati previdno pri bolnikih z enim ali več od naslednjih stanj: neobvladana hipertiroza, pljučna bolezen, okvarjeno delovanje pljuč ali alkoholizem. Pri bolnikih z disfunkcijo jeter je zaradi možne slabše presnove potrebna previdnost pri odmerjanju. Bolnike z okvaro ledvic je treba natančno spremljati glede morebitnega pojava simptomov toksičnosti fentanila. Dializa lahko spremeni porazdelitveni volumen fentanila, kar lahko vpliva na serumske koncentracije. Te bolnike je treba po posegu dlje časa opazovati.
- Če se zdravilo Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml uporablja skupaj z antipsihotiki, mora biti oseba, ki zdravila daje, seznanjena s specifičnimi lastnostmi obeh zdravil, še zlasti z razlikami v času delovanja. Tveganje za hipotenzijo je večje pri dajanju teh kombinacij. Antipsihotiki lahko sprožijo ekstrapiramidalne simptome, ki jih je mogoče odpraviti z antiparkinsoniki. Kombiniranje z antiparkinsoniki lahko zveča tveganje za tardivno diskinezijo.
- Tako kot pri drugih opiodih, lahko uporaba fentanila zaradi njegovega antiholinergičnega delovanja privede do zvečanega tlaka v žolčevodu, v posameznih primerih pa je mogoče opaziti krče Oddijevega sfinktra.
- Pri bolnikih z miastenijo gravis je treba pred in med uporabo splošne anestezije, v sklopu katere se fentanil aplicira intravensko, skrbno razmisliti o uporabi določenih antiholinergikov in mišičnih relaksantov (*NMBA – neuromuscular blocking agents*).
- Priporoča se previdnost, če se zdravilo Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml daje sočasno z zdravili, ki vplivajo na serotoninergične neurotransmitterske sisteme. Pri sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil, kakršna so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI – *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI – *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*), ter zdravil, ki zavirajo degradacijo serotonina (vključno z zaviralci monoaminoooksidaz – zaviralci MAO), se lahko pojavi serotoninski sindrom, ki je lahko tudi smrtno nevaren. To se lahko zgodi tudi pri uporabi odmerkov, ki so v okviru priporočenih. Med simptomi serotoninskega sindroma so lahko spremembe duševnega stanja (npr. agitiranost, halucinacije, koma), avtonomna nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične motnje (npr. hiperrefleksija, slaba koordinacija, rigidnost) in/ali gastrointestinalni simptomi (npr. navzea, bruhanje, driska). V primeru suma na serotoninski sindrom je treba razmisliti o hitri ukinitvi zdravila Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml.

Toleranca in motnje zaradi uživanja opiodov (zloraba in odvisnost)

Po ponavljajočem odmerjanju opiodov se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost. Večkratna uporaba opiodov lahko vodi do motenj zaradi uživanja opiodov (OUD - Opioid use disorder). Zloraba ali namerna napačna uporaba opiodov lahko vodi v prekomerno odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj motenj zaradi uživanja opiodov je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko (pri starših ali sorojencih) anamnezo motenj zaradi uživanja substanc (vključno z motnjami zaradi uživanja alkohola), pri aktivnih uporabnikih tobaknih izdelkov in pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. hude depresije, anksiozne motnje in osebne motnje).

Odtegnitveni sindrom

Pri ponavljajočem odmerjanju s kratkimi intervali, tekom daljšega obdobja, lahko po prekinitvi zdravljenja pride do razvoja odtegnitvenega sindroma, ki se lahko kaže s pojavljanjem naslednjih neželenih učinkov: navzea, bruhanje, diareja, anksioznost, mrazenje, tremor in znojenje.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, ki spontano dihajo, se smejo tehnike analgezije uporabiti v okviru tehnike anestezije ali v okviru tehnike sedacije/analgezije samo s strani izkušenega osebjia in v okolju, kjer je mogoče obravnavati nenadno rigidnost mišic (ki zahteva intubacijo) ali apnejo (ki zahteva ventilacijo).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje:

7,08 mg natrija na 2-ml ampulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

35,41 mg natrija na 10-ml ampulo, kar je enako 1,78 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na fentanil

Zaviralci MAO in druga serotoninergična zdravila

Sočasno dajanje fentanila in zaviralcev MAO lahko privede do paroksizmalne stimulacije CŽS in hipertenzije. Sočasnemu dajanju se je treba izogibati in, če je le mogoče, je treba zdravljenje z zaviralci MAO ukiniti vsaj 2 tedna pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml.

Sočasna uporaba fentanila s serotoninergičnimi zdravili, kot so SSRI ali SNRI, ali zaviralcem MAO lahko poveča tveganje za serotoniniski sindrom, ki je lahko smrtno nevaren.

Če se sočasni uporabi zdravila Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml s SSRI, SNRI ali zaviralci MAO ni mogoče izogniti, je treba med sočasno uporabo bolnika spremljati glede morebitnega pojava simptomov serotoniniskega sindroma.

Zdravila, kot so barbiturati, benzodiazepini, antipsihotiki, halogenirani ogljikovodiki (plini), gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin) ali druga zdravila, ki imajo neselektivni depresorni učinek na centralni živčni sistem (vključno z alkoholom), lahko okrepijo z opiodi povzročeno depresijo dihanja. Če je bolnik dobil tovrstna zdravila/substance, bo lahko potreben manjši odmerek fentanila kot sicer.

Fentanil je zdravilo z visokim očistkom, ki se zelo hitro in obsežno presnavlja s CYP3A4. Peroralno dajanje 200 mg itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A4) na dan v času 4 dni ni imelo pomembnega vpliva na farmakokinetiko intravensko danega fentanila. Peroralno dajanje ritonavirja (ki je en najmočnejših zaviralcev CYP3A4) je zmanjšalo očistek intravensko danega fentanila za dve tretjini, vendar pa to ni vplivalo na največje plazemske koncentracije po enkratnem odmerku intravensko danega fentanila.

Sočasno dajanje flukonazola ali vorikonazola in fentanila lahko zveča izpostavljenost fentanilu za približno 25-40 %. Pri sočasni uporabi flukonazola ali vorikonazola s fentanilom je treba bolnike skrbno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerek fentanila.

Če se fentanil daje v enkratnem odmerku, ob sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, kot je ritonavir, sta potrebni posebna previdnost in opazovanje bolnika. Pri ponavljajočem (kontinuiranem) dajanju bo lahko potrebno zmanjšanje odmerka fentanila, da se prepreči kopičenje fentanila, ki bi lahko povzročilo zvečano tveganje za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.

Induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4)

Injiciranje fentanila ob sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenitoin) lahko zmanjša plazemske koncentracije fentanila in s tem njegovo učinkovitost. Bolnika je treba skrbno opazovati glede znakov zmanjšane analgetičnega učinka, če se fentanil uporablja hkrati z močnim induktorjem CYP3A4. Po potrebi je treba razmisliti o zvečanju odmerka fentanila.

Učinek fentanila na druga zdravila

Sočasna uporaba drugih zdravil/substanc z depresornim učinkom na centralni živčni sistem, vključno z opioidi, sedativi, hipnotiki, splošnimi anestetiki, fenotiazini, pomirjevali, mišičnimi relaksanti, antihistaminiki s sedativnim učinkom in alkoholnimi pijačami, ima lahko aditiven depresorni učinek. V tovrstnih primerih lahko pride do hipoventilacije, hipotenzije in globoke sedacije ali kome. Zato sta pri sočasni uporabi fentanila s katerim koli od zgoraj navedenih zdravil/substanc potrebna posebna previdnost in opazovanje bolnika.

Po sočasni uporabi s fentanilom so bile plazemske koncentracije etomidata znatno zvišane (za 2-krat do 3-krat). Med sočasno uporabo sta bila celokupni plazemski očistek in volumen porazdelitve etomidata znižana za 2-krat do 3-krat, ni pa prišlo do spremembe v razpolovnem času.

Sočasna uporaba fentanila in intravenskega midazolama povzroči podaljšanje terminalnega razpolovnega časa v plazmi in zmanjšanje plazemskega očistka midazolama. Izpostavljenost midazolamu se zveča za približno 50 %. Mehanizem delovanja je kompetitivno zaviranje CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Pri sočasnem dajanju midazolama s fentanilom bo lahko potrebno zmanjšanje odmerka midazolama.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml med nosečnostjo ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče določiti njegov potencial za škodljivost. Fentanil lahko prehaja skozi placento v zgodnji nosečnosti in med porodom. Študije na živalih so pokazale maloštevilne dokaze glede vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Fentanila se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dajanje med porodom (vključno s carskim rezom) se ne priporoča, saj fentanil prehaja skozi placento in morebiti zavira spontano dihanje v času neposredno po porodu. Če se fentanil uporabi, mora biti takoj na voljo oprema za mehanično (asistirano) ventilacijo za mater in otroka, saj se lahko pojavi potreba po njej. Za otroka mora biti vedno na voljo antagonist opioidnih receptorjev.

Dojenje

Fentanil se izloča v materino mleko. Zato dojenje še 24 ur po dajanju fentanila in uporaba mleka načrpanega tekom 24 ur po dajanju fentanila nista priporočljivi. Treba je pretehtati povezano tveganje in možne škodljive učinke.

Plodnost

O morebitnih učinkih fentanila na plodnost pri moških ali ženskah ni kliničnih podatkov. Nekateri testi v študijah na živalih so pokazali zmanjšano plodnost samic pri odmerkih, ki so bili toksični za samico mater (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki ne smejo voziti in upravljati strojev še nekaj časa (vsaj 24 ur) po dajanju zdravila Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fentanila so ocenili pri 376 osebah, ki so sodelovale v 20 kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali intravensko dan fentanil kot anestetik. Te osebe so dobile vsaj 1 odmerek fentanila, na podlagi česar so pridobili podatke o varnosti. Na podlagi združenih podatkov o varnosti iz teh kliničnih študij so najpogostejši neželeni učinki (incidenca $\geq 5\%$): navzea (26,1 %), bruhanje (18,6 %), rigidnost mišic (10,4 %), hipotenzija (8,8 %), hipertenzija (8,8 %), bradikardija (6,1 %) in sedacija (5,3 %).

Ti neželeni učinki (vključno z zgoraj navedenimi neželenimi učinki), zbrani iz podatkov iz kliničnih raziskav in podatkov po začetku trženja, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti, ki je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi fentanila

| Organski sistem | Neželeni učinki | | | |
|--|------------------------|---|--|---|
| | Kategorija pogostnosti | | | |
| | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Neznana |
| Bolezni imunskega sistema | | | | Preobčutljivost (vključno z anafilaktičnim šokom, anafilaktično reakcijo, koprivnico) |
| Psihiatrične motnje | | | Evforija | Delirij |
| Bolezni živčevja | | Diskinezija Sedacija Omotica | Glavobol | Konvulzije Izguba zavesti Mioklonus |
| Očesne bolezni | | Motnje vida | | |
| Srčne bolezni | | Bradikardija Tahikardija Aritmije | | Srčni zastoj |
| Žilne bolezni | | Hipotenzija Hipertenzija Bolečine v žilah | Flebitis Nihanja krvnega tlaka | |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | Laringospazem Bronhospazem Apneja | Hiperventilacija Kolcanje | Depresija dihanja |
| Bolezni prebavil | Navzea Bruhanje | | | |
| Bolezni kože in podkožja | | Alergijski dermatitis | | Pruritus |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Rigidnost mišic | | | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | | Mrzlica Hipotermija | Odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.4) |
| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih | | Pooperativna zmedenost Nevrološki zaplet ob anesteziji | Zapleti dihalne poti ob anesteziji Pooperativna agitiranost Proceduralni zapleti | |

Poročali so o primerih serotoninskega sindroma po dajanju zdravil, ki so vsebovala fentanil, sočasno z močnimi serotoninergičnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Preveliko odmerjanje fentanila se kaže s podaljšanim trajanjem farmakoloških učinkov. Lahko se pojavi depresija dihanja, ki je lahko raznolika, od bradipneje do apneje.

Pri prevelikem odmerjanju fentanila so opazili toksično levkoencefalopatijo.

Zdravljenje

Pri hipoventilaciji ali apneji je treba dovajati kisik in bolnika po potrebi umetno predihavati. Pri depresiji dihanja je treba dati antagonist opioidnih receptorjev. To ne izključuje uporabe drugih bolj neposrednih protiukrepov.

Treba je upoštevati, da ima lahko antagonist opioidnih receptorjev krajši čas delovanja v primerjavi s fentanilom. Morda bo potrebno večkratno dajanje antagonistov opioidnih receptorjev. Če depresijo dihanja spremlja rigidnost mišic, se lahko, če je treba, za olajšanje dihanja uporabi mišični relaksant. Bolnika je treba natančno opazovati. Treba je vzdrževati ustrezno telesno temperaturo in dovajati dovolj tekočin. Če je hipotenzija huda ali vztrajna, je treba razmisliti o možnosti hipovolemije. V takem primeru je treba parenteralno dati ustrezne tekočine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anestetiki, opioidni anestetiki, oznaka ATC: N01AH01

Fentanil je sintetični opioid z agonističnim farmakološkim delovanjem na opioidne μ -receptorje. Fentanil je močan opioidni analgetik. Fentanil se lahko uporablja kot analgetična komponenta pri splošni anesteziji ali pa kot sam anestetik. Odmerek 100 mikrogramov (2,0 ml) ima podoben analgetični učinek kot 10 mg morfina. Učinek fentanila nastopi zelo hitro. Največji analgetični učinek in depresorni učinek na dihanje nastopita v nekaj minutah. Povprečno trajanje analgetičnega učinka po enkratnem odmerku do 100 mikrogramov je približno 30 minut. Globina analgezije je odvisna od odmerka in jo je mogoče prilagoditi intenzivnosti bolečine pri kirurškem postopku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenskem injiciranju se plazemske koncentracije fentanila zelo hitro zmanjšujejo z zaporednima razpolovnima časoma porazdelitve približno 1 minuto in približno 15 minut ter končnim razpolovnim časom izločanja približno 8 ur. Fentanil ima V_c (volumen porazdelitve v centralnem kompartmentu) približno 15 l in celotni V_{dss} (volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja) približno 400 l. Na beljakovine v plazmi se veže približno 84 % fentanila.

Biotransformacija

Fentanil se zelo hitro presnavlja, pretežno v jetrih s CYP3A4. Fentanil nima aktivnih presnovkov. Glavni presnovek je norfentanil. Očistek je približno 600 ml/min. V študijah *in vitro* z midazolamom kot substratom so dokazali, da fentanil zavira CYP3A4.

Izločanje

Približno 75 % uporabljenega odmerka se v 24 urah izloči v urin. Le 10 % odmerka, ki se izloči v urin, je v nespremenjeni obliki.

Posebne populacije

Otroci

Po intravenskem dajanju se fentanil veže na beljakovine v plazmi pri novorojenčkih v manjši meri kot pri odraslih. Pri nedonošenčkih je stopnja vezave višja (približno 77 %) kot pri donošenih novorojenčkih (približno 62 %). Očistek na kilogram telesne mase in celotni volumen porazdelitve po intravenskem dajanju fentanila sta pri dojenčkih in otrocih večja kot pri odraslih. Zaradi tega je lahko potreben večji odmerek fentanila na kilogram telesne mase. Končni razpolovni čas je pri novorojenčkih daljši. Aktivnost CYP3A4 je ob rojstvu zelo majhna, vendar se po rojstvu zvečuje, tako da 1 mesec po rojstvu doseže približno 30-40 % aktivnosti pri odraslih. V spodnji preglednici so podane vrednosti očistka, volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ter končni razpolovni čas za otroke različnih starosti.

Preglednica 2 Očistek, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja in končni razpolovni čas pri otrocih

| | CI (ml/kg/min)* | V _{ss} (l/kg)* | Beta T ^{1/2} (ure) |
|---------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Dojenčki 1-26 dni po porodu | 3,4-58,7 | 1,3-30,3 | 1,3-15,9 |
| Dojenčki 48-71 dni po porodu | 21,9-32,3 | 6,0-9,5 | 3,1-15,5 |
| Otroci 3,17 ± 0,68 let | 11,5 ± 4,19 | 3,06 ± 1,02 | 4,1 ± 1,3 |
| Mladostniki 12 ± 1,73 let | 7,05 ± 1,24 | 1,92 ± 1,04 | 3,5 ± 1,2 |

* Vrednosti za očistek v stanju dinamičnega ravnovesja in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja so bile normalizirane glede na telesno maso

Okvara ledvic

Podatki iz študije, kjer so intravensko dajali fentanil bolnikom med operacijo presaditve ledvice, kažejo, da je pri tej populaciji bolnikov lahko očistek fentanila zmanjšan. Če bolniki z okvaro ledvic dobijo zdravilo Fentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml, jih je treba natančno opazovati in po potrebi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Odrasli bolniki z opeklinami

Po bolusnem ali kratkotrajnem intravenskem infundiranju fentanila se očistek zveča za največ 44 %, ob hkratnem povečanju volumna porazdelitve. To povzroči zmanjšanje koncentracij fentanila v plazmi. Zaradi tega je lahko potrebno zvečanje odmerka fentanila.

Bolniki z debelostjo

Opazili so večanje celokupnega očistka fentanila v povezavi z večjo telesno maso. Pri bolnikih z ITM > 30 kg/m² se pri povečanju za 10 kg glede na vitko telesno maso očistek zveča za približno 10 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tako kot drugi opioidni analgetiki, je imel fentanil *in vitro* mutagene učinke na testih s sesalskimi celicami le pri citotoksičnih koncentracijah, v kombinaciji z metabolično aktivacijo. V študijah *in vivo* na glodavcih in na bakterijskih testih fentanil ni bil mutagen.

V dveletni študiji kancerogenosti na podganah fentanil ni bil povezan z zvečano incidenco tumorjev.

Nekateri testi pri podganjih samicah so pokazali zmanjšano plodnost ter tudi smrtnost embrijev. Te ugotovitve so bile povezane s toksičnostjo za samice in niso bile neposreden učinek zdravila na embrio v razvoju. Ni bilo znakov teratogenih vplivov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po prvem odprtju: zdravilo je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 steklenih ampul po 2 ml
10 steklenih ampul po 10 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo. Če se raztopina ne uporabi v celoti, ostanek zavržite.

Pri odpiranju ampule uporabljajte zaščito za prste.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Latvija
Tel.: +371 67083320
E-pošta: kalceks@kalceks.lv

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02887/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 1. 2022

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 5. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 3. 2023