

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fentanyl Kalceks, 0,05 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 0,05 mg fentanylu w postaci 0,0785 mg fentanylu cytrynianu.
Jedna ampułka 2 mL zawiera 0,1 mg fentanylu w postaci 0,157 mg fentanylu cytrynianu.
Jedna ampułka 10 mL zawiera 0,5 mg fentanylu w postaci 0,785 mg fentanylu cytrynianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda ampułka z 2 mL zawiera 7,08 mg (0,31 mmol) sodu

Każda ampułka z 10 mL zawiera 35,41 mg (1,54 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysta, bezbarwna ciecz. pH roztworu: 4,0-7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cytrynian fentanylu stosuje się:

- jako narkotyczny lek przeciwbólowy w uzupełnieniu znieczulenia ogólnego lub regionalnego;
- w skojarzeniu z lekiem neuroleptycznym (np. droperydolem) w neuroleptoanalgezji;
- do wprowadzania do znieczulenia, a także jako lek dodatkowy w podtrzymywaniu znieczulenia ogólnego i regionalnego;
- jako środek znieczulający z tlenem u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka poddawanych zabiegowi chirurgicznemu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek ten powinien być podawany wyłącznie w warunkach, w których możliwe jest utrzymanie drożności dróg oddechowych, oraz przez osoby, które potrafią utrzymywać drożność dróg oddechowych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawkę leku należy ustalać indywidualnie, w zależności od wieku, masy ciała, stanu fizycznego, choroby podstawowej, innych stosowanych leków oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego i rodzaju stosowanego znieczulenia.

Dorośli

- Jako lek przeciwbólowy w uzupełnieniu znieczulenia ogólnego
W niskich dawkach w drobnych zabiegach chirurgicznych: 2 mikrogramy fentanylu na kg masy ciała (mc.)

Dawka umiarkowana: 2 do 20 mikrogramów fentanylu na kg mc.

W wysokich dawkach w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych: 20 do 50 mikrogramów fentanylu na kg mc. Długość utrzymywania się efektu działania zależy od podanej dawki.

Wykazano, że w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych podanie 20 do 50 mikrogramów fentanylu na kg mc. z mieszaniną podtlenku azotu i tlenu ma działanie osłabiające.

Kiedy dawki te są stosowane w trakcie zabiegu chirurgicznego, konieczne jest zapewnienie pooperacyjnej wentylacji pacjenta i monitorowanie jego stanu ze względu na przedłużoną depresję oddechową w okresie pooperacyjnym.

W zależności od wymagań danego pacjenta i czasu trwania zabiegu chirurgicznego można dostrzykiwać po 25 do 250 mikrogramów (0,5 do 5 mL) fentanylu.

- Jako środek znieczulający

W przypadkach, w których szczególnie istotne jest osłabienie reakcji organizmu na stres związany z zabiegiem chirurgicznym, można podawać dawki fentanylu od 50 do 100 mikrogramów/kg mc. z tlenem i lekiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Umożliwia to przeprowadzenie znieczulenia bez stosowania dodatkowych środków znieczulających. W niektórych przypadkach do uzyskania działania znieczulającego konieczne może być podanie fentanylu w dawkach do 150 mikrogramów/kg mc. W ten sposób fentanyl stosowany jest w zabiegach chirurgicznych na otwartym sercu oraz z niektórymi innymi dużymi zabiegami chirurgicznymi u pacjentów, u których szczególnie wskazana jest ochrona mięśnia sercowego przed nadmiernym zapotrzebowaniem na tlen.

Stosowanie u pacjentów z podeszłym wiekiem lub bardzo osłabionych

W tej grupie pacjentów należy obniżyć dawkę początkową. Przy ustalaniu dawek dodatkowych należy uwzględnić reakcję na dawkę początkową. Aby zapobiec rzadkoskurczowi, zaleca się bezpośrednio przed wprowadzeniem do znieczulenia podać niewielką dawkę dożylną leku antycholinergicznego. W celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom można podać droperydol.

Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby zaleca się ostrożne, stopniowe dostosowywanie dawki fentanylu (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się ostrożne stopniowe dostosowywanie dawki fentanylu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 2 do 11 lat

| Zazwyczaj stosowany schemat dawkowania u dzieci jest następujący: | Wiek | Dawka początkowa | Dawka uzupełniająca |
|---|----------|-----------------------|--------------------------|
| Oddech samoistny | 2-11 lat | 1-3 mikrogramy/kg mc. | 1-1,25 mikrograma/kg mc. |

| | | | |
|-----------------------|----------|-----------------------|--------------------------|
| Wentylacja wspomagana | 2-11 lat | 1-3 mikrogramy/kg mc. | 1-1,25 mikrograma/kg mc. |
|-----------------------|----------|-----------------------|--------------------------|

Dzieci w wieku od 12 do 17 lat
Dawkowanie jak u dorosłych.

Sposób podawania

Lek ten należy podawać dożylnie albo w postaci bolusa, albo we wlewie, bądź też we wstrzyknięciu domięśniowym.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na substancje o działaniu podobnym do morfiny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jak w przypadku wszystkich silnie działających opioidów, depresja oddechowa w przypadku omawianego produktu leczniczego wykazuje zależność od podanej dawki i można ją odwrócić poprzez podanie antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu), choć konieczne może być podanie dodatkowych dawek wspomnianego antagonisty, gdyż depresja oddechowa może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonistów receptorów opioidowych. Głębokiej analgezji towarzyszy nasilona depresja oddechowa mogąca utrzymywać się lub nawracać w okresie pooperacyjnym. Pacjenci powinni zatem pozostawać pod odpowiednią obserwacją. Fentanyl powinien być podawany w warunkach, w których możliwe jest utrzymanie drożności dróg oddechowych, przy czym dostępny powinien być sprzęt do resuscytacji i antagoniści receptorów opioidowych, a także personel potrafiący utrzymywać drożność dróg oddechowych. Hiperwentylacja w trakcie znieczulenia może zmieniać reakcję pacjenta na CO₂, wpływając na akcję oddechową w okresie pooperacyjnym.

Może wystąpić sztywność mięśni, włącznie z mięśniami klatki piersiowej, lecz można jej uniknąć poprzez podjęcie następujących działań:

- powolne wykonywanie wstrzyknięcia dożylnego (co zwykle wystarcza przy podawaniu niższych dawek);
- zastosowanie premedykacji z użyciem benzodiazepin;
- zastosowanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Mogą też pojawić się niepadaczkowe ruchy (mio)kloniczne.

Jeśli pacjent otrzymał niewystarczającą ilość leku antycholinergicznego lub jeśli fentanyl został skojarzony z lekami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe niewykazującymi działania wagalitycznego, może wówczas u pacjenta wystąpić rzadkoskurcz a nawet nagłe zatrzymanie krążenia. Rzadkoskurcz można odwrócić atropiną. Opioidy mogą wywoływać niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu utrzymania stabilnego ciśnienia tętniczego. U pacjentów z upośledzoną podatnością naczyń mózgowych należy unikać szybkiego podawania opioidów w bolusie, gdyż u tych chorych przemijającemu spadkowi średniego ciśnienia tętniczego sporadycznie towarzyszyło krótkotrwałe obniżenie ciśnienia perfuzji naczyń mózgowych.

Pacjenci długotrwale otrzymujący leki opioidowe lub nadużywający substancji opioidowych mogą wymagać zastosowania wyższych dawek.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów bardzo osłabionych zaleca się obniżenie dawki. Dawki opioidów należy ostrożnie stopniowo dostosowywać u pacjentów z

następującymi schorzeniami: nieleczoną lub niedostatecznie leczoną niedoczynnością tarczycy, chorobami płuc, obniżoną rezerwą oddechową, alkoholizmem, zaburzoną czynnością nerek lub zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.2). Chorzy ci wymagają ponadto dłuższego monitorowania pooperacyjnego.

Jeśli fentanyl jest podawany łącznie z neuroleptykiem, np. droperydolem, osoba podająca te leki powinna być zaznajomiona ze szczególnymi właściwościami obu substancji czynnych, szczególnie z różnicą w ich czasie działania. Przy stosowaniu tego połączenia leków częściej występuje niedociśnienie tętnicze. Neuroleptyki mogą wywoływać objawy pozapiramidowe, które można opanowywać lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona.

Jak w przypadku innych opioidów, podanie fentanylu może prowadzić — ze względu na jego działanie antycholinergiczne — do zwiększenia ciśnienia wewnątrz dróg żółciowych, a w sporadycznych przypadkach może dojść do spastycznych skurczów zwieracza Oddiego.

U pacjentów z nużliwością mięśni (*myasthenia gravis*), stosowanie niektórych leków antycholinergicznych i hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania schematu znieczulenia ogólnego obejmującego dożylnie podawanie fentanylu należy podejmować z należytą rozważą.

Zespół serotoninowy

W przypadku jednoczesnego stosowania leków o działaniu serotoninergicznym, np. inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin re-uptake inhibitors*) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors*), a także w przypadku jednoczesnego stosowania leków upośledzających metabolizm serotoniny [np. inhibitorów monoaminooksydazy (MAO)] może dojść do rozwoju potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego. Może do tego dojść przy stosowaniu dawki zalecanej.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie psychoruchowe, omamy, śpiączkę), niestabilność autonomicznego układu nerwowego (np. częstoskurcz, labilność ciśnienia tętniczego, hipertermię), nadmierną aktywność przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. wygórowane odruchy, brak koordynacji ruchowej, sztywność mięśni) i (lub) objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunkę).

W przypadku podejrzenia zespołu serotoninowego należy rozważyć szybkie odstawienie fentanylu.

Uzależnienie od leku oraz możliwość nadużywania

Po wielokrotnym podawaniu opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali substancji (w tym nadużywanie leków lub alkoholu lub uzależnienie).

Zespół odstawienny

Wielokrotne podawanie w krótkich odstępach czasu przez dłuższy czas może skutkować wystąpieniem zespołu odstawiennego po zaprzestaniu leczenia, co może objawiać się następującymi działaniami niepożądanymi: nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie i pocenie się.

Dzieci i młodzież

Techniki obejmujące analgezję u dzieci z oddechem samoistnym należy stosować wyłącznie w ramach znieczulenia lub w ramach sedacji połączonej z analgezją, w obecności doświadczonego personelu oraz w warunkach pozwalających na wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku nagłego wystąpienia sztywności ściany klatki piersiowej wymagającej intubacji lub bezdechu wymagającego zastosowania interwencji wspomagającej czynność dróg oddechowych.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera:

7,08 mg sodu na ampułkę o pojemności 2 mL to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

35,41 mg sodu na ampułkę o pojemności 10 mL co odpowiada 1,78% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na działanie fentanylu

Stosowanie premedykacji opioidowej, barbituranów, benzodiazepin, neuroleptyków, gazów halogenowych oraz innych niewybiórczych substancji działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (np. alkoholu) może nasilać lub wydłużać depresję oddechową wywołaną przez fentanyl. Kiedy pacjenci otrzymywali te środki, wymagana dawka fentanylu była mniejsza od zazwyczaj stosowanej.

Fentanyl, jako lek szybko usuwany z organizmu, jest szybko i w szerokim zakresie metabolizowany, głównie za pośrednictwem CYP3A4. Itrakonazol (będący silnym inhibitorem CYP3A4) podawany doustnie w dawce 200 mg/dobę przez 4 doby nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę dożylnie podawanego fentanylu.

Doustnie podawany rytonawir (jeden z najsilniejszych inhibitorów CYP3A4) obniżał klirens dożylnie podawanego fentanylu o dwie trzecie. Maksymalne stężenia w osoczu po pojedynczej dawce fentanylu podanej dożylnie nie uległy natomiast zmianie. W przypadku podania fentanylu w dawce jednorazowej, jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4, np. rytonawiru, wymaga szczególnie uważnej opieki nad pacjentem i obserwacji.

Jednoczesne stosowanie flukonazolu lub worykonazolu z fentanylem może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ten ostatni.

W przypadku stosowania fentanylu w sposób ciągły może być konieczne obniżenie jego dawki w celu uniknięcia kumulacji w organizmie, co mogłoby zwiększyć ryzyko przedłużonej lub opóźnionej depresji oddechowej.

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Zazwyczaj zaleca się przerwanie podawania inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) dwa tygodnie przed jakimkolwiek zabiegiem chirurgicznym lub procedurą znieczulenia. W kilku doniesieniach opisywano jednak stosowanie fentanylu w trakcie zabiegów chirurgicznych lub procedur znieczulenia u pacjentów przyjmujących IMAO — bez występowania jakichkolwiek interakcji.

Leki o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne stosowanie fentanylu z lekiem o działaniu serotoninergicznym, np. inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i

noradrenaliny (SNRI) bądź inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO) może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnego zagrożenia życia.

Wpływ fentanylu na działanie innych leków

Po podaniu fentanylu dawki innych leków działających depresyjnie na OUN należy obniżyć.

W przypadku jednoczesnego stosowania fentanylu z etomidatem całkowity klirens etomidatu z osocza oraz objętość dystrybucji zmniejszają się (2- 3-krotnie), bez zmiany w okresie półtrwania, co prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia etomidatu w osoczu. Jednoczesne podanie fentanylu i midazolamu dożylnie prowadzi do zwiększenia okresu półtrwania midazolamu w końcowej fazie eliminacji i zmniejszenia klirensu midazolamu z osocza. Kiedy wymienione leki podawane są łącznie z fentanylem, może być konieczne obniżenie ich dawek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Fentanyl może przenikać przez łożysko we wczesnej ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano niewielki toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się (domięśniowego ani dożylnego) podawania fentanylu w trakcie porodu (w tym podczas cięcia cesarskiego), ponieważ przenika on przez łożysko i wpływa na ośrodek oddechowy płodu, który jest szczególnie wrażliwy na działanie opioidów. Jeśli jednak fentanyl jest podawany, to w każdym przypadku powinna być dostępna odtrutka gotowa do podania noworodkowi.

Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka kobiecego, w związku z czym nie zaleca się karmienia piersią w ciągu 24 godzin od jego podania. Należy rozważyć bilans zagrożeń i korzyści związanych z karmieniem piersią po podaniu fentanylu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli nie upłynął odpowiednio długi czas od podania fentanylu.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane zgłaszane u osób otrzymujących fentanyl w badaniach klinicznych lub w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA oraz kategoriami częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\leq 1/10$), często ($\leq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\leq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

| Grupa układowo-narządowa wg klasyfikacji MedDRA | Bardzo często ($\leq 1/10$) | Często ($\leq 1/100$ do $< 1/10$) | Niezbyt często ($\leq 1/1000$ do $< 1/100$) | Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|-------------------------------|---|---|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | Nadwrażliwość (wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, pokrzywka) |
| Zaburzenia psychiczne | | | Nastrój euforyczny | Majaczenie |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Dyskinezy Sedacja Zawroty głowy | Ból głowy | Drgawki Utrata przytomności Mioklonie |
| Zaburzenia oka | | Zaburzenia widzenia | | |
| Zaburzenia serca | | Rzadkoskurcz Częstoskurcz Arytmia | | Zatrzymanie akcji serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze Ból żył | Zapalenie żył Wahania ciśnienia tętniczego | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Skurcz krtani Skurcz oskrzeli Bezdech | Hiperwentylacja Czkawka | Depresja oddechowa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności Wymioty | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Alergiczne zapalenie skóry | | Świąd |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Szttywność mięśni | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | Dreszcze Hipotermia | Zespół odstawienia (patrz punkt 4.4) |

| | | | | |
|---|--|------------------------|---|--|
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | Splątanie pooperacyjne | Powikłania znieczulenia dotyczące dróg oddechowych Pooperacyjne pobudzenie psychoruchowe | |
|---|--|------------------------|---|--|

W przypadku stosowania neuroleptyku z fentanylem mogą wystąpić następujące działania niepożądane: dreszcze i (lub) drżenie, niepokój psychoruchowy, pooperacyjne epizody omamów i objawy pozapiramidowe (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu są kontynuacją jego działania farmakologicznego. W zależności od indywidualnej wrażliwości obraz kliniczny jest przede wszystkim determinowany stopniem depresji oddechowej, która może wahać się od spowolnienia oddechu do bezdechu.

Postępowanie

Spowolnienie oddechu lub bezdech: podawanie tlenu, wspomagana lub kontrolowana wentylacja.

Depresja oddechowa: należy podać swoistego antagonistę receptorów opioidowych (np. nalokson). Nie wyklucza to zastosowania innych natychmiastowych środków. Depresja oddechowa może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty, w związku z czym może być konieczne podanie dodatkowych dawek.

Sztwywność mięśni: należy podać lek hamujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w celu ułatwienia wentylacji wspomaganej lub kontrolowanej.

Pacjenta należy uważnie obserwować, utrzymując odpowiednią ciepłotę ciała i odpowiednią podaż płynów. W przypadku nasilonego lub utrzymującego się niedociśnienia tętniczego należy rozważyć możliwość hipowolemii, a jeśli zostanie ona potwierdzona, należy ją skorygować pozajelitowym podaniem odpowiedniego płynu infuzyjnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidowe leki znieczulające, kod ATC: N01AH01

Fentanyl jest silnie działającym narkotycznym lekiem przeciwbólowym należącym do opioidów syntetycznych wykazujących farmakologiczne działanie agonistyczne wobec receptora opioidowego μ . Może być stosowany jako lek przeciwbólowy w uzupełnieniu znieczulenia ogólnego albo jako samodzielny środek znieczulający. Fentanyl zachowuje stabilność serca i przeciwdziała związanym ze stresem zmianom hormonalnym w wyższych dawkach. Dawka 100 mikrogramów (2,0 mL) jest pod względem działania przeciwbólowego w przybliżeniu równoważna dawce 10 mg morfiny. Początek działania jest szybki. Jednak maksymalny efekt przeciwbólowy i oddechowo-depresyjny może rozwinąć się dopiero po kilku minutach. Po jednorazowej dawce dożylniej nieprzekraczającej 100 mikrogramów działanie przeciwbólowe utrzymuje się zazwyczaj około 30 minut. Stopień znieczulenia zależy od podanej dawki i można go dostosowywać do stopnia bolesności wykonywanego zabiegu chirurgicznego.

Fentanyl ma szeroki przedział terapeutyczny. U szczurów stosunek LD_{50}/ED_{50} dla najniższego poziomu analgezji wynosi 227 w przypadku fentanylu i 69,5 w przypadku morfiny oraz 4,6 w przypadku petydyny.

Podobnie jak inne narkotyczne leki przeciwbólowe, fentanyl może wywoływać sztywność mięśni, a także nastrój euforyczny, zwężenie źrenic i rzadkoskurcz — w zależności od dawki i prędkości podawania.

Oznaczenia histaminy i testy skórne oparte na powstawaniu bąbla i rumienia u ludzi, a także badania *in vivo* na psach wykazały, że w przypadku fentanylu rzadko dochodzi do klinicznie istotnego uwalniania histaminy.

Wszystkie działania fentanylu są całkowicie odwracalne pod wpływem podania antagonisty receptorów opioidowych, np. naloksonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Stężenie fentanylu w osoczu szybko ulega zmniejszeniu po wstrzyknięciu dożylnym, przy czym przebieg stężenia w osoczu jest dwufazowy z pierwszym okresem półtrwania wynoszącym 1 minutę, a drugim wynoszącym 18 minut oraz okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 475 minut. Fentanyl cechuje się objętością dystrybucji w kompartmentcie centralnym V_c wynoszącą 13 l i całkowitą objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym V_{dss} wynoszącą 339 l.

Stopień wiązania fentanylu z białkami osocza wynosi około 84%.

Metabolizm

Fentanyl jest szybko metabolizowany, głównie w wątrobie za pośrednictwem CYP3A4. Głównym metabolitem jest norfentanyl. Klirens fentanylu wynosi 574 mL/minutę.

Eliminacja

Około 75% podanej dawki wydalana się z moczem w ciągu 24 godzin, a jedynie 10% podanej dawki wydalanych jest z moczem w postaci niezmienionej.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Stopień wiązania fentanylu z białkami osocza u noworodków wynosi około 62%, czyli mniej niż u dorosłych. Klirens i objętość dystrybucji są większe u niemowląt i dzieci. Może to prowadzić do konieczności zwiększenia dawki fentanylu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości na szczurach nie stwierdzono, aby stosowanie fentanylu w dawkach nieprzekraczających 33 mikrogramów/kg mc./dobę u samców i 100 mikrogramów/kg mc./dobę u samic, czyli w maksymalnych dawkach tolerowanych przez samce i samice, związane było ze zwiększoną częstością występowania nowotworów. W niektórych badaniach na samicach szczura wykazano zmniejszenie płodności i zwiększenie śmiertelności zarodków. Obserwacje te były związane z toksycznym wpływem na ciężarne samice, a nie z wpływem na rozwijający się zarodek. W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym odsetek przeżyć potomstwa był znamienne obniżony przy dawkach, które powodowały nieznaczne obniżenie masy ciała ich matek. Efekt ten mógł być spowodowany zmianą matczynej opieki albo wynikać bezpośrednio z wpływu fentanylu na potomstwo. Nie stwierdzono wpływu na rozwój somatyczny ani zachowanie potomstwa. Nie stwierdzono działania teratogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

5 lat

Po otwarciu ampułki, produkt należy natychmiast użyć.

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną leku w ciągu 24 godzin w temperaturze 25° C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania roztworu ponosi użytkownik i okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że rozcieńczenie było wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 2 mL lub 10 mL w tekturowym pudełku. Wielkości opakowań: 5, 10 lub 50 ampulek.

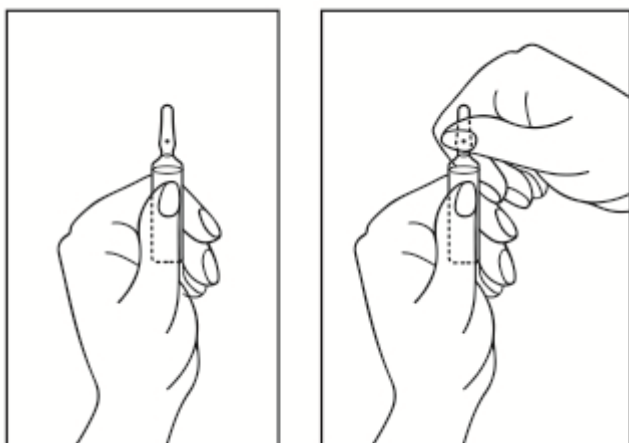
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W razie konieczności fentanyl można mieszać z roztworem chlorku sodu 0,9% lub roztworem glukozy 5% do wlewów dożylnych. Takie roztwory są zgodne z plastikowym sprzętem używanym do wlewów.

Instrukcja otwarcia ampułki:

- 1) Ampułkę obrócić kolorowym punktem do góry. Jeśli w górnej części ampułki znajduje się roztwór, delikatnie postukać w ściankę palcem, tak aby cały roztwór znalazł się w dolnej części ampułki.
- 2) Do otwarcia ampułki użyć obu rąk; przytrzymując dolną część ampułki jedną ręką, odłamać górną część ampułki drugą ręką, w kierunku od kolorowego punktu (patrz ilustracje poniżej).



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 53
1057 Ryga
Łotwa
tel.: +371 67083320
e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24433

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017.12.06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/04/2022