

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma fentanila (u obliku fentanilcitrata).

Jedna ampula od 2 ml sadrži 100 mikrograma fentanila (u obliku fentanilcitrata).

Jedna ampula od 10 ml sadrži 500 mikrograma fentanila (u obliku fentanilcitrata).

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna ampula od 2 ml sadrži 7,08 mg (0,31 mmol) natrija.

Jedna ampula od 10 ml sadrži 35,41 mg (1,54 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina za injekciju, bez vidljivih čestica.

pH otopine je od 4,0 do 7,0.

Osmolalnost je otprilike 285 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml je opioidni analgetik koji se primjenjuje:

- kao opioidna analgetička nadopuna u općoj ili lokalnoj anesteziji;
- u kombinaciji s neuroleptikom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml se smije primjenjivati jedino u okruženju gdje su zdravstveni djelatnici osposobljeni za nadzor prohodnosti dišnih puteva (vidjeti dio 4.4).

#### Doziranje

Doza lijeka Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml mora biti individualno određena na temelju starosti, tjelesne mase, fizičkog stanja, podležeg patološkog stanja, primjeni drugih lijekova te o vrsti kirurškog zahvata i anestezije.

#### Odrasli

Tijekom indukcije, 200 do 600 mikrograma (2,8 do 8,5 mikrograma/kg) što odgovara 4-12 ml lijeka obično se primjenjuje intravenski. Doze preko 200 mikrograma trebaju se primjenjivati samo uz osiguranje ventilacije. Za održavanje analgezije, dodatne intravenske doze od 50 do 200 mikrograma (0,7 do 2,8 mikrograma/kg) što odgovara 1-4 ml lijeka može se primijeniti nakon 30 do 45 minuta.

#### Pedijatrijska populacija

*Adolescenti od 12 do 17 godine*

Treba slijediti preporuke doziranja za odrasle.

#### *Djeca od 2 do 11 godine*

Doza od 1,25-2,5 mikrograma/kg ili 0,25-0,5 ml na 10 kg tjelesne mase je općenito preporučena za indukciju kod djece. Za održavanje analgezije, dodatne intravenske doze od 0,25 ml na 10 kg tjelesne mase mogu se primjenjivati svakih 30-45 minuta.

#### *Djeca ispod 2 godine*

Nema iskustva s primjenom fentanila kod djece ispod 2 godine.

#### *Primjena u djece*

Kod djece koja samostalno dišu, tehnike analgezije trebaju se primjenjivati jedino kao dio tehnike anestezije ili dio tehnike sedacije/analgezije u okruženju gdje iskusni zdravstveni djelatnici mogu liječiti iznenadnu rigidnost mišića (potrebna intubacija) ili apneju (potrebna ventilacija) (vidjeti dio 4.4).

#### *Primjena u starijih osoba*

Kao i kod ostalih opioida, u starijih (> 65 godina starosti) i oslabljenih bolesnika početna doza lijeka treba biti smanjena. Kod određivanja dodatnih doza mora se u obzir uzeti učinak početne doze.

#### *Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega treba razmotriti smanjeno doziranje lijeka Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml te je takve bolesnike potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova toksičnosti fentanila (vidjeti dio 5.2).

#### *Primjena u pretilih bolesnika*

U pretilih bolesnika postoji rizik predoziranja ako se doza temelji na izračunu prema tjelesnoj masi. Doza za pretila bolesnika ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) treba se određivati na temelju procijenjene nemasne tjelesne mase (engl. *lean body mass*) umjesto na samoj tjelesnoj masi. Daljnju titraciju doze treba provoditi s oprezom, ovisno o učinku (vidjeti dio 5.2.).

#### Način primjene

Primjenjuje se polagano intravenski preko 1 do 2 minute.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge opioide.
- Smanjena funkcija pluća bez mehanički kontrolirane ventilacije. To je posljedica respiratornog depresivnog učinka specifičnog za morfinomimetike.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

- Fentanil se smije primijeniti jedino u okruženju gdje su zdravstveni djelatnici osposobljeni za nadzor prohodnosti dišnih puteva.
- Kao i svi potentni opioidi, fentanil može uzrokovati respiratornu depresiju koja ovisi o primijenjenoj dozi. Značajna respiratorna depresija javlja se kod primijenjene doze veće od 200 mikrograma fentanila (4 ml). Primjenom specifičnog opioidnog antagonista naloksone može se neutralizirati respiratorna depresija. Možda će biti potrebno ponoviti dozu opioidnog antagonista jer respiratorna depresija može trajati dulje nego učinak samog opioidnog antagonista. Duboku analgeziju prati očita respiratorna depresija koja može ustrajati ili se ponovno vratiti nakon operacije. Zbog toga je važno da bolesnici ostanu pod odgovarajućim nadzorom. Oprema za oživljavanje i antagonisti opioida moraju biti odmah dostupni. Za vrijeme anestezije hiperventilacija može promijeniti bolesnikov odgovor na  $\text{CO}_2$  te utjecati na disanje nakon operacije. Može se javiti rigiditet mišića, a posljedično tomu i respiratorna depresija. Incidencija se može smanjiti sporom intravenskom injekcijom (obično zadovoljavajuće kod malih

- doza). Može se primijeniti i umjetna ventilacija, premedikacija s benzodiazepinima ili mišićni relaksansi.
- Pojavnost anafilaktičke reakcije treba se uzeti u obzir prilikom primjene fentanila.
  - Mogu se javiti neepileptički mioklonički pokreti.
  - Može se pojaviti bradikardija i srčani zastoj u slučajevima kada bolesnik nije primio dovoljnu količinu antikolinergika ili kada se Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml kombinira s nevagolitičkim mišićnim relaksansom. Bradikardija se može liječiti atropinom.
  - Opioidi mogu uzrokovati hipotenziju, osobito kod hipovolemičnih bolesnika. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere za održavanje stabilnog arterijskog tlaka.
  - Potrebno je izbjegavati uporabu brzih bolusnih injekcija opioida. U bolesnika s intracerebralnim oštećenjima, prolazan pad srednjeg arterijskog tlaka katkad je praćen kratkotrajnim sniženjem cerebralnog perfuzijskog tlaka.
  - U bolesnika koji se liječe od kroničnih bolesti uz primjenu opioida ili oni koji su ovisni o opioidima možda će trebati veće doze lijeka.
  - Preporuča se smanjena doza u starijih i oslabljenih bolesnika. Opioidi se moraju pažljivo titrirati u bolesnika s jednim ili više od sljedećih podležećih stanja: nekontrolirani hipotiroidizam, plućna bolest, smanjena funkcija pluća ili alkoholizam. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre lijek se treba dozirati s oprezom zbog mogućeg poremećaja metabolizma. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega trebaju se posebno pratiti zbog pojave simptoma toksičnosti fentanila. Volumen distribucije fentanila može se promijeniti kao posljedica dijalize, što može utjecati na koncentraciju u serumu. Ovi bolesnici trebaju duži postoperativni nadzor.
  - Ako se Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml primjenjuje s neurolepticima, liječnik treba biti upoznat i voditi računa o posebnim svojstvima oba lijeka, osobito o razlikama u trajanju djelovanja. Kada se koristi ova kombinacija lijekova, postoji veća učestalost hipotenzije. Neuroleptici mogu inducirati ekstrapiramidne simptome koji se mogu kontrolirati antiparkinsonicima. Kombinacija s antiparkinsonicima može povećati rizik od nastanka tardivne diskinezije.
  - Zbog antikolinergičkog djelovanja, primjena fentanila kao i kod drugih opioida može dovesti do porasta tlaka u žučnom kanalu, a u izoliranim slučajevima može se pojaviti spazam Oddijevog sfinktera.
  - U bolesnika s mijastenijom gravis, treba pažljivo razmotriti primjenu određenih antikolinergičkih lijekova i neuromuskulatornih blokatora prije i tijekom primjene opće anestezije kada se fentanil primjenjuje intravenski.
  - Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml i drugih lijekova koji utječu na serotoninski neurotransmitterski sustav. Može se javiti potencijalno po život opasan serotoninski sindrom pri istodobnoj primjeni fentanila i serotoninergičnih lijekova poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI, engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, engl. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) te lijekova koji inhibiraju razgradnju serotonina (uključujući inhibitore monoaminooksidaze (MAOI, engl. *Monoamine Oxidase Inhibitors*). Do pojave serotoninskog sindroma može doći kod primjene preporučene doze fentanila. Serotoninski sindrom može uključivati promjene psihološkog stanja (npr. agitacija, halucinacije, koma), nestabilnosti autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardija, nestalan krvni tlak, hipertermija), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, proljev). U slučaju sumnje na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti brzi prekid primjene lijeka Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml.

#### Tolerancija i poremećaj povezan s primjenom opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost mogu se razviti kao rezultat ponavljane primjene opioida.

Ponavljana primjena opioida može dovesti do poremećaja povezanog s primjenom opioida.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena opioida mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja poremećaja povezanog s primjenom opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika

s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

#### Sindrom ustezanja

Ponovljena primjena lijeka u kratkim vremenskim intervalima kroz duže periode može imati za posljedicu razvoj sindroma ustezanja nakon prekida liječenja, a može se očitovati pojavom sljedećih nuspojava: mučnina, povraćanje, proljev, anksioznost, zimica, tremor i znojenje.

#### *Pedijatrijska populacija*

Kod djece koja samostalno dišu, tehnike analgezije trebaju se primjenjivati jedino kao dio tehnike anestezije ili dio tehnike sedacije/analgezije u okruženju gdje iskusni zdravstveni djelatnici mogu liječiti iznenadnu rigidnost mišića (potrebna intubacija) ili apneju (potrebna ventilacija) (vidjeti dio 4.4).

#### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži:

7,08 mg natrija po ampuli od 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

35,41 mg natrija po ampuli od 10 ml, što odgovara 1,78 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### *Učinci drugih lijekova na fentanil*

#### *MAO inhibitori i ostali serotoninergički lijekovi*

Istodobna primjena fentanila i MAO inhibitora može dovesti do paroksizmalne CNS stimulacije i hipertenzije. Istodobna kombinacija tih lijekova treba se izbjegavati, a ukoliko je to izvedivo, liječenje primjenom MAO inhibitora mora se prekinuti najmanje 2 tjedna prije početka liječenja s Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml.

Istodobna primjena fentanila i serotoninergičkih lijekova, poput SSRI ili SNRI ili MAO inhibitora, može povećati rizik za pojavu serotoninskog sindroma, potencijalno po život opasnog stanja. Ako je istodobna primjena lijeka Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml s SSRI, SNRI ili MAO inhibitorima neizbježna, bolesnik se treba posebno pratiti kako bi se uočili mogući simptomi serotoninskog sindroma.

Lijekovi poput barbiturata, benzodiazepina, neuroleptika, halogeniranih plinova (anestetika), gabapentinioidi (gabapentin i pregabalin) ili drugih neselektivnih depresora središnjeg živčanog sustava (uključujući i alkohol) mogu pojačati respiratornu depresiju uzrokovanu opioidima. U bolesnika koji koriste navedene lijekove, potrebna je manja doza fentanila od uobičajene.

Fentanil je lijek koji se brzo izlučuje te se brzo i opsežno metabolizira pomoću CYP3A4. Kod oralne primjene itrakonazola (potentni CYP3A4 inhibitor) 200 mg/dnevno tijekom četiri dana nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku intravenski primijenjenog fentanila. Kod oralne primjene ritonavira (jedan od najpotentnijih inhibitora CYP3A4) smanjilo se izlučivanje intravenski primijenjenog fentanila za dvije trećine, ipak to nije imalo utjecaja na vršnu koncentraciju fentanila u plazmi nakon primjene jedne intravenske doze fentanila.

Istodobna primjena flukonazola ili vorikonazola i fentanila može povećati izloženost fentanilu za otprilike 25 do 40 %. Tijekom istovremene primjene flukonazola ili vorikonazola i fentanila, bolesnici se trebaju pažljivo pratiti, a doza fentanila se prema potrebi treba prilagoditi.

Kad se fentanil primjenjuje kao jednokratna doza istodobno s potentnim inhibitorima CYP3A4 kao što je npr. ritonavir, potreban je poseban oprez i praćenje bolesnika. Kod kontinuirane primjene, smanjenje doze fentanila može biti potrebno kako bi se spriječilo nakupljanje fentanila, koji može povećati rizik produžene ili odgođene respiratorne depresije.

#### *Induktori citokroma P450 3A4 (CYP3A4)*

Istodobna primjena fentanila s jakim induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenitoin) može smanjiti koncentraciju fentanila u plazmi i zbog toga smanjiti djelotvornost fentanila. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućeg smanjenja analgetičkog učinka lijeka ako se fentanil daje istodobno s jakim CYP3A4 induktorima. U obzir treba uzeti i povećanje doze fentanila, ako je potrebno.

#### *Učinci fentanila na druge lijekove*

Istodobna primjena fentanila i lijekova koji djeluju kao depresori središnjeg živčanog sustava uključujući opioide, sedative, hipnotike, lijekove za opću anesteziju, fenotijazine, trankvilizatore, mišićne relaksanse, antihistaminike sa sedativnim učinkom te alkoholna pića može imati aditivni depresivni učinak. Hipoventilacija, hipotenzija i duboka sedacija ili koma mogu se pojaviti u tom slučaju. Kod istodobne primjene fentanila i spomenutih lijekova potreban je poseban oprez i nadzor bolesnika.

Nakon istodobne primjene fentanila i etomidata, koncentracija etomidata u plazmi značajno se povećala (za faktor 2 do 3). Tijekom istovremene primjene fentanila i etomidata ukupni plazmatski klirens i volumen distribucije etomidata smanjio se za faktor 2 do 3 bez promjene poluvremena.

Istovremena primjena fentanila i intravenski primijenjenog midazolama rezultira povećanjem terminalnog plazmatskog poluvremena i smanjenjem klirensa midazolama u plazmi. Izloženost midazolamu se povećava za otprilike 50 %. Mehanizam interakcije je kompetitivna inhibicija CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Kada se midazolam primjenjuje istodobno s fentanilom, može biti potrebno smanjiti dozu midazolama.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dovoljno podataka kojima bi se procijenio potencijalno štetan učinak lijeka Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml tijekom trudnoće u žena. Fentanil može proći kroz placentu u ranoj trudnoći te tijekom poroda. Postoje oskudni dokazi o reproduktivnoj toksičnosti fentanila uočeni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Fentanil se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije iznimno nužno.

Primjena za vrijeme poroda (uključujući i carski rez) se ne preporučuje jer fentanil prolazi kroz placentu te može suprimirati spontano disanje novorođenčeta odmah nakon porođaja. Ako se fentanil primjenjuje, oprema za potpomognuto disanje mora biti odmah dostupna za majku i novorođenče, u slučaju da je to potrebno. Opioidni antagonist za dijete treba uvijek biti na raspolaganju.

### Dojenje

Fentanil se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se ne preporučuje dojenje ili upotreba izdojenog mlijeka unutar 24 sata od uzimanja ovog lijeka. Potrebno je procijeniti rizik od mogućih štetnih učinaka fentanila.

### Plodnost

Ne postoje klinički podaci koji pokazuju utjecaj fentanila na plodnost muškaraca ili žena. Prilikom ispitivanja na životinjama, neki rezultati su pokazali smanjenu plodnost u ženki prilikom primjene doza toksičnih za majku (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi strojevima neko vrijeme (najmanje 24 sata) nakon primjene lijeka Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml.

## **4.8 Nuspojave**

Sigurnost fentanila procijenjena je na 376 ispitanika koji su sudjelovali u 20 kliničkih ispitivanja u kojima je fentanil evaluiran kao anestetik. Sigurnosni podaci dobiveni su od ispitanika koji su primili

najmanje jednu dozu fentanila. Na temelju udruženih podataka iz tih kliničkih ispitivanja najčešće prijavljene (postotak učestalosti  $\geq 5\%$ ) nuspojave bile su: mučnina (26,1 %), povraćanje (18,6 %), rigiditet mišića (10,4 %), hipotenzija (8,8 %), hipertenzija (8,8 %), bradikardija (6,1 %) i sedacija (5,3 %).

Nuspojave (uključujući gore navedene nuspojave) izvedene iz kliničkih studija i postmarketinških podataka su podijeljene prema klasifikaciji organskih sustava i definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redom slijedom smanjenja ozbiljnosti.

**Tablica 1** Nuspojave prijavljene s fentanilom

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				Preosjetljivost (kao što su anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, urtikarija)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			Euforija	Delirij
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Diskinezija Sedacija Omaglica	Glavobolja	Konvulzije Gubitak svijesti Mioklonus
<b>Poremećaji oka</b>		Smetnje vida		
<b>Srčani poremećaji</b>		Bradikardija Tahikardija Aritmija		Zastoj srca
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Hipotenzija Hipertenzija Venska bol	Flebitis Nestabilan krvni tlak	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>		Laringospazam Bronhospazam Apneja	Hiperventilacija Štucanje	Respiratorna depresija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina Povraćanje		Disfagija	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Alergijski dermatitis		Pruritus
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Rigiditet mišića			
<b>Opći poremećaji</b>			Zimica Hipotermija	Sindrom ustezanja od lijeka (vidjeti

<b>i reakcije na mjestu primjene</b>				dio 4.4)
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>		Postoperativna zbuđenost Neurološke komplikacije prouzrokovane anestezijom	Anestezijske komplikacije dišnih puteva Postoperativna agitacija Proceduralne komplikacije	

Slučajevi serotoninškog sindroma su bili prijavljeni kod istodobne primjene lijekova koji sadrže fentanil i potentnih serotonergičkih lijekova (vidi dijelove 4.4 i 4.5).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### *Simptomi i znakovi*

Predoziranje fentanilom očituje se produženjem farmakoloških učinaka. Može doći do respiratorne depresije koja može varirati od bradipneje do apneje.

Kod predoziranja fentanilom uočena je toksična leukoencefalopatija.

### *Liječenje*

U hipoventilaciji ili apneji mora se dati kisik te ako je potrebno primijeniti ventilaciju. U respiratornoj depresiji treba se primijeniti opioidni antagonist. Ovo ne isključuje primjenu neposrednijih protumjera. Treba uzeti u obzir kraće trajanje djelovanja opioidnog antagonista u odnosu na fentanil. Možda će biti potrebno ponovljeno davanje opioidnog antagonista. Ako je respiratorna depresija popraćena ukočenošću mišića, može se, ako je potrebno, primijeniti mišićni relaksans kako bi se olakšalo disanje. Bolesnik treba biti pažljivo praćen. Mora se održavati tjelesna temperatura i osigurati dovoljan unos tekućine. Ako je hipotenzija jaka ili ako ustraje, mora se razmotriti mogućnost hipovolemije. U tom slučaju, trebaju se primijeniti odgovarajuće parenteralne otopine.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: anestetici, opioidni anestetici, ATK oznaka: N01AH01

Fentanil je sintetski opioid s farmakološkim učinkom agonista  $\mu$ -opioidnih receptora.

Fentanil je potentni opioidni analgetik. Fentanil se može koristiti kao analgetička nadopuna općoj anesteziji ili kao jedini anestetik. Doza od 100 mikrograma (2,0 ml) fentanila ima sličan analgetički učinak kao 10 mg morfina. Nastup djelovanja je brz. Maksimalni analgetički te respiratorno depresivni učinak mogu se uočiti tek nakon nekoliko minuta. Prosječno trajanje analgetičkog učinka je otprilike 30 minuta nakon pojedinačne doze do 100 mikrograma. Dubina analgezije povezana je s dozom i može se prilagoditi razini boli kirurškog postupka.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Distribucija

Nakon intravenske injekcije, koncentracije fentanila u plazmi brzo opadaju, sa sukcesivnim raspodjelama poluvremena od približno 1 minute i približno 15 minuta i terminalnim poluvremenom

eliminacije od približno 8 sati. Fentanil ima  $V_c$  (volumen distribucije centralnog odjeljka) otprilike 15 l i ukupni  $V_{dss}$  (volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže) približno 400 l. Vežanje fentanila na proteine plazme je približno 84 %.

### Biotransformacija

Fentanil se brzo metabolizira, većinom u jetri putem CYP3A4. Fentanil nema aktivnih metabolita, glavni metabolit je norfentanil. Klirens je približno 600 ml/min. *In vitro* studije s midazolamom kao supstratom pokazale su da fentanil inhibira CYP3A4.

### Eliminacija

Približno 75 % primijenjene doze izlučuje se u mokraći unutar 24 sata. Samo 10 % doze izlučene u mokraći je prisutno kao nepromijenjena tvar.

### **Posebne populacije**

#### Djeca

Nakon intravenske primjene, vežanje fentanila na proteine plazme je u novorođenčadi niži nego u odraslih. U prijevremeno rođene djece je viši (oko 77%) u usporedbi s djecom rođenom u terminu (oko 62 %). Klirens po kg tjelesne mase i ukupnom volumenu raspodjele nakon intravenske primjene fentanila veći su u dojenčadi i djece nego u odraslih. Ovo može rezultirati potrebom za povećanjem doze lijeka po kg tjelesne mase. Terminalno poluvrijeme je duže kod novorođenčadi. Aktivnost CYP3A4 je vrlo niska pri rođenju ali se povećava nakon poroda do 30-40 % razine aktivnosti u odraslog čovjeka 1 mjesec nakon poroda. U donjoj tablici prikazane su vrijednosti klirensa, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i terminalnog poluvremena eliminacije za djecu različite dobi.

Tablica 2 Klirens, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i terminalno poluvrijeme eliminacije u djece

	CI (ml/kg/min)*	$V_{ss}$ (l/kg)*	Beta $T_{1/2}$ (sati)
Dojenčadi 1-26 postpartalnih dana	3,4-58,7	1,3-30,3	1,3-15,9
Dojenčadi 48-71 postpartalnih dana	21,9-32,3	6,0-9,5	3,1-15,5
Djeca 3,17±0,68 godina	11,5±4,19	3,06±1,02	4,1±1,3
Adolescenti 12±1,73 godina	7,05±1,24	1,92±1,04	3,5±1,2

\* Vrijednosti klirensa u stanju dinamičke ravnoteže i volumen distribucije su normalizirani prema tjelesnoj težini.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Podaci dobiveni iz studije u kojoj se fentanil primjenjivao intravenski u bolesnika podvrgnutih presađivanju bubrega ukazuju da klirens fentanila može biti smanjen u toj populaciji bolesnika. Ukoliko bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega primaju Fentanil Kalceks 50 mikrograma/ml, potrebno ih je pažljivo nadzirati i smanjiti dozu ukoliko je potrebno (vidjeti dio 4.2).

#### *Odrasli bolesnici s opeklinama*

Nakon bolusa ili kratkotrajne intravenske infuzije fentanila, klirens se povećava za najviše 44 %, zajedno s povećanim volumenom distribucije. To dovodi do nižih koncentracija fentanila u plazmi. Ovo može zahtijevati povećanje doze fentanila.

#### *Pretili bolesnici*

Uočen je porast ukupnog klirensa fentanila s povećanom tjelesnom težinom. U bolesnika s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, klirens se povećava za približno 10 % po 10 kg porasta nemasne tjelesne mase (engl. *lean body mass*).



### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kao i drugi opioidni analgetici, fentanil je u *in vitro* ispitivanjima pokazao mutageni učinak na stanica sisavaca jedino pri citotoksičnim koncentracijama, zajedno s metaboličkom aktivacijom. U *in vivo* ispitivanjima na bakterijama te glodavcima, fentanil nije pokazao mutagenost.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, fentanil nije bio povezan s povećanom incidencijom nastanka tumora.

Neka ispitivanja na ženkama štakora pokazala su smanjenu plodnost kao i smrtnost embrija. Ovi zaključci su se odnosili na toksičnost u ženki, a nije bilo direktnog povezivanja učinka lijeka na razvoj embrija. Nema dokaza o teratogenom učinku.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

Nakon prvog otvaranja: lijek se treba odmah upotrijebiti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 staklenih ampula od 2 ml  
10 staklenih ampula od 10 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Samo za jednokratnu uporabu. Ako se koristi samo dio lijeka, preostalu otopinu treba zbrinuti.

Koristiti zaštitu za prste prilikom otvaranja ampule.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

E-mail: [kalceks@kalceks.lv](mailto:kalceks@kalceks.lv)

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-156092195

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 04. studenoga 2021.

Datum obnove odobrenja: 11. siječnja 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21.03.2024.