

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

FENTANYL 50 mikrograma/ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 50 µg fentanila u obliku fentanilcitrate.  
Jedna ampula s 10 ml otopine sadrži 500 µg fentanila u obliku fentanilcitrate.

Pomoćna tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,15 mmol (tj. 3,5 mg) natrija.

Za ampulu od 2 ml lijeka FENTANYL: sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli od 2 ml

Za ampulu FENTANYL 10 ml: sadrži 35,4 mg natrija po ampuli od 10 ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna otopina bez vidljivih mehaničkih onečišćenja.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Fentanyl je opioidni analgetik koji se primjenjuje:

- a) U manjim dozama za analgeziju tijekom kratkih kirurških zahvata.
- b) U većim dozama kao analgetik/depresor disanja u bolesnika kod kojih postoji potreba za potpomognutim disanjem.
- c) U kombinaciji s neuroleptikom u tehnici neuroleptanalgezije.
- d) U liječenju teške boli, poput boli pri infarktu miokarda.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Fentanyl se smije primijeniti jedino u okruženju gdje su zdravstveni djelatnici osposobljeni za nadzor prohodnosti dišnih puteva (vidjeti dio 4.4 ).

#### Doziranje

Fentanyl se intravenski može primjenjivati i u djece i u odraslih.

Doza lijeka Fentanyl treba biti individualna, ovisno o godinama, tjelesnoj težini, fizičkom stanju, postojećem patološkom stanju, primjeni drugih lijekova te o vrsti predviđenog kirurškog zahvata ili anestezije.

#### *Odrasli*

Uobičajena shema doziranja za odrasle je sljedeća:

	Početna doza	Dodatna doza
Spontano disanje	50- 200 mikrograma	50 mikrograma
Potpomognuto disanje	300-3500 mikrograma	100-200 mikrograma

Doze preko 200 mikrograma upotrebljavaju se samo u anesteziji.

Može se dati 1-2 ml (50 - 100 mikrograma) lijeka Fentanyl intramuskularno za premedikaciju, 45 minuta prije indukcije anestezije.

Nakon intravenske primjene u odraslih bolesnika koji nisu primili premedikaciju, može se očekivati da će 2 ml (200 mikrograma) lijeka Fentanyl osigurati dostatnu analgeziju koja traje 10-20 minuta, tijekom kirurških zahvata koji izazivaju nisku razinu boli. 10 ml (500 mikrograma) lijeka Fentanyl primijenjenog bolusnom injekcijom osigurava analgeziju koja traje oko jedan sat. Stupanj analgezije dostatan je za umjereno bolne kirurške zahvate. Primjena lijeka Fentanyl doze 50 mikrograma/kg osigurati će intenzivnu analgeziju u trajanju približno četiri do šest sati kod kirurških zahvata koji su povezani s intenzivnom stimulacijom.

Fentanyl se jednako tako može primijeniti putem infuzije.

U bolesnika kojima je disanje potpomognuto, inicijalna doza lijeka Fentanyl može se primijeniti kao brza infuzija oko 1 mikrogram/kg/min tijekom prvih 10 minuta, a potom infuzija od 0,1 mikrograma/kg/min. Alternativno, inicijalna doza lijeka Fentanyl može se primijeniti bolusnom injekcijom. Brzinu infuzije potrebno je titrirati ovisno o individualnom odgovoru bolesnika; mogu biti prikladne sporije infuzije. Infuziju treba prekinuti 40 minuta prije završetka kirurškog zahvata, osim ako nije planirana postoperativna ventilacija.

Sporija infuzija, npr. 0,05-0,08 mikrograma/kg/minuti potrebna je ako će se održavati spontano disanje. Brže infuzije (do 3 mikrograma/kg/minuti) primjenjuju se u kirurgiji srca.

#### Posebne populacije

##### *Stariji i oslabljeni bolesnici*

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

##### *Pretili bolesnici*

U pretilih bolesnika postoji rizik predoziranja ako se doza temelji na izračunu prema tjelesnoj težini. U pretilih bolesnika doza se treba temeljiti na procjeni bezmasne tjelesne mase (*engl., lean body mass*), više nego samo na tjelesnoj težini.

##### *Oštećena funkcija bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u obzir treba uzeti smanjeno doziranje lijeka Fentanyl, a te je bolesnike potrebno pažljivo pratiti na znakove toksičnosti fentanila (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

##### *Djeca u dobi od 12 do 17 godina starosti:*

Treba slijediti preporuke doziranja za odrasle.

*Djeca u dobi od 2 do 11 godina starosti:*

Uobičajena shema doziranja za djecu je sljedeća:

	Godine	Početna doza	Dodatna doza
Spontano disanje	2-11	1-3 mikrograma/kg	1-1,25 mikrograma/kg
Potpomognuto disanje	2-11	1-3 mikrograma/kg	1-1,25 mikrograma/kg

Analgezija tijekom kirurškog zahvata, poboljšanje anestezije uz spontano disanje:

Tehnike koje uključuju analgeziju u djeteta koje samostalno diše, trebaju se koristiti jedino kao dio tehnike anestezije ili se primjenjuju kao dio tehnike sedacije/analgezije koju primjenjuju zdravstveni djelatnici s iskustvom rada u okruženju u kojem se može djelovati na iznenadnu ukočenost stjenke prsnog koša koja zahtijeva intubaciju ili na apneju koja zahtijeva potporu dišnih puteva (vidjeti dio 4.4).

#### Način primjene

Prilikom otvaranja ampule preporučuje se nošenje rukavica (vidjeti dio 6.6).

Intravenska primjena bolusno ili infuzijom.

Intramuskularna primjena.

Za informacije o razrjeđivanju lijeka prije primjene infuzijom vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge opioide.

Respiratorna depresija, opstruktivna bolest dišnih puteva.

Istovremena primjena MAO inhibitora ili primjena unutar 2 tjedna od prekida njihove primjene.

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

Fentanyl se smije primijeniti jedino u okruženju gdje su zdravstveni djelatnici osposobljeni za nadzor prohodnosti dišnih puteva.

#### *Respiratorna depresija*

Kao i kod svih jakih opioida, respiratorna depresija ovisna je o primijenjenoj dozi. Duboka analgezija praćena je značajnom respiratornom depresijom koja može ustrajati ili se ponovno vratiti u postoperativnom razdoblju. Nakon velikih doza ili infuzija fentanila, treba voditi brigu o uspostavi i održavanju primjerenog spontanog disanja prije otpuštanja bolesnika iz prostora za postoperativni oporavak.

Respiratorna depresija i drugi farmakološki učinci mogu se neutralizirati specifičnim opioidnim antagonistima, ali mogu biti potrebne dodatne doze jer respiratorna depresija može trajati dulje no što traje učinak opioidnih antagonistima.

Oprema za oživljavanje i antagonisti opioida moraju biti uvijek dostupni. Hiperventilacija za vrijeme anestezije može promijeniti odgovor bolesnika na CO<sub>2</sub> i utjecati na postoperativnu respiraciju.

*Rizik od istodobne primjene depresora središnjeg živčanog sustava, naročito benzodiazepina ili sličnih lijekova*

Istodobna primjena lijeka Fentanyl i depresora središnjeg živčanog sustava, naročito benzodiazepina ili sličnih lijekova u bolesnika koji spontano dišu, može rezultirati dubokom sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Ukoliko se donese odluka da se istodobno primjeni lijek Fentanyl s depresorima živčanog sustava, naročito benzodiazepinima ili sličnim lijekovima, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu oba lijeka, kroz najkraći period istodobne primjene. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati na znakove i simptome respiratorne depresije i duboke sedacije. U skladu s tim, izričito je preporučeno informiranje bolesnika i njihovih njegovatelja kako bi bili svjesni ovih simptoma (vidjeti dio 4.5).

*Ovisnost o lijeku i mogućnost zlouporabe*

Tolerancija, fizička ovisnost i psihička ovisnost mogu se razviti kao rezultat ponavljane primjene opioida. Rizik je povećan u bolesnika s anamnezom zlouporabe tvari (uključujući zlouporabu ili ovisnost o drogama ili alkoholu). Bolesnicima na kroničnoj opioidnoj terapiji ili onima s anamnezom zlouporabe opioida mogu biti potrebne više doze.

*Sindrom neonatalne apstinencije*

Ako žene tijekom trudnoće uzimaju opioide kroz dulji vremenski period, postoji rizik da njihova novorođenčad dobiju sindrom neonatalne apstinencije (vidjeti dio 4.6).

*Sindrom ustezanja*

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

*Rigidnost mišića*

Može doći do indukcije rigiditeta mišića. Rigiditet, koji može uključiti i torakalne mišiće, može se izbjeći primjenom sljedećih mjera:

- sporim i.v. ubrizgavanjem (to je obično zadovoljavajuće kod malih doza);
- premedikacijom benzodiazepinima;
- primjenom mišićnih relaksansa.

Mogu se javiti neepileptički (mio)klonički pokreti.

*Bolest srca*

Može se pojaviti bradikardija i mogućnost srčanog zastoja u slučajevima kada bolesnik nije primio dovoljnu količinu antikolinergika ili kada se fentanil kombinira s nevagolitičkim mišićnim relaksansom (vidjeti dio 4.5). Bradikardija se može antagonizirati atropinom.

Nakon intravenske primjene fentanila, može doći do prolaznog pada tlaka, osobito kod hipovolemičnih bolesnika. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere za održavanje stabilnog arterijskog tlaka.

*Kompromitirana intracerebralna usklađenost*

U bolesnika s intracerebralnim oštećenjima, potrebno je izbjegavati uporabu brzih bolusnih injekcija opioida. U ovih bolesnika prolazan pad srednjeg arterijskog tlaka katkad je praćen kratkotrajnim sniženjem cerebralnog perfuzijskog tlaka.

#### *Posebni uvjeti doziranja*

Preporuča se smanjiti dozu u starijih bolesnika i kod jako slabih osoba.

Kod nekontroliranog hipotiroidizma, plućnih bolesti, smanjene respiratorne rezerve, alkoholizma, oštećene funkcije jetre ili bubrega, dozu treba pažljivo titrirati, te je potreban dulji postoperativni nadzor.

#### *Interakcija s neurolepticima*

Ako se fentanil daje s neurolepticima, treba se voditi računa o posebnim svojstvima oba lijeka, osobito o razlikama u trajanju djelovanja. Kada se koristi ova kombinacija, postoji veća učestalost hipotenzije. Neuroleptici mogu inducirati ekstrapiramidne simptome koji se mogu kontrolirati antiparkinsonicima.

#### *Žučni kanal*

Kao i kod drugih opioida, zbog antikolinergičkog djelovanja, primjena fentanila može dovesti do porasta tlaka u žučnom kanalu, a u izoliranim slučajevima može se pojaviti spazam Oddi-jevog sfinktera.

#### *Mijastenija gravis*

U bolesnika s mijastenijom gravis, treba pažljivo razmotriti primjenu određenih antikolinergičkih lijekova i neuromuskulatornih blokatora, prije i tijekom primjene općih anestetika, što uključuje intravensku primjenu fentanila.

#### *Serotoninski sindrom*

Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Fentanyl i drugih lijekova koji utječu na serotoninski neurotransmiterski sustav (vidjeti dio 4.5).

Može se javiti potencijalno po život opasan serotoninski sindrom pri istodobnoj primjeni serotoninergičnih lijekova poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI, od engl. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, od engl. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*) te lijekova koji oštećuju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminooksidaze [MAOI, od engl. *Monoamine Oxidase Inhibitors*]) (vidjeti dio 4.3). Do nastanka ove pojave može doći kod primjene preporučene doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost 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 liječenja lijekom Fentanyl.

#### *Pedijatrijska populacija*

Tehnike koje uključuju analgeziju u djeteta koje samostalno diše, trebaju se koristiti jedino kao dio tehnike anestezije ili se primijeniti kao dio sedacijske/analgezijske tehnike koju primjenjuju zdravstveni djelatnici s iskustvom rada u okruženju u kojem se može djelovati na iznenadnu

ukočenost stjenke prsnog koša koja zahtjeva intubaciju ili na apneju koja zahtjeva potporu dišnih puteva.

#### *Opioidna hiperalgezija*

Opioidna hiperalgezija (OH) je paradoksalni odgovor na opioid, osobito u visokim dozama ili kod kronične uporabe, kod kojega postoji povećanje u percepciji boli unatoč stabilnoj ili povećanoj izloženosti opioidima. Razlikuje se od tolerancije, kod koje su potrebne veće doze opioida za postizanje istog analgetskog učinka ili liječenje ponavljajuće boli. Opioidna hiperalgezija se može manifestirati kao povećana razina boli, generaliziranija bol (tj. manje žarišna) ili bol kao posljedica uobičajenih (tj. 'nebolnih') podražaja (alodinija) bez dokaza o napredovanju bolesti. Kada se sumnja na opioidnu hiperalgeziu, dozu opioida potrebno je, ako je moguće, smanjiti.

#### *Sadržaj natrija*

Za ampulu od 2 ml lijeka FENTANYL: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli od 2 ml, što znači da je u osnovi "bez natrija".

Za ampulu FENTANYL 10 ml: Ovaj lijek sadrži 35,4 mg natrija po ampuli od 10 ml, što odgovara 1,8 % preporučenog od strane WHO -a maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu.

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

### *Utjecaj drugih lijekova na fentanil*

#### *Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS)*

Lijekovi poput barbiturata, benzodiazepina ili sličnih lijekova, neuroleptika, općih anestetika i drugih neselektivnih depresora SŽS-a (npr. alkohol) mogu pojačati respiratornu depresiju uzrokovanu opioidima. U bolesnika koji koriste ove lijekove depresore SŽS-a, potrebna doza lijeka Fentanyl bit će manja od uobičajene.

Istodobna primjena s lijekom Fentanyl u bolesnika koji spontano dišu povećava rizik od respiratorne depresije, teške sedacije, kome i smrti (vidjeti dio 4.4).

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

Fentanil je lijek koji se brzo izlučuje te se brzo i opsežno metabolizira pretežno pomoću CYP3A4. Primjena lijeka Fentanyl uz istodobno korištenje inhibitora CYP3A4, može rezultirati smanjenjem izlučivanja fentanila. S primjenom pojedinačne doze lijeka Fentanyl, razdoblje rizika za respiratornu depresiju može biti produženo, što može zahtijevati posebnu skrb za bolesnika i duže praćenje. S primjenom višekratnih doza lijeka Fentanyl, može biti povećan rizik od akutne i/ili odgođene respiratorne depresije te može biti potrebno sniženje doze lijeka Fentanyl kako bi se izbjeglo nakupljanje fentanila. Oralno primijenjen ritonavir (potentni inhibitor CYP3A4) smanjio je izlučivanje pojedinačne doze intravenskog lijeka Fentanyl za dvije trećine, iako nije imao utjecaj na vršnu koncentraciju fentanila u plazmi. Međutim, oralno primijenjen itrakonazol (potentni CYP3A4 inhibitor), kada se davao 200 mg/dnevno tijekom 4 dana, nije imao značajan učinak na farmakokinetiku jedne doze intravenski primijenjenog lijeka Fentanyl. Istodobna primjena drugih potentnih ili manje potentnih inhibitora CYP3A4, poput vorikonazola ili flukonazola i lijeka Fentanyl također može rezultirati povećanom i/ili produženom izloženošću fentanilu.

Kada se fentanil koristi u kombinaciji s nevagolitičkim mišićnim relaksansima, mogu se javiti bradikardija i srčani zastoj (vidjeti dio 4.4).

### *Serotoninergični lijekovi*

Istodobna primjena fentanila i serotoninergičnih lijekova poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitora monoamino oksidaze (MAOI), može povećati rizik za pojavu serotoninskog sindroma, potencijalno po život opasnog stanja (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

### *Utjecaj fentanila na druge lijekove*

Kod primjene nakon lijeka Fentanyl, dozu drugih lijekova, koji djeluju kao depresori SŽS, treba smanjiti. Ovo je naročito važno nakon kirurških zahvata jer je duboka analgezija udružena sa značajnom respiratornom depresijom koja može potrajati ili se ponovno pojaviti u postoperacijskom razdoblju. Primjena depresora središnjeg živčanog sustava, poput benzodiazepina ili sličnih lijekova, tijekom ovog razdoblja može neproporcionalno povećati rizik od respiratorne depresije, duboke sedacije, kome i smrti (vidjeti dio 4.4).

Koncentracije etomidata u plazmi značajno su povećane (faktorom 2 do 3), kada se etomidat primjenjuje istovremeno s fentanilom. Ukupni plazmatski klirens i volumen distribucije etomidata su smanjeni faktorom 2 do 3 bez promjene poluvremena života kada je etomidat primijenjen istovremeno s fentanilom.

Istovremena primjena fentanila i intravenskog midazolama rezultira povećanjem terminalnog plazmatskog poluvremena života i smanjenjem klirensa midazolama u plazmi. Kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno s fentanilom, može biti potrebno smanjiti njihovu dozu.

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

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o korištenju fentanila u trudnih žena. Fentanil u ranoj trudnoći može proći kroz placentu. Ispitivanja na životinjama pokazuju nešto reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik od štetnih učinaka u ljudi nije poznat.

Kronična primjena opioida tijekom trudnoće može uzrokovati ovisnost o lijeku u novorođenčadi, što dovodi do sindroma neonatalne apstinencije.

Primjena za vrijeme poroda (uključujući i carski rez) se ne preporučuje jer fentanil prolazi kroz placentu te u razdoblju nakon rođenja može suprimirati spontano disanje. Ako se fentanil daje, za slučaj potrebe odmah mora biti dostupna oprema za potpomognuto disanje za majku i novorođenče. Uvijek mora biti dostupan opioidni antagonist za dijete.

### Dojenje

Fentanil se izlučuje u majčinom mlijeku. Stoga se ne preporučuje dojenje ili primjena izdojenog mlijeka unutar 24 sata od davanja ovog lijeka. Potrebno je procijeniti potencijalni rizik u odnosu na korist dojenja nakon primjene fentanila.

### Plodnost

Ne postoje klinički podaci o djelovanju fentanila na plodnost u muškaraca ili žena. U ispitivanjima na životinjama, neka ispitivanja na štakorima su pokazala smanjenu plodnost u ženki pri dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3).

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



Kada se razmatra otpuštanje bolesnika u kratkom vremenskom periodu nakon primjene fentanila, bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili upotrebljavaju strojeve najmanje 24 sata nakon primjene lijeka.

#### 4.8 Nuspojave

Sigurnost i.v. fentanila procijenjena je na 376 ispitanika koji su sudjelovali u 20 kliničkih ispitivanja u kojima je i.v. fentanil procijenjen kao anestetik. Sigurnosni podatci dobiveni su od ispitanika koji su primili najmanje jednu dozu i.v. fentanila. Na temelju udruženih podataka iz ovih 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 %).

Uključujući navedene nuspojave, Tablica 1 prikazuje nuspojave koje su prijavljene uz primjenu i.v. fentanila, bilo u kliničkom ispitivanjima ili iz postmarketinškog iskustva.

Kategorije učestalosti prikazane su prema sljedećim smjernicama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ) često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ) vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka kliničkih ispitivanja).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija Organskih sustava	Nuspojave			
	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Preosjetljivost (kao što su anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, urtikarija)
Psijhijatrijski poremećaji		Agitacija	Stanje euforije	Delirij
Poremećaji živčanog sustava	Rigiditet mišića (koji može zahvatiti i torakalnu muskulaturu)	Diskinezija, sedacija, omaglica	Glavobolja	Konvulzije, gubitak svijesti, mioklonus
Poremećaji oka		Smetnje vida		
Srčani poremećaji		Bradikardija, tahikardija, aritmija		Zastoj srca
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija, venska bol	Flebitis, nestabilan krvni tlak	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i		Laringospazam, bronhospazam, apneja	Hiperventilacija, štućanje	Respiratorna depresija

Klasifikacija Organskih sustava	Nuspojave			
	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1,000 do <1/100)	Nepoznato
sredoprsja				
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis		Pruritus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Zimica, hipotermija	Sindrom ustezanja od lijeka (vidjeti dio 4.4)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Postoperativna zbuđenost	Anestezijske komplikacije dišnih puteva	

Kada se zajedno s fentanilom primjenjuje neuroleptik, mogu se javiti sljedeće nuspojave: zimica i/ili drhtavica, nemir, postoperativne halucinatorne epizode i ekstrapiramidni simptomi (vidjeti dio 4.4).

#### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Simptomi i znakovi:*

Predoziranje fentanilom obično se očituje produljenjem njegovog farmakološkog djelovanja. Ovisno o individualnoj osjetljivosti, kliničku sliku naročito određuje stupanj respiratorne depresije koja varira od bradipneje do apneje.

##### *Liječenje:*

Hipoventilacija ili apneja:

Primjena kisika, potpomognuto i kontrolirano disanje.

Respiratorna depresija:

Primjena opioidnih antagonista. Ovo ne isključuje primjenu neposrednijih protumjera.

Respiratorna depresija može potrajati dulje od djelovanja antagonista; stoga mogu biti potrebne dodatne doze antagonista.

Rigiditet mišića:

Može biti potrebno primijeniti intravenski neuromuskularni blokator za olakšavanje potpomognutog ili kontroliranog disanja.

Bolesnik treba biti pomno praćen; treba se održavati tjelesna temperatura i osigurati primjeren unos tekućine. Ako je hipotenzija jaka ili ako ustraje, mora se razmotriti mogućnost hipovolemije i ako je ona prisutna mora se kontrolirati primjenom odgovarajuće parenteralne otopine.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Fentanyl je opioidni analgetik koji pretežno stupa u interakciju s  $\mu$ -opioidnim receptorima. Fentanyl se može koristiti kao analgetička nadopuna općoj anesteziji ili kao jedini anestetik. Fentanyl čuva srčanu stabilnost i ublažava hormonske promjene povezane sa stresom pri višim dozama. Doza od 100 mikrograma (2,0 ml) je u analgetičkoj aktivnosti približno ekvivalentna s 10 mg morfina. Nastup djelovanja je brz. Međutim maksimalni analgetički te respiratorno depresivni učinak mogu se uočiti tek nakon nekoliko minuta. Uobičajeno trajanje analgetičkog učinka je otprilike 30 minuta nakon pojedinačne i.v. doze do 100 mikrograma. Dubina analgezije povezana je s dozom i može se prilagoditi razini boli kirurškog postupka.

Kao i drugi opioidni analgetici, ovisno o dozi i brzini primjene, Fentanyl može uzrokovati ukočenost mišića, kao i euforiju, miozu i bradikardiju.

Ispitivanja histamina i ispitivanja kožnog crvenila (*engl. skin-wheal testing*) ukazuju da je klinički značajno oslobađanje histamina rijetko uz lijek Fentanyl.

Sva djelovanja lijeka Fentanyl su reverzibilna uz specifični opioidni antagonist.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Distribucija

Nakon intravenske injekcije, koncentracije fentanila u plazmi brzo opadaju, sa sljedećim poluvremenima distribucija od oko 1 minute i 18 minuta te terminalnim poluvremenom eliminacije od 475 minuta. Fentanil ima  $V_c$  (volumen distribucije centralnog odjeljka) od 13 l i ukupni  $V_{dss}$  (volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže) od 339 l. Vežanje fentanila na proteine plazme je oko 84%.

#### Biotransformacija

Fentanil se brzo biotransformira, većinom u jetri putem CYP3A4. Glavni metabolit je norfentanil. Klirens fentanila je 574 ml/min.

#### Eliminacija

Otprilike 75% primijenjene doze se izlučuje u mokraći unutar 24 sata i samo 10% doze eliminirane u mokraći je prisutno kao nepromijenjen lijek.

#### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Vežanje fentanila na proteine plazme u novorođenčadi je otprilike 62% što je niže nego u odraslih. Klirens i volumen distribucije su veći u dojenčadi i djece. Ovo može rezultirati potrebnom za povećanjem doze lijeka Fentanyl.

#### *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, potrebno ih je pažljivo nadzirati vezano za znakove toksičnosti fentanila i smanjiti dozu ukoliko je potrebno (vidjeti dio 4.2).

#### *Odrasli bolesnici s opeklinama*

Porast klirensa do 44%, zajedno s većim volumenom distribucije rezultira s nižim koncentracijama fentanila u plazmi. Ovo može zahtijevati povećanu dozu lijeka Fentanyl.

#### *Pretili bolesnici*

Uočen je porast klirensa fentanila s povećanjem tjelesne težine. U bolesnika s BMI>30, klirens fentanila povećava se za približno 10% po 10 kg porasta bezmasne tjelesne mase (*engl. lean body mass*).

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

Kao i s drugim jakim opioidima, u *in vitro* ispitivanjima, fentanil je pokazao mutageni učinak na kulturu stanica sisavaca jedino pri citotoksičnim koncentracijama te zajedno s metaboličkom aktivacijom. U *in vivo* ispitivanjima na bakterijama te glodavcima, fentanil nije pokazao mutagenost. Nema dugotrajnih ispitivanja na životinjama kojima bi se istražilo potencijalno djelovanje fentanila na nastanak tumora.

Neka ispitivanja na ženkama štakora pokazala su smanjenu plodnost kao i smrtnost embrija. Ovi nalazi su bili stavljeni u vezu s toksičnošću za majke, ali nije bilo direktnog učinka lijeka na razvoj embrija. Nema dokaza o teratogenom učinku.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine  
Za razrijeđene otopine za infuziju, vidjeti dio 6.6.

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

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.  
Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

50 ampula s 10 ml otopine za injekciju

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

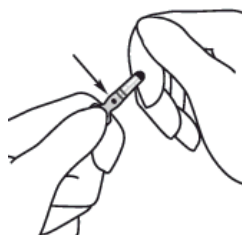
#### Način primjene:

Fentanyl se može miješati s izotoničnim natrijevim kloridom ili 5%-tnom otopinom glukoze. S mikrobiološkog stajališta razrijeđenu otopinu bi trebalo primijeniti odmah. Ukoliko se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika te ne bi smjeli biti duži od 24 sata.

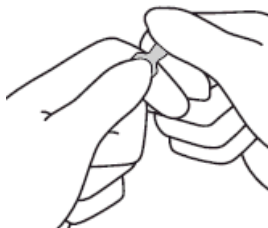
#### Otvaranje ampula

Tijekom otvaranja ampule potrebno je nositi rukavice.

Ampulu je potrebno primiti palcem i kažiprstom tako da se vrh ampule ne pokrije.

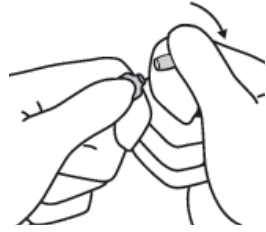


Palcem i kažiprstom druge ruke potrebno je primiti vrh ampule tako da se palac položi na označeno mjesto, a kažiprst na suprotnu stranu paralelno s obojenim prstenovima na ampuli.



Zadržavajući palac na zadanom mjestu potrebno je

slomiti vrh ampule tako da se drugom rukom čvrsto drži donji dio ampule.



Ako dođe do slučajnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se isprati vodom. Izbjegavajte primjenu sapuna, alkohola i drugih sredstava za čišćenje koja mogu uzrokovati kemijsku ili fizičku abraziju kože.

#### Upute za zbrinjavanje

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

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

Piramal Critical Care B.V., Rouboslaan 32, 2252TR Voorschoten, Nizozemska

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-978290024

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

Datum prvog odobrenja: 25. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. veljače 2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

07. prosinca 2021.