

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras 0,0785 mg, což odpovídá fentanylum 0,05 mg.
Jedna ampulka (2 ml) obsahuje fentanyli citras 0,157 mg, což odpovídá fentanylum 0,1 mg.

Jedna ampulka (10 ml) obsahuje fentanyli citras 0,785 mg, což odpovídá fentanylum 0,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (roztok).

Čirá bezbarvá kapalina. pH roztoku 4,0 - 7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fentanyl citrát se používá:

- jako narkotizující analgetický doplněk při celkové nebo lokální anestezii;
- v kombinaci s neuroleptiky (např. droperidol) při neuroleptanalgezií;
- k indukci anestezie a jako adjuvans při udržování celkové nebo lokální anestezie;
- jako anestetikum spolu s kyslíkem u vysoce rizikových pacientů podstupujících operaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek musí být podáván pouze v prostředí, kde dýchání může být monitorováno a personálem, který je schopen zajistit dýchací cesty (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávkování přípravku má být individualizováno podle věku, tělesné hmotnosti, fyzického stavu, celkového patologického stavu, současného užívání dalších přípravků a typu operace a anestezie.

Dospělí:

- Jako analgetický doplněk při celkové anestezii

V malých dávkách pro drobné chirurgické výkony: 2 µg/kg fentanylu.

Střední dávka: 2-20 µg/kg fentanylu.

Ve vysokých dávkách u velkých chirurgických výkonů: 20-50 µg/kg fentanylu. Trvání účinku je závislé na dávce. Bylo prokázáno, že při velkém chirurgickém zákroku má podání 20 -50 µg/kg fentanylu s oxidem dusným a kyslíkem zmírňující efekt.

Jsou-li tyto dávky použity během chirurgického zákroku, je nezbytná postoperační ventilace a monitorování pacienta vzhledem k prodloužené respirační depresi v postoperačním období.

Doplňkové dávky 25 - 250 µg (0,5-5 ml) fentanylu mohou být podány podle pacientových potřeb a délky trvání chirurgického zákroku.

- Jako anestetikum

Pokud je zmírnění odpovědi na operační stres zvláště důležité, dávky 50 - 100 µg/kg fentanylu mohou být podány s kyslíkem a myorelaxancii. Tento způsob umožňuje anestezii bez použití dalších anestetik. V určitých případech dávky až do 150 µg/kg fentanylu mohou být potřeba k dosažení anestetického efektu. Takto se fentanyl používá při otevřené operaci srdce a dalších velkých chirurgických zákrocích u pacientů, u nichž je speciálně indikována ochrana myokardu proti přebytku kyslíku.

Používání u starších pacientů nebo oslabených pacientů

Úvodní dávka by měla být u těchto pacientů snížena. Účinek úvodní dávky má být uvážen při stanovení doplňujících dávek. Doporučuje se podání malé intravenózní dávky anticholinergika těsně před indukcí, aby se předešlo bradykardii. Droperidol může být podán jako prevence nauzey a zvracení.

Užití u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje opatrně titrovat dávku fentanylu (viz bod 4. 4).

Užití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje opatrně titrovat dávku fentanylu (viz bod 4. 4).

Pediatrická populace

Děti od 2 do 11 let

Obvyklý dávkovací režim u dětí je:	Věk	Počátek	Doplňk
Spontánní dýchání	2-11 let	1-3 µg/kg	1-1,25 µg/kg
Asistovaná ventilace	2-11 let	1-3 µg/kg	1-1,25 µg/kg

Dospívající od 12 do 17 let

Postupujte podle dávkování pro dospělé.

Způsob podání

Tento přípravek může být podán intravenózně buď jako *bolus* nebo infuzí, nebo i jako intramuskulární injekce.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jiná morfinomimetika.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako u všech silných opioidů je respirační deprese závislá na dávce a může být reverzována podáním antagonistů narkotik (naloxon), může ovšem být nezbytné podat další dávky antagonisty, protože respirační deprese může mít delší trvání než je délka účinku antagonisty opioidu. Hluboká anestezie je doprovázena výraznou respirační depresí, která může přetrvávat nebo se znovu objevit v postoperačním období. Pacienti proto musejí zůstat pod náležitým dohledem. Fentanyl musí být podáván v prostředí, kde dýchací cesty mohou být kontrolovány, kde jsou k dispozici resuscitační zařízení, antagonisté narkotik a personál, který je schopen zajistit dýchací cesty. Hyperventilace během anestezie může změnit pacientovu reakci na CO₂, což ovlivňuje dýchání v postoperačním období.

Svalové rigiditě, která může postihnout také svaly thoraxu, lze předejít použitím následujících opatření:

- pomalá intravenózní injekce (obvykle dostatečnými při malých dávkách);
- premedikace benzodiazepiny;
- použití myorelaxancií.

Mohou se objevit neepileptické (myo)klonické pohyby.

U pacientů, kteří dostali nedostatečné množství anticholinergika, nebo pokud je fentanyl kombinován s nevagolytickými myorelaxancií, může dojít k bradykardii, případně i srdeční zástavě. Bradykardie může být antagonizována atropinem. Opioidy mohou vyvolat hypotenzi, zvláště u pacientů s hypovolemií. Za tímto účelem je proto nutno přijmout vhodná opatření k udržení stabilního krevního tlaku. Rychlá bolusová dávka opioidů by neměla být podána pacientům s poškozenou intracerebrální compliance; u těchto pacientů byl přechodný pokles středního arteriálního tlaku někdy doprovázen krátkodobým snížením cerebrálního perfúzního tlaku.

Pacienti na chronické léčbě opioidy nebo s anamnézou abúzu opioidů mohou potřebovat vyšší dávky.

Snížení dávky se doporučuje u starších a oslabených pacientů. Opioidy mají být opatrně titrovány u pacientů s následujícími onemocněními: nekontrolovaný hypothyroidismus, plicní choroba, snížená respirační rezerva, alkoholismus nebo snížená funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.2). Takoví pacienti také vyžadují delší pooperační monitorování.

Pokud je fentanyl podáván spolu s neuroleptiky jako je droperidol, uživatel by měl být obeznámen se specifickými vlastnostmi každého přípravku, obzvláště s rozdíly v trvání jejich účinků. Pokud je taková kombinace použita, dochází ke zvýšenému výskytu hypotenze. Neuroleptika mohou vyvolat extrapyramidální symptomy, které mohou být kontrolovány antiparkinsoniky.

Stejně jako u dalších opioidů, může vzhledem k anticholinergním účinkům, podání fentanylu vést ke zvýšení tlaku ve žlučovodu a v ojedinělých případech mohou být pozorovány spasmus Oddiho svěrače.

U pacientů s *myasthenia gravis* musí být pečlivě zváženo použití některých anticholinergik a léčivých přípravků způsobujících neuromuskulární blokádu před a během podání celkové anestezie, která zahrnuje intravenózní podání fentanylu.

Serotoninový syndrom

Rozvoj potenciálně život-ohrožujícího serotoninového syndromu může nastat při současném podávání serotonergních přípravků jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a přípravků, které ovlivňují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy [IMAO]). K tomu může dojít i při doporučeném dávkování. Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny mentálního stavu (např. agitovanost, halucinace, koma), vegetativní labilitu (např. tachykardie, kolísání krevního tlaku, hypertermie), neuromuskulární hyperaktivita (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita) a/ nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem).

Pokud je podezření na serotoninový syndrom, je nutno zvážit rychlé ukončení podávání fentanylu

Pediatrická populace

Techniky, které zahrnují analgezii u spontánně dýchajícího dítěte by měly být používány pouze jako součást anestetické techniky, nebo jako součást analgosedáčnických technik, se zkušeným personálem a v prostředí, kde je možno zvládnout náhlou rigiditu hrudní stěny vyžadující intubaci, nebo apnoe vyžadující podpurné dýchání.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na fentanyl

Použití opioidové premedikace, barbiturátů, benzodiazepinů, neuroleptik, halogenovaných plynů a dalších látek neselektivně tlumících CNS (např. alkohol) může prohloubit nebo prodloužit respirační depresi vyvolanou fentanylem. Pokud pacienti dostali takové přípravky, má být dávka fentanylu nižší než je obvyklé.

Fentanyl, léčivá látka s vysokou clearance, je rychle a extenzivně metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4. Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4) podávaný perorálně v denní dávce 200 mg po dobu 4 dnů neměl signifikantní vliv na farmakokinetiku intravenózně podávaného fentanylu.

Perorálně podávaný ritonavir (jeden z nejsilnějších inhibitorů CYP3A4) snížil clearance intravenózního fentanylu o dvě třetiny. Vrcholová plazmatická koncentrace ale nebyla po jedné dávce intravenózního fentanylu ovlivněna. Pokud je fentanyl podán jako jednorázová dávka, současné podání silného inhibitoru CYP3A4 jako ritonavir vyžaduje zvláštní péči a monitorování pacienta.

Současné podání flukonazolu nebo vorikonazolu a fentanylu může mít za následek zvýšenou expozici fentanylu.

Při kontinuálním podávání může být nutno snížit dávku fentanylu, aby se zamezilo kumulaci, která může zvýšit riziko prodloužené nebo opožděné respirační deprese.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Obvykle se doporučuje ukončit podávání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) dva týdny před chirurgickým zákrokem nebo anestezií. Několik zpráv však popisuje použití fentanylu během chirurgických zákroků nebo anestezie u pacientů na IMAO bez výskytu interakcí.

Serotonergika:

Současné podávání fentanylu se serotonergiky jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) může zvýšit riziko vzniku serotoninového syndromu, což je potenciálně život-ohrožující stav.

Účinky fentanylu na další přípravky

Po podání fentanylu se mají snížit dávky jiných látek tlumících CNS.

Celková plazmatická clearance a distribuční objem etomidatu jsou sníženy (o faktor 2-3), bez změny poločasu, při současném podání s fentanylem, což vede k závažnému zvýšení koncentrace etomidatu v plazmě. Současné podání fentanylu a intravenózního midazolamu vede ke zvýšení terminálního plazmatického poločasu a ke snížení plazmatické clearance midazolamu. Pokud jsou tyto přípravky podávány současně s fentanylem, jejich dávky může být nutné snížit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o používání fentanylu u těhotných žen nejsou k dispozici. Fentanyl může procházet placentou v raném těhotenství. Studie u zvířat prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Aplikace (intramuskulární nebo intravenózní) během porodu se nedoporučuje (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentou a ovlivňuje fetální respirační centrum, které je obzvláště citlivé na opioidy. Pokud však je fentanyl aplikován, pak musí vždy být k dispozici antidotum pro novorozence.

Kojení

Fentanyl je vylučován do mateřského mléka, proto se kojení nedoporučuje po dobu 24 hodin od podání tohoto přípravku. Poměr rizika a přínosu kojení po podání fentanylu musí být zvážen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mohou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje až po uplynutí dostatečně dlouhé doby od podání fentanylu.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání fentanylu jak z klinických hodnocení tak z postmarketingových zkušeností.

Následující nežádoucí účinky jsou uvedeny dle třídy orgánových systémů MedDRA a MedDRA frekvenční konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů MedDRA	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita a (anafylaktický šok, anafylaktická reakce, kopřivka)
Psychiatrické poruchy			Euforická nálada	
Poruchy nervového systému		Dyskineze Sedace Závrať	Bolest hlavy	Křeče Bezvědomí Myoklonus
Poruchy oka		Vizuální poruchy		
Srdeční poruchy		Bradykardie Tachykardie Arytmie		Srdeční zástava
Cévní poruchy		Hypotenze Hypertenze Bolest žil	Flebitida Kolísání krevního tlaku	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Laryngospasmus Bronchospasmus Apnoe	Hyperventilace Škytavka	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alergická dermatitida		Svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalová rigidita			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Zimnice Hypotermie	
Poranění, otravy		Pooperační	Problémy s	

a procedurální komplikace		zmatenost	dýcháním během anestezie Pooperační agitovanost	
---------------------------	--	-----------	--	--

Pokud je s fentanylem podáno neuroleptikum, mohou být pozorovány následující nežádoucí účinky: zimnice a/nebo třesavka, neklid, pooperační halucinační epizody a extrapyramidové symptomy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování fentanylem jsou obecně rozšířením jeho farmakologického účinku. V závislosti na individuální senzitivitě, je klinický obraz dán převážně stupněm respirační deprese, v rozsahu od bradypnoe k apnoe.

Léčba

Hypoventilace nebo apnoe: podání kyslíku, asistovaná nebo řízená ventilace.

Respirační deprese: musí být podán specifický antagonist narkotika (např. naloxon). To nevylučuje použití okamžitých protiopatření.

Respirační deprese může přetrvávat déle, než účinek antagonisty; podání dalších dávek může být nezbytné.

Muskulární rigidita: intravenózní neuromuskulární blokátor musí být podán k usnadnění asistovaného nebo řízeného dýchání.

Pacient musí být pečlivě sledován; teplota těla a adekvátní příjem tekutin musí být udržovány. Pokud je hypotenze závažná nebo setrvalá, je nutno uvážit možnost hypovolemie, a pokud ta je přítomna, musí být kontrolována přiměřeným parenterálním podáváním tekutiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidní anestetika, ATC kód: N01AH01

Fentanyl je silné narkotické analgetikum, syntetický opioid s farmakologickými účinky μ -agonisty. Může být použit jako analgetický doplněk k celkové anestezii nebo jako samostatné anestetikum. Fentanyl udržuje srdeční stabilitu a při vyšších dávkách zabraňuje

hormonálním změnám v důsledku stresu. Při dávce 100 mikrogramů (2,0 ml) je přibližně ekvivalentní, co se týče analgetické aktivity, 10 mg morfinu. Nástup účinku je rychlý. Maximální analgetický a respiračně depresorický účinek ovšem nemusí být pozorován dříve než po několika minutách. Obvyklé trvání analgetického účinku je asi 30 minut po jedné intravenózní dávce až do 100 mikrogramů. Hloubka anestezie je závislá na dávce a může být upravena podle stupně bolesti chirurgického zákroku.

Fentanyl má široký terapeutický index. U potkanů je poměr LD50/ED50 pro nejnižší stupeň analgezie 277, ve srovnání s 69,5 a 4,6 pro morfin a pethidin.

Stejně jako jiná narkotická analgetika, fentanyl může způsobovat svalovou rigiditu, euforickou náladu, miózu a bradykardii, v závislosti na dávce a rychlosti podání.

Testy na histamin a kožní test na alergie u lidí stejně jako *in vivo* testy na psech ukázaly, že klinicky významné uvolnění histaminu je u fentanylu vzácné.

Všechny účinky fentanylu jsou reverzovány podáním antagonisty narkotika jako je naloxon.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce and distribuce

Plazmatické koncentrace fentanylu rychle klesají po intravenózní injekci, s plazmatickými profily charakterizovanými dvojfázovou distribucí s poločasem 1 minuta a 18 minut, a terminálním eliminačním poločasem 475 minut. Fentanyl má V_c (centrální distribuční objem) 13 L a totální V_{dss} (distribuční objem v ustáleném stavu) 339 L.

Vazba fentanylu na plazmatické bílkoviny je přibližně 84%.

Biotransformace

Fentanyl je rychle metabolizován, hlavně v játrech enzymem CYP3A4. Hlavním metabolitem je norfentanyl. Clearance fentanylu je 574 ml/min.

Eliminace

Asi 75% podané dávky je vyloučeno močí během 24 hodin a jen 10% dávky vyloučené v moči je nezměněno.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pediatrická populace

Vazba fentanylu na plazmatické bílkoviny u novorozenců je přibližně 62%, což je méně než u dospělých. Clearance a distribuční objem jsou vyšší u kojenců a dětí. Z toho důvodu může být potřeba zvýšit dávky fentanylu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity a genotoxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dvouletá studie kancerogenity na potkanech neprokázala zvýšenou incidenci nádorů při subkutánních dávkách do 33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ u samců a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ u samic, což byly maximální dávky tolerované samci a samicemi.

Některé testy na potkaních samicích vykázaly sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu embryí. Tyto výsledky souvisely s toxicitou pro matku a nebyly přímým účinkem přípravku na rozvíjející se embryo. Ve studiích zaměřených na pre- a postnatální vývoj mláďat došlo k významnému snížení míry přežití při dávkách, které mírně snížily hmotnost

matek. Tento účinek mohl být způsoben buď zhoršenou péčí matky, nebo přímým účinkem fentanylu na mláďata. Vliv na somatický vývoj a behaviorální aktivitu mláďat nebyl pozorován. Nebyl nalezen žádný důkaz teratogenního účinku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

Po otevření ampulky, má být přípravek použit okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění nebo prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla třídy I po 2 ml nebo 10 ml.
Velikost balení: 5, 10 nebo 50 ampulek.

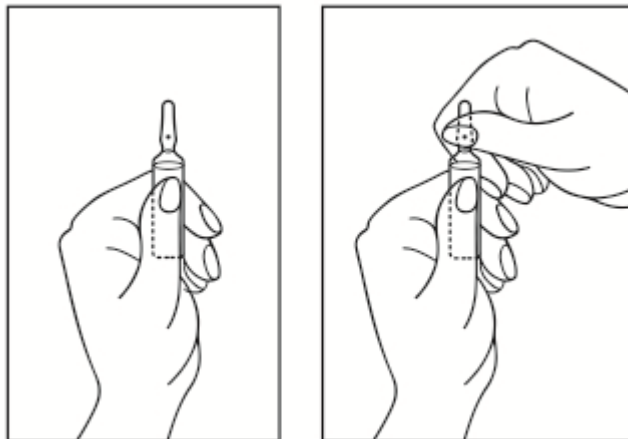
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je to nutné, fentanyl může být ředěn chloridem sodným (0,9%) nebo glukózou (5%) pro intravenózní infuzi. Tato ředění jsou kompatibilní s plastovým materiálem užívaným pro infuze.

Návod pro otevření ampulek:

- 1) Otočte ampulku barevným koncem nahoru. Je-li nějaký roztok v horní části ampulky, jemně poklepejte prstem tak, aby se roztok přelil do dolní části ampulky.
- 2) K otevření použijte obě ruce; držte dolní část ampulky v jedné ruce a druhou rukou odlomte horní část ampulky směrem pryč od barevného bodu (viz obrázky níže).



Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

90/910/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace 22. 11. 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 11. 2017