

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fentanyl Kalceks 50 mikrogramov/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).
Jedna 2 ml ampulka obsahuje 100 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).
Jedna 10 ml ampulka obsahuje 500 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 7,08 mg (0,31 mmol) sodíka.
Jedna 10 ml ampulka obsahuje 35,41 mg (1,54 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný injekčný roztok, bez viditeľných častíc.
pH roztoku je 4,0 až 7,0.
Osmolalita je približne 285 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fentanyl Kalceks 50 mikrogramov/ml je anestetické analgetikum:

- na použitie ako opioidný analgetický doplnok v celkovej alebo lokálnej anestézii;
- na podanie s neuroleptikom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Fentanyl Kalceks 50 mikrogramov/ml sa môže podávať iba na pracoviskách, kde je možné monitorovať dýchanie a iba osobami schopnými monitorovať dýchacie cesty (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dávkovanie Fentanylu Kalceks 50 mikrogramov/ml musí byť stanovené individuálne v závislosti od veku, telesnej hmotnosti, fyzického stavu, celkového zdravotného stavu, iných používaných liekov a typu chirurgického výkonu a anestézie.

Dospelí

Pri indukcii sa zvyčajne intravenózne aplikuje 200 až 600 mikrogramov (2,8 až 8,5 mikrogramov/kg), čo zodpovedá 4-12 ml. Dávky nad 200 mikrogramov sa majú podávať iba spolu s ventiláciou. Na udržanie analgézie je možné po 30 až 45 minútach podať ďalšie intravenózne dávky 50 až 200 mikrogramov (0,7 až 2,8 mikrogramov/kg), čo zodpovedá 1-4 ml.

Pediatrická populácia

Dospievajúci od 12 do 17 rokov

Používa sa dávkovanie pre dospelých.

Deti vo veku 2 až 11 rokov

Na indukciu u detí sa všeobecne odporúča dávka 1,25-2,5 mikrogramov/kg alebo 0,25-0,5 ml na 10 kg telesnej hmotnosti. Na udržanie analgézie je možné každých 30-45 minút podať ďalšie intravenózne dávky 0,25 ml na 10 kg.

Deti mladšie ako 2 roky

U detí mladších ako 2 roky nie sú s fentanylom žiadne skúsenosti.

Použitie u detí

U spontánne dýchajúcich detí sa analgetické techniky môžu používať len ako súčasť anestetickkej techniky alebo ako súčasť sedatívnej/analgetickej techniky skúseným personálom v zariadení, kde je možné liečiť náhlu svalovú rigiditu (vyžadujúci intubáciu) alebo apnoe (vyžadujúci ventiláciu) (pozri časť 4.4).

Použitie u starších pacientov

Rovnako ako u iných opioidov má byť úvodná dávka pre starších (>65 rokov) a oslabených pacientov znížená. Pri určovaní ďalších dávok treba vziať do úvahy účinok úvodnej dávky.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné zvážiť zníženie dávky Fentanylu Kalceks 50 mikrogramov/ml a týchto pacientov treba starostlivo sledovať kvôli prejavom toxicity fentanylu (pozri časť 5.2).

Použitie u obéznych pacientov

U obéznych pacientov existuje riziko predávkovania, ak je dávka vypočítaná na základe telesnej hmotnosti. Dávka pre obéznych pacientov ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) má byť stanovená na základe odhadovanej svalovej hmoty namiesto samotnej telesnej hmotnosti. Ďalšia titrácia má pokračovať opatrne na základe účinku (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Pomalé intravenózne podanie počas 1 až 2 minút.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné opioidy.
- Znížená funkcia pľúc bez mechanickej ventilácie. Je to spôsobené depresívnym účinkom na dýchanie špecifickým pre morfinomimetiká.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Fentanyl sa môže podávať iba v na pracoviskách, kde je možné monitorovať dýchanie a iba osobami schopnými monitorovať dýchacie cesty.
- Rovnako ako všetky silné opioidy môže fentanyl vyvolať respiračnú depresiu, ktorá je závislá od dávky. Pri podávaní dávok vyšších ako 200 mikrogramov fentanylu (4 ml) dôjde k významnej respiračnej depresii. Proti tomuto účinku môže pôsobiť podanie naloxónu, špecifického opioidného antagonistu. Možno bude potrebné dávku opioidného antagonistu zopakovať, pretože útlm dýchania môže trvať dlhšie, ako je trvanie účinku opioidného antagonistu. Hlboká analgézia je sprevádzaná výraznou respiračnou depresiou, ktorá môže v pooperačnom období pretrvávajúť alebo sa opakovať. Preto je dôležité, aby pacienti zostali pod náležitým dohľadom. Okamžite musí byť k dispozícii resuscitačné vybavenie a antagonista opioidov. Hyperventilácia počas anestézie môže zmeniť odpoveď pacienta na CO_2 , a preto môže ovplyvniť aj dýchanie po operácii. Môže dôjsť k svalovej stuhnutosti, ktorá môže viesť aj k útlmu dýchania. Výskyt možno

znižiť pomalou intravenóznou injekciou (zvyčajne dostačujúce pri nízkych dávkach). Reakciu je možné liečiť mechanickou ventiláciou, premedikáciou benzodiazepínmi a v prípade potreby podaním myorelaxancií.

- Pri podávaní fentanylu je potrebné vziať do úvahy výskyt anafylaktických reakcií.
- Môže dôjsť k neepileptickým myoklonickým reakciám.
- Ak bolo pacientovi podané príliš malé množstvo anticholinergík alebo ak je Fentanyl Kalceks 50 mikrogramov/ml kombinovaný s nevagolytickými myorelaxanciami, môžu sa vyskytnúť bradykardia a zástava srdca. Bradykardiu je možné liečiť atropínom.
- Najmä u pacientov s hypovolémiou môžu opioidy navodiť hypotenziu. Na udržanie stabilného arteriálneho tlaku je potrebné prijať vhodné opatrenia.
- Je treba vyhnúť sa použitiu rýchlych bolusových opioidných injekcií. U pacientov s poruchou intracerebrálnej cirkulácie je dočasné zníženie priemerného arteriálneho tlaku niekedy sprevádzané krátkodobým znížením perfúzneho tlaku.
- Pacienti, ktorí sú dlhodobo liečení opioidmi alebo ktorí sú na opioidoch závislí, môžu potrebovať vyššie dávky.
- U starších a oslabených pacientov sa odporúča zníženie dávky. Opioidy musia byť opatrne titrované u pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich základných stavov: nekontrolovaná hypotyreóza, pľúcne ochorenie, zhoršená funkcia pľúc alebo alkoholizmus. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má dávkovať opatrne z dôvodu možného zhoršeného metabolizmu. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú byť starostlivo sledovaní ohľadom príznakov toxicity fentanylu. V dôsledku dialýzy sa môže zmeniť distribučný objem fentanylu, čo môže ovplyvniť koncentrácie v sére. Títo pacienti majú byť po zákroku sledovaní po dlhší čas.
- Ak sa Fentanyl Kalceks 50 mikrogramov/ml podáva spolu s neuroleptikami, musí byť lekár oboznámený so špecifickými vlastnosťami oboch liekov, najmä s rozdielmi v trvaní účinkov. Pri podávaní tejto kombinácie je riziko hypotenzie vyššie. Neuroleptiká môžu vyvolať extrapyramídové symptómy, ktorým je možné zabrániť podávaním antiparkinsoník. Kombinácia s antiparkinsonikami môže zvýšiť riziko tardívnej dyskíniezy.
- Rovnako ako u iných opioidov môže podanie fentanylu v dôsledku anticholinergných účinkov viesť k zvýšenému tlaku v žľovode a príležitostne sa môžu objaviť kŕče Oddiho zvierača.
- U pacientov s myasteniou gravis je potrebné starostlivo zvážiť použitie určitých anticholinergík a neuromuskulárnych blokátorov pred a počas podávania v režimu celkovej anestézie, v ktorom sa fentanyl podáva intravenózne.
- Opatrnosť sa odporúča, ak sa Fentanyl Kalceks 50 mikrogramov/ml podáva súčasne s liekmi, ktoré ovplyvňujú sérotonínergické neurotransmiterové systémy. Pri súbežnom užívaní sérotonínergických liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) a liekov, ktoré inhibujú metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy, IMAO), sa môže vyvinúť potenciálne život ohrozujúci sérotonínový syndróm. K tomu môže dôjsť v rámci odporúčanej dávky. Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitácia, halucinácie, kóma), autonómnou nestabilitu (napr. tachykardia, labilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne poruchy (napr. hyperreflexia, porucha koordinácie, rigidita) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napr. nauzea, vracanie, hnačka). Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, má sa zvážiť rýchle vysadenie Fentanylu Kalceks 50 mikrogramov/ml.

Tolerancia a porucha používania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov môže dôjsť k rozvoju tolerancie a fyzickej a psychickej závislosti. Opakované používanie opioidov môže viesť k poruche používania opioidov (Opioid use disorder, OUD). Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie opioidov môže mať za následok predávkovanie a/alebo smrť. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. veľká depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Abstinenčný syndróm

Opakované podávanie v krátkych intervaloch po dlhšiu dobu môže mať po ukončení liečby za následok rozvoj abstinenčného syndrómu, ktorý sa môže prejavovať výskytom nasledujúcich nežiaducich účinkov: nauzea, vracanie, hnačka, úzkosť, zimnica, tremor a potenie.

Pediatrická populácia

U spontánne dýchajúcich detí sa analgetické techniky môžu používať len ako súčasť anestetickkej techniky alebo ako súčasť sedatívnej/analgetickej techniky skúseným personálom v zariadení, kde je možné liečiť náhlu svalovú rigiditu (vyžadujúci intubáciu) alebo apnoe (vyžadujúci ventiláciu).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje:

7,08 mg sodíka v 2 ml ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

35,41 mg sodíka v 10 ml ampulke, čo zodpovedá 1,78 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na fentanyl

Inhibitory MAO a iné sérotonínergické lieky

Súbežné podávanie fentanylu a inhibítorov MAO môže viesť k paroxyzmálnej stimulácii CNS a hypertenzii. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu a vždy, keď je to možné, musí sa liečba inhibítormi MAO prerušiť najmenej 2 týždne pred začatím liečby Fentanylom Kalceks 50 mikrogramov/ml.

Súbežné podávanie fentanylu so sérotonínergickým liekom, ako je SSRI alebo SNRI, alebo s inhibítorom MAO môže zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu. Ak je súbežné použitie Fentanylu Kalceks 50 mikrogramov/ml s SSRI, SNRI alebo inhibítormi MAO nevyhnutné, je potrebné u pacienta počas súbežného podávania sledovať príznaky sérotonínového syndrómu.

Liečivá ako sú barbituráty, benzodiazepíny, neuroleptiká, halogénové plyny, gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín) alebo iné liečivá, ktoré majú neselektívny depresívny účinok na centrálny nervový systém (vrátane alkoholu), môžu zosilniť respiračnú depresiu vyvolanú opioidmi. Ak boli pacientovi podané tieto lieky, môže byť požadovaná dávka fentanylu nižšia ako obvykle.

Fentanyl, liečivo s vysokým klírensom, sa rýchlo a extenzívne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Perorálne podanie 200 mg itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A4) denne počas 4 dní nemalo významný vplyv na farmakokinetiku intravenózne podaného fentanylu. Perorálne podanie ritonaviru (jeden z najsilnejších inhibítorov CYP3A4) znížilo klírens intravenózne podaného fentanylu o dve tretiny; maximálne plazmatické koncentrácie ale neboli ovplyvnené po jednorazovej dávke intravenózne podaného fentanylu.

Súbežné podávanie flukonazolu alebo vorikonazolu a fentanylu môže zvýšiť expozíciu fentanylu približne o 25 až 40 %. Pri súbežnom použití flukonazolu alebo vorikonazolu a fentanylu majú byť pacienti starostlivo sledovaní, s úpravou dávky fentanylu v prípade potreby.

Keď sa fentanyl podáva v jednorazovej dávke, je pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A4, ako je ritonavir, potrebná osobitná starostlivosť a sledovanie pacienta. Pri kontinuálnom podávaní môže byť potrebné zníženie dávky fentanylu, aby sa zabránilo kumulácii fentanylu, čo môže viesť k zvýšenému riziku predĺženej alebo oneskorenej respiračnej depresie.

Induktory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

Injekcia fentanylu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenytoín) môže znížiť plazmatické koncentrácie fentanylu, čím sa zníži jeho účinnosť. Ak sa fentanyl používa spolu so silným induktorom CYP3A4, musí byť pacient starostlivo sledovaný ohľadom príznakov zníženia analgetických účinkov. Ak je to potrebné, má sa zvážiť aj zvýšenie dávky fentanylu.

Účinky fentanylu na iné lieky

Súbežné používanie iných liekov s depresívnym účinkom na centrálny nervový systém, vrátane opioidov, sedatív, hypnotík, látok na celkovú anestéziu, fenotiazínov, trankvilizérov, myorelaxancií, sedatívnych antihistaminík a alkoholických nápojov, môže mať aditívny depresívny účinok; v takýchto prípadoch môže dôjsť k hypoventilácii, hypotenzii a hlbokkej sedácii alebo kóme. Preto súbežné používanie fentanylu s jedným z vyššie uvedených liekov vyžaduje osobitnú starostlivosť a sledovanie pacienta.

Pri súbežnom použití s fentanylom sa plazmatické koncentrácie etomidátu značne zvýšili (o faktor 2-3). Pri súbežnom použití klesá celkový plazmatický klírens a distribučný objem etomidátu o faktor 2-3 bez zmeny polčasu.

Súbežné podávanie fentanylu a intravenózneho midazolamu má za následok zvýšenie terminálneho plazmatického polčasu a zníženie plazmatického klírnsu midazolamu. Expozícia midazolamu sa zvyšuje približne o 50 %. Mechanizmus interakcie je kompetitívna inhibícia CYP3A4 (pozri časť 5.2). Keď sa midazolam podáva súbežne s fentanylom, možno bude potrebné dávku midazolamu znížiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Fentanylu Kalceks 50 mikrogramov/ml u tehotných žien, aby sa vyhodnotil jeho škodlivý potenciál. Fentanyl môže na začiatku tehotenstva a počas pôrodu prechádzať placentou. V štúdiách na zvieratách boli pozorované iba obmedzené dôkazy o reprodukčnej toxicite (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre človeka nie je známe. Fentanyl sa nesmie počas tehotenstva používať, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Podávanie počas pôrodu (vrátane cisárskeho rezu) sa neodporúča, pretože fentanyl prechádza placentou a pravdepodobne potláča spontánne dýchanie plodu bezprostredne po pôrode. Pri podaní fentanylu musí byť v prípade potreby ihneď k dispozícii zariadenie pre asistovanú ventiláciu pre matku a dieťa. Vždy musí byť k dispozícii opioidný antagonist pre novorodenca.

Dojčenie

Fentanyl sa vylučuje do materského mlieka. Preto sa neodporúča dojčiť počas 24 hodín po podaní fentanylu alebo používať materské mlieko odsávané počas tohto obdobia. Musí sa zvážiť s tým súvisiace riziko s ohľadom na možné škodlivé účinky.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch fentanylu na plodnosť mužov alebo žien. V štúdiách na zvieratách niektoré testy preukázali zníženú plodnosť samíc pri dávkach, ktoré boli toxické pre matku (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Po podaní Fentanylu Kalceks 50 mikrogramov/ml nesmú pacienti po určitý čas (najmenej 24 hodín) viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fentanylu bola hodnotená u 376 osôb, ktorí sa zúčastnili 20 klinických štúdií, kde bol fentanyl hodnotený ako anestetikum. Tieto osoby dostali najmenej 1 dávku fentanylu a poskytli údaje o bezpečnosti. Na základe súhrnných údajov o bezpečnosti z týchto klinických štúdií sú najčastejšími ($\geq 5\%$ výskyt) nežiaducimi reakciami: nauzea (26,1 %), vracanie (18,6 %), svalová rigidita (10,4 %), hypotenzia (8,8 %), hypertenzia 8,8 %, bradykardia (6,1 %) a sedácia (5,3 %).

Tieto nežiaduce reakcie (vrátane nežiaducich reakcií uvedených vyššie) odvodené z klinického výskumu a údajov po uvedení lieku na trh boli rozdelené podľa tried orgánových systémov a sú

definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pre fentanyl

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			
	Frekvencia			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému				Hypersensitivita (vrátane anafylaktického šoku, anafylaktické reakcie, urtikária)
Psychické poruchy			Eufória	Delírium
Poruchy nervového systému		Dyskinéza Sedácia Závrat	Bolesť hlavy	Krče Strata vedomia Myoklonus
Poruchy oka		Poruchy videnia		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Bradykardia Tachykardia Arytmia		Zástava srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Bolesť ciev	Flebitída Kolísanie krvného tlaku	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Laryngospazmus Bronchospazmus Apnoe	Hyperventilácia Čkanie	Respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída		Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová rigidita			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Zimnica Hypotermia	Syndróm z vysadenia lieku (pozri časť 4.4)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Pooperačná zmätenosť Neurologické komplikácie anestézie	Problémy s dýchaním počas anestézie Pooperačná agitácia Komplikácie liečebného postupu	

Pri súbežnom podávaní liekov obsahujúcich fentanyl so silnými sérotonínergickými látkami boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4 a 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a symptómy

Predávkovanie fentanylom sa prejavuje ako predĺženie jeho farmakologických účinkov. Môže sa vyskytnúť respiračná depresia, ktorá môže byť v rozsahu od bradykardie po apnoe.

Pri predávkovaní fentanylom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Liečba

V prípade hypoventilácie alebo apnoe sa vyžaduje podanie kyslíka a v prípade potreby použitie asistovaného dýchania. Pri respiračnej depresii sa má podať opioidný antagonist. To nevylučuje prijatie priamych protiopatrení.

Je potrebné vziať do úvahy kratšie trvanie účinku opioidného antagonistu v porovnaní s fentanylom. Môže byť potrebné opakované podanie opioidného antagonistu. Ak je respiračná depresia sprevádzaná svalovou rigiditou, môžu sa v prípade potreby na uľahčenie dýchania podať myorelaxancia. Pacient musí byť starostlivo sledovaný. Je potrebné udržiavať jeho telesnú teplotu a zabezpečiť adekvátny príjem tekutín. Ak je hypotenzia závažná alebo pretrvávajúca, musí sa vziať do úvahy hypovolémia. V tom prípade je potrebné podať vhodné parenterálne tekutiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetiká, opioidné anestetiká, ATC kód: N01AH01

Fentanyl je syntetický opioid s μ -agonistickým farmakologickým účinkom.

Fentanyl je silné opioidné analgetikum. Fentanyl sa môže používať ako analgetický doplnok pri celkovej anestézii alebo ako anestetikum samotné. Dávka 100 mikrogramov (2,0 ml) má podobný analgetický účinok ako 10 mg morfinu. Fentanyl má rýchly nástup účinku. Maximálny analgetický účinok a tlmiaci účinok na dýchanie sa dostaví v priebehu niekoľkých minút. Priemerné trvanie pôsobenia analgetického účinku je približne 30 minút po jednorazovej dávke až do 100 mikrogramov. Hĺbka analgézie je závislá od dávky a môže byť regulovaná podľa intenzity bolesti pri chirurgickom výkone.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenózne inžekcii plazmatické koncentrácie fentanylu rýchlo klesajú, s postupnými distribučnými polčasmi približne 1 minúta a približne 15 minút, a terminálnym eliminačným polčasom približne 8 hodín. Fentanyl má V_c (centrálny distribučný objem) približne 15 l a celkový V_{ds} (distribučný objem v rovnovážnom stave) približne 400 l. Väzba fentanylu na plazmatické proteíny je približne 84%.

Biotransformácia

Fentanyl sa rýchlo metabolizuje, predovšetkým v pečeni prostredníctvom CYP3A4. Fentanyl nemá žiadne aktívne metabolity, hlavným metabolitom je norfentanyl. Klírens je približne 600 ml/min. *In vitro* štúdie s midazolamom ako substrátom ukázali, že fentanyl inhiboval CYP3A4.

Eliminácia

Asi 75 % podanej dávky sa do 24 hodín vylúči močom. Iba 10 % dávky vylúčenej močom je prítomných v nezmenenej forme.

Osobitné skupiny pacientov

Deti

Po intravenóznom podaní je väzba fentanylu na plazmatické bielkoviny u novorodencov nižšia ako u dospelých. U predčasne narodených detí je vyššia (asi 77%) ako u donosených novorodencov (asi 62%). Klírens vztiahnutý na kg telesnej hmotnosti a celkový distribučný objem po intravenóznom podaní fentanylu je u dojčiat a detí vyšší ako u dospelých. To môže viesť k potrebe vyššej dávky fentanylu na kg telesnej hmotnosti. Terminálny polčas je dlhší u novorodencov. Aktivita CYP3A4 je pri narodení veľmi nízka, ale zvyšuje sa, aby 1 mesiac po pôrode dosiahla 30-40 % úroveň u dospelých. Hodnoty klírensu, distribučného objemu v rovnovážnom stave a terminálneho polčasu u detí rôzneho veku sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2 Klírens, distribučný objem v rovnovážnom stave a terminálny polčas u detí

	CI (ml/kg/min)*	V _{ss} (l/kg)*	Beta T _{1/2} (hodiny)
Novorodenci 1-26 dní po narodení	3,4-58,7	1,3-30,3	1,3-15,9
Novorodenci 48-71 dní po narodení	21,9-32,3	6,0-9,5	3,1-15,5
Deti 3,17 ± 0,68 rokov	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Dospievajúci 12 ± 1,73 rokov	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

* Hodnoty klírensu v rovnovážnom stave a distribučného objemu boli prepočítané na telesnú hmotnosť.

Porucha funkcie obličiek

Údaje získané zo štúdie, kde bol fentanyl podávaný intravenózne pacientom podstupujúcim transplantáciu obličky, naznačujú, že klírens fentanylu môže byť u tejto populácie pacientov znížený. Ak je Fentanyl Kalceks 50 mikrogramov/ml podávaný pacientom s poruchou funkcie obličiek, majú byť starostlivo sledovaní a v prípade potreby je nutné dávku znížiť (pozri časť 4.2).

Dospelí pacienti s popáleninami

Po boluse alebo krátkodobej intravenózne infúzii fentanylu sa klírens zvýši maximálne o 44 % spolu s väčším distribučným objemom. To má za následok nižšie plazmatické koncentrácie fentanylu. To si môže vyžadovať zvýšenie dávky fentanylu.

Obézni pacienti

Pri zvýšenej telesnej hmotnosti bolo pozorované zvýšenie celkového klírensu fentanylu. U pacientov s BMI > 30 kg/m² sa klírens zvyšuje približne o 10 % na 10 kg nárastu svalovej hmoty.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Fentanyl podobne ako ostatné opioidné analgetiká vykazoval *in vitro* mutagénne účinky v testoch na bunkách cicavcov iba v cytotoxických koncentráciách, spolu s metabolickou aktiváciou. V *in vivo* štúdiách u hlodavcov a v bakteriálnych testoch fentanyl nevykazoval žiadnu mutagenitu. V dvojročnej štúdii karcinogenity u potkanov nebol fentanyl spojený so zvýšeným výskytom nádorov.

Niektoré testy u samíc potkanov odhalili zníženú plodnosť a tiež úmrtnosť embryí. Tieto zistenia súviseli s toxicitou u samíc a neboli priamym účinkom lieku na vyvíjajúce sa embryo. Neexistujú žiadne dôkazy o teratogénnych účinkoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po prvom otvorení sa má liek použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 sklenených ampuliek po 2 ml
10 sklenených ampuliek po 10 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Ak sa použije iba časť roztoku, zostávajúci roztok zlikvidujte.

Pri otváraní ampulky používajte ochranu prstov.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 65/0299/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. decembra 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023