

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține fentanil 50 micrograme (sub formă de citrat de fentanil).
Fiecare fiolă de 2 ml conține fentanil 100 micrograme (sub formă de citrat de fentanil).
Fiecare fiolă de 10 ml conține fentanil 500 micrograme (sub formă de citrat de fentanil).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare fiolă de 2 ml conține sodiu 7,08 mg (0,31 mmol).
Fiecare fiolă de 10 ml conține sodiu 35,41 mg (1,54 mmol).

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă limpede, incoloră, fără particule vizibile.
pH soluției este între 4,0 și 7,0.
Osmolaritatea este aproximativ 285 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml este un anesteziec analgezic:

- pentru utilizare ca supliment analgezic opioid în anestezie generală sau locală;
- pentru administrare împreună cu un neuroleptic.

4.2 Doze și mod de administrare

Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml poate fi administrat numai într-un mediu în care căile respiratorii pot fi monitorizate de către personalul calificat să monitorizeze căile respiratorii (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți

La inducție, de obicei, se injectează intravenos 200-600 micrograme (2,8-8,5 micrograme/kg) corespunzătoare la 4-12 ml. Dozele peste 200 micrograme trebuie administrate doar împreună cu ventilație artificială. Pentru menținerea analgeziei, după 30 până la 45 de minute pot fi administrate doze suplimentare intravenoase de 50-200 micrograme (0,7-2,8 micrograme/kg) corespunzătoare la 1-4 ml.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani

Utilizați dozajul pentru adulți.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani

O doză de 1,25-2,5 micrograme/kg sau 0,25-0,5 ml la 10 kg greutate corporală este recomandată în general pentru inducerea analgeziei la copii. Pentru menținerea analgeziei, se pot administra doze suplimentare intravenoase de 0,25 ml la 10 kg la fiecare 30-45 de minute.

Copii sub 2 ani

Nu există date despre utilizarea fentanil la copii sub 2 ani.

Utilizarea la copii

La copiii cu respirație spontană, tehnicile de analgezie pot fi utilizate doar ca parte a unei tehnici de anestezie sau ca parte a unei tehnici de sedare / analgezie de către personal cu experiență într-un mediu în care rigiditatea musculară bruscă (care necesită intubație) sau apneea (care necesită ventilație) poate fi tratată (vezi pct. 4.4 din RCP).

Utilizare la vârstnici

Ca și în cazul altor opioide, doza inițială pentru vârstnici (> 65 ani) și pacienți debilitați trebuie redusă. Efectul dozei inițiale trebuie luat în considerare la determinarea dozelor suplimentare.

Utilizare la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml, iar acești pacienți trebuie observați cu atenție pentru semne de toxicitate cu fentanil (vezi pct. 5.2 din RCP).

Utilizare la pacienții obezi

La pacienții obezi, există riscul de supradozaj dacă doza este calculată pe baza greutății corporale. Doza pentru pacienții obezi (IMC > 30 kg / m²) trebuie determinată pe baza masei corpului slab estimat, în loc de greutatea corporală. Pentru ajustarea ulterioară ar trebui să se procedeze cu precauție, pe baza efectului observat (a se vedea RCP pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrați lent – în timp de 1 până la 2 minute – intravenos.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte opioide.
- Funcție pulmonară slabă în lipsa ventilației artificiale. Acest lucru se datorează efectului depresiv respirator specific agenților morfinomimetici.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Fentanil poate fi administrat numai într-un mediu în care căile respiratorii pot fi monitorizate de către personal calificat să monitorizeze căile aeriene.
- Ca toate opioidele puternice, fentanilul poate produce deprimare respiratorie, care este dependentă de doză. Depresia respiratorie semnificativă va apărea atunci când se administrează în doze peste 200 micrograme fentanil (4 ml). Administrarea de naloxonă, un antagonist specific opioidelor, poate contracara acest efect. Poate fi necesară repetarea dozei de antagonist opioid deoarece depresia respiratorie poate dura mai mult decât durată acțiunii antagonistului de opioid. Analgezia profundă este însoțită de deprimare respiratorie manifestă, care poate persista sau reapare în perioada postoperatorie. Prin urmare, este important ca pacienții să rămână sub supraveghere adecvată. Echipamentele de resuscitare și antagoniștii opioizi trebuie

să fie imediat disponibili. Hiperventilarea în timpul anesteziei poate modifica răspunsul pacientului la CO₂ și, prin urmare, poate afecta și respirația după operație.

- Poate apare rigiditatea musculară, ca urmare a căreia poate apărea și depresia respiratorie. Incidența poate fi redusă prin injecție intravenoasă lentă (de obicei suficientă pentru doze mici). Reacția poate fi tratată prin ventilație artificială, administrare preventivă de benzodiazepine și, dacă este necesar, administrarea unui relaxant muscular.
- Apariția reacțiilor anafilactice trebuie luată în considerare la administrarea fentanilului.
- Pot apărea reacții mioclonice neepileptice.
- Pot apare bradicardia și stopul cardiac dacă pacientului i s-a acordat o cantitate prea mică de agent anticolinergic sau dacă Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml este combinat cu relaxante musculare non-vagolitice. Bradicardia poate fi tratată cu atropină.
- Opioidele pot provoca hipotensiune arterială, în special la pacienții hipovolaemici. Trebuie luate măsuri adecvate pentru menținerea presiunii arteriale stabile.
- Trebuie evitată utilizarea injecțiilor rapide cu opioid bolus. La pacienții cu complicații intracerebrale, reducerea temporară a presiunii arteriale medii este uneori însoțită de o reducere pe termen scurt a presiunii perfuziei.
- Pacienții care primesc tratament cronic cu opioide sau care sunt dependenți de opioide, pot necesita doze mai mari.
- Este recomandată reducerea dozei la pacienții vârstnici și debilitați. Opioidele trebuie să fie titrate cu atenție la pacienții cu una sau mai multe dintre următoarele condiții subiacente: hipotiroidism necontrolat, boală pulmonară, insuficiență pulmonară sau alcoolism. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie dozați cu prudență datorită metabolismului posibil deteriorat. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție pentru simptome de toxicitate cu fentanil. Ca urmare a dializei, volumul de distribuție a fentanilului se poate modifica, ceea ce poate afecta concentrațiile serice. Acești pacienți trebuie observați o perioadă mai lungă postoperator.
- Dacă Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml este administrat împreună cu neuroleptice, medicul trebuie să cunoască proprietățile specifice ale ambilor agenți, în special diferențele de durată a acțiunii. Riscul de hipotensiune este mai mare atunci când se administrează această combinație. Neurolepticele pot da naștere unor simptome extrapiramidale care pot fi combătute cu agenți antiparkinson. Asocierea cu agenți antiparkinson poate crește riscul dischineziei tardive.
- Ca și în cazul altor opioide, datorită efectelor anticolinergice, administrarea de fentanil poate duce la creșterea presiunii în conductul biliar și se pot observa ocazional spasme ale sfincterului Oddi.
- La pacienții cu miastenie gravis, utilizarea anumitor agenți anticolinergici și blocante neuromusculare trebuie să fie luată în considerare cu atenție înainte și în timpul administrării unui regim de anestezie generală, în care fentanil este administrat intravenos.
- Se recomandă prudență dacă Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml este administrat concomitent cu medicamente care afectează sistemele de neurotransmițător serotonergic.
Poate apare un sindrom de serotonină care poate pune viața în pericol la utilizarea concomitentă de medicamente serotonergice, cum ar fi inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) și inhibitori de recaptare a serotoninei noradrenalină (IRSN) și cu medicamente care inhibă degradarea serotoninei (inclusiv inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)). Acesta poate apare la doza recomandată.
Sindromul de serotonină poate include modificări ale stării psihologice (de exemplu, agitație, halucinații, comă), instabilitate autonomă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială labilă, hipertermie), tulburări neuromusculare (de exemplu, hiperreflexie, coordonare slabă, rigiditate) și / sau simptome gastrointestinale (de exemplu, greață, vărsături, diaree).
Dacă se suspectează sindromul serotoninei, trebuie luată în considerare întreruperea rapidă a administrării de Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml.

Toleranță și tulburarea de utilizare a opioidelor (abuz și dependență)

Toleranța, dependența fizică și dependența psihologică se pot dezvolta la administrarea repetată de opioide. Administrarea repetată de opioide poate conduce la dezvoltarea Tulburării de utilizare a opioidelor (TUO). Abuzul sau utilizarea intenționat greșită a opioidelor poate conduce la supradozaj și/sau deces. Riscul de a dezvolta TUO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări legate de abuzul de substanțe (inclusiv tulburarea legată de abuzul de alcool), la fumătorii activi sau

la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mentală (de ex., depresie majoră, anxietate sau tulburări de personalitate).

Sindromul de sevraj

Administrarea repetată, la intervale scurte de timp, pentru perioade îndelungate, poate duce la dezvoltarea sindromului de sevraj după încetarea terapiei, care se poate manifesta prin apariția următoarelor reacții adverse: greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremur și transpirație.

Utilizarea la copii

La copiii cu respirație spontană, tehnicile de analgezie pot fi utilizate doar ca parte a unei tehnici de anestezie sau ca parte a unei tehnici de sedare / analgezie de către personal cu experiență într-un mediu în care rigiditatea musculară bruscă (care necesită intubație) sau apneea (care necesită ventilație) poate fi tratată.

Excipienți

Acest medicament conține:

7,08 mg sodiu per fiolă de 2 ml, adică este în esență „fără sodiu”.

35,41 mg sodiu per fiolă de 10 ml, echivalent cu 1,78% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra fentanilului

Inhibitori MAO și alte medicamente serotonergice

Administrarea concomitentă de fentanil și de inhibitori MAO poate duce la stimularea paroxistică a SNC și hipertensiune arterială. Administrarea concomitentă trebuie evitată și ori de câte ori este posibil tratamentul cu inhibitori MAO trebuie întrerupt timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml.

Administrarea concomitentă de fentanil cu un agent serotonergic, cum ar fi un ISRS sau un IRSN, sau un inhibitor MAO poate crește riscul de sindrom de serotonină, o afecțiune care poate pune viața în pericol.

Dacă utilizarea concomitentă a Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml cu ISRS, IRSN sau inhibitori MAO este inevitabilă, pacientul trebuie monitorizat pentru simptomele sindromului serotoninei în timpul utilizării concomitente.

Agenți precum barbiturice, benzodiazepine, neuroleptice, gaze halogenate, gabapentinoizii (gabapentin și pregabalin) sau alți agenți care exercită un efect depresiv neselectiv asupra sistemului nervos central (inclusiv alcoolul) pot potența deprimarea respiratorie cauzată de opioide. Dacă pacienților li s-a administrat astfel de agenți, doza necesară de fentanil poate fi redusă.

Fentanil, un agent cu clearance ridicat, este metabolizat rapid și extensiv prin CYP3A4. Administrarea orală de 200 mg itraconazol (un puternic inhibitor al CYP3A4) zilnic timp de 4 zile nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii fentanilului administrat intravenos. Administrarea orală de ritonavir (unul dintre cei mai puternici inhibitori de CYP3A4) a redus clearance-ul fentanilului administrat intravenos cu două treimi; cu toate acestea, concentrațiile plasmatiche maxime nu au fost afectate după o singură doză de fentanil administrat intravenos.

Administrarea concomitentă de fluconazol sau voriconazol și fentanil poate crește expunerea la fentanil cu aproximativ 25% până la 40%. În timpul utilizării concomitente de fluconazol sau voriconazol și fentanil, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, cu ajustarea dozei de fentanil, după caz.

Când fentanilul este administrat într-o singură doză, este necesară o îngrijire specială și observarea pacientului atunci când se utilizează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A4, cum ar fi ritonavir. În cazul administrării continue, poate fi necesară o reducere a dozei de fentanil pentru a preveni acumularea de fentanil, ceea ce poate duce la un risc crescut de deprimare respiratorie prelungită sau întârziată.

Inductoare ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4)

Injecția de fentanil împreună cu inductori puternici de CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, fenitoină), pot scădea concentrațiile plasmatice de fentanil, scăzând astfel eficacitatea acestuia. Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru evidența efectelor analgezice reduse dacă fentanil este utilizat împreună cu un inductor puternic CYP3A4. Creșterea dozei de fentanil ar trebui să fie luată în considerare, dacă este necesar.

Efectele fentanilului asupra altor medicamente

Utilizarea concomitentă a altor medicamente cu efect depresiv asupra sistemului nervos central, inclusiv opioide, sedative, hipnotice, agenți pentru anestezie generală, fenotiazine, tranchilizante, relaxante musculare, antihistaminice sedative și băuturi alcoolice, pot avea un efect depresiv aditiv; hipoventilație, hipotensiune arterială și sedare profundă sau coma pot apărea în astfel de cazuri. Prin urmare, utilizarea concomitentă de fentanil cu unul dintre agenții mai sus menționați necesită îngrijire specială și observarea pacientului.

După utilizarea concomitentă cu fentanil, concentrațiile plasmatice de etomidat au crescut considerabil (cu un factor de 2-3). În timpul utilizării concomitente, clearance-ul plasmatic total și volumul de distribuție a etomidatului scad cu un factor de 2 până la 3 fără nicio modificare a timpului de înjumătățire plasmatică.

Administrarea concomitentă de fentanil și midazolam intravenoasă determină o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică final și o scădere a clearance-ului plasmatic al midazolamului. Expunerea la midazolam este crescută cu aproximativ 50%. Mecanismul de interacțiune este inhibarea competitivă a CYP3A4 (vezi pct. 5.2 din RCP). Când midazolam este administrat concomitent cu fentanil, este posibil să fie necesară reducerea dozei de midazolam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente despre utilizarea Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml în timpul sarcinii umane pentru a evalua potențialul de a provoca vătămări. Fentanil poate traversa placentă în timpul sarcinii timpurii și în timpul nașterii. Au fost observate doar dovezi limitate de toxicitate reproductivă în studiile la animale (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Fentanil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar.

Administrarea în timpul nașterii (inclusiv cezariană) nu este recomandată, deoarece fentanilul traversează placentă și poate suprima respirația spontană în perioada postpartum imediată. Dacă se administrează fentanil, echipamentul de ventilație asistată trebuie să fie disponibil imediat pentru mamă și copil, în cazul în care este nevoie. Un antagonist opioid pentru copil ar trebui să fie disponibil întotdeauna.

Alăptarea

Fentanil este excretat în laptele uman. Prin urmare, nu se recomandă alăptarea în perioada de 24 de ore de la administrarea fentanilului sau utilizarea laptelui matern produs în această perioadă. Riscul asociat ar trebui să fie evaluat versus posibilele efecte dăunătoare.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele fentanilului asupra fertilității masculine sau feminine. În studiile efectuate pe animale, unele teste au arătat o fertilitate redusă de baraj la doze care erau toxice pentru maternitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să utilizeze mașini-unelte pentru o perioadă de timp (cel puțin 24 de ore) după administrarea a Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml.

4.8 Reacții adverse

Siguranța fentanilului a fost evaluată pe 376 de subiecți care au luat parte la 20 de studii clinice în care fentanilul a fost evaluat ca anesteziec. Acești subiecți au primit cel puțin 1 doză de fentanil și au furnizat date de siguranță. Pe baza datelor de siguranță colectate din aceste studii clinice, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$ incidență) sunt: greață (26,1%), vărsături (18,6%), rigiditate musculară (10,4%), hipotensiune arterială (8,8%), hipertensiune arterială (8,8%), bradicardie (6,1%) și sedare (5,3%).

Acele reacții adverse (inclusiv reacțiile adverse enumerate mai sus) derivate din datele de cercetare clinică și post-comercializare au fost împărțite în funcție de clasa de aparate, organe și sisteme și sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse la fentanil

Clasa de aparate, organe și sisteme	Reacții adverse			
	Categorია de frecvență			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic, reacție anafilactică, urticarie)
Tulburări psihiatrice			Euforie	Delir
Tulburări ale sistemului nervos		Dischinezie Sedare Amețeală	Cefalee	Convulsii Pierderea conștiinței Mioclonus
Tulburări oculare		Tulburări de vedere		
Tulburări cardiace		Bradycardie Tahicardie Aritmii		Stop cardiac
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială Dureri venoase	Flebită Fluctuații ale tensiunii arteriale	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Laringospasm Spasm bronșic Apnee	Hiperventilație Sughiț	Deprimare respiratorie
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături			
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică		Prurit
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Rigiditate musculară			
Tulburări generale și ale locului de administrare			Frisoane Hipotermie	Sindrom de sevraj (vezi pct. 4.4)

Leziuni, otrăviri și complicații ale operațiilor		Confuzie postoperatorie Complicații neurologice la anestezie	Complicații ale anesteziei la căile respiratorii Agitație postoperatorie Complicații procedurale	
---	--	---	--	--

Au fost raportate cazuri de sindrom de serotonină atunci când medicamentele care conțin fentanil au fost administrate concomitent cu agenți serotonergici puternici (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.

Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul fentanilului se manifestă printr-o extindere a efectelor farmacologice. Poate apărea deprimare respiratorie, care poate varia de la bradipnee la apnee.

Leucoencefalopatia toxică a fost observată în asociere cu supradozajul cu fentanil.

Tratament

Pentru hipoventilare sau apnee, trebuie administrat oxigen și, dacă este necesar, trebuie aplicată ventilație. Pentru deprimarea respiratorie, trebuie administrat un antagonist opioid. Acest lucru nu exclude luarea mai multor contramăsuri directe.

Trebuie să se țină seama de durata mai scurtă de acțiune a antagonistului de opioid în comparație cu fentanil. Poate fi necesară administrarea repetată a antagonistului de opioid. Dacă deprimarea respiratorie este însoțită de rigiditate musculară, un relaxant muscular poate fi administrat, dacă este necesar, pentru a facilita respirația. Pacientul trebuie să fie atent observat. Trebuie menținută temperatura corpului și aportul adecvat de lichide. Dacă hipotensiunea arterială este severă sau persistentă, trebuie să se țină seama de hipovolemie. În acest caz, trebuie administrate fluide parenterale adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice generale, anestezice opioide, codul ATC: N01AH01

Fentanil este un opioid sintetic cu efect farmacologic μ -agonist.

Fentanil este un puternic analgezic opioid. Fentanil poate fi utilizat ca supliment analgezic în anestezie generală sau ca anestezic singular. O doză de 100 micrograme (2,0 ml) are un efect analgezic similar cu morfina 10 mg. Fentanil are un debut rapid al acțiunii. Efectul analgezic maxim și efectul deprimant asupra respirației au loc în câteva minute. Durata medie de acțiune a efectului analgezic este de aproximativ 30 de minute după o singură doză de până la 100 de micrograme. Adâncimea analgeziei depinde de doză și poate fi ajustată la nivelul durerii procedurii chirurgicale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După injecția intravenoasă, concentrațiile plasmatice de fentanil scad rapid, cu timp de înjumătățire de distribuție succesiv de aproximativ 1 minut și aproximativ 15 minute și o perioadă de înjumătățire de eliminare terminală de aproximativ 8 ore. Fentanil are un V_c (volumul de distribuție în compartimentul central) de aproximativ 15 l și un V_{dss} total (volum de distribuție în stare constantă) de aproximativ 400 l. Legarea fentanilului la proteinele plasmatice este de aproximativ 84%.

Biotransformare

Fentanil este metabolizat rapid, în principal în ficat de către CYP3A4. Fentanil nu are metaboliți activi, metabolitul principal este norfentanil. Clearance-ul este de aproximativ 600 ml / min. Studiile in vitro cu midazolam ca substrat au relevat faptul că fentanilul a inhibat CYP3A4.

Eliminare

Aproximativ 75% din doza administrată este excretată în urină în 24 de ore. Doar 10% din doza excretată în urină este prezentă ca substanță nemodificată.

Populații speciale

Copii și adolescenți

După administrarea intravenoasă, legarea proteinelor plasmatice a fentanilului este mai mică la nou-născuți decât la adulți. La nou-născuții prematur, este mai mare (aproximativ 77%) decât la nou-născuți (aproximativ 62%). Clearance-ul pe kg de greutate corporală și volumul total de distribuție după administrarea intravenoasă de fentanil este mai mare la sugari și copii decât la adulți. Acest lucru poate duce la necesitatea unei doze mai mari de fentanil la kg. Timpul de înjumătățire final este mai lung la nou-născuții. Activitatea CYP3A4 este foarte scăzută la naștere, dar crește postpartum pentru a atinge 30-40% din nivelul adult la 1 lună postpartum. Valorile pentru clearance-ul, volumul de distribuție în stare constantă și timpul de înjumătățire finală pentru copii de vârste diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2 Clearance-ul, volumul de distribuție în stare de echilibru și timpul de înjumătățire plasmatică final la copii și adolescenți

	CI (ml/kg/min)*	V_{ss} (l/kg)*	Beta $T_{1/2}$ (ore)
Nou-născuți 1-26 zile postpartum	3,4 - 58,7	1,3 - 30,3	1,3 - 15,9
Sugari 48-71 zile postpartum	21,9 - 32,3	6,0 - 9,5	3,1 - 15,5
Copii 3.17 ± 0.68 ani	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Adolescenți 12 ± 1.73 ani	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

* Valorile pentru clearance-ul în stare de echilibru și volumul de distribuție au fost normalizate pentru greutatea corporală

Insuficiență renală

Datele obținute dintr-un studiu în care fentanilul a fost administrat intravenos la pacienții supuși unui transplant de rinichi sugerează că clearance-ul fentanilului poate fi redus la această populație de pacienți. Dacă pacienții cu insuficiență renală primesc Fentanil Kalceks 50 micrograme/ml, aceștia trebuie supravegheați cu atenție, iar doza trebuie redusă dacă este necesar (vezi pct. 4.2).

Pacienți adulți cu arsuri

După un bolus sau o perfuzie intravenoasă de scurtă durată cu fentanil, clearance-ul este crescut cu maximum 44%, împreună cu un volum mai mare de distribuție. Aceasta duce la concentrații plasmatice mai mici de fentanil. Aceasta poate necesita o creștere a dozei de fentanil.

Pacienți obezi

O creștere a clearance-ului total al fentanilului a fost observată odată cu creșterea greutateii corporale. Pentru pacienții cu IMC >30 kg/m², clearance-ul crește cu aproximativ 10% la 10 kg de creștere a masei corpului fără grăsime.

5.3 Date preclinice de siguranță

In vitro, fentanilul, ca și alte analgezice opioide, a arătat efecte mutagene la teste pe celule la mamifere doar la concentrații citotoxice, împreună cu activarea metabolică. Fentanilul nu a arătat nici o mutagenitate în studiile *in vivo* cu rozătoare și teste bacteriene.

Într-un studiu de doi ani privind carcinogenitatea la șobolani, fentanilul nu a fost asociat cu o incidență crescută a tumorilor.

Unele teste la șobolan, de sex feminin au evidențiat fertilitatea redusă, precum și mortalitatea la embrioni. Aceste descoperiri au fost legate de toxicitatea la baraj și nu au fost un efect direct al medicamentului asupra embrionului în curs de dezvoltare. Nu s-au constatat dovezi de efecte teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După prima deschidere: produsul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 fiole de sticlă a 2 ml
10 fiole de sticlă a 10 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare. A se arunca conținutul neutilizat al fiolei.

Utilizați protecție pentru degete când rupeți fiola.

Orice cantitate de medicament neutilizată sau material rezidual trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Akciju sabiedrība Kalceks
Krustpils iela 71E Rīga 1057
Letonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14354/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023