

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Fentanyl Torrex, 0,05 mg/ml, soluție injectabilă.

2. COMPOZITIA CALITATIVĂ SI CANTITATIVĂ

Un ml. soluție injectabilă conține fentanil 0,05 mg sub formă de citrat de fentanil 0,0785 mg
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fentanyl Torrex este indicat:

- în anestezia generală sau regională pentru suplimentarea analgeziei;
- ca medicație preanestezică în asociere cu droperidol (neuroleptic), pentru inducția anesteziei și ca adjuvant în menținerea anesteziei generale sau regionale;
- ca anesthetic împreună cu oxigenul, la pacienții cu risc mare supuși unor intervenții chirurgicale majore.

4.2 Doze si mod de administrare

Dozele de Fentanyl Torrex vor fi individualizate în funcție de vârstă, greutate corporală, starea fizică, condiția patologică existentă, utilizarea altor medicamente, tipul de intervenție chirurgicală și anestezie.

Doza inițială va fi redusă la vârstnici și la pacienți debilitați fizic. Pentru determinarea dozelor suplimentare va fi luat în considerare efectul dozei inițiale.

Pentru evitarea apariției bradicardiei, se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze mici de anticolinergic, imediat înainte de inducerea anesteziei. Pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor se poate asocia droperidol.

Utilizarea în anestezia generală sau regională pentru suplimentarea analgeziei

- Doză mică: 2 μg fentanil/kg.

Fentanyl Torrex în doze mici este util în procedurile chirurgicale minore, dar dureroase.

- Doză medie: 2-20 μg fentanil/kg.

Când procedura chirurgicală este mai complicată, poate fi necesară o doză mai mare.

Durata efectului este dependentă de doză.

- Doză mare: 20-50 μg fentanil/kg.

În timpul intervențiilor chirurgicale majore, în care durata este lungă și răspunsul la stres ar putea afecta pacientul, s-a demonstrat că asocierea dintre 20-50 μg fentanil/kg și protoxid de azot/oxigen atenuază

acest efect. În intervențiile chirurgicale în care s-au utilizat dozele de mai sus, sunt esențiale ventilarea postoperatorie și urmărirea pacientului, datorită posibilității deprimării respirației postoperator. Doze suplimentare de 25-250 µg fentanil/kg (0,5-5 ml Fentanyl Torrex) vor fi administrate în funcție de necesități și de durata anticipată până la finalul intervenției.

Utilizarea ca anestezic

Când atenuarea răspunsului la stresul chirurgical este apreciată ca importantă în mod special, pot fi administrate doze de 50-100 µg fentanil/kg împreună cu oxigen și un miorelaxant. Această tehnică asigură anestezia fără a necesita utilizarea de alte anestezice. În anumite cazuri pot fi necesare doze de până la 150 µg fentanil/kg pentru producerea efectului anestezic. Fentanyl Torrex a fost utilizat în acest mod în intervenții chirurgicale pe cord deschis și în alte proceduri chirurgicale majore la pacienți la care este indicată în mod special protecția față de excesul de oxigen la nivel miocardic.

Utilizarea la vârstnici

Ca și în cazul altor opioide, doza va fi redusă la vârstnici și pacienți debilitați fizic.

Utilizarea la copii

Pentru inducerea și menținerea anesteziei la copii cu vârsta între 2-12 ani, se recomandă o doză mică de 2-3 µg fentanil/kg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fentanil, alte opioide sau la oricare dintre excipienții.

Administrare concomitentă a inhibitorilor MAO, inclusiv timp de 2 săptămâni după încetarea administrării acestora.

Deprimare respiratorie (fără asigurarea ventilației mecanice).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deprimarea respiratorie este dependentă de doza de opioide și poate fi ameliorată prin utilizarea unui antagonist al receptorilor opioizi (naloxona); deoarece deprimarea respiratorie poate dura mai mult decât perioada de acțiune a antagonistului opioid, este posibil să fie necesare doze suplimentare de antidot. Analgezia profundă se însoțește de deprimare respiratorie marcată, care poate să persiste sau să reapară în perioada postoperatorie. De aceea, pacienții vor rămâne sub strictă supraveghere medicală. Echipamentul de resuscitare și antagoniștii opioizi vor fi disponibili. Hiperventilația în timpul anesteziei poate altera răspunsul pacientului la pCO₂, afectând postoperator respirația.

Poate să apară rigiditate musculară, cu afectarea posibilă a mușchilor toracici; aceasta poate fi evitată prin: injectare intravenoasă lentă (suficientă în cazul dozelor mici), premedicație cu benzodiazepine și alte miorelaxante.

Pot să apară mișcări (mio)clonice non-epileptice.

Dacă pacientul a primit o doză insuficientă de anticolinergice sau dacă Fentanyl Torrex a fost asociat cu un miorelaxant fără acțiune parasimpatolitică, pot să apară bradicardie și asistolie. Bradicardia poate fi tratată cu atropină.

Similar altor opioide se impune prudență în cazul administrării la pacienți cu miastenia gravis.

Opioidele pot produce hipotensiune arterială, în special la pacienții hipovolemici. Se vor lua măsuri corespunzătoare pentru menținerea unei tensiuni arteriale stabile.

La pacienții cu complianță intracerebrală compromisă, trebuie evitată injectarea rapidă *in bolus* a opioidelor; la acești pacienți scăderea tranzitorie a tensiunii arteriale medii a fost însoțită ocazional de reducerea de scurtă durată a presiunii de perfuzie cerebrală.

Pacienții tratați cronic cu opioide sau cu antecedente de abuz de opioide pot necesita doze mai mari.

Se recomandă reducerea dozelor la pacienții vârstnici și la cei debilitați fizic. Opioidele vor fi administrate cu prudență la pacienți cu: hipotiroidism necontrolat, boală pulmonară, rezervă pulmonară

scăzută, alcoolism, insuficiență hepatică sau renală. Acești pacienți necesită monitorizare postoperatorie prelungită.

Când Fentanyl Torrex se asociază cu droperidol, medicul trebuie să fie familiarizat cu proprietățile specifice fiecărui medicament, în special cu diferența în durata de acțiune. În cazul utilizării acestei asocieri medicamentoase, incidența hipotensiunii arteriale este mai mare. Droperidolul poate induce simptome extrapiramidale care pot fi controlate cu antiparkinsoniene.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Barbituricele, benzodiazepinele, neurolepticele, anesteziicele halogenate și alți inhibitori neselectivi ai SNC (de ex. alcoolul etilic) pot potența deprimarea respirației provocată de opioide. În acest caz, doza necesară de Fentanyl Torrex va fi mai mică decât în mod obișnuit. Totodată, după administrarea de Fentanyl Torrex, dozele celorlalți inhibitori ai SNC trebuie scăzute.

Fentanilul este metabolizat rapid și în proporție mare, mai ales la nivelul CYP3A4. Itraconazolul (inhibitor potent al CYP3A4) administrat pe cale orală în doză de 200 mg/zi timp de 4 zile nu a avut efect semnificativ asupra farmacocineticii fentanilului i.v.

Ritonavir administrat oral (unul din cei mai potenți inhibitori ai CYP3A4) a redus clearance-ul fentanilului i.v. cu 66%; totuși, concentrația plasmatică maximă după doza unică de Fentanyl Torrex i.v. nu a fost afectată.

În cazul utilizării Fentanyl Torrex în doză unică, administrarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 (ritonavir) necesită prudență și monitorizare atentă. În cazul tratamentului continuu, pentru evitarea acumulării, care ar putea crește riscul deprimării respiratorii prelungite sau tardive, poate fi necesară reducerea dozei de Fentanyl Torrex.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu sunt disponibile date suficiente referitoare la administrarea Fentanyl Torrex la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea asupra funcției de reproducere la administrarea de doze toxice materne. În consecință, înainte de administrarea medicamentului la gravide, trebuie evaluat raportul risc fetal/beneficiu matern.

Nu se recomandă administrarea (i.m. sau i.v.) în timpul nașterii (inclusiv operația cezariană), deoarece fentanilul traversează bariera fetoplacentară, iar centrii respiratorii fetali sunt în mod deosebit sensibili la opioide. Totuși, dacă Fentanyl Torrex trebuie administrat, poate fi necesară administrarea antagoniștilor opioizi la nou-născut.

Fentanilul se excretă în laptele matern. De aceea nu se recomandă alăptarea în primele 24 ore după administrarea medicamentului.

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

Fentanyl Torrex afectează major capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați să nu efectueze astfel de operații timp de 24 ore de la administrare.

4.8 Reacții adverse

Lista de mai jos furnizează informații privind reacțiile adverse identificate din experiența clinică, clasificate pe sisteme, aparate și organe.

Reacțiile adverse sunt împărțite în funcție de frecvență utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări ale sistemului nervos

-frecvente: rigiditate musculară (care poate de asemenea implica și mușchii toracici), mișcări mioclonice, amețeli.

Tulburări vasculare

-frecvente: hipotensiune arterială

Tulburări cardiace

-frecvente: bradicardie

-rare: asistolă

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

-frecvente: depresie respiratorie, apnee

-mai puțin frecvente: laringospasm

-rare: deprimare respiratorie de rebound

Tulburări psihice

-foarte rare: insomnie, disfuncții sexuale (de exemplu scăderea libidoului)

Tulburări gastro-intestinale

-foarte frecvente: greață, vărsături

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- mai puțin frecvente: reacții alergice (cum ar fi urticarie, prurit, bronhospasm, anafilaxie)

Când fentanilul este asociat cu un neuroleptic pot fi observate următoarele reacții adverse: frisoane și/sau tremurături, neliniște, episoade halucinatorii post-operatorii și sindrom extrapiramidal.

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu Fentanyl Torrex se manifestă ca o extensie a acțiunilor sale farmacologice. În funcție de sensibilitatea individuală, tabloul clinic este dominat de gradul de deprimare respiratorie, care poate varia de la bradipnee la apnee.

Tratament

În prezența hipoventilației sau apneei, se va administra oxigen iar respirația va fi asistată sau controlată. Pentru controlul deprimării respiratorii, va fi administrat un antagonist opioid - naloxona. Aceasta nu exclude utilizarea cât mai urgentă a măsurilor specifice. Deprimarea respiratorie poate dura mai mult decât efectul antagonistului opioid; de aceea pot fi necesare doze adiționale de antagonist opioid.

Dacă deprimarea respiratorie este asociată cu rigiditate musculară, poate fi necesar un miorelaxant intravenos, pentru facilitarea respirației asistate sau controlate.

Pacientul va fi observat cu atenție: vor fi menținute temperatura corpului și aportul lichidian. Dacă hipotensiunea arterială este severă sau persistentă, va fi luată în considerare hipovolemia; dacă este prezentă va fi controlată prin aport lichidian parenteral adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice generale, anestezice opioide. Cod ATC: N01AH01

Fentanilul este un analgezic opioid potent; poate fi utilizat ca analgezic suplimentar în anestezia generală sau ca anesthetic unic. Fentanilul menține stabilitatea cardiacă și diminuează modificările hormonale de stres la doze mari. O doză de 100 μg este aproximativ echipotentă ca activitate analgezică cu 10 mg morfină. Instalarea acțiunii este rapidă. Totuși, efectul analgezic maxim și efectul de deprimare respiratorie pot să nu fie prezente pentru câteva minute. Durata uzuală de acțiune a efectului analgezic este de aproximativ 30 minute după o doză unică intravenoasă de până la 100 μg. Profunzimea analgeziei este dependentă de doză și poate fi ajustată în funcție de nivelul durerii produsă de procedura chirurgicală. Fentanilul are un indice terapeutic larg. La șobolan, raportul DL₅₀/DE₅₀ pentru cel mai mic nivel de analgezie este 277, comparativ cu 69,5 și 4,6 pentru morfină, respectiv, petidină.

Similar altor analgezice opioide, în funcție de doză și viteza de administrare, fentanilul poate provoca rigiditate musculară, precum și euforie, mioză și bradicardie.

Testele histaminice și testele alergice cutanate la om precum și testele *in vivo* la câine au indicat că eliberarea de histamină semnificativă clinic este rară la om.

Toate acțiunile fentanilului sunt contracarate imediat și complet de antagoniștii opioizi specifici, ca naloxona.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice ale fentanilului scad rapid, cu un $T_{1/2}$ prin secvențial de aproximativ 1 min și 18 min și cu timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 475 min. Fentanilul are un V_c (volum aparent de distribuție al compartimentului central) de 13 litri și un V_{dss} (volum aparent de distribuție la starea de echilibru) de 339 litri. Legarea fentanilului de proteinele plasmatice este de aproximativ 84%.

Fentanilul este rapid metabolizat, în special la nivel hepatic. Clearance-ul fentanilului este de 574 ml/min. Aproximativ 75% din doza administrată este eliminată în interval de 24 ore și numai 10% din doză este eliminată nemetabolizată.

5.3 Date preclinice și de siguranță

Fentanilul a prezentat la testele *in vitro*, la fel ca și alte anestezice opioide, efecte mutagene pe culturi de celule de mamifere numai la concentrații citotoxice împreună cu activare metabolică. Fentanilul nu a prezentat evidentă mutagenitate la studii pe rozătoare. Nu există studii pe animale pe termen lung pentru investigarea potențialului tumoral.

Unele studii pe șobolani femele au arătat reducerea fertilității și mortalitate embrionară. Aceste constatări au fost în relație cu toxicitatea la mamă și nu efect direct al medicamentului în dezvoltarea embrionară. Nu au fost puse în evidență efecte teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Soluția injectabilă nu trebuie amestecată cu alte medicamente.

Dacă este necesar, Fentanyl Torrex poate fi diluat cu soluții perfuzabile de clorură de sodiu sau glucoză. Astfel de diluții sunt compatibile cu seturile pentru perfuzie din plastic. Aceste soluții trebuie utilizate în interval de 24 ore de la preparare.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 15–25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 2 ml soluție injectabilă
Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 10 ml soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DETINĂTORUL AUTORIZATIEI DE PUNERE PE PIATĂ

CHIESI PHARMACEUTICALS GmbH,
Gonzagagasse 16/16, 1010, Viena, Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIATĂ

7607/2006/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare Decembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2012