

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Fentanyl Panpharma, 0,5 mg/10 mL, rastvor za injekciju

INN: fentanil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 10 mL rastvora za injekciju sadrži 500 mikrograma fentanila (u obliku 785 mikrograma fentanil-citrata).

1 mL rastvora za injekciju sadrži 50 mikrograma fentanila (u obliku fentanil-citrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

natrijum 3,5 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar rastvor svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Fentanyl Panpharma je opioidni analgetik koji se primenjuje:

- U manjim dozama kao analgetik tokom kratkih hirurških procedura.
- U većim dozama kao analgetik/respiratorni depresiv kod pacijenata kojima je potrebna asistirana ventilacija.
- U kombinaciji sa neuroleptikom za postizanje neuroleptanalgezije.
- U terapiji jakog bola, kao što je bol u infarktu miokarda.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Intravenska primena bilo u bolusu ili u infuziji.

Intramuskularna primena.

Fentanil treba davati samo u bolničkim uslovima u kojima se može obezbediti adekvatna kontrola disajnih puteva.

Fentanil treba da primenjuju zdravstveni stručnjaci sa iskustvom u praćenju i kontrolisanju respiracije pacijenata (videti odeljak 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Radi izbegavanja bradikardije, preporučuje se primena malih intravenskih doza antiholinergika neposredno pred indukciju anestezije.

Preporučuje se nošenje rukavica prilikom otvaranja ampula (videti odeljak 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)).

Doziranje

Fentanil se može primeniti intravenski i kod odraslih i kod dece. Doziranje treba da bude individualno i prilagođeno uzrasnoj dobi, telesnoj masi, opštem fizičkom stanju, postojećoj bolesti pacijenta, istovremenoj primeni drugih lekova, vrsti hirurške intervencije i anestezije.

Odrasli

Uobičajeni režim doziranja kod odraslih osoba:

	Početna doza	Dodatna doza
Spontana respiracija	50-200 mikrograma	50 mikrograma
Asistirana ventilacija	300-3500 mikrograma	100-200 mikrograma

Doze preko 200 mikrograma koriste se samo za anesteziju.

Intramuskularna primena

Kao premedikacija, 1-2 mL leka Fentanyl Panpharma može se primeniti intramuskularno 45 minuta pre indukcije anestezije.

Kod odraslih pacijenata kod kojih nije primenjena premedikacija, nakon intravenske primene 2 mL leka Fentanyl Panpharma trebalo bi da se dobije analgezija u trajanju 10-20 minuta dovoljna za hirurške procedure kod kojih se očekuje niži intenzitet bola. Primena 10 mL leka Fentanyl Panpharma u bolusu obezbeđuje analgeziju u trajanju od oko 1 sata. Ova analgezija je dovoljna za umereno bolne hirurške procedure. Primena doze od 50 mikrograma/kg leka Fentanyl Panpharma obezbediće intenzivnu analgeziju u trajanju od oko 4 do 6 sati, za hirurške procedure koje karakteriše visok intenzitet bola.

Fentanil se može primeniti i kao infuzija. Kod pacijenata koji su na asistiranoj ventilaciji, početna doza leka Fentanyl Panpharma se može primeniti kao brza infuzija od 1 mikrogram/kg/min tokom prvih 10 minuta, a nakon toga nastavlja se primena infuzije brzinom od 0,1 mikrogram/kg/min. Alternativno, početna doza leka Fentanyl Panpharma se može primeniti i kao bolus. Brzinu infuzije treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijenta, manja brzina infuzije takođe može biti adekvatna. Primenu infuzije treba završiti 40 minuta pre kraja operacije, osim u slučaju kada se planira postoperativna ventilacija.

Kada je potrebno održavati spontanu respiraciju primenjuje se infuzija manje brzine, od 0,05 do 0,08 mikrograma/kg/min. Infuzije veće brzine (do 3 mikrograma/kg/min) koriste se za operacije na srcu.

Fentanil je hemijski inkompatibilan sa indukcionim sredstvima tiopentonom i metoheksitonom zbog velike razlike u pH.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta od 12 do 17 godina:

Videti doziranje kod odraslih.

Deca uzrasta 2 do 11 godina:

Uobičajeni režim doziranja kod dece:

	Uzrast	Početna doza	Dodatna doza
Spontana respiracija	2-11 godina	1-3 mikrogram/kg	1-1,25 mikrogram/kg
Asistirana ventilacija	2-11 godina	1-3 mikrogram/kg	1-1,25 mikrogram/kg

Upotreba kod dece:

Analgezija tokom operacije, pojačana anestezija kod spontane respiracije:

Procedura koje uključuju analgeziju kod dece koja spontano dišu, treba koristiti samo kao deo anestetičkih procedura ili kao deo procedura sedacije/analgezije, koje sprovode iskusni zdravstveni stručnjaci u jedinicama, u kojima se može adekvatno reagovati u slučaju iznenadne pojave rigidnosti mišića grudnog koša koja zahteva intubaciju ili u slučaju pojave apnee koja zahteva asistiranu ventilaciju (videti odeljak 4.4).

Primena kod starijih pacijenata i kod posebnih grupa pacijenata:

Kao i kod drugih opioida, kod starijih (>65 godina) i iznemoglih pacijenata preporučuje se smanjenje početne doze. Efekat početne doze treba uzeti u obzir pri određivanju dodatnih doza.

Gojazni pacijenti

Kod gojaznih pacijenata postoji rizik od predoziranja ako se doza računa prema telesnoj masi. Dozu treba računati na osnovu procenjene telesne mase (bez telesne masnoće).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega potrebno je razmotriti smanjenje doze leka Fentanyl Panpharma i ove pacijente treba pažljivo pratiti na znake toksičnosti fentanila (videti odeljak 5.2. Farmakokinetički podaci).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili druge opioide.

Respiratorna depresija, opstruktivna bolest disajnih puteva.

Istovremena primena inhibitora monoamino oksidaze ili u toku perioda od 2 nedelje nakon prestanka primene MAO inhibitora.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Može se javiti tolerancija i zavisnost. Tokom intravenske primene fentanila, može se javiti prolazno sniženje krvnog pritiska, naročito kod hipovolemičnih pacijenata. Potrebno je preduzeti odgovarajuće mere da bi se održao stabilan arterijski pritisak.

Respiratorna depresija

Kao i kod svih jakih opioida, duboka analgezija može biti praćena izraženom respiratornom depresijom koja se može produžiti ili pojaviti u ranom postoperativnom periodu. Nakon primene velikih doza ili infuzije fentanila potrebno je posebno voditi računa o tome da li je uspostavljeno spontano disanje pre puštanja sa odeljenja intenzivne nege.

Značajna respiratorna depresija se može javiti u dozama fentanila većim od 200 mikrograma. Ovaj i ostali farmakološki efekti fentanila se mogu lečiti specifičnim opioidnim antagonistima, ali respiratorna depresija može trajati duže od dejstva opioidnih antagonista, zato će ponovljena doza opioidnih antagonista možda biti neophodna.

Oprema za reanimaciju i opioidni antagonisti moraju biti lako dostupni. Hiperventilacija tokom anestezije može da promeni pacijentovu reakciju na CO₂ što postoperativno utiče na respiraciju.

Primena u toku porođaja može izazvati respiratornu depresiju kod novorođenčeta.

Rizik od istovremene primene sa sedativima, poput benzodiazepina ili srodnih lekova

Istovremena primena fentanila i sedativnih lekova poput benzodiazepina ili srodnih lekova, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, propisivanje istovremene primene opioida

sa lekovima sa sedativnim dejstvom treba da bude rezervisano samo za pacijente kod kojih alternativna terapijska opcija nije moguća. Ukoliko je doneta odluka o istovremenoj primeni leka Fentanyl Panpharma sa sedativima, treba koristiti najmanju efektivnu dozu i dužina terapije mora da bude što je moguće kraća. Potrebno je pomno praćenje znakova i simptoma pacijenata kao što su respiratorna depresija i sedacija. U tom pogledu, preporučuje se obavezno informisanje pacijenata i njihovog okruženja da budu svesni ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Srčana oboljenja

Bradikardija i moguć srčani zastoj se mogu javiti ako pacijent nije primio dovoljnu količinu antiholinergika ili kada se fentanil kombinuje sa mišićnim relaksansima koji nisu vagolitici. Bradikardija se može antagonizovati davanjem atropina.

Rigidnost mišića

Može se javiti rigidnost mišića (efekti slični morfinu).

Rigidnost mišića, koja može zahvatiti i torakalne mišiće, može se izbeći sledećim merama:

- sporom i.v. injekcijom (obično dovoljna za manje doze),
- premedikacijom benzodiazepinima,
- primenom mišićnih relaksanasa.

Neepileptični (mio)klonični pokreti se mogu javiti.

Mere opreza

Fentanil treba davati samo u bolničkim odeljenjima koja mogu obezbediti adekvatnu kontrolu disajnih puteva i od strane zdravstvenih stručnjaka koji mogu kontrolisati respiraciju pacijenta.

Posebni uslovi za doziranje

Treba izbegavati primenu brze bolus injekcije opioida kod pacijenata kod kojih može doći do intracerebralnih poremećaja; kod ove grupe pacijenata prolazno smanjenje srednjeg arterijskog pritiska može ponekad biti udruženo sa prolaznim smanjenjem pritiska cerebralnog protoka.

Kod starijih i iznemoglih pacijenata preporučuje se smanjenje doze.

Dozu treba pažljivo titrirati i potrebno je produžiti postoperativno praćenje pacijenata u sledećim stanjima: nekontrolisani hipotireoidizam, plućne bolesti, smanjena respiratorna rezerva, alkoholizam, oštećenje funkcije jetre ili bubrega.

Kod pacijenata na hroničnoj opioidnoj terapiji ili sa zloupotrebom opioida u istoriji bolesti, može biti neophodno povećanje doze.

Mijastenija gravis

Kod pacijenata sa mijastenijom gravis, treba pažljivo razmotriti upotrebu određenih antiholinergika i neuromuskularnih blokatora pre i tokom režima opšte anestezije koji uključuje intravensku primenu fentanila.

Interakcija sa neurolepticima

Ukoliko se fentanil primenjuje sa neuroleptikom, korisnik treba da bude upoznat sa posebnim osobinama svakog leka, naročito sa razlikom u dužini trajanja aktivnosti leka. Kada se primenjuje ovakva kombinacija, postoji veća incidenca nastanka hipotenzije. Neuroleptici mogu da izazovu ekstrapiramidalne simptome, koji se mogu kontrolisti antiparkinsonicima.

Žučni kanal

Kao i kod drugih opioida, zbog antiholinergičkih efekata, upotreba fentanila može dovesti do povećanja pritiska žučnih kanala i, u izolovanim slučajevima se mogu uočiti grčevi Odijeveg sfinktera.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kada se fentanil primenuje istovremeno sa lekovima koji utiču na serotonergički neurotransmitorni sistem.

Može doći do razvoja serotoninskog sindroma koji potencijalno ugrožava život pri istovremenoj primeni serotonergičkih lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (engl. *serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor*, SNRI) i lekova koji utiču na metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoamino oksidaze (MAO inhibitori)). Ovo se može dogoditi u okviru preporučenih doza.

Serotoninski sindrom može da obuhvati promene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (npr. tahikardija, nestabilan krvni pritisak, hipertermija), nepravilnosti neuromuskularnog sistema (npr. hiperrefleksija, inkoordinacija, rigiditet), i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja).

Ukoliko se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti brzo ukidanje fentanila.

Pedijatrijska populacija

Procedure koje podrazumevaju analgeziju kod dece koja spontano dišu, treba koristiti samo kao deo anestetičke procedure ili mogu biti primenjene kao deo sedacione/analgetičke tehnike od strane iskusnih zdravstvenih stručnjaka u bolničkim odeljenjima u kojima se može adekvatno reagovati u slučaju pojave iznenadne rigidnosti mišića grudnog koša koja zahteva intubaciju ili ukoliko se pojavi apnea koja zahteva asistiranu ventilaciju.

Ovaj lek sadrži 3,5 mg natrijuma po mililitru. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih lekova na fentanil

Depresori centralnog nervnog sistema

Primena premedikacije opioidima, barbituratima, benzodiazepinima, neurolepticima, halogenim gasovima i drugim neselektivnim depresorima centralnog nervnog sistema (npr. alkohol) može pojačati ili produžiti respiratornu depresiju koju izaziva fentanil.

Ukoliko su kod pacijenta primenjeni drugi depresori centralnog nervnog sistema, potrebna doza fentanila može biti manja od uobičajene. Istovremena upotreba depresora CNS-a sa lekom Fentanyl Panpharma kod pacijenata sa spontanom respiracijom može povećati rizik od respiratorne depresije, duboke sedacije, kome i smrti (videti odeljak 4.4).

Citohrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitori

Fentanil je lek sa velikim klirensom, brzo i intenzivno se metaboliše uglavnom preko CYP3A4. Istovremena primena fentanila i CYP3A4 inhibitora može rezultovati smanjenjem klirensa fentanila. Kada se lek Fentanyl Panpharma koristi u pojedinačnoj dozi, period rizika od respiratorne depresije može biti produžen, što može zahtevati posebnu negu pacijenta i duže posmatranje. Kada se lek Fentanyl Panpharma primenuje višestruko, rizik od akutne i/ili odložene respiratorne depresije može biti povećan i može biti neophodno smanjenje doze leka Fentanyl Panpharma kako bi se izbegla akumulacija fentanila. Ritonavir za oralnu primenu (snažan inhibitor CYP3A4) je smanjio klirens pojedinačne intravenske doze leka Fentanyl Panpharma za dve trećine, iako nije uticao na maksimalnu koncentraciju fentanila u plazmi. Međutim, itakonazol (drugi snažni inhibitor CYP3A4) primenjen oralno, u dozi od 200 mg/dan u toku 4 dana, nije ispoljio značajno dejstvo na farmakokinetiku intravenski date pojedinačne doze fentanila. Istovremena primena drugih jačih ili slabijih inhibitora CYP3A4, kao što su vorikonazol ili flukonazol sa lekom Fentanyl Panpharma može dovesti do povećanja i/ili produženja izloženosti fentanilu.

Ukoliko se fentanil istovremeno primenjuje sa nevagolitičkim mišićnim relaksansima, može se javiti bradikardija i moguć srčani zastoj.

Serotonergički lekovi

Istovremena primena fentanila i serotonergičkih lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) ili inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), može povećati rizik od serotoniniskog sindroma, stanja koji potencijalno ugrožava život (videti odeljak 4.3. Kontraindikacije).

Dejstva fentanila na druge lekove

Ukoliko se primenjuju istovremeno sa fentaniplom, doze drugih depresora CNS-a treba da budu smanjene. To je naročito važno nakon hirurške intervencije, obzirom da duboku analgeziju prati značajna respiratorna depresija koja može trajati ili se pojaviti u toku postoperativnog perioda. Primena CNS depresora, kao što su benzodiazepini, može neproporcionalno povećati rizik od respiratorne depresije.

Koncentracija etomidata u plazmi je značajno povećana (za faktor 2-3) kada je kombinovan sa fentaniplom. Ukupni plazma klirens i volumen distribucije etomidata su smanjeni za faktor od 2 do 3, bez promene u poluvremenu eliminacije kada je primenjivan istovremeno sa fentaniplom.

Simultana primena fentanila i intravenskog midazolama dovodi do povećanja u terminalnom poluvremenu eliminacije u plazmi i smanjenju plazma klirensa midazolama. Kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa fentaniplom može biti potrebno smanjenje njihove doze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi fentanila kod trudnica. Fentanil može da prođe kroz placentu u ranoj trudnoći. Studije na životinjama ukazale su na izvestan stepen reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka). Nije poznat potencijalni rizik kod ljudi.

Primena fentanila u toku porođaja (uključujući carski rez) se ne preporučuje jer fentanil prolazi kroz placentu i može suprimirati spontano disanje u periodu nakon rođenja. Ukoliko je fentanil ipak primenjen, oprema za asistiranu ventilaciju mora biti odmah dostupna za majku i novorođenče, ukoliko bude potrebna. Opioidni antagonist za dete mora uvek biti na raspolaganju.

Dojenje

Fentanil se izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Zbog toga se ne preporučuje dojenje ili upotreba eksprimiranog majčinog mleka 24 sata nakon primene fentanila. Potrebno je razmotriti odnos koristi i rizika u slučaju dojenja nakon primene fentanila.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju fentanila na mušku ili žensku plodnost. U studijama na životinjama, neki testovi na pacovima pokazali su smanjenu plodnost kod ženki pri toksičnim dozama za majku (videti odeljak 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima, ni rukovanje mašinama.

Kada je predviđeno rano otpuštanje pacijenta iz bolnice, pacijenta treba savetovati da ne vozi i ne rukuje mašinama, najmanje 24 sata nakon primene leka Fentanyl Panpharma.

Ovaj lek može narušiti kognitivnu funkciju i može uticati na sposobnost pacijenta da bezbedno vozi.

Pacijenta treba upozoriti na sledeće:

- Lek će verovatno uticati na pacijentovu sposobnost vožnje.
- Ne treba voziti dok niste upoznati sa dejstvom leka na Vas.

- Vozeći pod dejstvom ovog leka, činite prekršaj.
- Međutim, ukoliko Vam je lek propisan za lečenje medicinskih ili stomatoloških problema i koristite ga u skladu sa uputstvima dobijenim od lekara, ukoliko lek ne utiče na Vašu sposobnost upravljanja vozilom, ne činite prekršaj.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost intravenski primenjenog fentanila je bila procenjivana kod 376 ispitanika koji su učestvovali u 20 kliničkih ispitivanja u kojima je intravenski primenjivan fentanil procenjivan kao anestetik. Bezbednosni podaci su prikupljeni nakon uzimanja najmanje 1 doze fentanila primenjenog intravenski. Na osnovu objedinjenih bezbednosnih podataka dobijenih iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće su prijavljivane (učestalost $\geq 5\%$) neželjene reakcije (sa učestalošću u %): mučnina (26,1), povraćanje (18,6), ukočenost mišića (10,4), hipotenzija (8,8), hipertenzija (8,8), bradikardija (6,1) i sedacija (5,3).

Uključujući gorepomenute neželjene reakcije, Tabela 1 pokazuje neželjene reakcije koje su prijavljivane prilikom intravenske upotrebe fentanila kako u toku kliničkih ispitivanja, tako i u postmarketinškom periodu.

Prikazana učestalost prati sledeću konvenciju: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija na lek			
	Kategorija učestalosti			
	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema				Preosetljivost (kao npr. anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, urtikarija)
Psihijatrijski poremećaji		Agitacija	Euforično raspoloženje	
Poremećaji nervnog sistema	Rigidnost mišića (može zahvatiti i torakalne mišiće)	Diskinezija; Sedacija; Vrtoglavica	Glavobolja	Konvulzije; Gubitak svesti; Mioklonus
Poremećaji oka		Poremećaji vida		
Kardiološki poremećaji		Bradikardija; Tahikardija; Aritmija		Srčani zastoj
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija; Hipertenzija; Bol u venama	Flebitis; Oscilacije krvnog pritiska	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Laringospazam; Bronhospozam; Apnea	Hiperventilacija; Štucanje	Respiratorna depresija

Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina; Povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis		Pruritus
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Jeza; Hipotermija	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Postoperativna konfuzija	Komplikacija u disajnim putevima zbog anestezije	

Neželjene reakcije koje se mogu javiti kada se istovremeno primenjuju neuroleptik i fentanil su: jeza i/ili drhtavica, nemir, postoperativne epizode halucinacija i ekstrapiramidalni simptomi (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Predoziranje fentanilom se uglavnom manifestuje kao produžetak njegove farmakološke aktivnosti. U zavisnosti od individualne osetljivosti, klinička slika se primarno određuje na osnovu stepena respiratorne depresije koja varira od usporenog disanja do prestanka disanja.

Terapija

Hipoventilacija ili apnea:	Primena kiseonika, asistirana ili kontrolisana ventilacija.
Respiratorna depresija:	Specifični opioidni antagonisti. Ovo ne isključuje primenu više neposrednih kontramera. Respiratorna depresija može da traje duže nego efekat antagonist; dodatne doze mogu kasnije biti potrebne.
Rigidnost mišića:	Intravenska primena neuromuskularnog blokatora kako bi se olakšala asistirana ili kontrolisana respiracija.

Pacijenta treba pažljivo pratiti; mora se održavati toplota tela i adekvatno uzimanje tečnosti. Ukoliko je

hipotenzija teška ili traje, treba razmotriti mogućnost hipovolemije, i ako je prisutna, mora se kontrolisati odgovarajućim parenteralnim unosom tečnosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anestetici; opioidni anestetici

ATC šifra: N01AH01

Fentanil je sintetički opioidni snažan analgetik 50-100 puta jači od morfina. Početak dejstva je brz, a trajanje dejstva je kratko. Kod muškaraca, pojedinačna i.v. doza 0,5-1 mg/70 kg telesne mase momentalno izaziva stanje hirurške analgezije, respiratorne depresije, bradikardije i ostale efekte slične morfinu. Dužina analgetskog efekta je najčešće oko 30 minuta. Svi potentni lekovi slični morfinu dovode do uklanjanja bola, ventilatorne depresije, povraćanja, konstipacije, fizičke zavisnosti, imaju određene vaguesne efekte i različite stepene sedacije. Za razliku od morfina, fentanil, ne samo da ima kraće dejstvo već su slabije izražena neželjena dejstva kao što je povraćanje i minimalna je hipotenzivna aktivnost kod životinja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički parametri fentanila su sledeći:

Urinarna ekskrecija = 8%

Vezivanje za proteine plazme = 80%

Klirens (mL/min/kg) = 13 ± 2

Volumen distribucije (L/kg) = $4,0 \pm 0,4$

Prosečno terminalno poluvreme eliminacije je od 141 do 853 minuta.

Oštećenje funkcije bubrega

Prema podacima dobijenim u studiji gde je fentanil primenjen intravenski kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji bubrega može se pretpostaviti da je kod ovih pacijenata moguće smanjenje klirensa fentanila. Pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega koji primaju fentanil, potrebno je pažljivo pratiti na znake fentanilske toksičnosti i ukoliko je potrebno, smanjiti dozu (videti odeljak 4.2. Doziranje i način primene).

Gojazni pacijenti

Primećeno je povećanje klirensa fentanila sa povećanjem telesne mase. Kod pacijenata sa BMI >30, klirens se povećava za približno 10% po povećanju od 10 kg telesne mase bez telesne masnoće (procenjena telesna masa).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

In vitro, fentanil, kao i ostali opioidni analgetici, pokazuje mutagene efekte na kulturi ćelija sisara, isključivo pri citotoksičnim koncentracijama i uz metaboličku aktivaciju. U *in vivo* ispitivanjima, na glodarima i bakterijama, mutagenost fentanila nije pokazana. Tokom dvogodišnjih testova na pacovima fentanil nije bio karcinogen.

Neki testovi na ženkama pacova pokazuju smanjenu plodnost, kao i mortalitet embriona. Ovi nalazi se odnose na toksično dejstvo na majku, a ne ukazuju na direktan efekat leka na razvoj embriona. Nije bilo dokaza o teratogenim efektima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;

Natrijum-hidroksid, 10% vodeni rastvor;

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Glavne inkompatibilije: intravenska primena fentanila i droperidola odmah nakon natrijum-nafcilina dovodi do formiranja belog precipitata.

Moguće inkompatibilnosti (kao što je formiranje precipitata) treba sprečiti izbegavanjem svih mešavina, osim ako su odobrene i pripremljene od strane kvalifikovanog bolničkog farmaceuta.

Fizičko-hemijska kompatibilnost sa 0,9% rastvorom NaCl ili 5% rastvorom glukoze je pokazana u toku 24 h na 25 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Proizvod ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 uloška sa po 5 ampula (ukupno 10 ampula) sa po 10 mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

LICENTIS DOO BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Bežanijskih ilegalaca 18b

Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03940-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.02.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2019.