

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FENTANYL PIRAMAL 0,05 mg/ml injekční roztok

2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fentanyl citras	0,0785 mg	(78,5 µg)	
odpovídá fentanylum	0,05 mg	(50 µg)	v 1 ml

Pomocná látka se známým účinkem: sodík 3,54 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok bez mechanických nečistot.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- opioidní analgetický doplněk k celkové nebo místní anestezii,
- úvod do anestezie jako součást premedikace v kombinaci s neuroleptiky, např. droperidolem, k navození anestezie a jako přírdek při udržování celkové a místní anestezie,
- jako celkové anestetikum spolu s kyslíkem při velkých výkonech u rizikových pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování přípravku Fentanyl Piramal musí být přísně individuální v závislosti na věku, tělesné hmotnosti, fyzickém stavu, současně probíhající onemocnění, aplikaci jiných léků a očekávaném typu výkonu a anestezie.

K zamezení bradykardie se doporučuje bezprostředně před zahájením anestezie aplikace nízkých dávek anticholinergik intravenózně.

Přípravek se podává i.m. nebo jako i.v. bolus nebo infuze.

Analgetický doplněk celkové anestezie

Nízká dávka: 2 µg/kg ... pro malé chirurgické výkony.

Střední dávka: 2 - 20 µg/kg ... pro komplikovanější výkony. Trvání účinku je závislé na dávce.

Vysoká dávka: 20 - 50 µg/kg ... pro velké chirurgické výkony, při déletrvajícím výkonu, kdy peroperační zátěž může organizmu uškodit, je prospěšné podat Fentanyl Piramal v dávce 20 - 50 µg/kg spolu s oxidem dusným nebo kyslíkem. Při podání této dávky během chirurgického výkonu je nutné následně monitorovat pooperační ventilaci vzhledem k možnosti vzniku výrazné pooperační respirační deprese. Doplnková dávka 25 - 250 µg (0,5 - 5 ml) se upravuje podle potřeb pacienta a předpokládané doby do ukončení operace.

Celkové anestetikum

Při potřebě výrazného snížení peroperační zátěže lze podávat dávky 50 - 100 µg/kg spolu s kyslíkem a myorelaxancii. Tento způsob umožňuje anestezii bez nutnosti další přídatné medikace anestetiky. V určitých případech může být k dosažení anestetického účinku nezbytné podávat dávky až do 150 µg/kg. Tímto způsobem se Fentanyl Píramal podává při operacích na otevřeném srdci a při některých velkých chirurgických výkonech u pacientů, u nichž je kladen důraz na ochranu myokardu před vystupňovanými požadavky na saturaci kyslíkem.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 12 až 17 let se použije stejné dávkování jako u dospělých.

Děti ve věku 2 až 11 let:

Obvyklé dávkovací schéma je následující:

Dávkování fentanylu u dětí ve věku 2 – 11 let

	Věk	Úvodní dávka	Doplňková dávka
Spontánní respirace	2 – 11 let	1 – 3 µg/kg	1 – 1,25 µg/kg
Asistovaná ventilace	2 – 11 let	1 – 3 µg/kg	1 – 1,25 µg/kg

Techniky, které zahrnují analgezii u spontánně dýchajících dětí jako součást anestezie nebo sedativně analgetických úkonů, mohou použít pouze zkušení pracovníci v prostředí, kde je možno zvládnout náhlou rigiditu hrudní stěny vyžadující intubaci nebo apnoe vyžadující podpůrné dýchání (viz bod 4.4).

Starší a oslabení pacienti

Stejně jako u jiných opioidů je nutné úvodní dávku snížit u starších (ve věku od 65 let) a oslabených pacientů. Při stanovení doplňkových dávek je nutné vzít v úvahu účinek úvodní dávky.

Obézní pacienti

U obézních pacientů hrozí riziko předávkování, jestliže se dávka vypočítá na základě tělesné hmotnosti. Dávka u obézních pacientů má být stanovena na základě tělesné hmotnosti po odečtení hmotnosti tukové tkáně, a nikoli pouze dle tělesné hmotnosti.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být zváženo snížené dávkování přípravku Fentanyl Píramal a tyto pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli příznakům toxicity fentanylu (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Způsob podání

Fentanyl lze podávat pouze tam, kde je možno kontrolovat dýchací cesty a mohou jej podávat pouze pracovníci, kteří jsou schopni dýchací cesty kontrolovat (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné opioidy, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Děti do dvou let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Fentanyl lze podávat pouze tam, kde je možno kontrolovat dýchací cesty a mohou jej podávat pouze pracovníci, kteří jsou schopni dýchací cesty kontrolovat.

Fentanyl podléhá zákonu o návykových látkách, patří do skupiny Omamné látky I.

Respirační deprese

Jako u všech silných opioidů úroveň respirační deprese závisí na podané dávce a může být odvrácena podáním specifického antagonisty opioidních receptorů. Někdy je ovšem zapotřebí opakovaného podání, neboť respirační deprese může přesahovat délku účinku antagonisty opioidních receptorů. Hluboká analgezie je provázena výraznou respirační depresí, která může přetrvávat do pooperačního období, popřípadě se v této době může znovu projevit. Pacienti mají být proto pod náležitým dohledem. K dispozici musí být resuscitační vybavení a antagonisté opioidních receptorů. Hyperventilace v průběhu anestezie může zhoršit pacientovu odpověď na CO₂ a ovlivnit dechové funkce v pooperačním období.

Svalová ztuhlost

Někdy se vyvine svalová ztuhlost postihující rovněž hrudní svalstvo. Ztuhlosti však lze zamezit těmito opatřeními: pomalou i.v. injekcí (obvykle postačující u nízkých dávek), premedikací benzodiazepiny a podáním myorelaxancií.

Může dojít k neepileptickým (myo)klonickým pohybům.

Srdeční onemocnění

Pokud nebyla pacientovi podána dostatečná dávka anticholinergik nebo je Fentanyl Piramal kombinován s nevagolytickými myorelaxancií, nelze vyloučit bradykardii případně srdeční zástavu. Bradykardii lze zvládnout atropinem.

Opioidy mohou navodit hypotenzi, zvláště u hypovolemických pacientů. Udržení stabilního arteriálního tlaku vyžaduje příslušná opatření.

Zvláštní podmínky dávkování

U pacientů s pozměněnou mozkovou cévní reaktivitou je třeba se vyvarovat podání rychlého bolusu opioidů; u těchto pacientů někdy přechodný pokles středního arteriálního tlaku provází krátkodobé snížení mozkového perfuzního tlaku. U pacientů dlouhodobě léčených opioidy nebo s abúzem opioidů v anamnéze je nutné počítat s potřebou vyšší dávky.

U starších a oslabených pacientů se doporučuje snížit dávkování. Opatrnou titraci opioidů vyžaduje přítomnost některého z uvedených stavů: nezvládnutá hypotyreóza, plicní onemocnění, snížená respirační rezerva, alkoholismus nebo narušená funkce jater nebo ledvin. U těchto pacientů je rovněž nezbytné prodloužené pooperační monitorování.

Interakce s neuroleptiky

Pokud je Fentanyl Piramal podáván současně s neuroleptikem, musí být podávající lékař obeznámen se zvláštnostmi obou léčiv, obzvláště s rozdílem v délce účinku. Při této kombinaci dochází ke zvýšené incidenci hypotenze. Neuroleptika mohou indukovat extrapyramidové symptomy, kterým lze zamezit podáním antiparkinsonik.

Riziko plynoucí ze současného užívání s látkami tlumící centrální nervový systém (CNS)

Současné užívání přípravku Fentanyl Piramal s látkami tlumícími CNS zejména s benzodiazepiny nebo jim podobnými látkami může zvyšovat riziko hluboké sedace, respirační deprese, kómatu a smrti. V případě rozhodnutí podávat přípravek Fentanyl Piramal současně s látkami tlumícími CNS zejména s benzodiazepinem nebo jemu podobnými látkami, je nutné podávat nejnižší účinnou dávku obou látek a podávat je současně po nejkratší možnou dobu.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat s ohledem na známky a příznaky respirační deprese a hluboké sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Při podání přípravku Fentanyl Piramal s léčivými přípravky, které ovlivňují serotoninergní neurotransmiterový systém, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.5).

Při současném podání serotoninergních léčivých přípravků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), a léčivých přípravků, které ovlivňují metabolismus serotoninu [včetně inhibitorů monoaminooxidázy (IMAO)], může dojít k vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu. Může k tomu dojít i v rámci doporučeného dávkování.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny mentálního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, kolísání krevního tlaku, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexii, nekoordinovanost, rigidity) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem).

Je-li podezření na serotoninový syndrom, je nutno zvážit rychlé vysazení přípravku Fentanyl Piramal.

Jako u ostatních opioidů může podání fentanylu, vzhledem k jeho anticholinergnímu účinku, vést ke zvýšené tenzi ve žlučových cestách a v ojedinělých případech ke spasmům Oddiho svěrače.

U pacientů s myasthenia gravis je před podáním a při podání celkové anestezie, kam patří také aplikace fentanylu, nutno věnovat zvýšenou pozornost použití některých anticholinergik a léčivých látek způsobujících neuromuskulární blokádu.

Syndrom z vysazení léku u novorozenců

U novorozenců, jejichž matky dlouhodobě užívaly opioidy během těhotenství, existuje riziko vzniku syndromu z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6).

Opioidy indukovaná hyperalgezie

Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) je paradoxní odezva na opioid, která se vyskytuje zejména při vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání, kdy dochází k zesílenému vnímání bolesti i přes stabilní nebo zvýšené vystavení opioidu. Liší se od tolerance, při níž je potřeba podávat vyšší dávky opioidu k dosažení stejného analgetického účinku nebo léčbě opakující se bolesti. OIH se může projevovat jako zvýšená intenzita bolesti, více generalizovaná (tj. méně lokální) bolest nebo bolest při běžných (tj. nebolestivých) podnětech (alodynii) bez prokázané progresse onemocnění. Při podezření na OIH je potřeba dávku opioidů snížit nebo postupně prodlužovat intervaly mezi podáním a snižovat dávky, pokud je to možné.

Pediatrická populace

Techniky, které zahrnují analgezii u spontánně dýchajících dětí jako součást anestezie nebo sedativně analgetických úkonů, mohou použít pouze zkušení pracovníci v prostředí, kde je možno zvládnout náhlou rigidity hrudní stěny vyžadující intubaci nebo apnoe vyžadující podpůrné dýchání.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost.

Opakované používání opioidů může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD).

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruch osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Syndrom z vysazení

Opakované podání v krátkých intervalech po dlouhou dobu může po ukončení léčby vést ke vzniku syndromu z vysazení, který se může projevit výskytem následujících nežádoucích účinků: nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,54 mg sodíku v jednom ml (což odpovídá 0,18 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku).

Při dávkování do 6 ml roztoku (do 300 mikrogramů fentanylu) tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Při podání dávky 50 mikrogramů/kg 70kg pacientovi, což odpovídá 70 ml roztoku (3500 mikrogramů fentanylu) tento přípravek obsahuje 247,8 mg sodíku, což odpovídá 12,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na Fentanyl Piramal

Látky tlumící centrální nervový systém (CNS)

Barbituráty, benzodiazepiny nebo příbuzné látky, neuroleptika, celková anestetika, gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) a další neselektivní látky tlumící CNS (např. alkohol) mohou potencovat respirační depresi vyvolanou opioidy. Pokud pacient užívá zmíněné léky tlumící CNS, postačuje nižší než obvyklá dávka přípravku Fentanyl Piramal. Současné podávání s přípravkem Fentanyl Piramal u spontánně dýchajících pacientů může zvyšovat riziko respirační deprese, hlubokého útlumu, kómatu a smrti.

Inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanyl je léčivá látka s vysokou clearance, která je rychle a extenzivně metabolizována prostřednictvím CYP3A4. Souběžné použití přípravku Fentanyl Piramal spolu s inhibitorem CYP3A4 (jako je např. ritonavir, vorikonazol nebo flukonazol) může snižovat clearance fentanylu. Snižená clearance vede ke zvýšené nebo prodloužené expozici fentanylu, což následně zvyšuje riziko rozvoje respirační deprese.

Podání jedné dávky přípravku Fentanyl Piramal spolu s inhibitorem CYP3A4 může vést k prodloužení doby rizika vzniku respirační deprese. U těchto pacientů je vyžadována speciální péče a delší doba pozorování. V případě kontinuální terapie (podání více dávek přípravku Fentanyl Piramal) může být u pacientů současně léčených inhibitory CYP3A4 nutné snížit dávku přípravku Fentanyl Piramal, aby bylo zabráněno kumulaci fentanylu a zvýšenému riziku vzniku akutní nebo opožděné respirační deprese.

Perorální ritonavir (silný inhibitor CYP3A4) snižuje clearance fentanylu o dvě třetiny po jedné intravenózní dávce přípravku Fentanyl Piramal, i když nemá vliv na maximální plazmatickou koncentraci fentanylu.

Itrakonazol (další silný inhibitor CYP3A4) v dávce 200 mg/den podávaný perorálně po dobu 4 dnů významně neovlivňuje farmakokinetiku fentanylu po jedné intravenózní dávce přípravku Fentanyl Piramal.

Inhibitory enzymu monoaminoxidázy (IMAO)

Obvykle se doporučuje vysadit IMAO dva týdny před plánovaným chirurgickým nebo jiným výkonem vyžadujícím podání anestetik. Některá sdělení však hovoří o bezproblémovém podání přípravku Fentanyl Piramal během chirurgického nebo anestetického výkonu i u pacientů léčených IMAO.

Serotoninergní léčivé přípravky

Současné podávání přípravku Fentanyl Piramal se serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou SSRI, SNRI nebo IMAO, může zvyšovat riziko serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu.

Účinky přípravku Fentanyl Piramal na jiné léčivé přípravky

Po podání přípravku Fentanyl Piramal je nutno snížit dávku jiných látek tlumících CNS. Je to zvláště důležité po zákroku, neboť hluboká anestezie je spojena s významnou respirační depresí, která může v pooperačním období přetrvávat nebo se vracet. Podání léčiv snižujících aktivitu CNS jako například benzodiazepinu nebo příbuzných látek může během tohoto období neúměrně zvýšit riziko respirační deprese (viz bod 4.4).

Při současném podání s fentanylem jsou celková plazmatická clearance a distribuční objem etomidátu 2 - 3krát sníženy beze změny poločasu.

Současné podání přípravku Fentanyl Piramal a intravenózního midazolamu vede ke zvýšení terminálního plazmatického poločasu a snížení plazmatické clearance midazolamu. Jsou-li tyto látky podány s přípravkem Fentanyl Piramal, lze zvážit snížení jejich dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Fentanyl Piramal těhotným ženám nejsou k dispozici. V raných stádiích těhotenství může fentanyl přestupovat placentu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Dlouhodobé užívání opioidů během těhotenství může u novorozence vyvolat lékovou závislost, která může vést ke vzniku syndromu z vysazení léku u novorozenců.

Intramuskulární nebo intravenózní aplikace během porodu včetně porodu císařským řezem se nedoporučuje, neboť fentanyl prochází placentou a může utlumit spontánní dýchání v novorozeneckém období. Jestliže je Fentanyl Piramal aplikován, musí být neprodleně k dispozici vybavení pro asistovanou ventilaci pro matku a kojence. Pro dítě musí být vždy dostupný také antagonist opioidů.

Kojení

Fentanyl je vylučován do mateřského mléka. Kojení nebo používání odstříkaného mateřského mléka se proto nedoporučuje do 24 hodin po aplikaci tohoto léčiva. Pro případ kojení po aplikaci přípravku Fentanyl Piramal je zapotřebí zhodnotit riziko/prospěch.

Fertilita

Neexistují klinické údaje o vlivu fentanylu na mužskou nebo ženskou fertilitu. Některé testy na samicích laboratorních potkanů, za použití maternálních toxických dávek, prokázaly snížení fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mohou řídit vozidla nebo obsluhovat strojní zařízení, jen pokud od podání přípravku Fentanyl Piramal již uplynula dostatečná doba (nejméně 24 hodin) a účinek zcela odezněl.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje z klinických hodnocení

Bezpečnost přípravku Fentanyl Piramal byla hodnocena u 376 pacientů, kteří se účastnili 20 klinických hodnocení s přípravkem Fentanyl Piramal užitým pro navození celkové anestezie. Těmto pacientům byla podána nejméně jedna dávka přípravku Fentanyl Piramal a byly vyhodnoceny údaje o bezpečnosti. Na základě sumárních údajů z těchto klinických hodnocení bylo zjištěno, že nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (s incidencí $\geq 5\%$) byly: nauzea (26,1 %), zvracení

(18,6 %), svalová ztuhlost (10,4 %), hypotenze (8,8 %), hypertenze (8,8 %), bradykardie (6,1 %) a útlum (5,3 %).

Nežádoucí účinky identifikované u přípravku Fentanyl PIRAMAL v klinických hodnoceních nebo po uvedení na trh jsou uvedeny v Tabulce 1.

Skupiny četností jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a **Není známo** (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek			
	Četnost			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita (např. anafylaktický šok, anafylaktická reakce, kopřivka)
Psychiatrické poruchy			Euforická nálada	Delirium
Poruchy nervového systému		Dyskineze, útlum, závrať	Bolest hlavy	Konvulze, ztráta vědomí, myoklonus
Poruchy oka		Poruchy vidění		
Srdeční poruchy		Bradykardie, tachykardie, arytmie		Srdeční zástava
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze, bolest žil	Flebitida, kolísání krevního tlaku	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Laryngospasmus, bronchospasmus, apnoe	Hyperventilace, škytání	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení		Dysfagie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alergická dermatitida		Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalová ztuhlost			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Zimnice, hypotermie	Syndrom z vysazení léku (viz bod 4.4)
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pooperační zmatenost	Komplikace po anestezii na dýchacích cestách, pooperační agitovanost	

Podávají-li se spolu s přípravkem Fentanyl Piramal neuroleptika, lze pozorovat tyto nežádoucí účinky: zimnici a/nebo třesavku, neklid, pooperační epizody halucinací a extrapyramidové příznaky (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Příznaky:

Předávkování přípravkem Fentanyl Piramal se projevuje prohloubením farmakologického účinku.

Může nastat respirační deprese s různým stupněm závažnosti, od bradypnoe až k apnoe.

Při předávkování fentanylem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Léčba:

Při rozvinutí hypoventilace nebo apnoe je podáván kyslík a zaváděna asistovaná nebo řízená ventilace dle indikace. Specifický antagonist opioidních receptorů se používá k eliminaci respirační deprese. To nevylučuje použití dalších bezprostředních opatření. Respirační deprese může přetrvávat déle než účinek antagonisty, což vyžaduje podání další dávky.

Je-li dechový útlum provázen svalovou rigiditou, je zapotřebí podat intravenózně neuromuskulární blokátor a zahájit asistovanou nebo řízenou ventilaci.

Pacient musí být pečlivě sledován, udržována jeho tělesná teplota a zajištěn adekvátní přísun tekutin.

Při závažné hypotenzi nebo jejím přetrvávání lze uvažovat o možné hypovolemii. Pokud je prokázána, lze ji zvládnout odpovídající parenterální rehydratací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetika celková, anestetika opioidní, fentanyl, ATC kód: N01AH01.

Mechanismus účinku

Fentanyl je silné opioidní analgetikum.

Farmakodynamické účinky

Fentanyl je opioidní analgetikum, které převážně interaguje s μ -opioidním receptorem. Lze jej použít jako analgetický doplněk k celkové anestezii nebo jako anestetikum samotné. Fentanyl udržuje kardiální stabilitu a ve vyšších dávkách brzdí rozvoj hormonálních změn provázejících stres. Dávka 100 μ g (2,0 ml) přibližně odpovídá analgetické aktivitě 10 mg morfinu. Nástup účinku je rychlý, ačkoli maximum analgetického a posléze i respiračně depresorického účinku se může projevit až po několika minutách. Obvyklá délka trvání analgezie činí po jednorázové i.v. dávce až do 100 μ g přibližně 30 minut. Hloubka analgezie je závislá na dávce, která se upravuje podle úrovně bolestivosti chirurgického výkonu.

Opioidní analgetika, tedy i Fentanyl Piramal, mohou způsobit v závislosti na dávce a rychlosti aplikace svalovou rigiditu, euforii, miózu a bradykardii.

Histaminové a kožní testy prokazují, že Fentanyl Piramal způsobuje klinicky významné uvolňování histaminu pouze vzácně.

Všechny účinky přípravku Fentanyl Piramal jsou zcela reverzibilní po podání specifického antagonisty opioidních receptorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fentanyl je syntetický opioid s μ -agonistickým farmakologickým účinkem.

Distribuce

Plazmatické koncentrace fentanylu klesají po intravenózní injekci rychle, sekvenční distribuční poločasy jsou přibližně 1 minuta a 18 minut, výsledný eliminační poločas činí 475 minut. Fentanyl má hodnotu V_c (distribučního objemu centrálního kompartmentu) rovnu 13 l a celkový V_{dss} (distribuční objem v rovnovážném stavu) je roven 339 l. Vazba fentanylu na plazmatické proteiny činí přibližně 84 %.

Biotransformace

Fentanyl je rychle metabolizován převážně v játrech enzymem CYP3A4. Největším metabolitem je norfentanyl. Clearance fentanylu činí 574 ml/min.

Eliminace

Během 24 hodin se močí vylučuje přibližně 75 % podané dávky, avšak pouze 10 % podané dávky je v moči přítomno v nezměněné formě.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Vazba fentanylu na bílkoviny u novorozenců je přibližně 62 %, tedy nižší než u dospělých. Clearance a distribuční objem jsou u kojenců a dětí vyšší. To může vést k nutnosti vyšších dávek přípravku Fentanyl Piramal.

Porucha funkce ledvin

Údaje získané ze studie u pacientů podstupujících transplantaci ledvin, kterým byl aplikován i.v. fentanyl, ukazují, že clearance fentanylu může být u této populace pacientů snížena. Pacienti s poruchou funkce ledvin, kterým je aplikován Fentanyl Piramal, mají být pečlivě sledováni pro příznaky toxicity fentanylu a dávka má být snížena dle potřeby (viz bod 4.2).

Dospělí pacienti s popáleninami

Vzestup clearance až na 44 % spolu s velkým distribučním objemem vede k nižším plazmatickým koncentracím fentanylu. To může vést k nutnosti podání vyšších dávek přípravku Fentanyl Piramal.

Obézní pacienti

Vzestup clearance fentanylu je pozorován se zvyšující se tělesnou hmotností. U pacientů s BMI > 30 se clearance fentanylu zvyšuje o 10 % při přírůstku 10 kg tělesné hmotnosti po odečtení hmotnosti tukové tkáně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Fentanyl se vyznačuje širokým bezpečnostním rozmezím. U laboratorních potkanů je podíl LD_{50}/ED_{50} u nejnižšího stupně analgezie 281,8 ve srovnání s 69,5 u morfinu a 4,8 u pethidinu.

Fentanyl, podobně jako ostatní opioidní analgetika, vykazuje *in vitro* mutagenní účinek v testu na savčí buněčné kultuře pouze v cytotoxických koncentracích a při metabolické aktivaci. Fentanyl

nevykazuje mutagenní účinek při testech *in vivo* u hlodavců a na bakteriální kultuře. Ve dvouleté studii kancerogenity na potkanech nebyl fentanyl při subkutánním podání do 33 µg/kg/den u samců nebo 100 µg/kg/den u samic, což byly maximální tolerované dávky pro samce a samice, spojen se zvýšeným výskytem tumorů.

Některé testy na samicích laboratorních potkanů prokázaly snížení fertility a embryonální mortalitu. Tyto nálezy byly přičítány maternální toxicitě, nikoli přímému účinku léčiva na embryonální vývoj. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Roztoky lze podávat plastovými infuzními soupravami, aplikovat okamžitě po naředění.

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

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek je zapotřebí uchovávat při teplotě 15 – 30 °C. Ampulky uchovávejte v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z čirého skla, papírový přířez, papírová krabička.

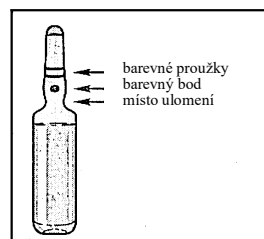
Velikost balení: 5x 2 ml, 5x 10 ml, 10x (5x 2 ml), 10x (5x 10 ml).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

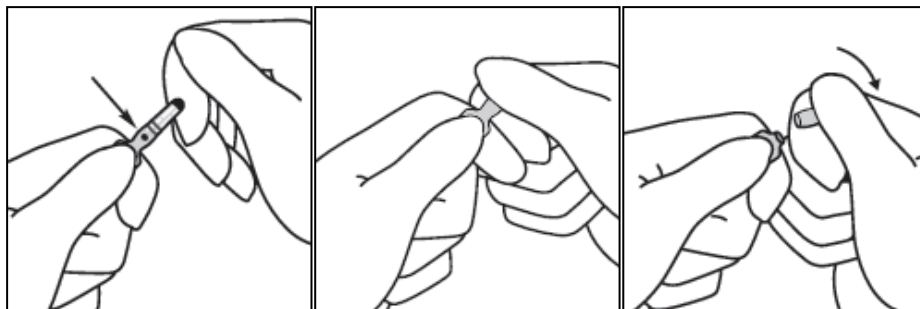
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

V případě potřeby lze Fentanyl Piramal kombinovat s infuzními roztoky chloridu sodného nebo glukózy

1. Při otvírání ampulky používejte ochranné rukavice.
2. Podržte ampulku mezi palcem a ukazováčkem tak, aby zúžená část zůstala volná.
3. Druhou rukou uchopte zúženou část ampulky tak, že opřete krček ampulky o ukazováček a palec přitiskněte na barevně označený bod souběžně s barevnými proužky.



4. Přidržíte palec na označeném místě a ulomte zúženou část ampulky. Držte ampulku pevně v ruce.



V případě náhodné dermální expozice opláchněte zasažené místo vodou. Vyhněte se použití mýdla, alkoholu a jiných čisticích látek, které mohou způsobit chemické nebo fyzické oděrky na kůži.

Výdej přípravku vázán na lékařský předpis. Omamná látka I.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32, 2252TR

Voorschoten

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

90/218/70-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 4. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 8. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 3. 2024