

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

§ ▲ FENTANIL CITRAT KALCEKS

0,05 mg/ml, rastvor za injekciju

fentanil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za injekciju sadrži 78,5 µg fentanil citrata što odgovara 50 µg fentanil baze.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna ampula od 10 mL sadrži 35,41 mg (1,54 mmol) natrijuma što je ekvivalentno 1,8% SZO preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu.

Za punu listu ekscipijenasa, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fentanil citrat Kalceks je opioidni analgetik koji se primjenjuje:

- U nižim dozama kao analgetik tokom kratkih hirurških procedura.
- U visokim 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 primjene

Prije početka liječenja opioidima, potrebno je razgovarati s pacijentima kako bi se uspostavila strategija za okončanje liječenja fentanil citratom kako bi se smanjio rizik od ovisnosti i sindroma povlačenja lijekova (vidjeti poglavlje 4.4).

Način primjene

Intravenska primjena ili kao bolus ili infuzijom.

Intramuskularna primjena.

Fentanil treba davati samo u okruženju gdje se disajni putevi mogu kontrolisati i od strane osoblja koje može da kontroliše disajne puteve (vidjeti poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza).

Kako bi se izbjegla bradikardija, preporučuje se primjena male intravenske doze antiholinergika neposredno prije uvođenja anestezika.

Preporučuje se nošenje rukavica prilikom otvaranja ampule (vidjeti poglavlje 6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje i drugo rukovanje).

Doziranje

Fentanil citrat Kalceks, intravenskim putem, može se primijeniti i odraslima i djeci.

Dozu Fentanil citrat Kalceks treba individualizirati prema dobi, tjelesnoj težini, fizičkom statusu, osnovnom patološkom stanju, upotrebi drugih lijekova i vrsti operacije i anestezije.

Odrasli

Uobičajeni režim doziranja kod odraslih osoba:

| | Početna doza | Dodatna doza |
|------------------------|--------------|--------------|
| Spontana respiracija | 50-200 µg | 50 µg |
| Asistirana respiracija | 300-3500 µg | 100-200 µg |

Doze veće od 200 µg se koriste samo u anesteziji. Kao premedikacija, 1-2 ml Fentanil citrat Kalceks može se dati intramuskularno 45 minuta prije uvođenja u anesteziju.

Nakon intravenske primjene kod odraslih pacijenata bez premedikacije, može se očekivati da 2 ml Fentanil citrat Kalceks pruži dovoljnu analgeziju u trajanju od 10-20 minuta u hirurškim zahvatima koji uključuju niski intenzitet boli. 10 ml Fentanil citrat Kalceks ubrizganog kao bolus daje analgeziju u trajanju od oko sat vremena. Proizvedena analgezija je dovoljna za operaciju koja uključuje umjereno bolne zahvate. Davanje doze od 50 µg/kg Fentanil citrat Kalceks će pružiti intenzivnu analgeziju u trajanju od nekih četiri do šest sati, za intenzivno stimulirajuću operaciju.

Fentanil citrat Kalceks se može davati i kao infuzija. Kod pacijenata na ventilaciji, udarna doza Fentanil citrat Kalceks može se dati kao brza infuzija od približno 1 µg/kg/min u prvih 10 minuta nakon čega slijedi infuzija od približno 0,1 µg/kg/min.

Alternativno, udarna doza Fentanil citrat Kalceks može se dati kao bolus. Brzine infuzije treba titrirati prema individualnom odgovoru pacijenta; niže brzine infuzije mogu biti adekvatne. Osim ako se planira ventilacija nakon operacije, infuziju treba prekinuti oko 40 minuta prije završetka operacije.

Niže brzine infuzije, npr. 0,05-0,08 µg/kg/minuti je potrebno ako se želi održati spontana ventilacija. Veće brzine infuzije (do 3 µg/kg/minuti) su korištene u kardiohirurgiji.

Fentanil citrat Kalceks je hemijski nekompatibilan sa indukcijskim agensima tiopentonom i metoheksitonom zbog velikih razlika u pH.

Pedijatrijska populacija

Djeca uzrasta od 12 do 17 godina:
Vidjeti doziranje kod odraslih.

Djeca uzrasta 2 do 11 godina:

Uobičajeni režim doziranja kod djece:

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1. ili druge opioide.

Respiratorna depresija, opstruktivna bolest disajnih puteva.

Istovremena primjena inhibitora monoamino oksidaze ili u toku perioda od 2 sedmice nakon prestanka primjene MAO inhibitora.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Upozorenja

Zavisnost od lijeka i potencijalna zloupotreba

Tolerancija, fizička ovisnost i psihološka ovisnost mogu se razviti nakon ponovljene primjene opioida.

Ponovljena upotreba opioida može dovesti do poremećaja upotrebe opioida (OUD). Zloupotreba ili namjerna zloupotreba opioida može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD je povećan kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja upotrebe supstanci (uključujući poremećaj upotrebe alkohola), kod trenutnih korisnika duvana ili kod pacijenata sa ličnom historijom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. teška depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Kod svih pacijenata, produžena upotreba ovog proizvoda može dovesti do ovisnosti o lijekovima, čak i u terapijskim dozama. Rizici su povećani kod osoba sa trenutnom ili prošlom historijom poremećaja zloupotrebe supstanci (uključujući zloupotrebu alkohola) ili poremećaja mentalnog zdravlja (npr. teška depresija). Dodatna podrška i praćenje mogu biti potrebni kada se propisuje pacijentima koji su u opasnosti od zloupotrebe opioida. Potrebno je uzeti sveobuhvatnu anamnezu pacijenta kako bi se dokumentovali prateći lijekovi, uključujući lijekove bez recepta i lijekove nabavljene putem interneta, te prošla i sadašnja medicinska i psihijatrijska stanja. Pacijenti mogu otkriti da je liječenje manje učinkovito uz hroničnu upotrebu i izraziti potrebu za povećanjem doze kako bi postigli isti nivo kontrole bola kao što je bio u početku. Pacijenti također mogu dopuniti liječenje dodatnim lijekovima protiv bolova. To bi mogli biti znakovi da pacijent razvija toleranciju. Pacijentu treba objasniti rizik od razvoja tolerancije. Prekomjerna ili pogrešna upotreba može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Važno je da pacijenti koriste samo lijekove koji su im propisani u dozi koja im je propisana i da ovaj lijek nikome ne daju. Pacijente treba pomno pratiti zbog znakova zloupotrebe, zlostavljanja ili ovisnosti. Kliničku potrebu za analgetskim tretmanom treba redovno preispitivati.

**Odobreno
ALMBIH
15.7.2024.**

Za sve pacijente, produžena upotreba ovog lijeka može dovesti do bolesti zavisnosti, čak i kada se lijek uzima u terapijskim dozama. Rizici su povećani kod osoba koje trenutno imaju, ili su imale u prošlosti, poremećaj zloupotrebe supstanci (uključujući zloupotrebu alkohola) ili poremećaj mentalnog zdravlja (npr. velika depresija).

Dodatna podrška i praćenje mogu biti potrebni prilikom propisivanja lekova za pacijente koji su u riziku od zloupotrebe opioida.

Treba uzeti u obzir sveobuhvatnu istoriju pacijenta kako bi se dokazalo djelovanje istovremene primjene drugih lijekova, uključujući lijekove koji se prodaju bez recepta, lijekove nabavljene putem Interneta, kao i prošla i sadašnja medicinska i psihijatrijska stanja.

Pacijenti mogu uočiti da je liječenje manje efikasno kod hronične upotrebe ovog lijeka i izraziti potrebu za povećanjem doze kako bi se postigao isti nivo kontrole bola u odnosu na početnu terapiju. Pacijenti takođe mogu uzimati dodatnu terapiju za ublažavanje bolova kao dopunsku terapiju. Ovo mogu biti znaci da će se kod pacijenta razviti tolerancija, o čemu ih treba informisati.

Prekomjerna upotreba ili namjerna pogrešna upotreba mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Jako je važno da pacijenti koriste samo lijekove koji su im propisani u odgovarajućim dozama, i da ne daju ovaj lijek nikome drugom.

Kod ovih pacijenata je potrebno obezbijediti pažljivo praćenje znakova pogrešne primjene lijeka, zloupotrebe ili zavisnosti.

Kliničku potrebu za analgetskim liječenjem treba redovno preispitivati.

Sindrom obustave

Prije započinjanja terapije bilo kojim opioidima, treba obaviti razgovor sa pacijentima kako bi se definisala strategija tokom obustavljanja terapije fentanilom.

Sindrom obustave lijeka može se javiti naglim prestankom terapije ili smanjenjem doza. Kod pacijenata koji više ne zahtjevaju terapiju, preporučljivo je postepeno smanjenje doza kako bi se simptomi povlačenja sveli na minimum. Smanjenje velikih doza može trajati nedjeljama ili mjesecima.

Sindrom povlačenja opioidnih lekova karakterišu neki ili svi sledeći simptomi: nemir, lakrimacija, rinorea, zevanje, znojenje, jeza, mijalgija, midrijaza i palpitacije. Mogu se razviti i drugi simptomi, uključujući razdražljivost, uznemirenost, anksioznost, hiperkineziju, tremor, slabost, nesanicu, anoreksiju, grčeve u stomaku, mučninu, povraćanje, dijareju, povećanje krvnog pritiska, ubrzano disanje ili ubrzan rad srca.

Ako žene uzimaju ovaj lijek tokom trudnoće, postoji rizik da njihova novorođena djeca takođe dobiju sindrom obustave lijeka (vidjeti poglavlje 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje).

Hiperalgizija

Hiperalgizija se može dijagnostikovati kao jak bol kod pacijenata koji su na dugotrajnoj opioidnoj terapiji. Ovo se može kvalitativno i anatomski razlikovati od bola povezanog sa napredovanjem bolesti ili sa probojnim bolom koji je rezultat razvoja tolerancija na opioide. Bol povezan sa hiperalgizijom ima tendenciju da bude difuzniji od već postojećeg bola i manje definisan u kvalitetu. Simptomi hiperalgizije mogu se prevazići smanjenjem doze opioida.

Nakon intravenske primjene fentanila, može doći do prolaznog pada krvnog pritiska, posebno kod hipovolemičnih pacijenata. Zbog toga je neophodno preduzeti odgovarajuće mjere kako bi se održao stabilan krvni pritisak.

Respiratorna depresija

Kao i kod svih snažnih opioida, duboka analgezija je praćena izrazitom respiratornom depresijom, koja može perzistirati ili se ponoviti u ranom postoperativnom periodu. Treba paziti nakon velikih doza ili infuzija fentanila kako bi se osiguralo da se uspostavi i održava adekvatno spontano disanje prije otpuštanja pacijenta iz područja za oporavak.

Nakon primjene fentanila u dozama većim od 200 µg pojavit će se značajna respiratorna depresija.

Ovaj, kao i drugi farmakološki efekti fentanila, mogu se poništiti specifičnim opioidnim

antagonistima, ali mogu biti potrebne dodatne doze jer respiratorna depresija može trajati duže

**Odobreno
ALMBIH
15.7.2024.**

od trajanja djelovanja opioidnog antagonista.

Oprema za reanimaciju i opioidni antagonisti trebaju biti lako dostupni. Hiperventilacija za vrijeme anestezije može promijeniti pacijentov odgovor na CO₂, te tako utjecati na disanje u postoperativnom periodu.

Primjena u porođaju može uzrokovati respiratornu depresiju kod novorođenčeta.

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 izbjeći sljedećim mjerama:

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

Ne-epileptički (mio)klonični pokreti se mogu javiti.

Mjere opreza

Fentanil treba primijenjivati samo u bolničkim uslovima na odjeljenjima koja mogu obiježbediti adekvatnu kontrolu disajnih puteva i od strane zdravstvenih stručnjaka koji mogu kontrolisati respiraciju pacijenta.

Posebni uslovi za doziranje

Treba izbjegavati primjenu 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 prije i tokom režima opšte anestezije koji uključuje intravensku primjenu fentanila.

Interakcija sa neurolepticima

Ukoliko se fentanil primjenjuje sa neuroleptikom, kao što je droperidol, korisnik bi trebalo da bude upoznat sa posebnim osobinama svakog lijeka, naročito sa razlikom u dužini trajanja aktivnosti lijeka. Kada se primjenjuje 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 Odijevo sfinktera.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kada se fentanil primjenjuje istovremeno sa lijekovima koji utiču na

serotonergički neurotransmitorni sistem.

Može doći do razvoja serotoninskog sindroma koji potencijalno ugrožava život pri istovremenoj primjeni serotonergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), i lijekova koji utiču na metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoamino oksidaze (MAO inhibitori)). Ovo se može dogoditi u okviru preporučenih doza.

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

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

Rizik od istovremene primjene sa sedativima, poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istovremena upotreba fentanila i depresora CNS-a, posebno benzodiazepina ili srodnih lijekova kod pacijenata sa spontanom disanjem, može povećati rizik od duboke sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Ako se donese odluka da se fentanil primjenjuje istovremeno sa depresorom CNS-a, posebno benzodiazepinom ili srodnim lijekom, treba primijeniti najnižu efikasnu dozu oba lijeka, u najkraćem periodu istodobne primjene. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i duboke sedacije. U tom smislu, snažno se preporučuje da se pacijenti i njihovi staratelji informišu o ovim simptomima (pogledajte Interakcije).

Pedijatrijska populacija

Procedure koje podrazumijevaju analgeziju kod djece koja spontano dišu, treba koristiti samo kao dio anestetičke procedure ili mogu biti primijenjene kao dio sedacione/analgetičke tehnike od strane iskusnih zdravstvenih stručnjaka u bolničkim odjeljenjima u kojima se može adekvatno reagovati u slučaju pojave iznenadne rigidnosti mišića grudnog koša koja zahtijeva intubaciju ili ukoliko se pojavi apnea koja zahtijeva asistiranu ventilaciju.

Sadržaj natrijuma

Jedna ampula od 10 mL sadrži 35,41 mg (1,54 mmol) natrijuma što je ekvivalentno 1,8% SZO preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Efekti drugih lijekova na fentanil

Depresori centralnog nervnog sistema

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

Ukoliko su kod pacijenata primjenjeni drugi depresori centralnog nervnog sistema, potrebna doza fentanila može biti manja od uobičajene. Istovremena upotreba depresora CNS-a sa lijekom Fentanyl Citrate - Kalceks kod pacijenata sa spontanom respiracijom može povećati rizik od respiratorne depresije, duboke sedacije, kome i smrti. (vidjeti poglavlje 4.4.).

Inhibitori citohroma P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanil je lijek sa visokim klirensom, brzo i intenzivno se metaboliše uglavnom preko CYP3A4. Primjena lijeka Fentanyl Citrate - Kalceks uz istovremeno korištenje inhibitora CYP3A4, može rezultirati smanjenjem izlučivanja fentanila. S primjenom pojedinačne doze lijeka Fentanyl Citrate - Kalceks, razdoblje rizika za respiratornu depresiju može biti produženo, što može zahtijevati posebnu njegu za pacijenta i duže praćenje. S primjenom višekratnih doza lijeka Fentanyl Citrate - Kalceks, može biti povećan rizik od akutne i/ili odgođene respiratorne depresije te može biti potrebno sniženje doze lijeka Fentanyl Citrate - Kalceks kako bi se izbjeglo nakupljanje fentanila.

Ritonavir za oralnu primjenu (snažan inhibitor CYP3A4) je smanjio klirens pojedinačne intravenske doze lijeka Fentanyl citrate-Kalceks za dvije trećine, iako nije uticao na maksimalnu koncentraciju fentanila u plazmi. Međutim, itrakonazol (drugi snažni inhibitor CYP3A4) primijenjen oralno, u dozi od 200 mg/dan u toku 4 dana, nije ispoljio značajno dejstvo na farmakokinetiku intravenski date pojedinačne doze fentanila. Istovremena primjena drugih jačih ili slabijih inhibitora CYP3A4, kao što su vorikonazol ili flukonazol sa lijekom Fentanyl citrate-Kalceks može dovest do povećanja i/ili produženja izloženosti fentanilu.

Bradikardija i mogući zastoj srca mogu se javiti kada se fentanil kombinira s nevagolitičkim relaksansima mišića.

Serotonergički lijekovi

Istovremena primjena fentanila i serotonergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), može povećati rizik od serotoniniskog sindroma, stanja koji potencijalno ugrožava život (vidjeti poglavlje 4.3.).

Efekti fentanila na druge lijekove

Ukoliko se primijenjuju istovremeno sa fentanilom, doze drugih depresora CNS-a bi trebalo da budu smanjene. Ovo je naročito važno nakon hirurških zahvata jer je duboka analgezija udružena sa značajnom respiratornom depresijom koja može potrajati ili se ponovno pojaviti u postoperacijskom periodu. Primjena depresora središnjeg nervnog sistema, poput benzodiazepina ili sličnih lijekova, tokom ovog perioda može neproporcionalno povećati rizik od respiratorne depresije, duboke sedacije, kome i smrti (vidjeti poglavlje 4.4.).

Plazma koncentracija etomidata je značajno povećana (za faktor 2-3) kada je kombinovan sa fentanilom. Ukupni plazma klirens i volumen distribucije etomidata su smanjeni za faktor od 2 do 3, bez promjene u polu-vremenu eliminacije kada je primenjivan istovremeno sa fentanilom.

Istovremena primjena fentanila i intravenskog midazolama dovodi do povećanja u terminalnom poluvremenu eliminacije u plazmi i smanjenju plazma klirensa midazolama. Kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno sa fentanilom može biti potrebno smanjenje njihove doze.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Fentanil može proći placentu u ranoj trudnoći. Studije na životinjama su pokazale izvesnu reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka).

Primjena fentanila tokom porođaja (uključujući carski rez) se ne preporučuje zato što fentanil prolazi kroz placentu i može suprimirati spontanu respiraciju kod novorođenčeta. Ukoliko se fentanil ipak primjeni, oprema za asistiranu ventilaciju mora biti odmah dostupna za majku i novorođenče ukoliko bude potrebna. Antagonist opioida mora biti dostupan za dete.

Redovna upotreba ovog lijeka tokom trudnoće može izazvati zavisnost kod fetusa što može dovest do simptoma povlačenja kod novorođenčeta. Ukoliko je upotreba opijata potrebna tokom dužeg vremenskog perioda kod trudnica, potrebno je informisati pacijentkinju o riziku od pojave simptoma povlačenja kod novorođenčeta i osigurati dostupnost odgovarajuće terapije.

Istovremena upotreba tokom porođaja može suprimirati spontanu respiraciju kod novorođenčeta, zbog čega je neophodno da bude spreman antidot za dijete.

Dojenje

Primjena fentanila se ne preporučuje kod dojilja, pošto se fentanil izlučuje u majčino mlijeko i može izazvati respiratornu depresiju kod novorođenčeta. Potrebno je procijeniti odnos koristi i rizika u slučaju dojenja nakon primjene lijeka fentanil.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci 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 (vidjeti poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

▲ *Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

§ Opojna droga

Kada je predviđeno rano otpuštanje pacijenta iz bolnice, pacijenta treba savjetovati da ne vozi i ne rukuje mašinama najmanje 24 sata nakon primjene lijeka.

Ovaj lijek može smanjiti kognitivne funkcije i uticati na pacijentovu sposobnost da bezbjedno vozi.

Prilikom propisivanja ovog lijeka ljekar treba da upozori pacijenta na sljedeće:

- lijek će verovatno uticati na pacijentovu sposobnost da vozi;
- ne treba voziti dok ne utvrdite kako lijek djeluje na Vas;
- prekršaj je voziti dok ste pod uticajem ovog lijeka;
- međutim, nećete učiniti prekršaj ukoliko:
 - Vam je lijek propisan za liječenje medicinskih ili stomatoloških problema,
 - ga uzimate u skladu sa uputstvima dobijenim od ljekara,
 - lijek ne utiče na Vašu sposobnost upravljanja vozilom, ne činite prekršaj.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbjednost intravenski primijenjenog fentanila je bila procijenjivana kod 376 ispitanika koji su učestvovali u 20 kliničkih ispitivanja u kojima je intravenski primijenjivan fentanil procijenjivan kao anestetik. bezbjednosni podaci su prikupljeni nakon uzimanja najmanje 1 doze fentanila primijenjenog intravenski. Na osnovu ukupnih bezbjednosnih podataka dobijenih iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće su prijavljivane (učestalost $\geq 5\%$) neželjene reakcije (sa učestalošću u %) su: mučnina (26.1), povraćanje (18.6), ukočenost mišića (10.4), hipotenzija (8.8), hipertenzija (8.8), bradikardija (6.1), i sedacija (5.3).

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

Neželjena dejstva su navedena prema sljedećoj učestalosti ispoljavanja: veoma česta: $\geq 1/10$
 česta: $\geq 1/100$ do $< 1/10$ povremena: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ rijetka: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ veoma
 rijetka: $< 1/10000$, nepoznata: učestalost se ne može utvrditi na osnovu
 raspoloživih podataka.

| Klasa sistema organa | Neželjena reakcija na lijek | | | |
|----------------------------------|--|---|---|--|
| | Veoma često ($\geq 1/10$) | Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Povremeno ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$) | Nepoznato |
| Poremećaji imunog sistema | | | | Hipersenzitivnost (kao npr. anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, urtikarija) |
| Psihijatrijski poremećaji | | Agitacija | Euforično raspoloženje | Delirijum Ovisnost (vidjeti poglavlje 4.4) |
| Poremećaji nervnog sistema | Rigidnost mišića (može zahvatiti torakalne mišiće) | Diskinezija Sedacija Vrtoglavica | Glavobolja | Konvulzije Gubitak svesti Mioklonus |
| Poremećaji oka | | Poremećaji vida | | |
| Srčani poremećaji | | Bradikardija Tahikardija Aritmija | | Srčani udar |
| Vaskularni poremećaji | | Hipotenzija Hipertenzija Bol u venama | Flebitis Oscilacije krvnog pritiska | |
| Poremećaji respiratornog sistema | | Laringospazam Bronhospazam Apnea | Hiperventilacija Štucanje | Respiratorna depresija |

Odobreno
ALMBIH
15.7.2024.

| | | | | |
|--|-----------------------|--------------------------|--|---|
| Poremećaji gastrointestinalnog sistema | Mučnina Povraćanje | | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Alergijski dermatitis | | Pruritis |
| Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene | | | Groznica Hipotermija Sindrom povlačenja | Sindrom povlačenja lijekova (vidjeti dio 4.4) |
| Povrede, Trovanja i Proceduralne komplikacije | | Postoperativna konfuzija | Komplikacije u disajnim putevima zbog anestezije | |

Neželjene reakcije koje se mogu javiti kada se istovremeno primijenjuju neuroleptik i fentanil su: groznica i/ili drhtavica, nemir, postoperativne epizode halucinacija i ekstrapiramidalni simptomi (vidjeti poglavlje 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu:) ndl@almbih.gov.ba.

4.9. Predoziranje

Potrebno je obavjestiti pacijente, kao i porodicu i prijatelje o znacima i simptomima predoziranja, kako bi ukoliko se oni pojave, odmah potražili medicinsku pomoć.

Simptomi i znakovi

Manifestacije predoziranja fentanilom općenito su proširenje njegovog farmakološkog djelovanja. U zavisnosti od individualne osjetljivosti, kliničku sliku određuje prvenstveno stepen respiratorne depresije, koji varira od bradipneje do apneje. Uočena je toksična

**Odobreno
ALMBIH
15.7.2024.**

leukoencefalopatija kod predoziranja fentanilom.

Liječenje

Hipoventilacija ili apnea: primjena kiseonika, asistirana ili kontrolisana ventilacija.

Respiratorna depresija: specifični opioidni antagonista. To ne isključuje primjenu više neposrednih kontramera.

Respiratorna depresija može da traje duže nego efekat antagonista; dodatne doze opioidnog antagoniste mogu kasnije biti potrebne.

Rigidnost mišića: intravenska primjena 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 hipovoemije, a ako je prisutna, mora se kontrolisati odgovarajućim parenteralnim unosom tečnosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Opioidni anestetik

ATC kod: N01AH01

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Neki od farmakokinetičkih parametara za fentanil su sljedeći:

- Urinarna ekskrecija = 8%
- Vezivanje za proteine plazme = 80%
- Klirens (mL/min/kg) = 13 ± 2
- Volumen distribucije (L/kg) = $4,0 \pm 0,4$
- Procenjeno terminalno poluvrijeme eliminacije je u opsegu od 141 do 853 minuta.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci dobijeni iz studije intravenske primjene fentanila pacijentima podvrgnutim transplantaciji bubrega, ukazuju da klirens fentanila može biti smanjen u ovoj populaciji pacijenata.

Ukoliko pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega primaju fentanil, njih treba pažljivo pratiti na znake toksičnosti fentanila i smanjiti dozu ukoliko je potrebno (vidjeti poglavlje 4.2).

Gojazni pacijenti

Primjećeno je povećanje klirensa fentanila sa porastom tjelesne mase. Kod pacijenata sa indeksom tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) >30 , klirens fentanila se povećava za približno 10% za svakih 10 kg porasta tjelesne mase bez masti (engl. *lean body mass*).

Odobreno
ALMBIH
15.7.2024.

5.3. Pretklinički podaci o bezbijednosti lijeka

In vitro, lijek 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 lijeka fentanil nije pokazana. Tokom dvogodišnjih testova na pacovima fentanil nije bio karcinogen.

Neki testovi na ženka pacova pokazuju smanjen fertilitet, kao i mortalitet embriona. Ovi nalazi se odnose na toksično dejstvo na majku, a ne ukazuju na direktan efekat lijeka na embrion. Nije bilo dokaza o teratogenim efektima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum hlorid;
Natrijum hidroksid, za podešavanje pH;
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lijek je hemijski inkompatibilan sa indukcijom agensima tiopentonom i metoheksitonom zbog velikih razlika u pH.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 5 godine

Nakon otvaranja ampule, proizvod treba odmah koristiti.

Hemijska i fizička stabilnost tokom korištenja dokazana je u razdoblju od 48 sati na sobnoj temperaturi ili 2-8 °C. S mikrobiološkog gledišta, lijek bi trebao biti odmah upotrijebljen. Ako se ne koristi odmah, vijek trajanja i uvjeti čuvanja prije upotrebe su odgovornost korisnika i obično ne bi trebali biti duži od 24 sata na 2-8 °C, osim ako nije došlo do razrjeđivanja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne treba čuvati u frižideru i ne zamrzavati.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja lijeka vidjeti poglavlje 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Fentanyl citrate-Kalceks, 0,05 mg/mL, rastvor za injekciju (10 x 10 ampula)
Unutrašnje pakovanje lijeka je ampula od bezbojnog stakla (tip I), sa 10 ml rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera od polivinilhlorida (PVC) sa po 5 ampula (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za pacijenta.

Fentanyl citrate-Kalceks, 0,05 mg/mL, rastvor za injekciju (5 0x 10 ampula)

Unutrašnje pakovanje lijeka je ampula od bezbojnog stakla (tip I), sa 10 ml rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi deset blistera od polivinilhlorida (PVC) sa po 5 ampula (ukupno 50 ampula) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Ako je potrebno, fentanil se može miješati s natrijum-hloridom (0,9 %) ili glukozom (5 %) za intravensku infuziju. Ove otopine su kompatibilna s plastičnim materijalom koji se koristi za infuzije.

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU- Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog i tercijernog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (Administrativno sjedište i mjesto puštanja lijeka u promet):

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Latvija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rhei Life d.o.o. Bijeljina
Karadžorđeva 24, lokal 2
76 300 Bijeljina
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

Fentanil citrat Kalceks, 0,05 mg/ml, rastvor za injekciju, 10 ampula sa 10 mL rastvora, u kutiji:
04-07.3-1-10487/22 od 22.12.2023. god.

Fentanil citrat Kalceks, 0,05 mg/ml, rastvor za injekciju, 50 ampula sa 10 mL rastvora, u kutiji:
04-07.3-1-10488/22 od 22.12.2023. god.

Datum revizije teksta

15.07.2024.godine

Odobreno
ALMBIH
15.7.2024.