CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FENTANYL WZF, 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mikrogramów fentanylu (*Fentanylum*) w postaci fentanylu cytrynianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód.
1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera poniżej 0,01 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fentanyl WZF jest opioidowym lekiem przeciwbólowym stosowanym:
- w małych dawkach w celu zniesienia bólu podczas krótkich zabiegów chirurgicznych,
- w dużych dawkach jako środek przeciwbólowy i (lub) hamujący oddychanie u pacjentów wymagających oddychania wspomaganego,
- w celu wywołania analgezji chirurgicznej podczas znieczulenia ogólnego,
- w połączeniu ze środkami neuroleptycznymi w celu przeprowadzenia neuroleptoanalgezji,
- jako lek pojedynczy lub w skojarzeniu z innymi lekami (np. benzodiazepinami) w celu przeprowadzenia analgosedacji,
- w leczeniu silnych bólów, takich jak, np. ból pourazowy, ból towarzyszący zawałowi mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt nie zawiera środków konserwujących.

Sposób podawania
Fentanyl można stosować jedynie w oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności układu oddechowego oraz może być podawany jedynie przez personel doświadczony w zapewnieniu i utrzymaniu czynności oddechowej (patrz punkt 4.4).

W celu uniknięcia bradykardii, zaleca się dożylne podanie małej dawki leku cholinolitycznego bezpośrednio przed indukcją znieczulenia.

Podczas otwierania ampułki zaleca się używanie rękawiczek (patrz punkt 6.6).

Fentanyl WZF można podawać:
- domięśniowo,
- dożylnie – w szybkim wstrzyknięciu (bolus), we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podskórnie – we wstrzyknięciu, we wlewie ciągłym,
- zewnątrzoponowo – podając dawkę jednorazową, we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podpajęczynówkowo – podając dawkę jednorazową lub we wlewie ciągłym.

Podanie dożylne – w bolusie lub we wlewie
Podanie domięśniowe

Dawkowanie

Fentanyl WZF można podawać dożylnie dorosłym i dzieciom.
Dawki fentanylu należy dostosować do wieku, masy ciała, ogólnego stanu pacjenta, chorób towarzyszących, zastosowanych innych leków oraz rodzaju zabiegu operacyjnego i rodzaju znieczulenia.

Dorośli

Zazwyczaj stosowane dawkowanie u dorosłych:

	Dawka początkowa	Dawka dodatkowa
Spontaniczne oddychanie	50 do 200 mikrogramów	50 mikrogramów
Oddychanie wspomagane	300 do 3500 mikrogramów	100 do 200 mikrogramów

Dawki powyżej 200 mikrogramów można stosować tylko w znieczuleniach.
W premedykacji można podać 1 do 2 ml (50 do 100 mikrogramów) fentanylu domięśniowo 45 minut przed indukcją znieczulenia.

Podanie dożylne 2 ml (100 mikrogramów) fentanylu pacjentom dorosłym, nie poddanym premedykacji powinno zapewnić skuteczne zniesienie bólu na 10-20 minut w czasie zabiegu powodującego niewielkie dolegliwości bólowe.
Podanie 10 ml (500 mikrogramów) fentanylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) daje zniesienie bólu przez około godzinę. Wywołana analgezja jest skuteczna w zabiegach ze średnim nasileniem bólowym.
Podanie dawki 50 mikrogramów/kg mc. fentanylu wywołuje zniesienie bólu przez 4 do 6 godzin w czasie operacji o dużym nasileniu bólu.

Fentanyl WZF można podawać również we wlewie dożylnym.
U pacjentów z oddechem kontrolowanym można podać dawkę nasycającą fentanylu w szybkim wlewie około 1 mikrogram/kg mc./min przez pierwsze 10 minut, a następnie we wlewie około 0,1 mikrograma/kg mc./min.
Dawkę nasycającą można podawać również w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).
Szybkość wlewu należy dostosować do reakcji pacjenta na podawany fentanyl; zaleca się stosowanie możliwie najniższych dawek fentanylu.
Jeżeli nie planuje się zastosowania u pacjenta oddychania wspomaganego w okresie pooperacyjnym, wlew należy zakończyć 40 minut przed końcem zabiegu operacyjnego.

Niższe dawki fentanylu, np. 0,05 do 0,08 mikrograma/kg mc./min podaje się w przypadku podtrzymania spontanicznego oddychania. Wyższe dawki (do 3 mikrogramów/kg mc./min) są stosowane w kardiochirurgii.

Z powodu dużej różnicy pH, fentanyl wykazuje niezgodność chemiczną ze środkami stosowanymi w indukcji znieczulenia, takimi jak tiopental i metoheksytal.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 12 do 17 lat:
Należy stosować dawki przeznaczone dla dorosłych.

Dzieci w wieku od 2 do 11 lat:
Zazwyczaj stosowane dawkowanie u dzieci:

	Wiek	Dawka początkowa	Dawka dodatkowa
Spontaniczne oddychanie	2-11 lat	1 do 3 mikrogramów/kg mc.	1 do 1,25 mikrograma/kg mc.
Oddychanie wspomagane	2-11 lat	1 do 3 mikrogramów/kg mc.	1 do 1,25 mikrograma/kg mc.

Stosowanie u dzieci
Analgezja podczas zabiegu operacyjnego, pogłębienie znieczulenia z oddychaniem spontanicznym

Techniki, które obejmują analgezję u spontanicznie oddychających dzieci należy wyłącznie stosować jako część techniki anestezjologicznej lub jako część techniki sedacji/analgezji przez wykwalifikowany personel medyczny w warunkach, które pozwolą na natychmiastowe przeprowadzenie intubacji w przypadku wystąpienia sztywności klatki piersiowej lub w przypadku wystąpienia bezdechu – podania tlenu (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych
Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej fentanylu. Podczas podawania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta i jeśli zachodzi konieczność, dokonać korekty dawki dodatkowej.

Pacjenci otyli
U pacjentów otyłych istnieje ryzyko przedawkowania, jeśli dawkę oblicza się na podstawie masy ciała. Dawkowanie dla otyłych pacjentów należy obliczyć na podstawie szacowanej beztłuszczowej masy ciała (ang. *lean body mass*).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Fentanyl WZF oraz pilnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów toksyczności fentanylu (patrz punkt 5.2).

Ponadto w leczeniu silnego bólu fentanyl można podawać:

Podskórnie
Dorośli: dawki dostosowuje się do stanu pacjenta; podaje się we wstrzyknięciu lub we wlewie ciągłym.
Dzieci o masie ciała poniżej 50 kg: początkowo 0,5 do 2,0 mikrogramów/kg mc./godz. we wstrzyknięciu lub we wlewie ciągłym.
Dla dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy dawka początkowa wynosi ¼ do ⅓ dawki podanej wyżej, następna jest modyfikowana zależnie od efektu.
Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg: początkowo 25 do 75 mikrogramów co 1 godzinę.

Zewnątrzoponowo
Dawka jednorazowa: 50 do 100 mikrogramów (1 do 2 mikrogramów/kg mc.);
Wlew ciągły: 25 do 100 mikrogramów/godz.;

Metoda PCA: nasycenie – 75 do 100 mikrogramów; wlew zasadniczy: 30 do 75 mikrogramów/godz.; dawka na żądanie: 10 do 15 mikrogramów; czas blokady pompy – 6 minut.

Podpajęczynówkowo
Zaleca się podawanie fentanylu podpajęczynówkowo w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.
Dawka jednorazowa: 5 do 25 mikrogramów/dawkę;
Wlew ciągły: 0,8 mikrograma/kg mc./godz.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych
Zaleca się zmniejszenie dawki fentanylu. Podczas podawania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta i jeśli zachodzi konieczność, dokonać korekty dawki dodatkowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inne opioidowe leki przeciwbólowe
- Depresja oddychania (z wyjątkiem przypadków wymienionych w punkcie 4.1)
- Choroby zaporowe płuc
- Nie stosować jednocześnie fentanylu i inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO)
- Nie stosować fentanylu przez 2 tygodnie od chwili zakończenia leczenia inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO)
- W przypadku zewnątrzoponowej i podpajęczynówkowej drogi podania – stany kliniczne, które mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej drogi podania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące podawania

Ostrzeżenia

Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
Wielokrotne stosowanie opioidów może prowadzić do tolerancji, uzależnienia fizycznego i psychicznego.
Powtarzające się stosowanie opioidów może prowadzić do zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid use disorder*). Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie opioidów może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane ze stosowaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u pacjentów obecnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. duża depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Zespół odstawienny
Wielokrotne podawanie w krótkich odstępach czasu przez dłuższy czas może skutkować wystąpieniem zespołu odstawiennego po zaprzestaniu leczenia, co może objawiać się następującymi działaniami niepożądanymi: nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie i pocenie się.

Po podaniu dożylnym fentanylu może dojść do przemijającego obniżenia ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie działania mające na celu stabilizację ciśnienia tętniczego.

Depresja oddechowa
Tak jak w przypadku wszystkich silnie działających opioidowych leków przeciwbólowych, głębokiej analgezji towarzyszy nasilona depresja oddechowa mogąca utrzymywać się lub nawracać we wczesnym okresie pooperacyjnym. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza w przypadku

podawania fentanylu w dużych dawkach lub we wlewie, aby zapewnić odpowiednią kontrolę oddychania spontanicznego i jego podtrzymania przed przeniesieniem pacjenta na oddział szpitalny.

Po zastosowaniu dawki przekraczającej 200 µg fentanylu może dojść do nasilonej depresji oddychania. Wymienione działanie, a także inne efekty farmakologiczne fentanylu można odwrócić podając antagonistę opioidowego, np. nalokson. Może okazać się konieczne podanie dodatkowych dawek, np. naloksonu, ponieważ zahamowanie ośrodka oddechowego może trwać dłużej niż czas działania antagonisty opioidowego.
Należy zapewnić dostępność sprzętu do resuscytacji oraz leków z grupy antagonistów receptorów opioidowych. Hiperwentylacja w trakcie znieczulenia może zmieniać reakcję pacjenta na CO_2, wpływając na akcję oddechową w okresie pooperacyjnym.

Podawanie fentanylu w okresie porodu może spowodować depresję oddychania u noworodka.

Choroby serca
Bradykardia, a nawet zatrzymanie akcji serca, mogą wystąpić w przypadku, jeśli pacjent otrzymał niewystarczającą dawkę środka cholinolitycznego lub jeśli fentanyl podawany jest łącznie z lekami zwiotczających mięśnie, nie mającymi działania wagolitycznego. Bradykardia ustępuje po podaniu atropiny.

Sztywność mięśniowa
Może wystąpić sztywność mięśniowa (podobnie jak po zastosowaniu morfiny).
Sztywności obejmującej również mięśnie międzyżebrowe można zapobiec w następujący sposób:
- wstrzykując fentanyl wolno dożylnie (zwykle jest to skuteczne dla małych dawek),
- stosując premedykację z użyciem benzodiazepin,
- stosując leki zwiotczające mięśnie.

Mogą wystąpić drgawki kloniczne (miokloniczne) niepadaczkowe.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:
Jednoczesne stosowanie produktu Fentanyl WZF i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu produktu Fentanyl WZF w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.
Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

<u>Środki ostrożności</u>

Fentanyl można stosować wyłącznie w oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności układu oddechowego oraz może być podawany jedynie przez personel doświadczony w zapewnieniu i utrzymaniu czynności oddechowej.

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania w niektórych stanach chorobowych
Należy unikać podawania opioidowych leków przeciwbólowych w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) u pacjentów z zaburzeniami czynności mózgu. W tej grupie pacjentów obniżenie ciśnienia tętniczego może wywołać przemijające zmniejszenie przepływu mózgowego.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych zaleca się zmniejszenie dawki.

U pacjentów z niekontrolowaną niedoczynnością tarczycy, chorobami płuc, zmniejszoną rezerwą oddechową, chorobą alkoholową, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby po podaniu fentanylu należy obserwować reakcję na lek i przez dłuższy czas monitorować ich funkcje życiowe po operacji.

Pacjenci długotrwale leczeni lekami opioidowymi lub w przeszłości uzależnieni od opioidów mogą wymagać zastosowania większych dawek fentanylu.

Nużliwość mięśni (*Myasthenia gravis*)
U pacjentów z nużliwością mięśni (*myasthenia gravis*), stosowanie niektórych leków cholinolitycznych i hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe przed rozpoczęciem oraz w trakcie znieczulenia ogólnego obejmującego dożylne podawanie fentanylu, należy podejmować po szczegółowym rozważeniu.

Interakcje z lekami neuroleptycznymi
W przypadku podawania fentanylu z lekiem neuroleptycznym, podający powinien znać szczególne właściwości każdego z tych leków, a zwłaszcza znać różnice w czasie działania. W przypadku zastosowania takiego połączenia, częściej występuje hipotensja. Leki neuroleptyczne mogą wywoływać objawy pozapiramidowe, które można leczyć podając leki stosowane w chorobie Parkinsona.

Drogi żółciowe
Podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, w związku z działaniem cholinolitycznym, podawanie fentanylu może prowadzić do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i w odosobnionych przypadkach wystąpienia skurczu zwieracza Oddiego.

Zespół serotoninowy
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania fentanylu z lekami, które wpływają na system neuroprzekaźników serotoninergicznych.

Podczas jednoczesnego stosowania leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) oraz leków osłabiających metabolizm serotoniny (włącznie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) może dojść do rozwinięcia się potencjalnie groźnego dla życia zespołu serotoninowego. Zespół ten może wystąpić podczas stosowania zalecanych dawek.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (np. tachykardia, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji, sztywność) i (lub) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jeżeli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć natychmiastowe zaprzestanie stosowania fentanylu. Patrz również punkt 4.5.

Dzieci i młodzież
Techniki, które obejmują analgezję u spontanicznie oddychających dzieci należy wyłącznie stosować jako część techniki anestezjologicznej lub jako część techniki sedacji/analgezji przez wykwalifikowany personel medyczny w warunkach, które pozwolą na natychmiastowe przeprowadzenie intubacji w przypadku wystąpienia sztywności klatki piersiowej lub na wspomaganie oddychania w przypadku wystąpienia bezdechu.

Podanie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe
Produkt może być stosowany zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo wyłącznie przez doświadczonego lekarza, dobrze znającego technikę podawania oraz działania niepożądane

związane z tymi drogami podania. Po podaniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym pacjenta należy obserwować przez 24 godziny od zastosowania ostatniej dawki produktu, ze względu na ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego.
Podanie podpajęczynówkowe fentanylu obarczone jest większym ryzykiem wystąpienia wczesnej depresji oddychania niż podanie zewnątrzoponowe.
Fentanyl WZF w blokadach centralnych wstrzykiwany jest zgodnie z techniką metody.

Fentanyl WZF zawiera poniżej 0,01 mg sodu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu". Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze glukozy.
W obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu należy wziąć pod uwagę zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na fentanyl

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy
Stosowanie opioidów w premedykacji, barbituranów, benzodiazepin, leków neuroleptycznych, środków do znieczulenia ogólnego, leków takich jak gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina) i innych nieselektywnych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. alkohol) może nasilić opioidową depresję oddechową.

W przypadku, gdy pacjent otrzymuje leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, dawki fentanylu powinny być mniejsze niż zazwyczaj stosowane. Jednoczesne ich podawanie z fentanylem u pacjentów spontanicznie oddychających może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia depresji oddechowej, głębokiej sedacji, śpiączki i zgonu.

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne
Jednoczesne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)
Fentanyl, charakteryzujący się wysokim klirensem, jest szybko metabolizowany przede wszystkim przez izoenzym CYP3A4. Gdy jest stosowany fentanyl, jednoczesne podawanie inhibitora CYP3A4 może powodować zmniejszenie klirensu fentanylu. Po podaniu jednorazowej dawki fentanylu okres, w którym może wystąpić depresja oddechowa może być dłuższy, co może wymagać szczególnej opieki nad pacjentem i dłuższej jego obserwacji. Po podawaniu wielokrotnych dawek fentanylu, ryzyko wystąpienia ostrej i (lub) opóźnionej depresji oddechowej może być zwiększone i może być konieczne zmniejszenie dawki fentanylu w celu uniknięcia jego kumulacji.
Rytonawir (jeden z silnych inhibitorów CYP3A4) stosowany doustnie zmniejsza klirens fentanylu podanego w jednorazowej dawce dożylnej o ⅔, jednak nie odnotowano wpływu na maksymalne stężenie fentanylu w osoczu.
Jednakże itrakonazol (inny silny inhibitor CYP3A4) stosowany doustnie w dawce 200 mg na dobę przez 4 dni nie wykazuje znaczącego wpływu na farmakokinetykę fentanylu podanego dożylnie w jednorazowej dawce.

Jednoczesne zastosowanie innych silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, takich jak flukonazol lub worykonazol i fentanylu może również spowodować zwiększenie i (lub) wydłużenie ekspozycji na fentanyl.

Bradykardia, a nawet zatrzymanie akcji serca mogą wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania fentanylu i leków zwiotczających mięśnie, które nie mają działania wagolitycznego.

Leki serotoninergiczne
Jednoczesne podawanie fentanylu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) lub inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia potencjalnie groźnego dla życia zespołu serotoninowego (patrz punkty 4.3 i 4.4.).

Wpływ fentanylu na inne leki

Po podaniu fentanylu, należy zmniejszyć dawkę innych leków depresyjnie działających na ośrodkowy układ nerwowy. Jest to szczególnie ważne po operacji, ponieważ głębokiej analgezji towarzyszy nasilona depresja oddechowa, która może się utrzymywać lub powrócić w okresie pooperacyjnym. Podawanie leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak benzodiazepiny w tym okresie może nieproporcjonalnie zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.
Podczas jednoczesnego stosowania etomidatu i fentanylu znacząco zwiększa się stężenie etomidatu w osoczu (2-3 krotnie). Całkowity klirens osoczowy i objętość dystrybucji etomidatu zmniejsza się 2-3 krotnie, bez zmiany okresu półtrwania, jeśli jest on podawany jest z fentanylem.

Jednoczesne podawanie fentanylu i dożylnie midazolamu powoduje zwiększenie osoczowego okresu półtrwania w fazie końcowej i zmniejszenie klirensu osoczowego midazolamu. Gdy te leki są podawane jednocześnie z fentanylem, ich dawki należy zmniejszyć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży.
Fentanyl może przenikać przez łożysko, jeśli jest stosowany we wczesnym okresie ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały pewien toksyczny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).
Nie ma danych dotyczących szkodliwego działania na organizm człowieka.

Nie zaleca się podawania fentanylu podczas porodu (w tym podczas cesarskiego cięcia), ponieważ fentanyl przenika przez łożysko i może wywołać depresję ośrodka oddechowego u płodu. Jeżeli zastosowano fentanyl, należy zapewnić dostępność sprzętu umożliwiającego wspomaganie czynności układu oddechowego dla matki i noworodka. Musi być zawsze zapewniona możliwość podania dziecku antagonistów receptorów opioidowych.

Karmienie piersią
Fentanyl przenika do mleka kobiecego. Dlatego w ciągu 24 godzin po zastosowaniu produktu nie zaleca się karmienia piersią ani użycia odciągniętego w tym czasie pokarmu. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści wynikający z karmienia piersią po zastosowaniu fentanylu.

Płodność
Dane kliniczne dotyczące wpływu fentanylu na płodność u mężczyzn i kobiet nie są dostępne.
W badaniach na zwierzętach, niektóre testy na szczurach wykazały zmniejszoną płodność samic po podaniu dawek toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Po zastosowaniu fentanylu nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn przez co najmniej 24 godziny, nawet jeśli pacjent zostanie wcześniej wypisany ze szpitala.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo dożylnego stosowania fentanylu zostało ocenione u 376 osób, które brały udział w 20 badaniach klinicznych, mających na celu ocenę fentanylu jako anestetyku. Osoby te otrzymywały dożylnie co najmniej 1 dawkę fentanylu i dostarczyły danych na temat bezpieczeństwa.
Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z tych badań klinicznych wskazują, że najczęściej (z częstością ≥5%) zgłaszano następujące działania niepożądane: nudności (26,1%), wymioty (18,6%), sztywność mięśniową (10,4%), niedociśnienie (8,8%), nadciśnienie (8,8%), bradykardię (6,1%) oraz sedację (5,3%).

Biorąc pod uwagę powyżej wymienione działania niepożądane, w tabeli 1. podano działania niepożądane, które występowały po dożylnym stosowaniu fentanylu, zgłoszone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania:
(bardzo często ≥10, często ≥1/100 do <1/10; niezbyt często ≥1/1000 do <1/100; rzadko ≥1/10 000 do <1/1000; bardzo rzadko <1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Podział ze względu na układy	**Działania niepożądane**			
	Częstość występowania			
	Bardzo często ≥10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100;	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość (taka jak wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne, pokrzywka)
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie	Nastrój euforyczny	Majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego	Sztywność mięśniowa (która może również obejmować mięśnie międzyżebrowe)	Dyskinezja Sedacja Zawroty głowy	Ból głowy	Drgawki Utrata przytomności Mioklonie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		Bradykardia Tachykardia Arytmia		Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie Nadciśnienie Ból żył	Zapalenie żył Wahania ciśnienia tętniczego	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz krtani Skurcz oskrzeli Bezdech	Hiperwentylacja Czkawka	Depresja oddychania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry		Świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Dreszcze Hipotermia	Zespół odstawienia (patrz punkt 4.4)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Pooperacyjna dezorientacja	Powikłania związane z drogami oddechowymi wynikające ze znieczulenia	

W przypadku stosowania leków neuroleptycznych z fentanylem, odnotowano następujące działania niepożądane: dreszcze, niepokój ruchowy, epizody omamów w okresie pooperacyjnym i zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.4).
Po podaniu fentanylu zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo może wystąpić wczesna lub późna (do 24 godzin) depresja ośrodka oddechowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu zasadniczo wynikają z jego działania farmakologicznego.
W zależności od indywidualnej wrażliwości, obraz kliniczny zależy przede wszystkim od stopnia depresji oddechowej, która może przebiegać od spowolnienia oddechu do bezdechu.
Po przedawkowaniu fentanylu obserwowano występowanie toksycznej leukoencefalopatii.

Leczenie

Hipowentylacja lub bezdech: podawanie tlenu, mechaniczne lub kontrolowane wspomaganie oddychania.

Depresja ośrodka oddechowego:	podanie antagonisty receptorów opioidowych (np. naloksonu). Nie wyklucza to zastosowania innych środków zaradczych. Depresja oddechowa może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty; w takim przypadku należy podać dodatkowe dawki antagonisty leków opioidowych.
Sztywność mięśniowa:	podanie dożylne leków blokujących połączenia nerwowo-mięśniowe w celu ułatwienia prowadzenia mechanicznego lub kontrolowanego wspomagania oddychania.

Należy monitorować stan ogólny pacjenta; utrzymywać ciepłotę ciała oraz zapewnić właściwe nawodnienie. Jeżeli wystąpi lub utrzymuje się ciężkie niedociśnienie, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hipowolemii; jeśli wystąpi, należy ją kontrolować podając parenteralnie właściwy płyn.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego; opioidy; pochodne piperydyny.
Kod ATC: N01AH01, N02AB03

Fentanyl jest syntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym 50 do 100 silniej działającym niż morfina.
Początek działania jest szybki, a czas działania krótki. U ludzi podanie dożylne jednorazowej dawki 0,5 mg do 1 mg/70 kg mc. powoduje natychmiastowe zniesienie bólu, zahamowanie ośrodka oddechowego, bradykardię i inne typowe działania podobne do morfiny. Czas maksymalnego działania fentanylu wynosi około 30 minut. Wszystkie leki o sile działania zbliżonej do morfiny działają przeciwbólowo, wpływają hamująco na oddychanie, powodują wymioty, zaparcia, zależność fizyczną, działają na nerw błędny i wywołują różny poziom sedacji. Wykazano, że fentanyl podany zwierzętom różni się od morfiny nie tylko krótkim czasem działania, ale też w minimalnym stopniu powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego i nie działa wymiotnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne:
Wydalanie w moczu: 8%
Stopień wiązania leku z białkami osocza: 80%
Klirens: 13 ± 2 ml/min/kg mc.
Objętość dystrybucji: 4 ± 0,4 l/kg mc.
Końcowy okres półtrwania: od 141 min do 853 min.

Zaburzenia czynności nerek
Dane uzyskane z badania po dożylnym podaniu fentanylu u pacjentów poddawanych przeszczepowi nerki sugerują, że klirens fentanylu w tej populacji pacjentów może być zmniejszony. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym podawany jest fentanyl, należy uważnie obserwować pod kątem objawów toksyczności fentanylu i jeśli konieczne zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci ze zwiększoną masą ciała (pacjenci otyli)
Obserwowano zwiększenie klirensu fentanylu przy zwiększonej masie ciała. U pacjentów z BMI> 30, klirens fentanylu zwiększa się o około 10% na 10 kg przyrostu masy bez tłuszczu (beztłuszczowej masy ciała).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania *in vitro* fentanylu wykazały, że podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, w przypadku komórek ssaków działanie mutagenne występuje jedynie po zastosowaniu stężeń cytotoksycznych wraz z aktywacją metaboliczną.
Badania mutagenności na bakteriach i gryzoniach wykazały, że fentanyl nie ma właściwości mutagennych. Badaniach na szczurach, trwające 2 lata nie wykazały działania rakotwórczego fentanylu.

Niektóre testy przeprowadzone na samicach szczurów wykazały zmniejszenie płodności, jak również śmiertelność zarodków. Było to związane z działaniem toksycznym na samice i nie wynikało z bezpośredniego wpływu leku na rozwój zarodka. Nie stwierdzono działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt wykazuje chemiczną niezgodność z tiopentalem i metoheksytalem, która wynika z dużej różnicy pH.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
10 ampułek po 2 ml
10 ampułek po 10 ml
50 ampułek po 2 ml
50 ampułek po 10 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

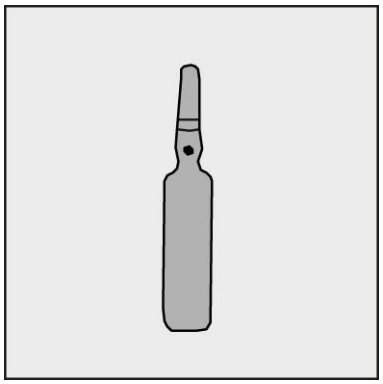
Fentanyl WZF można podawać:
- domięśniowo,
- dożylnie – w szybkim wstrzyknięciu (bolus), we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podskórnie – we wstrzyknięciu, we wlewie ciągłym,
- zewnątrzoponowo – podając dawkę jednorazową, we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podpajęczynówkowo – podając dawkę jednorazową lub we wlewie ciągłym.

Produkt Fentanyl WZF może być podawany z 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzony roztwór można przechowywać, na odpowiedzialność użytkownika, maksymalnie przez 24 godziny, pod warunkiem, że rozcieńczenie przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystany w ciągu 24 godzin roztwór należy wyrzucić.

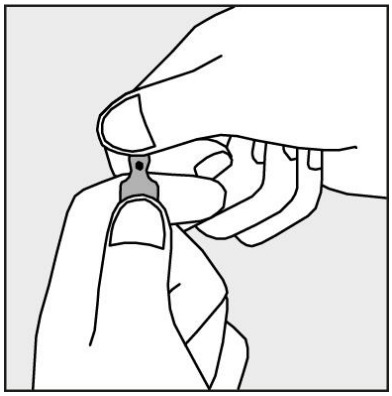
Instrukcja otwierania ampułki
Podczas otwierania ampułki zaleca się używanie rękawiczek.
Po przypadkowym narażeniu skóry, należy spłukać wodą ten obszar skóry. Należy unikać używania mydła, alkoholu i innych środków czyszczących, które mogą powodować chemiczne lub fizyczne otarcia skóry.

Przed otwarciem ampułki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampułki. Można delikatnie potrząsnąć ampułką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu. Na każdej ampułce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.
- Aby otworzyć ampułkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampułki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.
Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niezużytego produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

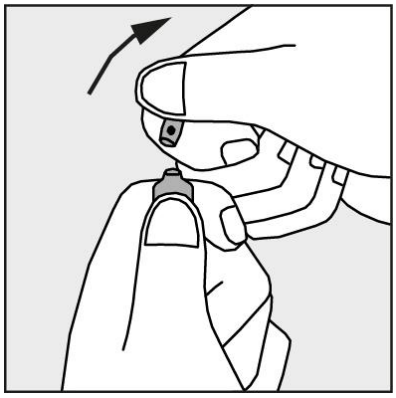
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1039

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.1981 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.08.2023 r.