RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FENTANEST 0,1 mg/2ml soluzione iniettabile
Fentanil.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 2 ml contiene:
fentanil citrato 0,157 mg pari a fentanil 0,100 mg

Eccipienti con effetti noti: metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per le sue caratteristiche il Fentanest si presta, più di ogni altro analgesico noto, all'impiego in anestesiologia.
Può essere usato sia nella premedicazione per qualunque tipo di anestesia (anche locale) sia nel decorso postoperatorio come durante l'intervento stesso. Si consiglia l'associazione del Fentanest con il protossido d'azoto e con un neurolettico, in particolare con il droperidolo che ne migliora l'attività analgesica e ne riduce gli effetti collaterali (specie la depressione respiratoria ed il vomito), realizzando così la neuroleptoanalgesia. Il Fentanest può essere associato, a dosi opportunamente ridotte, anche ai barbiturici ed ai comuni anestetici volatili (alotano, isoflurano, ecc.).
Non sono stati descritti casi di interferenza fra l'azione del Fentanest e dei miorilassanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Il dosaggio di Fentanest deve essere individualizzato secondo l'età, il peso corporeo, lo stato fisico, le condizioni patologiche esistenti, l'uso di altri medicinali e il tipo di intervento chirurgico e di anestesia.
Il Fentanest può essere somministrato solo in idonee strutture in cui possono essere controllate le vie respiratorie e da personale medico adeguatamente formato (vedere paragrafo 4.4).

Via di somministrazione

Il Fentanest può essere somministrato per via intramuscolare od endovenosa. La via intramuscolare è preferita nella premedicazione, per l'analgesia nel decorso postoperatorio e per la terapia del dolore in genere; la via endovenosa (diretta o per perfusione) durante l'intervento.
Anche somministrato non diluito, il preparato non è causa di manifestazioni irritative locali.
I dosaggi si riferiscono a soggetti adulti normali.

<u>Per via intramuscolare</u> - in media 0,1-0,2 mg (2-4 ml) di Fentanest pro-dose.

<u>Per via endovenosa</u> - per realizzare una anestesia di tipo neurolepto-analgesico le dosi complessive di Fentanest sono dell'ordine di 0,4-0,8 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante il mantenimento di una anestesia eseguita con le tecniche abituali il dosaggio va regolato in base alla profondità analgesica che si vuole ottenere, al tipo di intervento, alla sensibilità del soggetto ed alla quantità degli altri farmaci somministrati, tenendo presente che fra questi (barbiturici, etere, fluotano, ecc.) ed il Fentanest esiste potenziamento.

Neuroleptoanalgesia - per questo tipo di anestesia l'associazione del Fentanest con il neurolettico droperidolo può essere estemporanea, nelle proporzioni ritenute adatte dall'anestesista.

La neuroleptoanalgesia si attua praticamente secondo questi schemi:

Preanestesia - 0,1 mg di Fentanest e 5 mg di droperidolo per via intramuscolare, 30'-60' prima dell'intervento.

L'impiego contemporaneo di atropina alla dose di 0,25 mg è facoltativo. Identica somministrazione serve, pro/dose, per il trattamento del dolore postoperatorio.

Induzione - si procede all'infusione endovenosa rapida (1000 gocce/minuto pari a 50 ml di soluzione/minuto) di 50-100 ml di una soluzione preparata diluendo il contenuto di 10 fiale (pari a 1 mg) di Fentanest e 2 flaconi (pari a 50 mg) di droperidolo in 500 ml di soluzione glucosata al 5%.
Contemporaneamente si somministra una miscela di N_2O/O_2 nel rapporto di 3/1 in circuito semichiuso.
Previa iniezione endovenosa di 25-50 mg di succinilcolina (ed iperventilazione manuale) si procede all'intubazione tracheale, mentre si rallenta l'infusione a circa 50 gocce/minuto e si prosegue la somministrazione della miscela di N_2O/O_2, ridotta al rapporto 2/1, in ragione di 12-15 litri/minuto.

Mantenimento - la velocità media di infusione è compresa fra le 15-30 gocce/minuto e va adeguata ai tempi operatori ed alla sensibilità individuale, accelerandola se il paziente si muove, se aumentano la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e respiratoria e se compare sudorazione; diminuendola se il paziente è tranquillo, con stabilità della pressione arteriosa, della frequenza del polso e del respiro e se la cute è asciutta.
Se le necessità chirurgiche lo richiedono, si procede al rilasciamento muscolare con dosi frazionate di 25 mg di succinilcolina.
Si continua la somministrazione di N_2O/O_2 nel rapporto 2/1.

Fine dell'intervento, risveglio - circa 15 minuti prima della fine dell'intervento la perfusione va ulteriormente rallentata (10 gocce/minuto), mentre contemporaneamente si diminuisce la somministrazione di N_2O. Al termine della sutura cutanea si interrompe l'infusione; il paziente viene iperventilato con aria per 2'-3', quindi si procede all'estubazione. Solitamente il paziente è in condizioni di poter essere subito inviato in reparto.
Anzichè in perfusione continua, il Fentanest e il droperidolo possono essere somministrati per via endovenosa diretta alle seguenti dosi:

Induzione - Fentanest 0,4 mg (8 ml); droperidolo 20 mg (8 ml).
Inizio dell'incisione e mantenimento - al bisogno (sulla base dei segni clinici sopra detti) Fentanest 0,025 mg.
Ulteriori somministrazioni, se necessario, a dosi anche minori diluendo in tal caso il Fentanest. Per interventi di lunga durata si reinietteranno anche 10-15 mg di droperidolo.
Le modalità di somministrazione del protossido d'azoto e del curarizzante rimangono identiche a quelle della tecnica con perfusione continua.

Popolazione pediatrica
Fentanest non deve essere usato nel bambino nel primo biennio di vita.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini di età compresa tra 12 e 17 anni: seguire la posologia degli adulti

Bambini di età compresa tra 2 e 11 anni: la dose usuale nei bambini deve essere la seguente:

	Età	Dose iniziale	Dose supplementare
Respirazione spontanea	2-11 anni	0,001-0,003 mg/kg (1-3 mcg/kg)	0,001-0,00125 mg/kg (1-1,25 mcg/kg)
Respirazione assistita	2-11 anni	0,001-0,003 mg/kg (1-3 mcg/kg)	0,001-0,00125 mg/kg (1-1,25 mcg/kg)

Analgesia durante intervento chirurgico, potenziamento dell'anestesia in respirazione spontanea

Le tecniche con analgesia nei bambini con respirazione spontanea dovrebbero essere usate solo come parte della tecnica anestetica o come parte delle tecniche di sedazione/analgesia da personale esperto e in un ambiente ove sia possibile gestire una improvvisa rigidità delle pareti toraciche che richieda intubazione, oppure apnea che richieda supporto alle vie aeree (vedere paragrafo 4.4).

Anziani e pazienti a rischio
Negli anziani (età superiore ai 65 anni) e in altri pazienti a rischio, la dose iniziale di Fentanest deve essere ridotta; per le dosi successive ci si dovrà basare sull'effetto indotto dalla dose iniziale.

Pazienti obesi:
Nei pazienti obesi può esserci rischio di sovradosaggio se la dose è calcolata sulla base del peso corporeo. I pazienti obesi devono ricevere una dose calcolata sulla base della massa magra piuttosto che unicamente sul peso corporeo.

Pazienti con compromissione renale:
Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale deve essere considerata una dose ridotta di Fentanest; questi pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri oppioidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
Gravidanza accertata o presunta.
Bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prodotto va impiegato solo in ambiente Ospedaliero, in Cliniche e Case di Cura e dal solo specialista chirurgo o anestesista, in condizioni che garantiscano un adeguato controllo delle vie respiratorie da parte di personale medico adeguatamente formato.
Come per altri depressori del SNC i pazienti trattati con Fentanest devono essere tenuti sotto adeguata sorveglianza.

Depressione respiratoria

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'analgesia profonda indotta da Fentanest è accompagnata da una profonda depressione respiratoria, che può persistere più a lungo dell'effetto analgesico o ripresentarsi nel periodo postoperatorio. Come con tutti i potenti oppioidi, la depressione respiratoria è proporzionale alla dose. Pertanto, qualora vengano usati altri analgesici narcotici insieme al Fentanest, il medico dovrà tener conto della dose totale di tutte queste sostanze prima di prescriverle a scopo analgesico nel periodo postoperatorio. Si raccomanda che i narcotici, in questi casi, vengano prescritti inizialmente a dosi ridotte, pari a 1/4 - 1/3 di quelle usuali.
Certe forme di anestesia da conduzione, come l'anestesia spinale, e alcuni anestetici peridurali possono alterare la funzione respiratoria attraverso un blocco dei nervi intercostali. Pertanto, nell'usare il Fentanest come supplemento delle predette anestesie, sarà necessario che l'anestesista abbia familiarità con le alterazioni funzionali in gioco in queste circostanze e sia ben preparato a fronteggiarle. Dovrà inoltre procedere al monitoraggio routinario dei segni vitali.
Il Fentanest dovrà essere impiegato con prudenza nei pazienti con pneumopatia ostruttiva cronica, o con ridotta riserva respiratoria o con ventilazione potenzialmente compromessa.
In tali pazienti, infatti, i narcotici possono ridurre ulteriormente l'energia respiratoria e aumentare le resistenze delle vie aeree. Durante l'anestesia questa eventualità potrà essere fronteggiata mediante respirazione assistita o controllata.

La depressione respiratoria è correlata alla dose e può essere neutralizzata con l'impiego di antagonisti degli oppioidi specifici, ma dosi ulteriori di quest'ultimi possono essere necessarie perché la depressione respiratoria può durare più a lungo della durata di azione dell'antagonista oppioide. L'analgesia profonda è accompagnata da una marcata depressione respiratoria che può persistere o ricorrere nel periodo post operatorio. Pertanto, i pazienti devono restare sotto adeguata sorveglianza.
Si dovrà avere a disposizione per uso immediato l'attrezzatura per la rianimazione e un antagonista degli oppioidi. L'iperventilazione durante l'anestesia può alterare la risposta del paziente alla CO_2, influenzando così la respirazione nel periodo postoperatorio.

Rischio da uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di Fentanest e medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte.

A causa di questi rischi, la concomitante prescrizione con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative.

Se viene presa la decisione di somministrare Fentanest in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa, per il periodo più breve.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che li assistono circa questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Rigidità muscolare

Può verificarsi induzione di rigidità muscolare, anche a carico dei muscoli respiratori. Il fenomeno dipende dalla velocità dell'iniezione; se ne può, in effetti, ridurre l'incidenza procedendo ad un'iniezione endovenosa lenta (normalmente sufficiente per i dosaggi più bassi) o attraverso la premedicazione con benzodiazepine e l'uso di rilassanti muscolari. A fenomeno ormai in atto, è indispensabile ricorrere ad una respirazione assistita o controllata nonché, in caso di necessità, ad un curarizzante compatibile con le condizioni del paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Possono verificarsi movimenti mioclonici/clonici non-epilettici. I neurolettici possono indurre sintomi extrapiramidali che possono essere controllati con agenti anti-parkinsoniani.

Patologie cardiache

Può presentarsi bradicardia, e possibilmente arresto cardiaco, se il paziente ha ricevuto una dose insufficiente di anticolinergici o quando il fentanil è impiegato in combinazione con rilassanti muscolari non-vagolitici. La bradicardia può essere trattata con atropina. Il Fentanest, comunque, andrà usato con cautela nei pazienti con bradiaritmia cardiaca.

Gli oppioidi possono indurre ipotensione, specialmente in pazienti ipovolemici. Devono essere adottate appropriate misure per mantenere una pressione arteriosa stabile. Se si verifica ipotensione bisognerà prendere in considerazione l'eventualità di una ipovolemia da correggere con appropriate misure per mantenere la pressione arteriosa stabile o con adeguata terapia con liquidi per via parenterale. Condizioni operatorie permettendolo, si dovrà inoltre modificare la postura del paziente così da migliorare il ritorno venoso. Nel muovere i pazienti bisognerà stare attenti a non provocare una ipotensione ortostatica. Nel caso che il trattamento ipervolemizzante con fluidi endovenosi, insieme alle altre contromisure non riuscisse a modificare l'ipotensione, bisognerà prendere in considerazione l'opportunità di somministrare farmaci che aumentano la pressione sanguigna, diversi però dall'adrenalina che potrebbe, paradossalmente, ridurre ulteriormente la pressione sanguigna per l'effetto di blocco alfa-adrenergico esercitato dal droperidolo.

Interazioni con neurolettici

Quando il Fentanest è somministrato con un neurolettico (come il droperidolo) il medico deve conoscere le proprietà di ciascun farmaco ed in particolare la loro diversa durata d'azione. Quando si usa questa associazione si verifica una maggiore incidenza di ipotensione. Inoltre, quando si usa questa associazione devono essere disponibili liquidi per infusione e altre contromisure atte a combattere l'eventuale ipotensione (vedere paragrafo 4.5).
I neurolettici possono indurre sintomi extrapiramidali che possono essere controllati con i farmaci antiparkinsoniani.

Sindrome serotoninergica

Si raccomanda cautela quando Fentanest è co-somministrato con farmaci che interessano i sistemi di trasmissione serotoninergica.
Può verificarsi lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita con l'uso concomitante di medicinali serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (inclusi gli inibitori della monoamino ossidasi IMAO). Questo si può verificare entro l'intervallo delle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può includere cambiamenti dello stato mentale (es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (es. tachicardia, pressione del sangue instabile, ipertermia), anormalità neuromuscolari (es. iperreflessia, mancanza di coordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (es. nausea, vomito, diarrea).

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, deve essere presa in considerazione la rapida sospensione di Fentanest.

5

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come con altri oppioidi a causa del loro effetto anticolinergico, la somministrazione di Fentanest può portare ad aumenti della pressione del dotto biliare e, in casi isolati, possono essere osservati spasmi dello Sfintere di Oddi.

In pazienti con miastenia grave deve essere attentamente considerato l'uso di alcuni agenti anticolinergici e bloccanti neuromuscolari prima e durante la somministrazione endovenosa di Fentanest in regime di anestesia generale.

Iperalgesia indotta da oppioidi
L'iperalgesia indotta da oppioidi (OIH) è una risposta paradossa ad un oppioide, in particolare a dosi elevate o con uso cronico, in cui vi è un aumento della percezione del dolore nonostante l'esposizione stabile o aumentata agli oppioidi. Si differenzia dalla tolleranza, in cui vengono richieste dosi più elevate di oppioidi per ottenere lo stesso effetto analgesico o trattare il dolore ricorrente. L'OIH può manifestarsi come aumento della percezione del dolore, dolore più diffuso (cioè meno focalizzato) o dolore da stimoli ordinari (cioè non dolorifici) (allodinia) senza evidenza di progressione della patologia. Quando si sospetta OIH, la dose di oppioidi deve essere possibilmente ridotta o gradualmente diminuita.

Condizioni speciali

Lesioni craniche ed ipertensione endocranica - Il Fentanest dovrà essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili alla depressione dei centri respiratori, e nei comatosi affetti da trauma cranico o tumore cerebrale. Si tenga presente che il Fentanest può mascherare il decorso dei traumatizzati cranici. Le iniezioni rapide mediante bolo di oppioidi devono essere evitate in pazienti con compromessa funzionalità intracerebrale; in questi pazienti la riduzione transitoria della pressione arteriosa media è stata occasionalmente associata da una riduzione di breve durata della pressione di perfusione cerebrale.

Si raccomanda, negli anziani e nei soggetti debilitati di ridurre la dose iniziale di Fentanest; per le dosi successive ci si dovrà basare sull'effetto indotto dalla dose iniziale. L'aggiustamento del dosaggio degli oppioidi deve essere effettuato con cautela nei pazienti affetti da una qualsiasi delle seguenti condizioni: ipotiroidismo non controllato; patologie polmonari; riserva polmonare ridotta; alcolismo o funzione epatica o renale compromessa per l'importanza di questi organi nel metabolismo e nell'escrezione del farmaco. Questi pazienti, inoltre, richiedono un prolungato monitoraggio nel periodo post-operatorio.

Farmaco-dipendenza - Il fentanil può determinare la comparsa di una farmaco-dipendenza di tipo morfinico ed è quindi suscettibile di abuso.
I pazienti che seguono una terapia cronica con oppioidi o quelli con una storia di abuso di oppioidi possono richiedere dosaggi maggiori.

Dipendenza da farmaco e possibilità di abuso

La tolleranza, la dipendenza fisica e la dipendenza psicologica possono svilupparsi in seguito a somministrazione ripetuta di oppioidi. I rischi sono maggiori nei pazienti con anamnesi personale di abuso di sostanze (compresi abuso o dipendenza da droga o alcol).

Sindrome da astinenza

La somministrazione ripetuta a intervalli a breve termine per periodi prolungati può dare luogo allo sviluppo della sindrome da astinenza dopo la cessazione della terapia, che può manifestarsi con

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

l'insorgenza dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione.

Popolazione pediatrica:
Le tecniche con analgesia nei bambini con respirazione spontanea devono essere usate solo come parte della tecnica anestetica o come parte delle tecniche di sedazione/analgesia da personale esperto e in un ambiente ove sia possibile gestire una improvvisa rigidità delle pareti toraciche che richieda intubazione, oppure apnea che richieda supporto alle vie aeree.

Sindrome neonatale da astinenza
L'assunzione di oppioidi a lungo termine durante la gravidanza può causare la sindrome da astinenza nel neonato (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
FENTANEST 0,1 mg/2 ml soluzione iniettabile contiene metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su Fentanest
Quando si impiegano alti dosaggi di Fentanest, dosi anche relativamente basse di diazepam possono causare depressione cardiovascolare.

Medicinali depressori del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci come i barbiturici, le benzodiazepine o farmaci correlati, i neurolettici, anestetici generali e altri depressori non selettivi del SNC (es. alcol) possono potenziare la depressione respiratoria di Fentanest.

Nei pazienti che abbiano assunto tali farmaci la dose necessaria di Fentanest può essere minore di quella usuale. In pazienti che respirano spontaneamente, l'uso concomitante con Fentanest, può aumentare il rischio di depressione respiratoria, sedazione profonda, coma e morte. Analogamente, dopo somministrazione di Fentanest, si dovrà ridurre la dose di altri depressori del SNC.

Inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
Fentanest, farmaco con clearance elevata, è rapidamente ed ampiamente metabolizzato principalmente dal CYP3A4.
Quando si utilizza Fentanest, l'uso concomitante di un inibitore del CYP3A4 può causare una diminuzione della clearance del fentanil. Con la somministrazione di una singola dose di Fentanest, il periodo di rischio per depressione respiratoria può essere prolungato, e può richiedere cure speciali del paziente e un più lungo periodo di osservazione. Con la somministrazione di più dosi di Fentanest, il rischio di depressione respiratoria acuta e/o ritardata, può aumentare, e può essere necessaria una riduzione del dosaggio di fentanil per evitare l'accumulo di fentanil. Il ritonavir orale (un potente inibitore del CYP3A4) ha ridotto di due terzi la clearance di una dose singola di Fentanest somministrato per via endovenosa, tuttavia i picchi delle concentrazioni plasmatiche del

7

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

fentanil non hanno subito variazioni. L'itraconazolo, tuttavia, (un altro potente inibitore del CYP3A4) somministrato per via orale alla dose di 200 mg/die per 4 giorni, non ha influenzato in modo significativo la farmacocinetica di una dose singola di Fentanest somministrato per via endovenosa. La somministrazione concomitante di altri potenti, o meno potenti, inibitori del CYP3A4, come il voriconazolo o fluconazolo, e Fentanest può risultare in un aumento o prolungamento dell'esposizione al fentanil.

Tuttavia, in singoli soggetti, sono stati osservati degli aumenti delle concentrazioni plasmatiche.

Inibitori della Monoamino Ossidasi (IMAO)
Per gli analgesici narcotici è stato segnalato un grave e imprevedibile potenziamento da parte di MAO inibitori. Si raccomanda di sospendere l'uso di MAO inibitori 2 settimane prima di qualsiasi procedura chirurgica o anestetica. Tuttavia, in diverse segnalazioni, l'uso di fentanil durante procedure chirurgiche o anestetiche in pazienti in trattamento con MAO inibitori risulta innocuo.

Medicinali serotoninergici
La co-somministrazione di fentanil con agenti serotoninergici come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) o un inibitore della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o un inibitore delle monoamino ossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.
Quando il Fentanest è usato con un neurolettico come il droperidolo si può determinare una diminuzione della pressione arteriosa polmonare. Di ciò si dovrà tener conto in occasione di procedimenti diagnostici o chirurgici in cui il trattamento ultimo del paziente possa dipendere dall'interpretazione dei valori pressori dell'arteria polmonare.
Inoltre, quando il Fentanest è usato con il droperidolo e si utilizza l'EEG come monitoraggio postoperatorio, si potrà osservare che dopo l'impiego dell'associazione, il tracciato elettroencefalografico torna alla norma più lentamente del solito.

Effetti di Fentanest su altri medicinali
In seguito alla somministrazione di fentanil, la dose di altri medicinali depressori del SNC deve essere ridotta. Ciò è particolarmente importante dopo l'intervento chirurgico, perché l'analgesia profonda è accompagnata da marcata depressione respiratoria, che può persistere o ripresentarsi nel periodo postoperatorio. La somministrazione di un farmaco depressore del SNC o farmaco correlato, come ad esempio una benzodiazepina, durante questo periodo può aumentare in maniera sproporzionata il rischio di depressione respiratoria.
Le concentrazioni plasmatiche di etomidato sono considerevolmente aumentate (fattore da 2 a 3) quando somministrato con fentanil. La clearance plasmatica totale ed il volume di distribuzione dell'etomidato sono ridotti di un fattore da 2 a 3, senza variazione dell'emivita, quando somministrato con fentanil. La somministrazione contemporanea di fentanil e midazolam per via endovenosa comporta un aumento dell'emivita plasmatica terminale ed una riduzione della clearance plasmatica del midazolam. Quando questi medicinali vengono somministrati insieme a fentanil potrà essere necessario ridurre il loro dosaggio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Da non impiegarsi in caso di gravidanza accertata o presunta.
Non ci sono informazioni sufficienti sull'uso di fentanil in gravidanza. Il fentanil può attraversare la placenta nelle prime fasi della gravidanza. Studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.
Non somministrare (per via intramuscolare [i.m.] o endovenosa [e.v.]) durante il parto (incluso il parto cesareo), perché fentanil attraversa la placenta e può bloccare la respirazione spontanea nel periodo neonatale. Se viene somministrato il fentanil, si deve avere a disposizione per uso immediato per la madre e il bambino l'attrezzatura per la ventilazione assistita, se necessaria. Deve essere sempre disponibile per il bambino un antagonista degli oppiodi.

L'uso cronico di un oppioide durante la gravidanza può portare alla sindrome neonatale da astinenza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento
Poiché il fentanil viene escreto nel latte materno, l'allattamento con latte materno nelle 24 ore successive alla somministrazione del medicinale non è raccomandato. Deve essere considerato il rapporto rischio/beneficio dell'allattamento in seguito alla somministrazione di fentanil.

Fertilità
Non ci sono dati clinici sugli effetti di fentanil sulla fertilità maschile o femminile. Negli studi condotti sugli animali, alcuni test sui ratti hanno mostrato una riduzione della fertilità femminile in seguito a somministrazione di dosi tossiche per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il fentanil può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
I pazienti devono guidare o utilizzare macchinari solo se è trascorso un tempo sufficiente (almeno 24 ore) in seguito alla somministrazione di fentanil.

4.8 Effetti indesiderati

Dati provenienti da studi clinici

La sicurezza di fentanil EV è stata valutata in 376 soggetti che hanno partecipato a 20 studi clinici per la valutazione di fentanil EV come anestetico. A questi soggetti è stata somministrata almeno una dose di fentanil ed in seguito sono stati valutati i dati di sicurezza. In base ai dati di sicurezza aggregati relativi a questi studi clinici, le reazioni avverse più comuni (incidenza ≥ 5%) sono state (% di incidenza): nausea (26,1), vomito (18,6), rigidità muscolare (10,4), ipotensione (8,8), ipertensione (8,8), bradicardia (6,1) e sedazione (5,3).

Nella tabella seguente sono elencati gli effetti indesiderati, comprensivi di quelli sopra menzionati, associati all'utilizzo di fentanil EV valutati sia negli studi clinici sia nella fase successiva alla commercializzazione.

Le categorie di frequenza utilizzate corrispondono alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati clinici disponibili).

Classificazione sistemica organica	**Effetti indesiderati**
	Categoria di frequenza

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità (come shock anafilattico, reazione anafilattica, orticaria)
Disturbi psichiatrici			Umore euforico	Delirium
Patologie del sistema nervoso		Discinesia, sedazione, capogiro	Cefalea	Convulsioni, perdita di coscienza, mioclono
Patologie dell'occhio		Disturbo visivo		
Patologie cardiache		Bradicardia, tachicardia, aritmia		Arresto cardiaco
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione, dolore venoso	Flebite, fluttuazioni della pressione sanguigna	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Laringospasmo, broncospasmo, apnea	Iperventilazione, singhiozzo	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica		Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rigidità muscolare			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Brividi, ipotermia	Sindrome da astinenza da farmaco (vedere paragrafo 4.4)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Confusione postoperatoria	Complicanze delle vie respiratorie di anestesia, agitazione postoperatoria	

Come con altri analgesici, gli effetti collaterali di una certa importanza più comunemente segnalati dopo iniezione di Fentanest sono: depressione respiratoria, apnea, rigidità muscolare e bradicardia; in mancanza di misure correttive questi fenomeni potranno portare ad arresto respiratorio, depressione

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

circolatoria, arresto cardiaco. Sono stati inoltre osservati: ipotensione, vertigini, visione confusa, nausea e vomito, laringospasmo, sudorazione.

È stato inoltre riportato che una ripresa della depressione respiratoria si può verificare nel periodo postoperatorio. Tenendo presente questa possibilità i pazienti dovranno essere attentamente osservati e, se necessario, appropriate contromisure dovranno essere adottate. Quando è usato con il Fentanest un neurolettico come il droperidolo si possono verificare le seguenti reazioni collaterali: brividi e/o tremori, irrequietezza ed episodi allucinatori postoperatori (alcune volte associati con transitori periodi di depressione mentale); sintomi extrapiramidali (distonia, acatisia, crisi oculogire), sono stati osservati fino a 24 ore dopo l'intervento (vedere paragrafo 4.4).
Di norma gli eventuali sintomi extrapiramidali possono essere ridotti o controllati con farmaci antiparkinsoniani. Sonnolenza postoperatoria è frequentemente riportata a seguito dell'uso del droperidolo.
Dopo l'uso del Fentanest associato con il droperidolo, sono stati segnalati anche aumenti della pressione con o senza preesistente ipertensione. Ciò potrebbe dipendere da una alterazione, ancora inspiegata, dell'attività del simpatico, secondaria ad alte dosi dei due farmaci; il fenomeno è però spesso attribuito ad una stimolazione simpatica di origine anestetica o chirurgica durante lo stadio leggero dell'anestesia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi - le manifestazioni di un sovradosaggio del Fentanest rappresentano un'estensione delle sue azioni farmacologiche. Può verificarsi depressione respiratoria che può variare in termini di gravità da bradipnea ad apnea.

Trattamento - in presenza di ipoventilazione o apnea si deve somministrare ossigeno e ricorrere alla respirazione assistita o controllata, come indicato. Le vie respiratorie dovranno essere mantenute pervie e a questo scopo potrà essere opportuno l'impiego di una cannula orofaringea e di un tubo endotracheale.
Come indicato, si dovrà tenere pronto all'uso un antagonista specifico degli oppioidi per fronteggiare la depressione respiratoria provocata dal fentanil.
Ciò non preclude comunque l'uso di contromisure più immediate.
Si tenga presente che la durata della depressione respiratoria conseguente ad una dose eccessiva di fentanil può superare la durata d'azione del farmaco antagonista; pertanto può essere richiesta una dose aggiuntiva di questi ultimi.

Se la depressione respiratoria fosse associata a rigidità muscolare, può rendersi necessario l'uso di un agente bloccante neuromuscolare intravenoso per facilitare la respirazione assistita o controllata.
I pazienti devono essere attentamente monitorati, devono essere mantenuti il calore corporeo ed un corretto apporto di liquidi. In caso di ipotensione grave o persistente si deve sospettare la presenza di una ipovolemia, da fronteggiare con appropriata terapia a base di liquidi parenterali.

11

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetico generale oppioide. Codice ATC: N01AH01

Il fentanil è un morfino mimetico in grado di provocare un'analgesia chirurgica di entità 50 - 100 volte superiore a quella della morfina.

Dopo somministrazione i.v. ad un dosaggio di 1 - 2 mcg/kg l'effetto analgesico insorge nel giro di 2- 3 minuti e persiste per circa 30 minuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fentanil è un oppioide sintetico con effetto farmacologico μ-agonista.

Distribuzione

Il fentanil presenta una cinetica plasmatica trifasica con una emivita di circa 3,7 ore; dopo iniezione endovenosa le concentrazioni plasmatiche di fentanil si riducono rapidamente, con un'emivita di distribuzione sequenziale di circa 1 minuto e 18 minuti ed un'emivita di eliminazione terminale di 475 minuti. Il fentanil ha un V_c (volume di distribuzione del compartimento centrale) di 13 litri, e un V_{dds} totale (volume di distribuzione allo steady-state) di 339 litri. Il legame di fentanil alle proteine plasmatiche è circa di 84%.

Metabolismo

Il fentanil è rapidamente metabolizzato, principalmente nel fegato dal CYP3A4. Il principale metabolita è il norfentanil. La clearance del fentanil è 574 ml/min.

Eliminazione

Circa il 75% della dose somministrata è escreta nell'urina entro 24 ore e di questa solo il 10% viene eliminato come farmaco immodificato.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei neonati il legame di fentanil alle proteine plasmatiche è circa il 62% (inferiore a quello riscontrato negli adulti). La clearance ed il volume di distribuzione sono maggiori nei neonati e nei bambini. Pertanto in questa popolazione di pazienti possono essere necessarie dosi maggiori di fentanil.

Pazienti con compromissione renale

Dati ottenuti da studi con la somministrazione di fentanil per via endovenosa (e.v.) in pazienti sottoposti a trapianto renale suggeriscono che la clearance di fentanil può essere ridotta in −questi soggetti.

Se pazienti con compromissione della funzionalità renale assumono Fentanest, si deve effettuare un attento monitoraggio per individuare eventuali segni di tossicità da fentanil e, se necessario, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti adulti con ustioni

Un aumento del 44% della clearance ed un volume di distribuzione più ampio comportano una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Per questo motivo in questi soggetti possono essere necessarie dosi maggiori di fentanil.

La clearance plasmatica risulta elevata (circa 12 ml/min/kg) ed il volume totale di distribuzione è di circa 4,2 l/kg.

Pazienti obesi

12

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

È stato osservato un aumento della clearance di fentanil con l'aumento del peso corporeo. In pazienti con un BMI>30 (Body Mass Index) la clearance di fentanil cresce di circa il 10% ogni 10 Kg di aumento della massa magra.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti il margine di sicurezza per la somministrazione endovenosa, espresso dal rapporto tra LD_{50}/ED_{50} per il livello più basso di analgesia è 281,8 rispetto a 69,5 e 4,8 rispettivamente per morfina e petidina.

La tossicità acuta è stata valutata nel ratto e nel topo:

Ratto (i.v./s.c.): 2,3 mg/kg - 9,5 mg/kg

Topo (i.v./s.c.): 13 mg/kg - 70 mg/kg

Il fentanil, come gli altri analgesici oppioidi, presenta effetti mutageni *in vitro* solo a concentrazioni citotossiche e in condizioni di attivazione metabolica nei test con colture cellulari di mammifero. Il fentanil non ha mostrato effetti mutageni nei test *in vivo* sui roditori e nei test batterici. In uno studio sulla carcinogenesi della durata di due anni condotto nei ratti, il fentanil non è stato associato ad un aumento dell'incidenza dei tumori a dosi sottocutanee fino a 33 mcg/kg/die nei maschi e 100 mcg/kg/die nelle femmine, rispettivamente le massime dosi tollerate nei maschi e nelle femmine.

In alcuni studi condotti su femmine di ratto sono stati osservati una riduzione della fertilità e mortalità embrionale, dovuti a tossicità materna e non all'effetto diretto del medicinale sull'embrione. Non ci sono evidenze di effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Fentanest non deve essere mescolato con soluzioni alcaline o tamponate.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala di vetro tipo I incolore contenente 0,1 mg di fentanil in 2 ml di soluzione. Confezione da 5 fiale**.**

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per l'apertura della fiala seguire le seguenti istruzioni:

Indossare i guanti prima dell'apertura della fiala

13

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

ISTRUZIONI PER L'APERTURA DELLA FIALA

L'esposizione accidentale della cute deve essere trattata lavando la zona interessata con acqua. Evitare l'uso di sapone, alcol e altri detergenti che possono causare l'abrasione chimica o fisica della pelle.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Pfizer Italia S.r.l., Via Isonzo 71, 04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC 020473029 - "0,1 mg/ 2 ml soluzione iniettabile", 5 fiale da 2 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
27 gennaio 2000/31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

14

Documento reso disponibile da AIFA il 12/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).