

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 50 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato).

Ogni fiala da 2 ml contiene 100 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato).

Ogni fiala da 10 ml contiene 500 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato).

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni fiala da 2 ml contiene 7,08 mg (0,31 mmol) di sodio.

Ogni fiala da 10 ml contiene 35,41 mg (1,54 mmol) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione iniettabile limpida e incolore, priva di particelle visibili.

Il pH della soluzione è compreso tra 4,0 e 7,0.

L'osmolalità è di circa 285 mOsmol/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml è un analgesico anestetico:

da usare come integrazione analgesica oppioide nell'anestesia generale o locale;

da somministrare con un neurolettico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml può essere somministrato soltanto in un ambiente che consenta il monitoraggio delle vie aeree e da personale in grado di monitorare le vie aeree (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

La posologia di Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml deve essere stabilita individualmente in base all'età, al peso corporeo, alle condizioni fisiche, alla patologia sottostante, ai medicinali usati e al tipo di intervento chirurgico e di anestesia.

#### Adulti

All'induzione, generalmente vengono iniettati per via endovenosa da 200 a 600 microgrammi (da 2,8 a 8,5 microgrammi/kg), corrispondenti a 4-12 ml. Dosi superiori a 200 microgrammi devono essere somministrate unicamente insieme a ventilazione. Per il mantenimento dell'analgnesia è possibile somministrare dosi endovenose supplementari comprese tra 50 e 200 microgrammi (0,7-2,8 microgrammi/kg), corrispondenti a 1-4 ml, dopo 30-45 minuti.

### Popolazione pediatrica

*Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni*

Seguire la posologia per gli adulti.

*Bambini di età compresa tra 2 e 11 anni*

Per l'induzione nei bambini è generalmente raccomandata una dose di 1,25-2,5 microgrammi/kg o 0,25-0,5 ml per 10 kg di peso corporeo. Per il mantenimento dell'analgesia è possibile somministrare dosi endovenose supplementari di 0,25 ml per 10 kg ogni 30-45 minuti.

*Bambini di età inferiore a 2 anni*

Non vi è esperienza nell'uso del fentanil in bambini di età inferiore a 2 anni.

*Uso nei bambini*

Nei bambini con respirazione spontanea, le tecniche di analgesia possono essere usate soltanto nell'ambito di un'anestesia o di una sedazione/analgesia operata da personale esperto, in un ambiente che consenta il trattamento di episodi improvvisi di rigidità muscolare (con necessità di intubazione) o apnea (con necessità di ventilazione) (vedere paragrafo 4.4).

*Uso negli anziani*

Come con altri oppioidi, la dose di carico per i pazienti anziani (>65 anni) e debilitati deve essere ridotta. Nel determinare le dosi supplementari deve essere preso in considerazione l'effetto della posologia iniziale.

*Uso in pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale, deve essere considerata una riduzione della dose di Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml e i pazienti devono essere posti sotto stretta osservazione per rilevare segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 5.2).

*Uso in pazienti obesi*

Nei pazienti obesi esiste il rischio di sovradosaggio se la dose viene calcolata sulla base del peso corporeo. La dose per i pazienti obesi (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) deve essere stabilita in base alla massa corporea magra stimata anziché in base al solo peso corporeo. Per ulteriori titolazioni occorre procedere con cautela, basandosi sull'effetto (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Somministrare lentamente – nell'arco di 1-2 minuti – per via endovenosa.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri oppioidi.

- Funzione polmonare deteriorata senza ventilazione meccanica. Questa controindicazione è correlata all'effetto di depressione respiratoria specifico degli agenti morfinomimetici.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il fentanil può essere somministrato soltanto in un ambiente che consenta il monitoraggio delle vie aeree e con personale in grado di monitorare le vie aeree.

Come tutti gli oppioidi potenti, fentanil può produrre depressione respiratoria in misura correlata alla dose. Somministrando dosi superiori a 200 microgrammi di fentanil (4 ml) si avrà una depressione respiratoria significativa. Questo effetto può essere contrastato con la somministrazione di naloxone, un antagonista specifico degli oppioidi. Può essere necessario ripetere la somministrazione dell'antagonista oppioide poiché la durata della depressione respiratoria può essere superiore a quella dell'azione dell'antagonista oppioide. L'analgesia profonda è accompagnata da una depressione respiratoria manifesta, che può persistere o ripresentarsi nel periodo postoperatorio. È pertanto importante che i pazienti siano mantenuti sotto

adeguata osservazione. Devono essere immediatamente disponibili attrezzature per la rianimazione e antagonisti oppioidi. L'iperventilazione durante l'anestesia può modificare la risposta del paziente alla CO<sub>2</sub> e può pertanto influire sulla respirazione anche dopo l'intervento chirurgico. Può svilupparsi rigidità muscolare, che può anche provocare depressione respiratoria. La sua incidenza può essere ridotta praticando iniezioni endovenose lente (questa misura è normalmente sufficiente per le dosi basse). La reazione può essere trattata con ventilazione artificiale, premedicazione con benzodiazepine e, se necessario, somministrazione di un miorelassante.

Quando si somministra il fentanil, deve essere considerata la possibilità che si verifichino reazioni anafilattiche.

Possono verificarsi reazioni miocloniche non epilettiche.

In caso di somministrazione di una quantità troppo bassa di agente anticolinergico o se Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml è associato a miorelassanti non vagolitici, possono verificarsi bradicardia e arresto cardiaco. È possibile trattare la bradicardia con atropina.

Gli oppioidi possono provocare ipotensione, specialmente in pazienti ipovolemici. Occorre adottare misure opportune per mantenere stabile la pressione arteriosa.

L'uso di iniezioni di oppioidi in bolo rapido deve essere evitato. In pazienti con compromissione della compliance intracerebrale, la riduzione temporanea della pressione arteriosa media si accompagna talvolta ad una riduzione a breve termine della pressione di perfusione.

I pazienti in trattamento cronico con oppioidi, o che sono dipendenti dagli oppioidi, possono necessitare di dosi più alte.

Nei pazienti anziani e debilitati si raccomanda una riduzione della dose. Gli oppioidi devono essere titolati attentamente nei pazienti che presentano una o più delle seguenti patologie sottostanti: ipotiroidismo non controllato, pneumopatia, compromissione della funzione polmonare o alcolismo. Nei pazienti con disfunzione epatica occorre cautela nella somministrazione in virtù della possibile compromissione del metabolismo. I pazienti con compromissione renale devono essere monitorati attentamente per rilevare sintomi di tossicità da fentanil. In conseguenza della dialisi, il volume di distribuzione del fentanil può variare e ciò può influire sulle concentrazioni sieriche. Questi pazienti devono essere posti sotto osservazione per un periodo maggiore nel postoperatorio.

- Se Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml viene somministrato insieme a neurolettici, l'operatore deve avere familiarità con le proprietà specifiche di entrambi gli agenti, in particolare con le differenze nella durata d'azione. Il rischio di ipotensione è maggiore quando si somministra questa associazione. I neurolettici possono provocare sintomi extrapiramidali che possono essere contrastati con gli agenti antiparkinson. L'associazione con agenti antiparkinson può aumentare il rischio di discinesia tardiva.
- Come con altri oppioidi, in virtù degli effetti anticolinergici, la somministrazione del fentanil può comportare un aumento della pressione nei dotti biliari e occasionalmente possono essere osservati spasmi dello sfintere di Oddi.

Nei pazienti con miastenia grave, prima e durante la somministrazione di un regime di anestesia generale che preveda l'uso del fentanil per via endovenosa l'uso di alcuni agenti anticolinergici e bloccanti neuromuscolari deve essere valutato attentamente.

- Si consiglia cautela se Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml viene somministrato in concomitanza con medicinali che influiscono sui sistemi dei neurotrasmettitori serotoninergici.

L'uso concomitante di medicinali serotoninergici, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), e di medicinali che inibiscono la degradazione della serotonina (compresi gli inibitori delle monoamminossidasi [MAO inibitori]) può provocare una sindrome da serotonina potenzialmente fatale. Ciò può verificarsi con la dose raccomandata.

La sindrome da serotonina può includere alterazioni dello stato psicologico (ad es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad es. tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), patologie neuromuscolari (ad es. iperreflessia, scarsa coordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea).

In caso di sospetta sindrome da serotonina, deve essere considerata la rapida interruzione di Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml.

#### Dipendenza da farmaci e potenziale abuso

La somministrazione ripetuta di oppioidi può provocare tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica. I rischi sono maggiori nei pazienti con storia personale di abuso di sostanze (compreso abuso di o dipendenza da droghe o alcol).

#### Sindrome da astinenza

La somministrazione ripetuta a intervalli brevi per periodi prolungati può provocare lo sviluppo della sindrome da astinenza dopo la cessazione della terapia, che può manifestarsi con la comparsa dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione.

#### *Popolazione pediatrica*

Nei bambini con respirazione spontanea, le tecniche di analgesia possono essere usate soltanto nell'ambito di un'anestesia o di una sedazione/analgesia operata da personale esperto, in un ambiente che consenta il trattamento di episodi improvvisi di rigidità muscolare (che necessita intubazione) o apnea (che necessita ventilazione).

#### *Eccipienti*

Questo medicinale contiene:

7,08 mg di sodio per fiala da 2 ml, cioè è essenzialmente "senza sodio".

35,41 mg di sodio per fiala da 10 ml, equivalente a 1,78% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### *Effetto di altri agenti su fentanil*

##### *MAO inibitori e altri medicinali serotoninergici*

La somministrazione concomitante di fentanil e MAO inibitori può provocare stimolazione parossistica del SNC e ipertensione. La somministrazione concomitante deve essere evitata e quando possibile il trattamento con MAO inibitori deve essere interrotto per almeno 2 settimane prima dell'avvio del trattamento con Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml.

La somministrazione concomitante del fentanil con un agente serotoninergico, come un SSRI o un SNRI, oppure un MAO inibitore, può aumentare il rischio di sindrome da serotonina, una patologia potenzialmente fatale.

Se l'uso concomitante di Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml con SSRI, SNRI o MAO inibitori è inevitabile, il paziente deve essere monitorato per rilevare sintomi di sindrome da serotonina durante l'utilizzo concomitante.

Agenti come i barbiturici, le benzodiazepine, i neurolettici, i gas alogenati o altri agenti che esercitano un effetto di depressione non selettiva sul sistema nervoso centrale (compreso l'alcol) possono incrementare la depressione respiratoria provocata dagli oppioidi. Nei pazienti che hanno ricevuto questi agenti la dose richiesta di fentanil può essere inferiore a quella abituale.

Il fentanil, un agente ad elevata clearance, viene metabolizzato rapidamente e ampiamente dal CYP3A4. La somministrazione orale di 200 mg di itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) al giorno per 4 giorni non ha determinato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica del fentanil somministrato per via endovenosa. La somministrazione orale di ritonavir (uno dei più potenti inibitori del CYP3A4) ha ridotto la clearance del fentanil somministrato per via endovenosa di due terzi; tuttavia, una singola dose di fentanil per via endovenosa non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche massime.

La somministrazione concomitante di fluconazolo o voriconazolo e fentanil può aumentare l'esposizione al fentanil del 25-40% circa. Durante l'uso concomitante di fluconazolo o voriconazolo e fentanil, i pazienti devono essere monitorati attentamente, aggiustando la dose di fentanil secondo necessità.

Quando il fentanil viene somministrato in una singola dose, sono richieste un'attenzione e un'osservazione speciali nei pazienti che assumono in concomitanza potenti inibitori del CYP3A4 come ritonavir. Con la somministrazione continua, può rendersi necessaria una riduzione della dose di fentanil per prevenirne l'accumulo, che può portare ad un aumento del rischio di depressione respiratoria prolungata o ritardata.

#### *Induttori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)*

L'iniezione di fentanil insieme a forti induttori del CYP3A4 (ad es. carbamazepina, fenitoina) può ridurre le concentrazioni plasmatiche del fentanil, diminuendone conseguentemente l'efficacia. Se il fentanil viene usato in concomitanza con un forte induttore del CYP3A4, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare evidenze di una riduzione degli effetti analgesici. Se necessario, deve essere anche considerato l'aumento della dose di fentanil.

#### *Effetti di fentanil su altri agenti*

L'uso concomitante di altri medicinali con un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale, compresi oppioidi, sedativi, ipnotici, agenti per l'anestesia generale, fenotiazine, tranquillanti, miorilassanti, antistaminici sedativi e bevande alcoliche, può avere un effetto depressivo additivo; in questi casi possono verificarsi ipoventilazione, ipotensione e sedazione profonda o coma. L'uso concomitante del fentanil con uno degli agenti sopra menzionati richiede pertanto un'attenzione e un'osservazione speciali dei pazienti.

Durante l'uso concomitante con il fentanil, le concentrazioni plasmatiche dell'etomidato sono aumentate considerevolmente (di un fattore di 2-3). Durante l'uso concomitante, la clearance plasmatica totale e il volume di distribuzione dell'etomidato si sono ridotti di un fattore di 2-3 senza alterazioni dell'emivita.

La somministrazione concomitante di fentanil e midazolam per via endovenosa determina un aumento dell'emivita plasmatica terminale e una riduzione della clearance plasmatica di midazolam. L'esposizione a midazolam risulta aumentata del 50% circa. Il meccanismo di interazione è l'inibizione competitiva del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2). Quando midazolam viene somministrato in concomitanza con il fentanil, può essere necessario ridurre la dose di midazolam.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Esistono informazioni insufficienti sull'uso di Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml durante la gravidanza umana per valutarne i potenziali effetti dannosi. Il fentanil può attraversare la placenta nella prima fase della gravidanza e durante il parto. Gli studi sugli animali hanno mostrato evidenze solo limitate di una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Il fentanil non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

La somministrazione durante il parto (compreso il parto cesareo) non è raccomandata, in quanto il fentanil attraversa la placenta e può sopprimere la respirazione spontanea nel periodo immediatamente successivo al parto. Se viene somministrato il fentanil, è necessario disporre prontamente dell'apparecchiatura di ventilazione assistita, nel caso in cui madre e bambino ne avessero bisogno. Deve sempre essere disponibile un antagonista oppioide per il bambino.

### Allattamento

Il fentanil è escreto nel latte materno. Non è raccomandato l'allattamento con latte materno nelle 24 ore successive alla somministrazione di fentanil oppure si raccomanda di usare latte artificiale durante questo periodo. Si deve valutare il rischio associato in rapporto ai possibili effetti dannosi.

### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici relativi agli effetti del fentanil sulla fertilità maschile o femminile. Negli studi sugli animali alcuni test hanno mostrato una ridotta fertilità femminile in seguito a somministrazioni di dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

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

I pazienti non devono guidare veicoli né usare macchinari per un certo periodo di tempo (almeno 24 ore) dopo la somministrazione di Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza del fentanil è stata esaminata in 376 soggetti coinvolti in 20 studi clinici in cui il fentanil è stato valutato come anestetico. Questi soggetti hanno ricevuto almeno 1 dose di fentanil e hanno fornito dati sulla sicurezza. Sulla base dei dati di sicurezza aggregati, è emerso da studi clinici che le reazioni avverse più comuni (incidenza  $\geq 5\%$ ) sono: nausea (26,1%), vomito (18,6%), rigidità muscolare (10,4%), ipotensione (8,8%), ipertensione (8,8%), bradicardia (6,1%) e sedazione (5,3%).

Queste reazioni avverse (comprese le reazioni avverse elencate di seguito) emerse dalla ricerca clinica e dai dati post-commercializzazione sono state classificate per sistemi e organi e sono definite come di seguito: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riferite con fentanil

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità (compresi shock anafilattico, reazione anafilattica, orticaria)
Disturbi psichiatrici			Euforia	Delirium
Patologie del sistema nervoso		Discinesia Sedazione Capogiro	Cefalea	Convulsioni Perdita di coscienza Mioclono
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		
Patologie cardiache		Bradicardia Tachicardia Aritmie		Arresto cardiaco
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione Dolore venoso	Flebite Fluttuazioni della pressione arteriosa	
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			

<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Brividi Ipotermia	Sindrome di astinenza da sostanza d'abuso (vedere paragrafo 4.4)
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>		Confusione postoperatoria Complicazione da anestesia, neurologica	Complicazioni respiratorie da anestesia Agitazione post-operatoria Complicazioni da procedura	

Casi di sindrome da serotonina sono stati riferiti quando medicinali contenenti fentanil sono stati somministrati in concomitanza con potenti agenti serotoninergici (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 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*

Il sovradosaggio di fentanil si manifesta come un'estensione degli effetti farmacologici. Può verificarsi depressione respiratoria di entità variabile, che può variare da bradipnea ad apnea.

### *Trattamento*

In caso di ipoventilazione o apnea si deve somministrare ossigeno e, se necessario, usare la ventilazione. In caso di depressione respiratoria deve essere somministrato un antagonista oppioide. Ciò non preclude la possibilità di adottare contromisure più dirette.

Deve essere presa in considerazione la minore durata d'azione dell'antagonista oppioide rispetto al fentanil. Può rendersi necessaria una somministrazione ripetuta dell'antagonista oppioide. Se la depressione respiratoria è accompagnata da rigidità muscolare, è possibile somministrare, se necessario, un miorilassante per agevolare la respirazione.

Il paziente deve essere sottoposto a un attento monitoraggio. È necessario mantenere la temperatura corporea e un'adeguata assunzione di liquidi. Se l'ipotensione è grave o persistente, deve essere considerata l'ipovolemia. In questo caso si devono somministrare gli opportuni liquidi per via parenterale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, anestetici oppioidi, codice ATC: N01AH01

Il fentanil è un oppioide sintetico con l'effetto farmacologico di un  $\mu$ -agonista.

Il fentanil è un potente analgesico oppioide. Il fentanil può essere usato per l'integrazione analgesica nell'anestesia generale oppure solo come anestetico. Una dose di 100 microgrammi (2,0 ml) ha un effetto analgesico simile a 10 mg di morfina. L'esordio d'azione del fentanil è rapido. I livelli massimi dell'effetto analgesico e dell'effetto depressivo sulla respirazione si instaurano entro pochi minuti. La durata media dell'azione dell'effetto analgesico è di circa 30 minuti dopo una dose singola massima di 100 microgrammi. La profondità dell'analgesia è dose-dipendente e può essere aggiustata al livello di dolore della procedura chirurgica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Distribuzione

Dopo iniezione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del fentanil si riducono rapidamente, con emivite di distribuzione successive di circa 1 minuto e 15 minuti e un'emivita terminale di eliminazione di circa 8 ore. Il fentanil ha un  $V_c$  (volume di distribuzione del compartimento centrale) di circa 15 l e un  $V_{dss}$  (volume di distribuzione allo stato stazionario) totale di circa 400 l. Il legame del fentanil con le proteine plasmatiche è dell'84% circa.

### Biotrasformazione

Il fentanil è metabolizzato rapidamente, principalmente attraverso il fegato da parte del CYP3A4. Il fentanil non ha metaboliti attivi; il suo metabolita principale è il norfentanil. La clearance è di circa 600 ml/min. Gli studi *in vitro* con midazolam come substrato hanno rivelato che il fentanil ha inibito il CYP3A4.

### Eliminazione

Il 75% circa della dose somministrata viene escreta nelle urine entro 24 ore. Solo il 10% della dose escreta nelle urine è presente in forma di sostanza immutata.

## Popolazioni particolari

### Bambini

Dopo la somministrazione endovenosa, il legame con le proteine plasmatiche del fentanil è inferiore nei neonati rispetto agli adulti. Nei neonati pretermine è più elevato (77% circa) che nei neonati a termine (62% circa). La clearance per kg di peso corporeo e il volume di distribuzione totale dopo somministrazione endovenosa di fentanil sono superiori nei lattanti e nei bambini rispetto agli adulti. Ciò può comportare la necessità di somministrare una dose più alta di fentanil per kg. L'emivita terminale è più lunga nei neonati. L'attività del CYP3A4 è molto bassa alla nascita, ma aumenta dopo il parto fino a raggiungere il 30-40% del livello degli adulti 1 mese dopo il parto. Nella tabella che segue sono riportati i valori di clearance, volume di distribuzione allo stato stazionario ed emivita terminale per bambini di età diverse.

Tabella 2 Clearance, volume di distribuzione allo stato stazionario ed emivita terminale nei bambini

	IC (ml/kg/min)*	$V_{ss}$ (l/kg)*	$T_{1/2}$ beta (ore)
Neonati 1-26 giorni dopo il parto	3,4-58,7	1,3-30,3	1,3-15,9
Lattanti 48-71 giorni dopo il parto	21,9-32,3	6,0-9,5	3,1-15,5
Bambini 3,17 ± 0,68 anni	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Adolescenti 12 ± 1,73 anni	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

\*I valori della clearance e del volume di distribuzione allo stato stazionario sono stati normalizzati per peso corporeo

### *Compromissione renale*

I dati ottenuti da uno studio durante il quale il fentanil è stato somministrato per via endovenosa a pazienti sottoposti a trapianto renale suggeriscono che la clearance del fentanil può risultare ridotta in questa popolazione di pazienti. Se i pazienti con compromissione renale ricevono Fentanil Kalceks 50 microgrammi/ml, devono essere posti sotto stretta osservazione e la dose deve essere ridotta secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).



### *Pazienti adulti con ferite da ustione*

Dopo la somministrazione di fentanil in bolo o infusione breve, la clearance aumenta al massimo del 44%, ed è associata a un aumento del volume di distribuzione. Ciò determina concentrazioni plasmatiche inferiori di fentanil e può richiedere un aumento della dose di fentanil.

### *Pazienti obesi*

Di pari passo con l'aumento del peso corporeo è stato osservato un aumento della clearance totale del fentanil. Nei pazienti con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, la clearance aumenta del 10% circa per ogni aumento di 10 kg della massa corporea magra.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi *in vitro* il fentanil, come altri analgesici oppioidi, ha mostrato effetti mutageni in un test condotto su cellule di mammifero soltanto a concentrazioni citotossiche; a ciò è stata associata l'attivazione metabolica. Il fentanil non ha fatto osservare effetti mutageni negli studi condotti *in vivo* nei roditori e nei test batterici.

In uno studio di cancerogenicità condotto nei ratti, della durata di due anni, il fentanil non è stato associato a un aumento dell'incidenza di tumori.

Alcuni test condotti in femmine di ratto hanno rivelato una ridotta fertilità, e mortalità negli embrioni. Questi risultati sono stati associati a tossicità nelle madri e non sono stati un effetto diretto del medicinale sull'embrione in via di sviluppo. Non sono state rilevate evidenze di effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10 fiale di vetro da 2 ml

10 fiale di vetro da 10 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Solo monouso. Se usata solo in parte, smaltire la soluzione rimanente.

Utilizzare una protezione per le mani quando si manipola la fiala.

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

049642010 - "50 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 2 ML

049642022 - "50 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 10 ML

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**