

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fentanilo Kalceks 50 microgramos/ml solución inyectable EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 50 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo).

Cada ampolla de 2 ml contiene 100 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo).

Cada ampolla de 10 ml contiene 500 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo).

#### Excipiente con efecto conocido

Cada ampolla de 2 ml contiene 7,08 mg (0,31 mmol) de sodio.

Cada ampolla de 10 ml contiene 35,41 mg (1,54 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución inyectable transparente e incolora, sin partículas visibles.

El pH de la solución es de 4,0 a 7,0.

La osmolaridad es aproximadamente de 285 mOsmol/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Fentanilo Kalceks 50 microgramos/ml es un analgésico y anestésico:

- para su uso como analgésico opioide complementario en la anestesia general o local;
- para su administración con un neuroléptico.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Fentanilo Kalceks 50 microgramos/ml solamente se debe administrar en un entorno donde sea posible controlar las vías respiratorias y por parte de profesionales que puedan vigilar las vías respiratorias (ver sección 4.4).

#### Posología

La dosis de Fentanilo Kalceks 50 microgramos/ml se debe determinar de forma individual según la edad, peso corporal, estado físico, estado patológico subyacente, uso de otros fármacos y tipo de intervención quirúrgica y de anestesia.

#### Adultos

En la inducción de la anestesia, se suelen inyectar por vía intravenosa de 200 a 600 microgramos (2,8 a 8,5 microgramos/kg) correspondientes a 4-12 ml. Las dosis superiores a 200 microgramos únicamente se deben administrar con ventilación. Al cabo de 30 a 45 minutos se pueden administrar dosis intravenosas

adicionales de 50 a 200 microgramos (de 0,7 a 2,8 microgramos/kg), correspondientes a un volumen de 1-4 ml, para el mantenimiento de la analgesia.

#### Población pediátrica

##### *Adolescentes de 12 a 17 años de edad*

Seguir la dosis indicada para adultos.

##### *Niños de 2 a 11 años de edad*

En general, se recomienda para inducción de la anestesia en niños, una dosis de 1,25-2,5 microgramos/kg o 0,25-0,5 ml por cada 10 kg de peso. Para el mantenimiento de la analgesia se pueden administrar dosis intravenosas adicionales de 0,25 ml por cada 10 kg cada 30-45 minutos.

##### *Niños menores de 2 años de edad*

No hay experiencia de uso del fentanilo en niños menores de 2 años de edad.

##### *Uso en niños*

En niños con respiración espontánea, las técnicas que incluyen analgesia sólo se deben utilizar como parte de una técnica anestésica o administrarse como parte de una técnica de sedación/analgesia por personal experimentado y en un entorno que permita tratar una rigidez muscular repentina (que requiera intubación), o una apnea (que requiera ventilación) (ver sección 4.4).

##### *Uso en ancianos*

Al igual que con otros opioides, la dosis inicial para ancianos (> 65 años) y pacientes debilitados se debe reducir. El efecto de la dosis inicial se debe tener en cuenta al determinar las dosis adicionales.

##### *Uso en pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal se debe considerar una reducción en la dosis de Fentanilo Kalceks 50 microgramos/ml y se debe observar cuidadosamente a estos pacientes para detectar signos de toxicidad del fentanilo (ver sección 5.2).

##### *Uso en pacientes obesos*

En pacientes obesos hay riesgo de sobredosis si la dosis se calcula a partir del peso corporal. La dosis para pacientes obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) se debe calcular a partir de la masa magra corporal estimada en lugar del peso corporal solo. Para cualquier ajuste posológico posterior se debe proceder con cautela en función del efecto (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Administrar por vía intravenosa lenta (durante 1 a 2 minutos).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros opioides.
- Insuficiencia respiratoria sin ventilación mecánica, debido al efecto depresor respiratorio específico de los fármacos morfínomiméticos.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- El fentanilo solamente se debe administrar en un entorno donde sea posible controlar las vías respiratorias y por parte de profesionales que puedan vigilar las vías respiratorias.
- Tal como ocurre con todos los opioides potentes, el fentanilo puede producir depresión respiratoria que depende de la dosis. Tras la administración de fentanilo en dosis superiores a 200 microgramos de fentanilo (4 ml) se producirá una depresión respiratoria significativa. Este efecto farmacológico puede ser revertido por la naloxona, un antagonista específico de los opioides. En ocasiones puede ser necesario repetir la dosis del antagonista de los opioides, ya que la depresión respiratoria puede durar más tiempo que la acción de estos antagonistas. La analgesia profunda se acompaña de una depresión respiratoria manifiesta que puede persistir o repetirse en el periodo postoperatorio. Por lo tanto, es importante que los pacientes permanezcan bajo la debida vigilancia. El equipo de reanimación y los antagonistas de los opioides deben estar disponibles de inmediato. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta del paciente al CO<sub>2</sub>, afectando así, la respiración en el periodo posoperatorio.
- Puede producirse rigidez muscular, a raíz de la cual puede aparecer una depresión respiratoria. La incidencia puede reducirse con una inyección intravenosa lenta (que suele ser suficiente para dosis bajas). La reacción se puede tratar con ventilación mecánica, premedicación con una benzodiazepina y, si es necesario, administración de relajantes musculares.
- Cuando se administra fentanilo se debe tener en cuenta que puede ocurrir una reacción anafiláctica.
- Pueden aparecer movimientos mioclónicos no epilépticos.
- Puede producirse bradicardia y fallo cardíaco si el paciente recibe una cantidad insuficiente de anticolinérgico o al combinar este medicamento con relajantes musculares no vagolíticos. La bradicardia puede tratarse administrando atropina.
- Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia. Deben adoptarse las medidas adecuadas para mantener una presión arterial estable.
- Debe evitarse la inyección rápida (en embolada) de opioide. En pacientes con alteración de la distensibilidad intracerebral, la reducción transitoria de la presión arterial media se ha acompañado a veces de una reducción durante un corto periodo de tiempo del riego sanguíneo cerebral.
- Los pacientes que reciben un tratamiento crónico con opioides o aquellos con adicción a los mismos podrían requerir dosis mayores.
- Se recomienda reducir la dosis en pacientes de edad avanzada o debilitados. En casos de hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, insuficiencia respiratoria o alcoholismo se debe ajustar cuidadosamente la dosis de los opioides, así como la de los pacientes con insuficiencia hepática, debido a una posible alteración del metabolismo. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal para detectar cualquier síntoma de toxicidad del fentanilo. El volumen de distribución del fentanilo puede variar como resultado de la diálisis, lo que puede afectar a las concentraciones plasmáticas. Se debe someter a estos pacientes a observación postoperatoria durante un periodo más prolongado.
- Si este medicamento se administra junto con neurolépticos, el profesional sanitario debe estar familiarizado con las propiedades específicas de cada fármaco, en particular con las diferencias en la duración de la acción. El riesgo de hipotensión es mayor cuando se administra esta combinación. Los neurolépticos pueden dar lugar a síntomas extrapiramidales que se pueden contrarrestar con antiparkinsonianos, aunque la combinación con estos últimos puede aumentar el riesgo de discinesia tardía.
- Al igual que con otros opioides, debido a los efectos anticolinérgicos, la administración de fentanilo puede provocar un incremento de la presión en el conducto biliar y ocasionalmente, se pueden observar espasmos del esfínter de Oddi.
- En los pacientes con miastenia grave, debe considerarse cuidadosamente el uso de ciertos anticolinérgicos y bloqueantes neuromusculares, antes y durante la administración de una pauta posológica de anestesia general que incluya la administración de fentanilo intravenoso.
- Es necesario actuar con precaución cuando se administra este medicamento simultáneamente con fármacos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos.  
Con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), y con fármacos

que afectan el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminooxidasa [MAO]), se puede presentar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal. Esto puede ocurrir utilizando las dosis recomendadas.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado psíquico (por ejemplo: agitación, alucinaciones o coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil o hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, falta de coordinación o rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos o diarrea).

Si se sospecha que existe un síndrome serotoninérgico se debe considerar la rápida interrupción del tratamiento con este medicamento.

#### Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

Puede aparecer tolerancia, dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides. El uso repetido de opioides puede conducir a un trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o mal uso intencionado de los opioides puede causar sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en los pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en los fumadores activos o en los pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

#### Síndrome de abstinencia

La administración repetida a intervalos cortos durante períodos prolongados puede dar lugar al desarrollo de un síndrome de abstinencia tras la interrupción del tratamiento, que se puede manifestar por la aparición de los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración.

#### Población pediátrica

En niños con respiración espontánea, las técnicas que incluyen analgesia sólo se deben utilizar como parte de una técnica anestésica o administrarse como parte de una técnica de sedación/analgesia por personal experimentado y en un entorno que permita tratar una rigidez muscular repentina (que requiera intubación), o una apnea (que requiera ventilación).

#### Uso en deportistas

Este medicamento contiene fentanilo que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

#### *Excipientes*

Este medicamento contiene:

7,08 mg de sodio menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cada ampolla de 2 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

35,41 mg de sodio por cada ampolla de 10 ml, equivalente a 1,78% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de otros fármacos sobre el fentanilo

##### Inhibidores de la MAO y otros fármacos serotoninérgicos

La coadministración de fentanilo con inhibidores de la MAO, puede producir estimulación paroxística del SNC e hipertensión. La administración simultánea debe evitarse e interrumpir en lo posible el tratamiento con los inhibidores de la MAO durante al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

El uso concomitante de fentanilo con fármacos serotoninérgicos, como los ISRS y los IRSN, y con inhibidores de la MAO puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal.

Si el uso simultáneo de este medicamento con los ISRS, IRSN o los inhibidores de la MAO es inevitable, debe vigilarse la aparición en el paciente de síntomas del síndrome serotoninérgico durante la coadministración.

El uso de barbitúricos, benzodiacepinas, neurolépticos, gases halogenados, los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) y otros depresores no selectivos del SNC (incluido el alcohol) puede potenciar la depresión respiratoria causada por los opioides. Si los pacientes han recibido depresores del SNC, la dosis necesaria de fentanilo será inferior a la habitual.

El fentanilo, un principio activo de aclaramiento elevado, es metabolizado de forma rápida y extensa por el CYP3A4. El itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) administrado a 200 mg/día por vía oral durante cuatro días no ejerció un efecto significativo sobre la farmacocinética del fentanilo intravenoso. La administración oral del ritonavir (uno de los inhibidores más potentes del CYP3A4) redujo el aclaramiento del fentanilo administrado por vía intravenosa en dos tercios. No obstante, las concentraciones plasmáticas máximas no se vieron afectadas tras la administración de una dosis intravenosa única de fentanilo.

La coadministración de fluconazol o voriconazol y fentanilo puede aumentar la exposición al fentanilo del 25% al 40%, aproximadamente. Durante el uso conjunto de fluconazol o voriconazol y fentanilo se debe vigilar estrechamente a los pacientes, ajustando la dosis de fentanilo según sea necesario.

Cuando se administra fentanilo en una dosis única oral, es necesaria una atención especial y observación del paciente al usar inhibidores potentes del CYP3A4, como el ritonavir, de forma simultánea. Con una administración continua, puede ser necesario reducir la dosis de fentanilo para evitar su acumulación, lo cual, en ciertos casos, aumenta el riesgo de depresión respiratoria prolongada o retardada.

#### Inductores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Una inyección de fentanilo junto con la administración de inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, la carbamazepina o la fenitoína), puede disminuir las concentraciones plasmáticas del fentanilo, reduciendo, por tanto, su eficacia. Se debe vigilar de cerca al paciente para detectar indicios de reducción de los efectos analgésicos si el fentanilo se utiliza junto con un fuerte inductor del CYP3A4. También debe considerarse el aumento de la dosis de fentanilo, si es necesario.

#### Efectos del fentanilo sobre otros fármacos

El uso simultáneo de otros fármacos con efecto depresor del sistema nervioso central, como opioides, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y las bebidas alcohólicas podrían producir efectos depresores aditivos y podrían darse casos de hipoventilación, hipotensión y sedación profunda o coma. Por lo tanto, el uso del fentanilo con cualquiera de los medicamentos anteriormente indicados requiere una atención especial y una observación del paciente.

Con el uso concomitante del fentanilo, las concentraciones plasmáticas de etomidato aumentaron considerablemente (en un factor de 2-3). Durante el uso simultáneo, el aclaramiento total del plasma y el volumen de distribución del etomidato disminuyen en un factor de 2 a 3 sin ningún cambio en la semivida.

La administración conjunta de fentanilo y midazolam intravenoso da lugar a un aumento de la semivida plasmática terminal y a una disminución de la eliminación plasmática del midazolam. La exposición al

midazolam aumenta aproximadamente en un 50%. El mecanismo de interacción es la inhibición competitiva del CYP3A4 (ver sección 5.2). Cuando el midazolam se administra conjuntamente con el fentanilo, puede ser necesario reducir la dosis de midazolam.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay suficientes datos sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas para evaluar su potencial de toxicidad. El fentanilo puede atravesar la placenta al comienzo del embarazo y durante el parto. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se debe usar el fentanilo durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

No se recomienda la administración durante el parto (incluida la cesárea), ya que el fentanilo atraviesa la placenta y posiblemente suprime la respiración espontánea en el periodo postparto inmediato. Si aun así se administra fentanilo, deberá estar disponible de inmediato un equipo de ventilación asistida para la madre y el bebé, en caso de que sea necesario. Además, siempre deberá disponerse de un antagonista opioide para el niño.

##### Lactancia

El fentanilo se excreta en la leche humana. Por lo tanto, se recomienda no iniciar la lactancia durante las 24 horas posteriores a la administración del fentanilo ni utilizar leche materna extraída durante este periodo. El riesgo asociado debe sopesarse frente a los posibles efectos nocivos.

##### Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto del fentanilo en la fertilidad de hombres y mujeres. En los estudios en animales, algunas pruebas revelaron que la fertilidad de la madre se vio reducida a dosis maternalmente tóxicas (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Los pacientes no deben conducir ni usar máquinas durante al menos las 24 horas posteriores a la administración de este medicamento.

#### **4.8. Reacciones adversas**

La seguridad de fentanilo fue evaluada en 376 sujetos que participaron en 20 ensayos clínicos con fentanilo como anestésico. Dichos sujetos recibieron al menos 1 dosis de fentanilo y proporcionaron datos de seguridad. A partir de los datos de seguridad agrupados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq 5\%$  de incidencia) son: náuseas (26,1%), vómitos (18,6%), rigidez muscular (10,4%), hipotensión (8,8%), hipertensión (8,8%), bradicardia (6,1%) y sedación (5,3%).

Estas reacciones adversas, que incluyen las mencionadas anteriormente, derivadas de la investigación clínica y de los datos de la experiencia posterior a la comercialización se han dividido por categoría de órgano, aparato o sistema de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad o intensidad.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas para el fentanilo

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas			
	Categoría de frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Hipersensibilidad (incluidos: choque anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			Euforia	Delirio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Discinesia Sedación Mareo	Cefalea	Convulsiones Pérdida de consciencia Mioclonía
<b>Trastornos oculares</b>		Perturbaciones visuales		
<b>Trastornos cardíacos</b>		Bradicardia Taquicardia Arritmia		Paro cardíaco
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión Hipertensión Dolor en las venas	Flebitis Fluctuaciones de la presión arterial	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Laringoespasma Broncoespasmo Apnea	Hiperventilación Hipo	Depresión respiratoria
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Dermatitis alérgica		Prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Rigidez muscular			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			Escalofríos Hipotermia	Síndrome de abstinencia (ver sección 4.4)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Confusión postoperatoria Complicación neurológica por la anestesia	Complicaciones de las vías respiratorias por anestesia Agitación	

			postoperatoria Complicaciones quirúrgicas	
--	--	--	---	--

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico al administrar medicamentos con fentanilo simultáneamente con serotoninérgicos potentes (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### 4.9. Sobredosis

#### Signos y síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis con fentanilo son una extensión de sus efectos farmacológicos. Puede aparecer depresión respiratoria, que varía desde bradipnea hasta apnea.

Se han descrito casos de leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de fentanilo.

#### Tratamiento

En caso de hipoventilación o apnea, es necesario administrar oxígeno y aplicar ventilación, si es necesario. Para la depresión respiratoria se debe administrar un antagonista de los opioides. Esto no excluye el uso de contramedidas más directas.

Se debe tener en cuenta la corta duración de la acción del antagonista de los opioides en comparación con el efecto producido por el fentanilo, por lo tanto, puede ser necesario repetir la administración del antagonista. Si la depresión respiratoria viene acompañada de rigidez muscular, se puede administrar un relajante muscular, si es necesario, para facilitar la respiración.

El paciente debe ser observado cuidadosamente. Debe mantenerse una temperatura corporal adecuada y asegurarse una ingesta suficiente de líquidos. Si la hipotensión es grave o si persiste, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia y, dado el caso, controlarla mediante una adecuada administración parenteral de líquidos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos, anestésicos opioides, código ATC: N01AH01

El fentanilo es un opioide sintético con un efecto farmacológico agonista de los receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ). El fentanilo es un potente analgésico opioide. El fentanilo puede utilizarse como analgésico complementario a la anestesia general o como anestésico por sí mismo. Una dosis de 100 microgramos (2,0 ml) presenta un efecto analgésico similar a 10 mg de morfina. El inicio de la acción es rápido. No obstante, es posible que el efecto analgésico máximo y el efecto depresor de la respiración no se observen hasta transcurrido varios minutos. La duración media de la acción del efecto analgésico es de aproximadamente 30 minutos después de una única dosis de hasta 100 microgramos. El nivel de anestesia depende de la dosis y se puede ajustar al grado de dolor de la intervención quirúrgica.



## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Distribución

La concentración plasmática de fentanilo se reduce rápidamente después de una inyección intravenosa. Las sucesivas semividas de las fases de distribución son aproximadamente de 1 minuto y de unos 15 minutos y la semivida de eliminación terminal, de unas 8 horas. El fentanilo tiene un  $V_c$  (volumen de distribución del compartimento central) de aproximadamente 15 l y un  $V_{deq}$  total (volumen de distribución en equilibrio) de 400 l. La unión del fentanilo a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 84%.

### Biotransformación

El fentanilo es metabolizado de manera rápida, principalmente en el hígado por el CYP3A4. No tiene metabolitos activos. El principal metabolito es norfentanilo. El aclaramiento del fentanilo es de aproximadamente 600 ml/min. Los estudios in vitro con midazolam como sustrato revelaron que el fentanilo inhibía el CYP3A4.

### Eliminación

Aproximadamente el 75% de la dosis administrada se excreta en la orina dentro de las 24 horas y sólo un 10% de la dosis eliminada en orina está presente como fármaco inalterado.

### Poblaciones especiales

#### Niños

Después de una administración intravenosa, la unión del fentanilo a las proteínas plasmáticas en recién nacidos es menor que en adultos. En recién nacidos prematuros es mayor (cerca del 77%) que en los nacidos a término (sobre el 62%). El aclaramiento por kg de peso corporal y el volumen total de distribución después de una inyección intravenosa de fentanilo son más altos en lactantes y niños que en adultos. Debido a esto, puede ser necesaria una dosis mayor de fentanilo por kg. La semivida terminal es mayor en lactantes recién nacidos. La actividad del CYP3A4 es muy baja en el nacimiento, pero aumenta después del parto hasta alcanzar el 30-40% del nivel del adulto al cabo de 1 mes. Los valores del aclaramiento, volumen de distribución en fase de equilibrio y semivida terminal para niños de diferentes edades se indican en la siguiente tabla:

Tabla 2 Aclaramiento, volumen de distribución en fase de equilibrio y semivida terminal en niños

	<u>Acl.</u> (ml/kg/min)*	<u>V<sub>deq</sub></u> (l/kg)*	<u>T<sub>1/2β</sub></u> (horas)
<u>Lactantes</u> <u>1-26 días postparto</u>	<u>3,4 - 58,7</u>	<u>1,3 - 30,3</u>	<u>1,3 - 15,9</u>
<u>Lactantes</u> <u>48-71 días postparto</u>	<u>21,9 - 32,3</u>	<u>6,0 - 9,5</u>	<u>3,1 - 15,5</u>
<u>Niños</u> <u>3,17 ± 0,68 años</u>	<u>11,5 ± 4,19</u>	<u>3,06 ± 1,02</u>	<u>4,1 ± 1,3</u>
<u>Adolescentes</u> <u>12 ± 1,73 años</u>	<u>7,05 ± 1,24</u>	<u>1,92 ± 1,04</u>	<u>3,5 ± 1,2</u>

\* Los valores para el aclaramiento y el volumen de distribución en equilibrio se normalizaron por peso corporal

#### Insuficiencia renal

De acuerdo con los datos obtenidos a partir de un estudio en el que se administró fentanilo por vía intravenosa a pacientes sometidos a un trasplante renal, el aclaramiento del fentanilo podría verse reducido

en esta población de pacientes. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben este medicamento, habrá que observarlos cuidadosamente y, en caso necesario, reducir la dosis (ver sección 4.2).

#### Pacientes adultos con quemaduras

Después de una inyección intravenosa rápida o infusión venosa breve de fentanilo, el aclaramiento aumenta hasta un máximo del 44% y el volumen de distribución es mayor. Esto da como resultado una menor concentración plasmática de fentanilo. Debido a esto, puede ser necesaria una dosis más alta de fentanilo.

#### Pacientes obesos

Con el mayor peso corporal, se observa un aumento en el aclaramiento total de fentanilo. En pacientes con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, el aclaramiento de fentanilo aumenta, aproximadamente, un 10% por cada 10 kg de incremento de la masa magra corporal.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

*In vitro*, el fentanilo, al igual que otros analgésicos opiáceos, mostró efectos mutagénicos en los ensayos de células de mamífero, sólo a concentraciones citotóxicas, junto con una activación metabólica. El fentanilo no mostró mutagenicidad en los estudios *in vivo* con roedores ni en pruebas bacterianas.

En un estudio de dos años de duración sobre carcinogenicidad en ratas, el fentanilo no se asoció con una mayor incidencia de tumores.

Algunos ensayos efectuados con ratas hembra revelaron una menor fertilidad y una mayor mortalidad embrionaria. Estos hallazgos estaban relacionados con la toxicidad en las madres y no como un efecto directo del medicamento sobre el desarrollo embrionario. No se han demostrado efectos teratogénicos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### 6.3. Periodo de validez

4 años.

Después de la primera apertura: el medicamento debe usarse inmediatamente.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ampollas de vidrio de 2 ml

10 ampollas de vidrio de 10 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Para un solo uso. Si se usa solamente en parte, desechar la solución restante.

Proteger los dedos al abrir una ampolla.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

85456

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2020

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2023