

**Leaflet**  
**FENTAKAF**  
**FENTANYL CITRATE**  
**INJEKSI I.V**

**KOMPOSISI**

Tiap mL injeksi mengandung fentanyl citrate 0,0785 mg (setara dengan 0,05 mg fentanyl).

**PEMERIAN**

Fentakaf merupakan cairan steril, bebas pengawet, isotonis yang digunakan untuk penggunaan intravena.

Fentakaf Injeksi 2 ml

Larutan berwarna jernih, tidak berwarna, tidak berbau dalam wadah ampul clear 2 ml.

Fentakaf Injeksi 10 ml

Larutan berwarna jernih, tidak berwarna, tidak berbau dalam wadah ampul clear 10 ml.

**INFORMASI KLINIS**

**Indikasi Terapi**

Fentakaf diindikasikan:

- Untuk penggunaan analgesik opioid tambahan pada anestesi umum atau regional.
- Untuk diberikan dengan obat neuroleptik sebagai premedikasi anestesi, untuk induksi anestesi dan tambahan terapi pada pemeliharaan anestesi umum atau regional.
- Untuk penggunaan sebagai agen anestesi dengan oksigen kepada pasien risiko tinggi yang menjalani operasi besar.

**DOSIS DAN CARA PEMBERIAN**

**Dosis**

Fentakaf seharusnya diberikan secara individual berdasarkan umur, berat badan, status fisik, dasar kondisi patologi, penggunaan obat lain dan tipe operasi serta anestesi. Dosis awal seharusnya lebih rendah pada pasien usia lanjut dan pasien dengan kondisi yang lemah. Efek dosis awal harus diperhitungkan dalam menentukan dosis tambahan. Untuk menghindari bradikardia, direkomendasikan pemberian dosis rendah anti kolinergik secara intravena sebelum induksi.

Sebagai analgesik tambahan untuk anestesi umum

Dosis rendah: 2 mcg/kg

Fentakaf pada dosis rendah dapat berguna untuk operasi minor.

Dosis moderate: 2-20 mcg/kg

Untuk operasi yang lebih rumit, diperlukan dosis yang lebih besar. Durasi aktivitas tergantung pada dosis.

Dosis tinggi: 20-50 mcg/kg

Pada prosedur operasi besar dimana memerlukan waktu operasi yang lebih lama, dan selama itu, respon stress akan merugikan pasien, dosis 20-50 mcg/kg Fentakaf dengan nitro oksida/oksigen menunjukkan melemahkan efek stress. Ketika rentang dosis tersebut digunakan selama operasi, penting untuk mengamati ventilasi pasca operasi terhadap kemungkinan depresi pernafasan berkelanjutan pasca operasi.

Dosis tambahan 25-250 mcg (0,5-5 ml) harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan waktuantisipasi selesainya operasi.

Penggunaan sebagai agen anestesi

Ketika terjadi penurunan respon terhadap stress pembedahan, dosis 50-100 mcg/kg dapat diberikan dengan oksigen dan relaksan otot. Teknik ini memberikan anestesi tanpa mengharuskan penggunaan agen anestesi tambahan. Pada beberapa kasus, dosis dapat mencapai 150 mcg/kg untuk keperluan efek anestesi. Fentakaf telah digunakan dalam fungsi ini untuk tindakan operasi jantung terbuka dan beberapa prosedur bedah besar lainnya pada pasien yang terindikasi memerlukan perlindungan miokardium dari kebutuhan oksigen berlebih.

### **Populasi Khusus**

#### *Penggunaan pada anak*

Untuk induksi dan perawatan pada anak dengan usia 2 hingga 12 tahun, dosis yang direkomendasikan adalah 2-3 mcg/kg.

#### *Penggunaan untuk usia lanjut dan kondisi lemah*

Sama seperti golongan opioid lainnya, dosis harus diturunkan pada pasien usia lanjut (>65 tahun) dan pasien dengan kondisi lemah. Efek dari dosis awal harus diperhitungkan dalam menentukan dosis tambahan.

#### *Penggunaan pada pasien obesitas*

Pada pasien obesitas ada risiko overdosis jika dosis dihitung berdasarkan berat badan. Pasien obesitas harus diberikan dosis berdasarkan perkiraan massa tubuh tanpa lemak daripada hanya berdasarkan berat badan.

#### *Penggunaan pada pasien gangguan ginjal*

Pada pasien dengan gangguan ginjal, pengurangan dosis Fentakaf harus dipertimbangkan dan pasien ini harus diamati secara hati-hati terhadap tanda-tanda toksisitas Fentakaf.

### **KONTRAINDIKASI**

Diketahui intoleransi terhadap salah satu komponen atau pada komponen opioid lainnya.

### **PERINGATAN DAN PERHATIAN**

#### **Depresi Pernafasan**

Sama seperti dengan golongan opioid kuat (potent): Depresi pernafasan yang berhubungan dengan dosis dapat dibalikkan oleh opioid antagonis spesifik, namun dosis tambahan yang terakhir mungkin diperlukan karena depresi pernafasan dapat berlangsung lebih lama daripada durasi aksi antagonis opioid. Analgesia yang mendalam disertai dan ditandai dengan depresi pernafasan, yang dapat menetap atau berulang pada periode pasca operasi. Oleh karena itu, pasien harus tetap berada di bawah pengawasan yang tepat. Perlengkapan resusitasi dan antagonis narkotik harus selalu tersedia. Hiperventilasi selama anestesi dapat mengubah respon pasien ke bentuk CO<sub>2</sub> sehingga mempengaruhi pernapasan pasca operasi.

#### **Risiko dari penggunaan bersamaan depresan sistem saraf pusat (SSP), terutama benzodiazepin atau obat terkait**

Penggunaan bersama Fentakaf dan depresan SSP terutama benzodiazepin atau obat terkait pada pasien pernafasan spontan, dapat meningkatkan risiko sedasi mendalam, depresi pernapasan, koma dan kematian. Jika keputusan dibuat untuk memberikan Fentakaf bersamaan dengan depresan SSP, terutama benzodiazepin atau obat terkait, dosis efektif terendah kedua obat harus diberikan, untuk periode penggunaan bersamaan yang terpendek. Pasien harus dipantau secara hati-hati untuk tanda dan gejala atau depresi pemapasan dan sedasi yang mendalam. Dalam hal ini, sangat disarankan untuk memberi tahu pasien dan perawat mereka untuk menyadari gejala-gejala ini (lihat Interaksi).

#### **Kekakuan Otot**

Induksi kekakuan otot, yang juga dapat dialami oleh otot thoracic, dapat terjadi, tetapi dapat dihindari dengan langkah-langkah berikut: pemberian injeksi I.V secara lambat (biasanya cukup untuk dosis yang lebih rendah), premedikasi dengan pemberian benzodiazepin dan penggunaan relaksan otot. Gerakan non-epileptik (myo) klonik dapat terjadi.

### **Penyakit Jantung**

Bradikardia, dan mungkin asistol, dapat terjadi jika pasien menerima jumlah antikolinergik yang tidak mencukupi, atau ketika Fentakaf dikombinasikan dengan relaksan otot non-vagolytic. Bradikardia dapat diobati dengan atropin.

Opioid dapat menyebabkan hipotensi, terutama pada pasien hipovolemik. Langkah-langkah yang tepat untuk mempertahankan tekanan arteri yang stabil harus dilakukan.

### **Kondisi Dosis Khusus**

Penggunaan suntikan bolus cepat opioid harus dihindari pada pasien dengan kerusakan intraserebral; pada pasien-pasien seperti itu, penurunan sementara tekanan arteri rata-rata kadang-kadang disertai dengan penurunan singkat tekanan perfusi serebral. Pasien dengan terapi opioid kronis atau dengan riwayat penyalahgunaan opioid mungkin memerlukan dosis yang lebih tinggi.

Disarankan untuk mengurangi dosis pada orang tua dan pada pasien yang lemah. Opioid harus dititrasi dengan hati-hati pada pasien dengan salah satu kondisi berikut: hipotiroidisme yang tidak terkontrol; penyakit paru-paru, penurunan cadangan pernafasan; riwayat penggunaan alkohol; atau gangguan fungsi hati atau ginjal. Pasien tersebut membutuhkan pemantauan pasca operasi berkelanjutan.

### **Interaksi dengan Neuroleptik**

Jika Fentakaf diberikan dengan neuroleptik, pengguna harus terbiasa dengan sifat khusus dari masing-masing obat, terutama perbedaan dalam durasi kerja. Ketika kombinasi tersebut digunakan, insiden terjadinya hipotensi menjadi lebih tinggi. Neuroleptik dapat menginduksi gejala ekstrapiramidal yang dapat dikontrol dengan agen anti-parkinson. Dosis awal Fentakaf harus dikurangi secara tepat pada pasien lanjut usia dan lemah. Efek dari dosis awal harus dipertimbangkan dalam menentukan dosis tambahan.

- Nitrous oxide telah dilaporkan menimbulkan depresi kardiovaskular ketika diberikan bersama dengan Fentakaf dosis tinggi.

- Fentakaf harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik, pasien dengan cadangan pernafasan menurun, dan pasien dengan potensi kerusakan respirasi.

Pada pasien tersebut, narkotika juga dapat mengurangi dorongan pernafasan dan meningkatkan resistensi jalan udara.

- Fentakaf harus diberikan dengan hati-hati kepada pasien dengan disfungsi hati dan ginjal karena pentingnya organ-organ ini dalam metabolisme dan ekskresi obat.

- Penggunaan pada anak: Keamanan dan efektivitas Fentakaf pada anak-anak di bawah dua tahun belum dapat ditetapkan.

### **Sindrom Serotonin**

Penggunaan disarankan hati-hati jika Fentakaf diberikan bersamaan dengan obat yang mempengaruhi Sistem neurotransmitter serotonergik.

Perkembangan sindrom serotonin yang berpotensi mengancam jiwa dapat terjadi dengan penggunaan bersamaan obat serotonergik seperti Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) dan Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), dan dengan obat-obatan yang merusak metabolisme serotonin (termasuk Monoamine Oxidase Inhibitors [MAOI]). Ini dapat terjadi dalam dosis yang direkomendasikan.

Sindrom serotonin termasuk perubahan status mental (misalnya agitasi, halusinasi, koma), ketidakstabilan otonom (misalnya, takikardia, tekanan darah tidak stabil, hipertermia), kelainan neuromuskular (misalnya, hiperrefleksia, inkoordinasi, kekakuan) dan/atau gejala gastrointestinal (misalnya, mual, muntah, diare).

Jika dicurigai adanya sindrom serotonin harus dipertimbangkan penghentian Fentakaf dengan segera.

## **INTERAKSI OBAT**

### **Efek Obat Lain dengan Fentakaf**

#### **Depresan Sistem Saraf Pusat**

Obat-obatan seperti barbiturat, benzodiazepin, neuroleptik, anestesi general dan depresan SSP non-selektif lainnya (misalnya alkohol) dapat menyebabkan depresi pernafasan pada penggunaan opioid. Ketika pasien telah menerima obat tersebut, dosis Fentakaf yang diperlukan akan lebih rendah dari biasanya. Penggunaan bersamaan dengan Fentakaf pada pasien dengan pernafasan spontan dapat meningkatkan risiko depresi pernafasan, sedasi mendalam, koma dan kematian. Demikian juga, setelah pemberian Fentakaf, dosis obat-obatan depresan SSP lainnya harus dikurangi.

#### **Penghambat Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4)**

Fentakaf, obat dengan klirens yang tinggi, secara cepat dan ekstensif dimetabolisme terutama oleh CYP3A4. Ketika Fentakaf digunakan, penggunaan inhibitor CYP3A4 secara bersamaan dapat menyebabkan penurunan klirens Fentakaf. Dengan pemberian Fentakaf dosis tunggal, periode risiko untuk depresi pernafasan menjadi lama/diperpanjang, yang mungkin memerlukan perawatan pasien khusus dan observasi yang lebih lama. Dengan pemberian multiple dosis Fentakaf, depresi akut atau depresi pernafasan yang berat dapat meningkat dan pengurangan dosis Fentakaf mungkin diperlukan untuk menghindari akumulasi Fentakaf. Ritonavir oral (salah satu inhibitor CYP3A4 yang poten) dapat mengurangi klirens Fentakaf injeksi dengan single dosis sebanyak dua pertiga, namun konsentrasi plasma puncak setelah satu dosis I.V Fentakaf tidak terpengaruh. Selain itu, itraconazole (inhibitor poten CYP3A4 lainnya) pada dosis 200 mg/hari diberikan secara oral selama 4 hari, tidak memiliki efek farmakokinetik yang signifikan pada dosis Fentakaf. Pemberian Fentakaf bersama inhibitor CYP3A4 lain yang poten atau kurang poten, seperti voriconazole atau fluconazole juga dapat menyebabkan paparan Fentakaf yang meningkat dan/atau lebih lama.

#### **Inhibitor Oksidase Monoamina (MAOI)**

Biasanya dianjurkan untuk menghentikan penggunaan MAO-inhibitor 2 minggu sebelum prosedur bedah atau anestesi. Namun, beberapa laporan menunjukkan penggunaan Fentakaf selama operasi prosedur anestesi pada pasien dengan MAO-inhibitor.

#### **Obat Serotonergik**

Pemberian Fentakaf bersama dengan agen serotonergik seperti SSRI, atau SNRI atau MAOI, dapat meningkatkan risiko sindrom serotonin, kondisi yang berpotensi mengancam nyawa.

#### **Pengaruh Fentakaf pada Obat Lain**

Setelah pemberian Fentakaf, dosis obat-obatan depresan SSP lainnya harus dikurangi. Hal ini sangat penting setelah operasi, karena analgesia yang mendalam disertai dengan tanda depresi pernafasan yang dapat menetap atau kambuh pada periode pasca operasi. Pemberian depresan SSP, seperti benzodiazepine, selama periode ini dapat meningkatkan risiko depresi pernafasan secara tidak proporsional.

Plasma total klirens dan volume distribusi etomidate menurun dengan faktor 2 hingga 3 tanpa perubahan dalam paruh waktu ketika diberikan dengan Fentakaf. Pemberian Fentakaf bersamaan dengan midazolam intravena menghasilkan peningkatan waktu paruh plasma dan pengurangan klirens plasma midazolam. Ketika obat-obatan ini diberikan bersama dengan Fentakaf, dosis tersebut mungkin perlu dikurangi.

## **KEHAMILAN, LAKTASI DAN FERTILITAS**

### **Kehamilan**

Tidak ada data yang cukup terkait penggunaan Fentakaf pada wanita hamil. Fentakaf dapat melewati plasenta pada awal kehamilan. Studi pada hewan telah menunjukkan beberapa toksisitas reproduksi (lihat Informasi Non-Klinis). Kemungkinan risiko pada manusia tidak diketahui. Fentakaf tidak boleh digunakan selama kehamilan.

Analgesik jenis morfin dapat menyebabkan depresi pernafasan pada bayi baru lahir. Selama 2-3 jam sebelum perkiraan proses persalinan, produk ini hanya dapat digunakan pada indikasi khusus dan setelah mempertimbangkan kebutuhan ibu terhadap risiko pada anak. Pemberian (IM atau IV) selama persalinan (termasuk operasi sesar) tidak dianjurkan karena Fentakaf dapat melewati plasenta dan dapat menekan pernapasan spontan pada bayi baru lahir. Jika Fentakaf diberikan, peralatan bantuan ventilasi harus segera tersedia untuk ibu dan bayi jika diperlukan. Antagonis opioid untuk anak harus selalu tersedia.

### **Laktasi**

Fentakaf diekskresikan melalui ASI. Oleh karena itu, tidak dianjurkan untuk menyusui selama 24 jam setelah pemberian obat ini. Risiko / manfaat pemberian ASI setelah penggunaan Fentakaf harus dipertimbangkan.

### **Fertilitas**

Tidak ada data klinis efek Fentakaf pada fertilitas pria maupun wanita. Dalam penelitian pada hewan, beberapa tes pada tikus menunjukkan penurunan kesuburan betina pada dosis toksik maternal (lihat Informasi Non-Klinis)

### **Efek pada Proses Menyetir dan Penggunaan Mesin**

Pasien hanya boleh mengemudi atau mengoperasikan mesin setelah beberapa waktu (minimal 24 jam) setelah pemberian Fentanyl citrate.

### **EFEK SAMPING OBAT**

Pada bagian ini, ditampilkan efek yang tidak diinginkan. Kejadian yang tidak diinginkan adalah efek samping yang dianggap cukup terkait dengan penggunaan Fentakaf berdasarkan penilaian komprehensif dari informasi efek samping yang tersedia. Hubungan kausal dengan Fentakaf tidak dapat dihubungkan dalam kasus-kasus individu. Selanjutnya, karena uji klinis dilakukan dalam kondisi yang sangat bervariasi, laju reaksi merugikan yang diamati dalam uji klinis suatu obat tidak dapat secara langsung dibandingkan dengan laju dalam uji klinis obat lain dan mungkin tidak mencerminkan laju yang diamati dalam praktik klinis.

### **Data uji klinis**

Keamanan Fentanyl dievaluasi pada 376 subjek yang berpartisipasi dalam 20 uji klinis yang mengevaluasi Fentanyl yang digunakan sebagai obat bius. Subyek ini mengambil setidaknya satu dosis Fentanyl dan memberikan data keamanan. Reaksi yang merugikan, seperti yang diidentifikasi oleh peneliti, dilaporkan untuk  $\geq 1\%$  dari subjek yang diobati dengan Fentanyl dalam penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Efek Samping Dilaporkan oleh  $\geq 1\%$  dari Subyek yang diobati dengan Fentanyl dalam 20 Uji Klinis Fentanyl

Sistem / Kelas Organ Reaksi yang merugikan	Fentanyl (n = 376) %
<b>Gangguan Sistem Saraf</b>	
Sedasi	5.3
Pusing	3.7
Diskinesia	3.2
<b>Gangguan Mata</b>	

Gangguan visual	1.9
<b>Gangguan Jantung</b>	
Bradikardia	6.1
Takikardia	4.0
Aritmia	2.9
<b>Gangguan Pembuluh Darah</b>	
Hipotensi	8.8
Hipertensi	8.8
Nyeri pembuluh darah	2.9
<b>Gangguan Pernafasan, Toraks dan Mediastinum</b>	
Apnea	3.5
Bronkospasme	1.3
Laringospasme	1.3
<b>Gangguan pencernaan</b>	
Mual	26.1
Muntah	18.6
<b>Gangguan Kulit dan Jaringan Subkutan</b>	
Infeksi alergi kulit	1.3
<b>Gangguan muskuloskeletal dan jaringan penghubung</b>	
Kekakuan otot (yang mungkin juga melibatkan otot dada)	10.4
<b>Cedera, Keracunan dan Komplikasi Prosedur</b>	
Kebingungan pascaoperasi	1.9
Komplikasi anestesi neurologis	1.1

Tabel 2. Efek Samping Dilaporkan oleh <1% dari Subyek yang diobati dengan Fentanyl dalam 20 Uji Klinis Fentanyl

<b>Sistem / Kelas Organ</b>
Reaksi yang merugikan
<b>Gangguan Psikiatri</b>
Suasana euforia
<b>Gangguan Sistem Saraf</b>
Sakit kepala
<b>Gangguan Vaskular</b>
Fluktuasi tekanan darah
Radang urat darah
<b>Gangguan Pernafasan, Toraks dan Mediastinum</b>
Cegukan
Hiperventilasi
<b>Gangguan Umum dan Kondisi Tempat Administrasi</b>
Panas dingin
Hipotermia
<b>Cedera, Keracunan, dan Komplikasi Prosedur</b>
Agitasi pasca operasi
Komplikasi prosedur
Komplikasi anestesi jalan napas

Data Pasca-pemasaran

Reaksi merugikan yang pertama kali diidentifikasi selama pengalaman pasca-pemasaran dengan Fentanyl termasuk dalam Tabel 3. Di setiap tabel, frekuensi disediakan sesuai dengan konvensi berikut:

Sangat umum  $\geq 1/10$   
 Umum  $\geq 1/100$  dan  $< 1/10$   
 Jarang  $\geq 1/1,000$  dan  $< 1/100$   
 Langka  $\geq 1/10,000$  dan  $< 1/1,000$   
 Sangat langka  $< 1/10,000$ , termasuk laporan terisolasi

Pada Tabel 3, reaksi merugikan disajikan berdasarkan kategori frekuensi berdasarkan tingkat pelaporan spontan, sedangkan pada Tabel 4, reaksi merugikan yang sama disajikan berdasarkan kategori frekuensi berdasarkan kejadian dalam uji klinis atau studi epidemiologi, jika diketahui. Kategori frekuensi "tidak diketahui" digunakan untuk reaksi merugikan yang tidak dapat diperoleh perkiraan valid dari tingkat kejadian dari uji klinis.

**Tabel 3. Reaksi Merugikan yang Diidentifikasi selama Pengalaman Pasca Pemasaran dengan Fentanyl berdasarkan Kategori Frekuensi Diperkirakan dari Tingkat Pelaporan Spontan**

<b>Gangguan sistem kekebalan tubuh</b> Sangat langka	Hipersensitivitas (seperti syok anafilaksis, reaksi anafilaksis, urtikaria)
<b>Gangguan sistem saraf</b> Sangat langka	Kejang, Kehilangan kesadaran, mioklonus
<b>Gangguan jantung</b> Sangat langka	Henti jantung (lihat Peringatan & Tindakan Pencegahan)
<b>Gangguan Pernafasan, Toraks dan Mediastinum</b> Sangat langka	Depresi pernapasan (lihat Peringatan & Tindakan Pencegahan)
<b>Gangguan Kulit dan Jaringan Subkutan</b> Sangat langka	Pruritus

**Tabel 4. Reaksi Merugikan yang Diidentifikasi selama Pengalaman Pasca Pemasaran dengan Fentanyl berdasarkan kategori frekuensi Diperkirakan dari Uji Klinis atau Studi Epidemiologi**

<b>Gangguan sistem kekebalan tubuh</b> Tidak diketahui	Hipersensitivitas (seperti syok anafilaksis, reaksi anafilaksis, urtikaria)
<b>Gangguan sistem saraf</b> Tidak diketahui	Kejang, Kehilangan kesadaran, mioklonus
<b>Gangguan jantung</b> Tidak diketahui	Henti jantung (lihat Peringatan & Tindakan Pencegahan)
<b>Gangguan Pernafasan, Toraks dan Mediastinum</b> Tidak diketahui	Depresi pernapasan (lihat Peringatan & Tindakan Pencegahan)
<b>Gangguan Kulit dan Jaringan Subkutan</b> Tidak diketahui	Pruritus

Ketika neuroleptik digunakan dengan Fentanyl citrate, efek samping berikut dapat terjadi: kedinginan dan/atau menggigil; gelisah, halusinasi pasca operasi dan gejala ekstrapiramidal (lihat Peringatan dan Perhatian).

## OVERDOSIS

### Gejala dan Tanda

Manifestasi overdosis Fentakaf akan menimbulkan perpanjangan efek farmakologinya. Dapat terjadi depresi pernafasan yang bervariasi tingkat keparahannya mulai dari bradypnea sampai apnea.

### **Terapi**

Jika terjadi hipoventilasi atau apnea, oksigen harus diberikan dan respirasi harus dibantu atau dikontrol sesuai indikasi. Antagonis opioid tertentu, harus digunakan sebagai indikasi untuk mengendalikan depresi pernafasan. Ini tidak menghalangi tindakan penanggulangan pernafasan yang lebih cepat. Depresi pernafasan dapat berlangsung lebih lama daripada efek antagonis, penambahan dosis mungkin diperlukan.

Jika depresi respirasi terjadi terkait kekakuan otot, agen penghambat neuromuskular intravena mungkin diperlukan untuk membantu atau mengontrol respirasi. Pasien harus diamati secara seksama, kehangatan tubuh dan asupan cairan yang cukup harus dipertahankan. Jika terjadi hipotensi berat atau hipotensi berkelanjutan, kemungkinan terjadinya hipovolemia harus dipertimbangkan, dan jika hipovolemia terjadi, harus dikontrol dengan pemberian cairan yang tepat.

## **SIFAT FARMAKOLOGIS**

### **Sifat farmakodinamik**

Grup farmakoterapeutik: Anestesi general, anestesi opioid. ATC Code: N01AH01

### **Mekanisme Aksi**

Fentanyl citrate merupakan analgesik narkotik yang poten.

### **Efek Farmakodinamik**

Fentanyl merupakan analgesik opioid yang berinteraksi secara dominan dengan reseptor  $\mu$ -opioid. Fentanyl citrate dapat digunakan untuk tambahan analgesik dalam anestesi umum atau anestesi tunggal. Fentanyl mempertahankan stabilitas kardiak dan menumpulkan sensitivitas terhadap stress akibat perubahan hormonal pada dosis yang lebih tinggi. Dosis 100 mcg (2 mL) Fentanyl kurang lebih setara dengan aktivitas analgesik 10 mg morfin. Onset obat cepat, namun analgesik maksimum dan efek penurunan respirasi mungkin tidak bisa tercatat selama beberapa menit. Biasanya durasi aksi analgesik kurang lebih 30 menit setelah pemberian dosis tunggal intravena hingga dosis 100 mcg. Tingkat analgesik berkaitan dengan dosis dan dapat disesuaikan sesuai tingkat rasa nyeri pada prosedur operasi.

Seperti analgesik opioid yang lain, Fentanyl dapat mengakibatkan kekakuan otot dan juga euforia, miosis, bradikardi, tergantung dosis dan kecepatan pemberian obat. Pengukuran histamin dan tes reaksi alergi kulit, menunjukkan hasil secara signifikan dimana pelepasan histamin jarang ditemukan pada Fentanyl.

Aksi Fentanyl berlangsung dengan cepat dan berbanding terbalik dengan antagonis opioid spesifik.

### **Sifat Farmakokinetik**

#### **Distribusi**

Setelah injeksi intravena, konsentrasi plasma fentanyl turun dengan cepat, dengan waktu paruh distribusi berurutan sekitar 1 menit dan 18 menit terminal waktu paruh eliminasi 475 menit. Fentanyl memiliki  $V_c$  (volume distribusi kompartemen tengah) 13 L, dan total  $V_{dss}$  (volume distribusi pada kondisi tunak) 339 L. Pengikatan protein plasma fentanyl adalah sekitar 84%.

#### **Metabolisme**

Fentanyl dimetabolisme dengan cepat, terutama dalam hati oleh CYP3A4. Metabolit utamanya adalah norfentanyl. Klirens fentanyl adalah 574 mL/menit.

#### **Ekskresi**

Sekitar 75% dari dosis yang diberikan diekskresikan dalam urin dalam waktu 24 jam dan hanya 10% dari dosis yang dieliminasi dalam urin ada sebagai obat yang tidak berubah.

## **Populasi Khusus**

### **Gangguan ginjal**

Pemberian fentanyl I.V pada pasien yang menjalani transplantasi ginjal menunjukkan bahwa bersihan fentanyl dapat dikurangi pada populasi pasien ini. Jika pasien dengan gangguan ginjal menerima fentanyl, mereka harus diamati dengan hati-hati untuk tanda-tanda toksisitas fentanyl dan dosisnya dikurangi jika perlu (lihat Dosis dan Cara Pemberian).

### **Pasien Obesitas**

Peningkatan bersihan fentanyl teramati seiring dengan kenaikan berat badan. Pada pasien dengan BMI > 30, bersihan fentanyl meningkat sekitar 10% per 10 kg peningkatan massa bebas lemak (massa tubuh tanpa lemak).

### **Informasi Non-Klinis**

Fentanyl memiliki margin keamanan yang luas. Pada tikus, rasio LD50/ED50 untuk tingkat analgesia terendah ada 281,8, dibandingkan dengan morphine dan pethidine masing-masing sebesar 69,5 dan 4,8.

### **Karsinogenesis dan Mutagenesis**

Fentanyl in vitro menunjukkan, seperti analgesik opioid lainnya, efek mutagenik dalam uji kultur sel mamalia, hanya pada konsentrasi sitotoksik dan bersama dengan aktivasi metabolik. Fentanyl tidak menunjukkan bukti mutagenesis ketika diuji dalam studi hewan pengerat in vivo dan uji bakteri. Dalam studi karsinogenesis dua tahun yang dilakukan pada tikus, fentanyl tidak terkait dengan dan meningkatkan insiden tumor pada dosis subkutan hingga 33 mcg/kg/hari pada pria atau 100 mcg/kg/hari pada wanita, yang merupakan dosis maksimum yang dapat ditoleransi untuk pria dan wanita.

### **Toksikologi Reproduksi**

#### **Kesuburan**

Beberapa tes pada tikus betina menunjukkan penurunan kesuburan serta kematian embrio. Temuan ini terkait dengan toksisitas maternal dan bukan efek langsung obat pada embrio yang sedang berkembang. Tidak ada bukti efek teratogenik.

## **INFORMASI FARMASETIKA**

### **Daftar Bahan Tambahan**

Natrium Chloride

WFI (Water for injection)

### **Inkompatibilitas**

Larutan tidak boleh dicampur dengan produk lain.

Jika diperlukan, Fentakaf dapat diencerkan dengan infus intravena natrium klorida atau glukosa.

Pengenceran tersebut kompatibel dengan set infus plastik. Campuran larutan ini harus digunakan dalam waktu 24 jam setelah pencampuran.

### **Penyimpanan**

Simpan pada suhu di bawah 30°C, Terlindung dari cahaya.

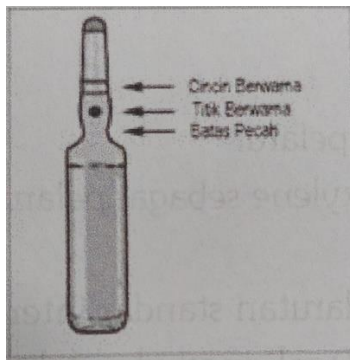
Jauhkan dari jangkauan dan pandangan anak-anak.

### **CATATAN**

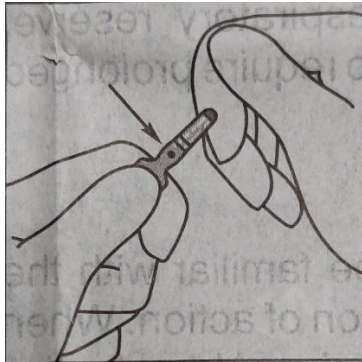
Uji klinis mengacu pada produk inovator.

## **INSTRUKSI PENGGUNAAN / HANDLING**

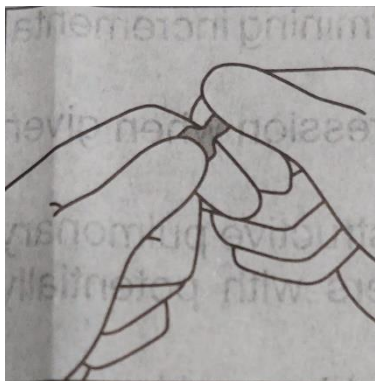
1. Gunakan sarung tangan ketika hendak membuka ampul.



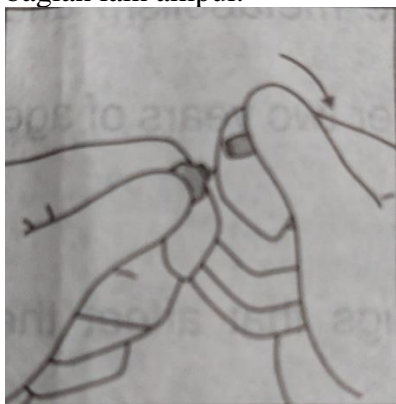
2. Letakkan ampul di antara ibu jari dan jari telunjuk, biarkan ujung ampul bebas.



3. Menggunakan tangan yang lain, pegang ujung ampul dengan meletakkan jari telunjuk pada leher ampul dan ibu jari pada titik berwarna sejajar dengan lingkaran identifikasi yang berwarna.



4. Posisi ibu jari tetap pada titik tersebut, dengan keras, patahkan ujung ampul sambil memegang erat bagian lain ampul.



Paparan pada kulit secara tidak disengaja harus ditangani dengan membilas area yang terkena dengan air. Hindari penggunaan sabun, alkohol, dan bahan pembersih lainnya yang dapat menyebabkan luka lecet pada kulit.

**KEMASAN**

Fentakaf 10 mL, Dus, 2 ampul @ 10 mL, Reg. No: xxxxxxxxxxxxxx

Fentakaf 2 mL, Dus, 5 ampul @ 2 mL, Reg. No: xxxxxxxxxxxxxx

**HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Diproduksi oleh :

PT. KIMIA FARMA Tbk,  
JAKARTA - INDONESIA



## **Leaflet Paket: Informasi untuk pengguna**

# **Fentakaf**

### **Injeksi 2 mL dan 10 mL**

**Baca semua leaflet ini dengan seksama sebelum Anda mulai minum obat ini karena mengandung informasi penting untuk Anda.**

- Simpan selebaran ini. Anda mungkin perlu membacanya lagi.
- Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda.
- Obat ini hanya diresepkan untuk Anda. Jangan berikan itu kepada orang lain. Itu dapat membahayakan mereka, meskipun tanda-tanda penyakit mereka sama dengan Anda.
- Jika Anda mendapatkan efek samping, bicarakan dengan dokter atau apoteker Anda. Ini termasuk sisi yang memungkinkan efek yang tidak tercantum dalam selebaran ini. Lihat bagian 4.

#### **Apa yang ada di selebaran ini:**

1. Apa itu Fentakaf dan kegunaannya
2. Pada keadaan apa anda tidak diperbolehkan menggunakan obat ini?
3. Obat apa yang harus dihindari jika menggunakan obat ini?
4. Apa yang perlu anda perhatikan sebelum menggunakan fentakaf?
5. Cara menggunakan Fentakaf
6. Apa efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi jika menggunakan obat ini?
7. Apakah obat ini boleh digunakan pada wanita hamil menyusui dan kesuburan?
8. Efek pada Pengendara dan Menjalankan Mesin
9. Apa yang harus dilakukan bila menggunakan obat ini melebihi dosis yang dianjurkan?
10. Cara penyimpanan Fentakaf
11. Zat tambahan dalam obat
12. Pemerian
13. Isi kemasan dan informasi lainnya

#### **1. Apa itu Fentakaf dan kegunaannya**

Fentakaf adalah sediaan injeksi

Fentakaf injeksi : Tiap mL mengandung Fentanyl citrate 0,0785 mg setara dengan 0,05 mg Fentanyl

- Untuk penggunaan analgesik opioid tambahan pada anestesi umum atau regional.
- Untuk diberikan dengan obat neuroleptik sebagai premedikasi anestesi, untuk induksi anestesi dan tambahan terapi pada pemeliharaan anestesi umum atau regional.
- Untuk penggunaan sebagai agen anestesi dengan oksigen kepada pasien risiko tinggi yang menjalani operasi besar.

#### **2. Pada keadaan apa anda tidak diperbolehkan menggunakan obat ini?**

Jangan gunakan obat ini jika anda alergi terhadap zat aktif atau bahan lain yang terkandung pada obat ini.

#### **3. Obat apa yang tidak boleh digunakan bersamaan dengan obat ini?**

##### **A. Depresan Sistem Saraf Pusat**

Obat-obatan seperti barbiturate (misalnya Fenobarbital dan Secobarbital), benzodiazepine (misalnya Diazepam, alprazolam, dan Clobazam), neuroleptik (misalnya Fenotiazin, Tioksanten, dan Butirofenon), anestesi general (misalnya Propofol, Ketamin, dan Thiopental) dan depresan CNS non-selektif lainnya (misalnya alkohol) dapat menyebabkan depresi pernafasan pada penggunaan opioid.

Ketika pasien telah menerima obat semacam itu, dosis Fentakaf yang diperlukan akan lebih rendah dari biasanya. Penggunaan bersamaan dengan Fentakaf pada pasien dengan pernapasan spontan dapat meningkatkan risiko depresi pernafasan, sedasi mendalam, koma dan kematian. Demikian juga, setelah pemberian Fentakaf, dosis obat-obatan penekan SSP lainnya harus dikurangi.

#### **B. Penghambat Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4)**

Ritonavir oral (salah satu penghambat CYP3A4 yang paling ampuh) tidak mempengaruhi dosis Fentakaf. Selain itu, itraconazole (inhibitor CYP3A4 yang lainnya) pada dosis 200 mg / hari diberikan secara oral selama 4 hari, tidak mempengaruhi dosis Fentakaf.

Pemberian Fentakaf bersama voriconazole atau fluconazole juga dapat menyebabkan paparan Fentakaf yang meningkat dan / atau lebih lama.

#### **C. Inhibitor Oksidase Monoamina (MAOI)**

Biasanya dianjurkan untuk menghentikan MAOI-inhibitor 2 minggu sebelum prosedur bedah atau anestesi. Namun, beberapa laporan menggambarkan penggunaan Fentakaf selama operasi prosedur anestesi pada pasien dengan MAOI- inhibitor.

#### **D. Obat Serotonergik**

Pemberian Fentakaf bersama dengan agen serotonergik seperti SSRI, atau SNRI atau MAOI, dapat meningkatkan risiko sindrom serotonin, kondisi yang berpotensi mengancam nyawa.

#### **E. Pengaruh Fentakaf pada Obat Lain**

Setelah pemberian Fentakaf, dosis obat-obatan penekan SSP lainnya harus dikurangi. Hal ini sangat penting setelah operasi, karena analgesia yang mendalam disertai dengan tanda depresi pernafasan yang dapat menetap atau kambuh pada periode pasca operasi. Pemberian depresan SSP, seperti benzodiazepine, selama periode ini dapat meningkatkan risiko depresi pernafasan secara tidak proporsional.

### **4. Apa yang perlu anda perhatikan sebelum menggunakan fentakaf?**

Informasi penting yang harus diketahui sebelum menggunakan Fentakaf:

#### **A. Depresi Pernafasan**

Pasien yang mengonsumsi Fentakaf dapat mengalami gangguan pernafasan seperti depresi pernafasan. Segera hubungi dokter Anda jika Anda mengalami gangguan pernafasan ini.

#### **B. Risiko dari penggunaan bersamaan penekan sistem saraf pusat (SSP), terutama benzodiazepin atau obat terkait**

Berkonsultasilah dengan dokter jika Anda mengonsumsi obat depresan sistem saraf pusat saat mengonsumsi Fentakaf. Pasien yang mengonsumsi Fentakaf bersamaan dengan obat depresan sistem saraf pusat seperti benzodiazepin, dapat meningkatkan risiko sedasi mendalam, depresi pernafasan, koma, dan kematian. Segera hubungi dokter Anda jika Anda mengalami gejala ini.

#### **C. Kekakuan Otot**

Kekakuan otot dapat terjadi namun dapat dihindari dengan berkonsultasi terlebih dahulu dengan dokter Anda.

#### **D. Penyakit Jantung**

Pasien yang menerima antikolinergik yang tidak mencukupi atau ketika pasien menerima Fentakaf bersamaan dengan relaksan otot nonvagolytic dapat menyebabkan bradikardia dan mungkin asistol. Segera hubungi dokter jika Anda merasa mengalami gejala pada jantung.

## **E. Kondisi Dosis Khusus**

Beritahukan kepada dokter Anda jika Anda merupakan pasien dengan kerusakan intraserebral, pasien dengan terapi opioid kronis atau dengan riwayat penyalahgunaan opioid, pasien lansia, pasien yang lemah, dan pasien dengan salah satu kondisi berikut: hipotiroidisme yang tidak terkontrol; penyakit paru-paru; penurunan cadangan pernafasan; riwayat penggunaan alkohol; atau gangguan fungsi hati atau ginjal.

## **F. Interaksi dengan Neuroleptik**

Berkonsultasilah dengan dokter jika Anda menggunakan obat neuroleptik seperti Nitrous Oxide. Terdapat perbedaan waktu minum antara Fentakaf dan obat neuroleptik yang digunakan. Beritahukan kepada dokter jika anda merupakan pasien anak-anak, lansia dan lemah, pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik, pasien dengan cadangan pernafasan menurun, pasien dengan potensi kerusakan respirasi, pasien dengan disfungsi hati dan ginjal.

## **G. Sindrom Serotonin**

Berkonsultasilah dengan dokter jika Anda menggunakan obat serotonergic seperti Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) dan Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) termasuk Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) saat menggunakan Fentakaf karena dapat meningkatkan sindrom serotonin yang berpotensi mengancam jiwa. Sindrom serotonin yang mungkin terjadi termasuk perubahan status mental (misalnya agitasi, halusinasi, koma), ketidakstabilan otonom (misalnya takikardia, tekanan darah tidak stabil, hipertermia), kelainan neuromuskular (misalnya hiperrefleksia, inkoordinasi, kekakuan) dan/atau gejala gastrointestinal (misalnya mual, muntah, diare). Segera hubungi dokter Anda jika Anda mengalami gejala ini.

## **5. Cara menggunakan Fentakaf**

Obat ini harus digunakan sesuai keterangan dokter

Dosis Fentakaf seharusnya diberikan secara individual berdasarkan umur, berat badan, status fisik, dasar kondisi patologi, penggunaan obat lain dan tipe operasi serta anestesi.

Dosis awal seharusnya lebih rendah pada pasien usia lanjut dan pasien dengan kondisi yang lemah. Efek dosis awal harus diperhitungkan dalam menentukan dosis tambahan.

Untuk menghindari bradikardia, direkomendasikan pemberian secara intravena dosis rendah anti kolinergik sebelum induksi.

Sebagai analgesik tambahan untuk anestesi umum

Dosis rendah: 2 mcg/kg

Fentakaf pada dosis rendah dapat berguna untuk operasi minor.

Dosis moderate: 2-20 mcg/kg

Untuk operasi yang lebih rumit, diperlukan dosis yang lebih besar. Durasi aktivitas tergantung pada dosis.

Dosis tinggi: 20-50 mcg/kg

Pada prosedur operasi besar dimana memerlukan waktu operasi yang lebih lama dan akan merugikan pasien, dosis 20-50 mcg/kg Fentakaf dengan nitro oksida/oksigen menunjukkan melemahkan efek stress. Ketika dosis dari range tersebut digunakan selama operasi, penting untuk mengamati ventilasi pasca operasi kemungkinan depresi pemapasan berkelanjutan pasca operasi.

Dosis tambahan 25-250 mcg (0,5 - 5 ml) harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan waktu antisipasi selesainya operasi.

Penggunaan sebagai agen anestesi

Ketika terjadi penurunan respon terhadap stress pembedahan, dosis 50-100 mcg/kg dapat diberikan dengan oksigen dan relaksan otot. Teknik ini memberikan anestesi tanpa mengharuskan penggunaan agen anestesi tambahan. Pada beberapa kasus, dosis dapat mencapai 150 mcg/kg untuk keperluan efek anestesi. Fentakaf telah digunakan dalam fungsi ini untuk tindakan operasi jantung terbuka dan beberapa prosedur bedah besar lainnya pada pasien yang terindikasi memerlukan perlindungan miokardium terhadap kebutuhan oksigen berlebih.

### **Populasi Khusus**

Penggunaan pada anak

Untuk induksi dan perawatan pada anak dengan usia 2 hingga 12 tahun, dosis yang direkomendasikan adalah 2-3 mcg/kg.

Penggunaan untuk usia lanjut dan kondisi lemah

Sama seperti golongan opioid lainnya, dosis harus diturunkan pada pasien usia lanjut ( $\geq 65$  tahun) dan pasien dengan kondisi lemah. Efek dari dosis awal harus diperhitungkan dalam menentukan dosis tambahan.

Penggunaan pada pasien obesitas

Pada pasien obesitas ada resiko overdosis jika dosis dihitung berdasarkan berat badan. Pasien obesitas harus diberikan dosis berdasarkan perkiraan massa tubuh tanpa lemak daripada hanya berat badan.

Penggunaan pada pasien gangguan ginjal

Pada pasien dengan gangguan ginjal, pengurangan dosis Fentakaf harus dipertimbangkan dan pasien ini harus diamati secara hati-hati untuk tanda- tanda toksisitas Fentakaf.

### **6. Apa efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi jika menggunakan obat ini?**

Efek sebagai berikut mungkin dapat terjadi pada penggunaan Fentakaf:

Gangguan sistem saraf (misalnya mengantuk, pusing, sakit kepala, kejang, dan kehilangan kesadaran), gangguan penglihatan, gangguan jantung (misalnya bradikardia, takikardia, dan aritmia), gangguan pembuluh darah (misalnya hipotensi, hipertensi, fluktuasi tekanan darah, radang urat darah dan nyeri pembuluh darah), gangguan pernapasan (misalnya apnea, bronkospasme, cegukan, hiperventilasi, depresi pernapasan dan laringospasme), gangguan pencernaan (misalnya mual dan muntah), gangguan kulit dan jaringan subkutan (misalnya alergi kulit dan pruritus), gangguan jaringan otot dan jaringan ikat (misalnya kekakuan otot), gangguan kejiwaan (misalnya suasana euforia), gangguan umum (misalnya panas dingin dan hipotermia), gangguan sistem kekebalan tubuh (misalnya syok anafilaksis dan urtikaria).

### **7. Apakah obat ini boleh digunakan pada wanita hamil menyusui dan kesuburan?**

#### **Kehamilan**

Tidak ada data yang cukup terkait penggunaan Fentakaf pada wanita hamil. Fentakaf dapat melewati plasenta pada awal kehamilan. Studi pada hewan telah menunjukkan beberapa toksisitas reproduksi (lihat Informasi Non-Klinis). Kemungkinan risiko pada manusia tidak diketahui. Fentakaf tidak boleh digunakan selama kehamilan.

Analgesik jenis morfin dapat menyebabkan depresi pernapasan pada bayi baru lahir. selama 2-3 jam sebelum perkiraan proses persalinan, produk ini hanya dapat digunakan pada indikasi khusus dan setelah mempertimbangkan kebutuhan ibu terhadap risiko pada anak.

Pemberian (I.M atau I.V) selama persalinan (termasuk operasi sesar) tidak dianjurkan karena Fentakaf dapat melewati plasenta dan dapat menekan pernapasan spontan pada bayi baru lahir. Jika Fentakaf

diberikan, peralatan bantuan ventilasi harus segera tersedia untuk ibu dan bayi jika diperlukan. Antagonis opioid untuk anak harus selalu tersedia.

### **Menyusui**

Fentakaf diekskresikan melalui ASI. Oleh karena itu, tidak dianjurkan untuk selama 24 jam setelah pemberian obat ini. Risiko / manfaat pemberian ASI setelah penggunaan Fentakaf harus dipertimbangkan.

### **Kesuburan**

Tidak ada data klinis efek Fentakaf pada fertilitas pria maupun wanita. Dalam penelitian pada hewan, beberapa tes pada tikus menunjukkan penurunan kesuburan betina pada dosis toksik maternal (lihat Informasi Non-Klinis)

### **8. Efek pada Pengendara dan Menjalankan Mesin**

Apakah boleh mengendarai dan menjalankan mesin selama minum obat ini?

Pasien hanya boleh mengemudi atau mengoperasikan mesin setelah beberapa waktu (minimal 24 jam) setelah pemberian Fentakaf.

### **9. Apa yang harus dilakukan bila menggunakan obat ini melebihi dosis yang dianjurkan?**

#### **Gejala dan Tanda**

Penggunaan Fentakaf yang melebihi dari dosis yang dianjurkan dapat menyebabkan timbulnya efek Fentakaf yang lebih lama dan depresi pernafasan yang bervariasi tingkat keparahannya mulai dari bradypnea sampai apnea.

#### **Terapi**

Apabila Anda mengkonsumsi obat lebih banyak dari yang seharusnya, segera hubungi dokter, apoteker, atau rumah sakit terdekat.

### **10. Cara penyimpanan Fentakaf**

Simpan di bawah suhu 30°C, Terlindung dari cahaya.  
Jauhkan dari jangkauan dan pandangan anak-anak.

### **11. Zat tambahan dalam obat**

Air untuk injeksi, Natrium klorida

### **12. Pemerian**

Larutan berwarna jernih, tidak berwarna, tidak berbau.

### **13. Isi kemasan dan informasi lainnya**

Keterangan lain yang terdapat pada obat ini:

#### **Kemasan**

Fentakaf 10 mL, Dus, 2 ampul @ 10 mL, Reg. No: xxxxxxxxxxxxxx

Fentakaf 2 mL, Dus, 5 ampul @ 2 mL, Reg. No: xxxxxxxxxxxxxx

### **HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Diproduksi oleh :

PT. KIMIA FARMA Tbk,  
JAKARTA - INDONESIA



