

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-hameln 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält

Fentanylcitrat 0,0785 mg
entsprechend Fentanyl 0,050 mg

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält

Fentanylcitrat 0,157 mg
entsprechend Fentanyl 0,10 mg

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält

Fentanylcitrat 0,785 mg
entsprechend Fentanyl 0,50 mg

Eine Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält

Fentanylcitrat 3,925 mg
entsprechend Fentanyl 2,5 mg.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Fentanyl-hameln 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung enthält 3,5 mg Natrium pro Milliliter Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Das Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 5,0–7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fentanyl ist ein kurz wirksames Opioid zur Verwendung

- zur Neuroleptanalgesie und Neuroleptanästhesie
- als analgetische Komponente bei der Allgemeinanästhesie bei intubierten und beatmeten Patienten
- zur Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin bei Patienten mit assistierter Beatmung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fentanyl-hameln darf nur in einer Umgebung verabreicht werden, in der die Atemwege kontrolliert werden können, und nur von Fachpersonal, das die Atemwege kontrollieren kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung von Fentanyl-hameln muss entsprechend dem Alter, Körpergewicht, physischem Zustand, der Grunderkrankung, Anwendung anderer Arzneimittel und Art der Operation und der Anästhesie individuell bestimmt werden.

Erwachsene

Das übliche Dosierungsschema für Erwachsene bei Verabreichung mittels intravenöser Injektion ist wie folgt:

Siehe Tabelle oben

Fentanyl-hameln 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung kann auch als Infusion verabreicht werden.

Bei beatmeten Patienten wird nach einer Sättigungsdosis (*Loading Dose*) von 1 Mi-

| | initial | supplementär |
|---------------------------|---|--------------------|
| bei Spontanatmung | 50–200* Mikrogramm | 50 Mikrogramm |
| bei assistierter Beatmung | 300–3500 Mikrogramm (bis zu 50 Mikrogramm/kg) | 100–200 Mikrogramm |

* Dosen von mehr als 200 Mikrogramm führen zur Entwicklung einer signifikanten Atemdepression und dürfen daher nur in der Anästhesie angewendet werden.

krogramm/kg/Minute während der ersten 10 Minuten eine Infusion von etwa 0,1 Mikrogramm/kg/Minute verabreicht.

Alternativ kann die Sättigungsdosis (*Loading Dose*) als Bolus verabreicht werden. Die Infusionsraten sollten entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden. In der Herzchirurgie werden Infusionsraten von bis zu 3 Mikrogramm/kg/Minute angewendet. Die Infusion sollte etwa 40 Minuten vor Ende der Operation gestoppt werden, es sei denn, die künstliche Beatmung soll postoperativ fortgesetzt werden.

Bei spontan atmenden Patienten sind niedrigere Infusionsraten von 0,05–0,08 Mikrogramm/kg/Minute erforderlich.

Neuroleptanalgesie und Neuroleptanästhesie

Zur Neuroleptanalgesie erhalten Erwachsene in der Regel initial 50 bis 100 Mikrogramm (0,7–1,4 Mikrogramm/kg) Fentanyl in Kombination mit einem Neuroleptikum (vorzugsweise Droperidol) langsam intravenös injiziert. Soweit notwendig kann eine zweite Einzelgabe von 50 bis 100 Mikrogramm (0,7–1,4 Mikrogramm/kg) Fentanyl nach 30 bis 45 Minuten gegeben werden.

Zur Neuroleptanästhesie unter assistierter Beatmung erhalten Erwachsene in der Regel initial 200 bis 600 Mikrogramm (2,8–8,4 Mikrogramm/kg) Fentanyl in Kombination mit einem Neuroleptikum (vorzugsweise Droperidol) langsam intravenös injiziert. Die Dosierung hängt von der Dauer und der Schwere der Operation und der anästhetischen Komedikation ab. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie können alle 30 bis 45 Minuten zusätzliche Dosen von 50 bis 100 Mikrogramm (0,7–1,4 Mikrogramm/kg) Fentanyl nachinjiziert werden. Zeitlicher Abstand und Dosis sind dem Operationsverlauf anzupassen.

Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin

Bei der Anwendung in der intensivmedizinischen Schmerztherapie von beatmeten Patienten muss die Dosierung von Fentanyl in Abhängigkeit des Schmerzverlaufes und der verabreichten Komedikation individuell eingestellt werden.

Die initialen Dosierungen liegen dabei in der Regel in einem Bereich von 50 bis 100 Mikrogramm intravenös (0,7–1,4 Mikrogramm/kg), können im Bedarfsfall aber auch höher titriert werden. Daran anschließend erfolgen im Regelfall wiederholte Injektionen in einer Dosierung von insgesamt

25 bis 125 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde (0,35–1,8 Mikrogramm/kg/h).

Pädiatrische Patienten

Kinder im Alter von 12 bis 17 Jahren: Orientierung an der Erwachsenenendosierung

Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren: Das übliche Dosierungsregime ist wie folgt: Siehe Tabelle unten.

Zur Anwendung bei Kindern zur Analgesie während einer Operation, Unterstützung der Anästhesie bei Spontanatmung:

Verfahren, die eine Analgesie bei einem spontan atmenden Kind einschließen, sollten als Teil einer Anästhesie oder Sedierung/Analgesie nur angewendet werden, wenn erfahrenes Personal und Voraussetzungen, die eine Intubation bei einer plötzlichen Brustwandrigidität oder eine Beatmung bei einer Apnoe ermöglichen, zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei älteren und geschwächten Patienten

Wie bei anderen Opioiden soll die initiale Dosis bei älteren (> 65 Jahre) sowie bei geschwächten Patienten reduziert werden. Die Wirkung dieser Initialdosis sollte in die Berechnung der weiteren Einzeldosen eingehen.

Übergewichtige Patienten

Bei übergewichtigen Patienten besteht das Risiko einer Überdosierung, wenn die Dosis nach dem Körpergewicht berechnet wird. Übergewichtige Patienten sollten auf Basis der geschätzten fettfreien Körpermasse dosiert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte eine Dosisreduktion von Fentanyl-hameln in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet werden.

Dosierung bei Patienten mit chronischer Opioidaufnahme

Bei Patienten mit chronischer Opioidmedikation oder mit einem anamnestisch bekannten Opiatmissbrauch kann eine Erhöhung der Dosis erforderlich sein.

Dosierung bei Patienten mit Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen sollte die beabsichtigte Gesamtdosis sehr vorsichtig titrierend gegeben werden:

- nicht kompensierte Hypothyreose
- Lungenerkrankungen, vor allem solche mit verminderter Vitalkapazität

| | Alter | initial | supplementär |
|---------------------------|------------|-------------------|----------------------|
| bei Spontanatmung | 2–11 Jahre | 1–3 Mikrogramm/kg | 1–1,25 Mikrogramm/kg |
| bei assistierter Beatmung | 2–11 Jahre | 1–3 Mikrogramm/kg | 1–1,25 Mikrogramm/kg |

- Alkoholkrankheit
- eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist außerdem geboten, wenn Fentanyl-hameln bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, Prostatahypertrophie, Porphyrrie und Bradyarrhythmie angewendet werden soll.

Bei allen diesen Erkrankungen, mit Ausnahme des Alkoholabusus, kann es notwendig sein, die Dosis zu reduzieren. Bei Alkoholabusus kann die benötigte Dosis entweder zu reduzieren oder zu erhöhen sein.

Bei diesen Patienten ist auch eine länger andauernde postoperative Überwachung angezeigt.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung entweder als Bolusinjektion oder als Infusion.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Um das Auftreten einer Bradykardie zu vermeiden, sollte eine niedrige Dosis eines Anticholinergikums kurz vor der Einleitung der Anästhesie intravenös verabreicht werden.

Bei Applikation mittels intravenöser Injektion sollte Fentanyl-hameln langsam über 1–2 Minuten gegeben werden (siehe auch Abschnitt 4.4), gegebenenfalls in Kombination mit einem Neuroleptikum (vorzugsweise Droperidol).

Bei der Verwendung in der Allgemeinanästhesie richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Operationsverlauf. Bei der intensivmedizinischen Schmerztherapie hat der behandelnde Arzt in Abhängigkeit vom Schmerzverlauf über die Dauer der Anwendung zu entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

Fentanyl-hameln darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opioide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten mit Atemdepression ohne assistierte Beatmung,
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung der Anwendung von MAO-Hemmern,
- erhöhtem intracranialen Druck, Schädel-Hirntrauma,
- Hypovolämie und Hypotension,
- Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fentanyl-hameln darf nur in einer Umgebung verabreicht werden, in der die Atemwege kontrolliert werden können, und nur von Fachpersonal, das die Atemwege kontrollieren kann.

Atemdepression

Wie bei allen potenten Opioiden gilt, Atemdepression ist dosisabhängig und ist nach Gabe eines spezifischen Opioidantagonisten (wie z. B. Naloxon) reversibel. Es können jedoch weitere Dosen dieses Arzneimittels notwendig sein, da die Atemde-

pression länger anhalten kann als die Wirkdauer des Opioidantagonisten. Tiefgreifende Analgesie ist mit deutlicher Atemdepression verbunden, die in der postoperativen Phase anhalten oder wiederkehren kann. Daher müssen die Patienten unter entsprechender Beobachtung bleiben. Wiederbelebungs-ausrüstung und Opioidantagonisten müssen bereitstehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ verändern und damit die Atmung postoperativ beeinträchtigen. Die Wirkung auf die Atmung kann speziell bei älteren Patienten verlängert sein. Bei Neugeborenen ist nach niedrigen Dosen mit einer Atemdepression zu rechnen.

In Einzelfällen kann es bei Epileptikern während einer schnellen, hochdosierten Fentanylgabe (19–36 Mikrogramm/kg) von 2 bis 5 Minuten Dauer auch in gesunden Hirnarealen zu elektrokortikographisch erfassbarer elektrischer Anfallsaktivität kommen. Eine Beeinflussung der intraoperativen elektrokortikographischen Herdlokalisation bei niedrigeren Fentanyl dosierungen ist bisher nicht bekannt geworden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Fentanyl zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen des Nervensystems

- Muskuläre Rigidität, die auch die Muskeln des Thorax betreffen kann, kann auftreten, lässt sich jedoch durch folgende Maßnahmen vermeiden: langsame i. v.-Injektion (normalerweise bei niedrigeren Dosen ausreichend), Vorabmedikation mit Benzodiazepinen und Anwendung von Muskelrelaxantien.

- Nicht-epileptische (myo)klonische Bewegungen können auftreten.

Gallenwegserkrankungen

Wie bei anderen Opioiden kann es aufgrund der anticholinergen Effekte nach Fentanylgabe kurzfristig zu einer Erhöhung des Gallengangdrucks und in Einzelfällen zu einem Spasmus des Sphincter Oddi kommen. Dies ist bei intraoperativen diagnostischen Maßnahmen in der Gallenwegschirurgie und bei der Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin zu beachten.

Darmmotorik

Fentanyl kann, wie alle Opioide, einen hemmenden Einfluss auf die Darmmotorik ausüben. Dies ist bei der Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin von Patienten mit entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen zu beachten.

Herzkreislaufkrankungen

Bradykardie und ein möglicher Herzstillstand können auftreten, wenn dem Patienten eine zu niedrige Menge eines Anticholinergikums verabreicht wurde, oder wenn Fentanyl mit nicht-vagolytischen Muskelrelaxantien kombiniert wird. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Opioide können, vor allem bei hypovolämischen Patienten und Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypotonie induzieren. Induktionsdosen sollten angepasst und langsam appliziert werden, um einer kardiovaskulären Depression vorzubeugen. Adäquate Maßnahmen zum Erhalt eines stabilen arteriellen Drucks müssen getroffen werden.

Schnelle Bolusinjektionen von Fentanyl-hameln müssen bei Patienten mit eingeschränkter intrazerebraler Compliance vermieden werden. Bei solchen Patienten wird die vorübergehende Senkung des mittleren Arteriendrucks gelegentlich von einer kurz anhaltenden Senkung des Durchblutungsdrucks im Gehirn begleitet.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Gabe von Opioiden können sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Fentanyl kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Fentanyl kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Entzugssyndrom

Die wiederholte Gabe in kurzen Abständen über längere Zeiträume kann nach Beendigung der Behandlung zur Entwicklung eines Entzugssyndroms führen, was sich durch das Auftreten der folgenden Symptome äußern kann: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angst, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen.

Bei Neugeborenen besteht eine hinreichende Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Entzugssyndroms nach einer mehr als 5 Tage dauernden Behandlung mit Fentanyl bzw. einer Gesamtdosis von > 1,6 mg/kg.

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom

Wenn Frauen Opioide während der Schwangerschaft langfristig erhalten, besteht die Gefahr, dass bei ihren Neugebore-

nen ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom auftritt (siehe Abschnitt 4.6).

Opioidinduzierte Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden sollte bei unzureichender Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine erhöhte Fentanyl-dosis die Möglichkeit einer Opioid-induzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Fentanyl-Behandlung oder eine Überprüfung der Behandlung kann angezeigt sein.

Wechselwirkungen mit Neuroleptika

Wenn Fentanyl-hameln zusammen mit einem Neuroleptikum, wie z.B. Droperidol, verabreicht wird, muss der Arzt die spezifischen Eigenschaften beider Arzneimittel berücksichtigen, insbesondere die unterschiedliche Wirkdauer. Wird eine solche Kombination angewendet, ist die Inzidenz von Hypotonie höher. Neuroleptika können extrapyramidale Symptome induzieren, die sich mit Antiparkinson-Medikamenten kontrollieren lassen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

- Es wird empfohlen, die Dosis bei älteren und geschwächten Patienten zu reduzieren. Opiode müssen bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen mit Vorsicht titriert werden: nicht kontrollierte Hypothyreose, Lungenerkrankung, verringerte Atemreserve, Alkoholismus oder eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion. Solche Patienten benötigen auch eine längere postoperative Überwachung.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte sorgfältig auf mögliche Überdosierungserscheinungen geachtet werden. Infolge einer Dialyse kann das Verteilungsvolumen von Fentanyl-hameln verändert sein, was die Serumkonzentration beeinflussen kann.
- Patienten unter chronischer Opioidtherapie oder mit einer Vorgeschichte eines Opioidmissbrauchs benötigen möglicherweise höhere Dosen (siehe auch *Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)*).

Pädiatrische Patienten

Verfahren, die eine Analgesie bei einem spontan atmenden Kind einschließen, sollten als Teil einer Anästhesie oder Sedierung/Analgesie nur angewendet werden, wenn erfahrenes Personal und Voraussetzungen, die eine Intubation bei einer plötzlichen Brustwandrigidität oder eine Beatmung bei einer Apnoe ermöglichen, zur Verfügung stehen.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl-hameln zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie mit Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Serotonin

beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern), auftreten. Dies kann auch im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Bewusstseinsänderungen (z. B. Agitation, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, instabilen Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Veränderungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörung, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Nausea, Erbrechen, Diarrhö) beinhalten.

Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte eine schnelle Beendigung der Fentanyl-hameln-Gabe in Betracht gezogen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro Milliliter Lösung, entsprechend 0,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Fentanyl-hameln

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere zentral dämpfende Arzneimittel

Arzneimittel wie Barbiturate, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) und andere nicht-selektive Sedativa (z. B. Alkohol), können die durch Narkotika verursachte Atemdepression verstärken oder verlängern. Wenn Patienten solche Arzneimittel erhalten haben, ist die erforderliche Dosis Fentanyl niedriger als normal. Die gleichzeitige Anwendung mit Fentanyl bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen.

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren

Fentanyl-hameln ist ein Arzneimittel mit hoher Clearance und wird schnell und umfassend hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl mit einem CYP3A4-Inhibitor kann die Fentanyl-Clearance senken. Nach einer Einzelgabe von Fentanyl kann die Zeitspanne für das Risiko einer Atemdepression verlängert sein, was eine besondere Patientenbetreuung und eine längere Überwachung notwendig macht. Nach wiederholter Gabe von Fentanyl kann das Risiko für eine akute und/oder verspätet auftretende Atemdepression erhöht und eine Dosisreduktion von Fentanyl notwendig sein, um eine Akkumulation von Fentanyl zu vermeiden. Bei gleichzeitiger

oralen Anwendung von Ritonavir (einem starken CYP3A4-Inhibitor), wurde eine Verminderung der Clearance von einmalig intravenös verabreichtem Fentanyl um zwei Drittel beobachtet, während die Spitzenplasmakonzentrationen von Fentanyl unbeeinflusst blieben. Jedoch hatte die gleichzeitige orale Anwendung von Itraconazol (einem weiteren starken CYP3A4-Inhibitor) in einer Dosis von 200 mg/Tag über 4 Tage keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von einmalig intravenös verabreichtem Fentanyl. Die gleichzeitige Anwendung von anderen starken oder weniger starken CYP3A4-Inhibitoren, wie Voriconazol oder Fluconazol und Fentanyl-hameln kann zu einer gesteigerten und/oder verlängerten Exposition von Fentanyl führen.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Bei Vormedikation von Patienten mit MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Applikation sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf das Zentralnervensystem (z. B. Agitiertheit, Muskelrigidität, hohes Fieber, Krämpfe), Atmungs- und Kreislauffunktionen (z. B. Kreislaufdepression, Hypotension, hämodynamische Instabilität, Koma) mit Pethidin beobachtet worden und mit Fentanyl nicht auszuschließen.

MAO-Hemmer blockieren dieselben Enzyme, die zentralwirksame Substanzen (Sedativa, Antihistamine, Opiode etc.) metabolisieren. Als Konsequenz kann die Wirkung von Fentanyl, einschließlich Atemdepression, intensiver und verlängert sein.

Es wird normalerweise empfohlen, MAO-Hemmer 2 Wochen vor einem chirurgischen Eingriff oder einer Anästhesie abzusetzen. In verschiedenen Berichten wird jedoch die unproblematische Anwendung von Fentanyl während chirurgischer oder anästhetischer Verfahren bei mit MAO-Hemmern behandelten Patienten beschrieben.

Serotonerge Arzneimittel

Das Risiko für die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie einem selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhöht sein.

Andere Arzneimittel

Unter höheren Dosen Fentanyl kann die gleichzeitige Gabe von Lachgas und auch schon kleinerer Dosen Diazepam zu einer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Droperidol kann zu Blutdruckabfall führen, es ist aber auch in einigen Fällen ein Blutdruckanstieg beobachtet worden. Der Pulmonalarterien-Druck kann vermindert sein. Außerdem können Zittern, Ruhelosigkeit und postoperative Episoden mit Halluzinationen auftreten.

Die vorherige Anwendung von Cimetidin kann zu erhöhten Fentanylplasmaspiegeln führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Clonidin kann die Wirkungen von Fentanyl, und speziell die fentanylinduzierte Atemdepression, verlängern.

Vecuronium kann eine hämodynamische Depression verursachen, wenn es mit Fentanyl kombiniert wird. Ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz, des durchschnittlichen arteriellen Drucks und des Herzminutenvolumens, der nicht abhängig von der applizierten Vecuroniumdosis ist, können auftreten.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Atracurium und Fentanyl kann sich eine Bradykardie entwickeln.

Bei Kombination mit Baclofen ist die Wirkung von Fentanyl verstärkt und verlängert.

Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und Primidon sind starke Enzyminduktoren, die den Metabolismus von Fentanyl in der Leber erhöhen, so dass Fentanyl schneller aus dem Körper ausgeschieden wird. Bei allen Patienten unter Langzeitbehandlung mit diesen Antiepileptika sollte eine deutliche Erhöhung des Fentanylbedarfs erwartet werden, allerdings nicht bei Natriumvalproat.

Wirkung von Fentanyl auf andere Arzneimittel

Nach der Verabreichung von Fentanyl ist die Dosis anderer Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das ZNS zu reduzieren (siehe oben). Dies ist insbesondere nach einer Operation von Bedeutung, da eine tiefe Analgesie von einer merklichen Atemdepression begleitet wird, die während der postoperativen Periode anhalten oder wieder auftreten kann. Die Anwendung eines zentral dämpfenden Arzneimittels, wie eines Benzodiazepins, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen (siehe oben).

Der Plasmaspiegel von Etomidat erhöht sich beträchtlich (um den Faktor 2–3), wenn das Arzneimittel mit Fentanyl kombiniert wird. Die Gesamtplasmaclearance und das Verteilungsvolumen von Etomidat sind bei gleichzeitiger Verabreichung von Fentanyl um den Faktor 2–3 vermindert; die Eliminationshalbwertszeit ändert sich nicht.

Die kombinierte Verabreichung von Fentanyl und Midazolam kann zu einer Senkung des

Blutdrucks führen. Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl und intravenös verabreichtem Midazolam resultiert in einer Verlängerung der terminalen Plasmahalbwertszeit und einer Reduktion der Plasmaclearance von Midazolam. Werden diese Arzneimittel gleichzeitig mit Fentanyl verabreicht, muss ihre Dosis möglicherweise reduziert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Fentanyl kann in der Frühschwangerschaft die Plazenta passieren. Daher darf Fentanyl-hameln während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist und nach einer sorgfältigen Abwägung möglicher Nutzen und Risiken einer Behandlung.

Bei langfristiger Anwendung während der Schwangerschaft besteht die Gefahr eines neonatalen Opioidzugssyndroms, das lebensbedrohlich sein kann, wenn es nicht erkannt und behandelt wird.

Von der Anwendung von Fentanyl-hameln (i.m. oder i.v.) während der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) wird abgeraten, da Fentanyl die Plazenta passiert und das Atemzentrum des Fetus besonders sensibel auf Opiate reagiert. Wird Fentanyl-hameln dennoch angewendet, muss immer Equipment zur assistierten Beatmung für die Mutter und das Kind und ein Opioid-Antagonist für das Neugeborene bereitliegen.

Stillzeit

Fentanyl wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte nach der Anwendung von Fentanyl-hameln für mindestens 24 Stunden nicht gestillt werden. Das Risiko bzw. der Nutzen des Stillens nach einer Verabreichung von Fentanyl ist zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Fentanyl-hameln auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur

Sicherheit). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Anwendung von Fentanyl-hameln kann zu reduziertem Reaktions- und Konzentrationsvermögen führen.

Der Patient sollte erst dann ein Fahrzeug führen oder eine Maschine bedienen, wenn ausreichend Zeit seit der Anwendung von Fentanyl vergangen ist.

Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von i.v. verabreichtem Fentanyl-hameln wurde an 376 Patienten untersucht, die an 20 klinischen Studien zur Bewertung von i.v. verabreichtem Fentanyl-hameln als Anästhetikum teilnahmen. Diese Patienten erhielten mindestens 1 Dosis i.v. verabreichtes Fentanyl-hameln und lieferten Sicherheitsdaten. Auf der Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien wurden die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) am häufigsten gemeldet (Inzidenz $\geq 5\%$) (mit prozentualer Angabe der Inzidenz): Übelkeit (26,1), Erbrechen (18,6), Rigidität der Muskeln (10,4), Hypotonie (8,8), Hypertonie (8,8), Bradykardie (6,1) und Sedierung (5,3). Einschließlich der oben genannten sind in den folgenden Tabellen Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Anwendung von i.v. verabreichtem Fentanyl-hameln entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung gemeldet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden Kategorien nach folgender Konvention zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|-------------|--------|----------------------|---|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | | | | Methämoglobinämie |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | | | | Hypersensitivität (z. B. anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Urticaria) |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | | | Euphorische Stimmung | Delirium, die Verabreichung von Fentanyl-hameln über einen längeren Zeitraum kann zur Toleranzentwicklung führen. Die Entwicklung einer Arzneimittel-abhängigkeit kann nicht ausgeschlossen werden. |

Fortsetzung der Tabelle

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---------------------------------------|---|---|
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | | Dyskinesie, Sedierung, Schwindel | Kopfschmerzen | Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Myoklonus, Schwindel, Horner-Syndrom, Verlust des Würger reflexes und der Fähigkeit zu schlucken |
| <i>Augenerkrankungen</i> | | Sehstörungen | | |
| <i>Herzkrankungen</i> | | Bradykardie, Tachykardie, Arrhythmie | | Herzstillstand |
| <i>Gefäßerkrankungen</i> | | Hypotonie, Hypertonie, Venenschmerzen | Phlebitis, Blutdruckschwankungen | |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> | | Laryngospasmen, Bronchospasmen, Apnoe | Hyperventilation, Schluckauf | Atemdepression, Lungenödeme |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | Übelkeit, Erbrechen | | | |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | | | | Krampf des Sphincter Oddii |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> | | Allergische Dermatitis | | Pruritus, Hyperhidrose |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> | Steifheit der Muskeln, einschließlich der Thoraxmuskeln | | | |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> | | | | Erhöhter Muskeltonus des Ureters. Harnverhalt, insbesondere bei Patienten mit Prostatahypertrophie |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | | | Schüttelfrost, Hypothermie | Arzneimittelentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4) |
| <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> | | Postoperative Verwirrtheit | Atemwegskomplikation durch Anästhesie, Postoperative Agitiertheit | |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Überdosierung von Fentanyl äußert sich durch die Verlängerung der Dauer der pharmakologischen Wirkungen. Abhängig von der individuellen Empfindlichkeit wird das klinische Bild primär durch den Grad an Atemdepression bestimmt, die variieren

kann von Bradypnoe bis Apnoe, Bradykardie bis hin zur Asystolie, Blutdruckabfall, Kreislaufversagen, Koma, krampfähnliche Anfälle, Muskelrigidität des Brustbereiches, des Körperstammes und der Extremitäten, sowie Lungenödem.

Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Behandlung

Bei Hypoventilation oder Apnoe muss Sauerstoff zugeführt werden und der Patient muss nach Bedarf künstlich beatmet oder die Atmung kontrolliert werden. Zur Kontrolle der Atemdepression muss ein Opioid-Antagonist (wie z. B. Naloxon) nach Indikation gegeben werden. Die übliche Initialdosis von Naloxon beträgt 0,4 bis 2 mg. Wenn damit keine Wirkung zu erzielen ist, kann diese Dosis alle 2 bis 3 Minuten wiederholt werden, bis zur Beendigung der Atemdepression oder bis zum Erwachen des Patienten. Die Atemdepression durch Fentanyl kann länger anhalten als die Wirkung des Antagonisten. Daher können weitere Dosen des Antagonisten erforderlich sein.

Ist die Atemdepression mit Muskelrigidität verbunden, kann eine Injektion von Muskelrelaxantien erforderlich sein, um eine Beatmung oder kontrollierte Atmung zu erleichtern.

Der Patient sollte unter intensiver Beobachtung bleiben. Auf Körperwärme und angemessene Flüssigkeitsaufnahme ist zu achten. Bei schwerer oder anhaltender Hypotonie besteht die Möglichkeit einer Hypovolämie, die durch parenterale Flüssigkeitszufuhr ausgeglichen werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika, ATC-Code: N01AH01

Fentanyl ist ein hochwirksames Opioidanalgetikum, das als analgetische Komponente in der Allgemeinanästhesie oder allein als Anästhetikum angewendet werden kann. Fentanyl besitzt μ -agonistische Eigenschaften. Die agonistische Aktivität zu den δ - und κ -Rezeptoren entspricht der des Morphins.

Eine Dosis von 100 Mikrogramm (2 ml) hat eine analgetische Wirkung, die einer Dosis von 10 mg Morphin entspricht.

Fentanyl hat einen raschen Wirkungseintritt. Der maximale analgetische Effekt und die atemdepressive Wirkung werden innerhalb weniger Minuten erreicht.

Die durchschnittliche Dauer der analgetischen Wirkung beträgt ca. 30 Minuten bei einer Bolusinjektion von 100 Mikrogramm. Die Stärke der Analgesie ist dosisabhängig und kann der Schmerzbelastung des chirurgischen Eingriffs angepasst werden.

Fentanyl zeichnet sich durch eine relativ geringe Herz-Kreislauf-Belastung aus, hat aber eine stark atemdepressive Wirkung. Stressinduzierte hormonale Veränderungen werden durch Fentanyl nicht zuverlässig unterdrückt. Ein Blutdruckanstieg als Folge intraoperativer Schmerzreize kann trotz einer hohen Fentanyldosierung auftreten.

Abhängig von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit kann Fentanyl Muskelrigidität, Euphorie, Miosis und Bradykardie auslösen. Intradermale Tests und Serumbestimmungen auf Histamin haben beim Menschen – ebenso wie in-vivo-Tests beim Hund – gezeigt, dass eine klinisch relevante Histaminausschüttung unter Fentanyl ein seltenes Ereignis ist.

Alle Effekte von Fentanyl sind durch einen Opioidantagonisten wie Naloxon reversibel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion fallen Plasmakonzentrationen von Fentanyl schnell ab. Die Verteilung von Fentanyl verläuft in 3 Phasen, mit Halbwertszeiten von ca. 1 Minute, 15 Minuten und 6 Stunden. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments beträgt etwa 15 Liter, das Gesamtverteilungsvolumen etwa 400 Liter.

Speziell bei älteren Patienten oder nach wiederholten Gaben kann die Halbwertszeit verlängert sein. Zweite Spitzenplasmaspiegel können auftreten.

Fentanyl wird zu 80–85 % an Plasmaproteine gebunden.

Fentanyl wird schnell und überwiegend in der Leber metabolisiert, zum größten Teil über eine oxidative N-Desalkylierung. Die Clearance beträgt etwa 0,5 l/Stunde/kg. Etwa 75 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Nur 10 % werden als unveränderte Substanz ausgeschieden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Aus den Daten einer Studie, in der den Patienten bei einer Nierentransplantation Fentanyl intravenös verabreicht worden ist, geht hervor, dass die Clearance von Fentanyl bei dieser Patientengruppe möglicherweise reduziert ist. Wenn Patienten mit Niereninsuffizienz Fentanyl-hameln erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet werden. Gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung).

Übergewichtige Patienten

Mit zunehmendem Körpergewicht wird ein Anstieg der Fentanyl-Clearance beobachtet. Bei Patienten mit einem BMI > 30 steigt

die Fentanyl-Clearance um ca. 10 % pro 10 kg fettfreier Körpermasse (*Lean Body Mass*) an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe über 4 Wochen wurden ähnliche Wirkungen beschrieben, wie sie bereits für andere Opiode bekannt sind.

Versuche an weiblichen Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch Embryoletalität, allerdings keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Versuche zur Mutagenität an Bakterien und Nagetieren haben gezeigt, dass Fentanyl kein mutagenes Potential besitzt. Ebenso wie andere Opiode zeigt Fentanyl in vitro an Säugetierzellen eine mutagene Wirkung, allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen. Deshalb wird Fentanyl nicht als genotoxische Gefahr für den Patienten eingestuft.

Langzeitkanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure oder Natriumhydroxid zu pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Falls das Arzneimittel mit anderen Arzneimitteln gemischt werden soll, muss die Kompatibilität vor der Anwendung überprüft werden.

Fentanylcitrat ist physikalisch inkompatibel mit Pentobarbital-Natrium, Methohexital-Natrium, Thiopental-Natrium und Nafcillin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor dem ersten Öffnen

3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der Verdünnungen im Gebrauch (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Verdünnungen sofort verbraucht werden. Erfolgt die Anwendung nicht sofort, liegt die Einhaltung der Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen/Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 oder 10 Ampullen aus farblosem Glas, Typ I, mit je 2 ml oder 10 ml Injektionslösung.

1, 5 oder 10 Durchstechflaschen aus farblosem Glas, Typ I, mit einem Brombutyl-Gummistopfen, mit je 50 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Öffnen der Ampullen Fingerschutz verwenden.

Die Injektionslösung ist für Anwendung bei einem einzelnen Patienten gedacht und sollte sofort nach dem Öffnen verbraucht werden. Die Injektionslösung sollte nicht verwendet werden, wenn Partikel vorhanden sind. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Das Produkt kann verdünnt oder unverdünnt angewendet werden. Die getesteten Verdünnungsstufen mit 0,9 % Natriumchlorid- und 5 % Glucoselösung sind 1:1 und 1:25. Somit sollte die maximale Verdünnung 1 Teil Fentanyl-hameln mit 25 Teilen 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucoselösung nicht überschreiten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

49593.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06.07.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt