

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-Piramal 0,1 mg, Injektionslösung
Fentanyl-Piramal 0,5 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 0,0785 mg Fentanylcitrat entsprechend 0,05 mg Fentanyl.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 35,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Narkoseprämedikation
- Neuroleptanalgesie und Neuroleptanästhesie
- als analgetische Komponente bei Anästhesien mit endotrachealer Intubation und Beatmung
- als Monoanästhetikum bei Allgemeinanästhesie
- zur Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fentanyl-Piramal sollte nur unter Voraussetzungen, die eine Beatmung ermöglichen und durch Personal, das eine Beatmung durchführen kann, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosierung muss individuell nach Alter, Gewicht, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen, Begleitmedikation sowie Art des Eingriffs und der Anästhesie gewählt werden.

Zur Vermeidung einer Bradykardie wird die Injektion einer kleinen Dosis eines Anticholinergikums unmittelbar vor Narkoseeinleitung empfohlen.

Erwachsene

Für Erwachsene werden zur Orientierung die folgenden Dosierungen genannt:

Prämedikation

1–2 ml Fentanyl-Piramal (entsprechend 50–100 Mikrogramm Fentanyl) intramuskulär 30–60 min vor dem chirurgischen Eingriff.

Analgetische Komponente bei Allgemeinanästhesie

Niedrige Dosis:

2 Mikrogramm Fentanyl/kg KG
Fentanylcitrat ist in niedriger Dosierung sehr gut geeignet zur Schmerzlinderung für kleine chirurgische Eingriffe.

Mittlere Dosis:

2–20 Mikrogramm Fentanyl/kg KG
Je umfangreicher die chirurgische Maßnahme, desto größer ist die erforderliche Dosis. Die Wirkdauer ist dosisabhängig.

Unter dieser Dosierung kommt es zu Atemdepression, die eine künstliche Beatmung während der Anästhesie sowie eine Überwachung der postoperativen Atemtätigkeit erforderlich machen. Bei Bedarf können bei Stressreaktionen oder sonstigen Anzeichen für ein Abklingen der Anästhesie als Erhaltungsdosis 0,5–2 ml Fentanyl-Piramal (entsprechend 25–100 Mikrogramm Fentanyl) intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Hohe Dosis:

20–50 Mikrogramm Fentanyl/kg KG
Bei größeren und längeren chirurgischen Eingriffen haben durch Stress ausgelöste Reaktionen, die sich als Anstieg der Plasmakonzentrationen von Wachstumshormon, Katecholaminen, antidiuretischem Hormon und Prolactin manifestieren, negative Auswirkungen auf Zustand und Prognose des Patienten. Es hat sich gezeigt, dass Fentanyl in Dosen von 20–50 Mikrogramm/kg KG Ausmaß und Folgen dieser Stressantwort abschwächt. Postoperativ sind nach Dosen dieser Höhe wegen der längeren Atemdepression ausreichende Beatmung und Überwachung unerlässlich. Bei Bedarf kann entsprechend den individuellen Erfordernissen eine Erhaltungsdosis im Bereich von 25 Mikrogramm Fentanyl bis zur Hälfte der Initialdosis unter Berücksichtigung des voraussichtlichen Operationsendes verabreicht werden.

Analgetische Komponente bei Regionalanästhesie

1–2 ml Fentanyl-Piramal (entsprechend 50–100 Mikrogramm Fentanyl) intramuskulär oder langsam intravenös über 1–2 min, falls zusätzlich eine analgetische Maßnahme erforderlich ist.

Monoanästhetikum bei Allgemeinanästhesie

50–100 Mikrogramm Fentanyl/kg KG, wenn die Minderung operationsbedingter Stressreaktionen besonders wichtig ist. Der Einsatz weiterer Anästhetika ist bei diesem Regime, das Sauerstoffbeatmung und Gabe eines Muskelrelaxans einschließt, nicht erforderlich. In Einzelfällen können zur maximalen Abschirmung bis zu 150 Mikrogramm Fentanyl/kg KG erforderlich sein. Fentanyl wird für herzchirurgische und andere, ähnlich ausgehende Eingriffe bei solchen Patienten eingesetzt, bei denen eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs vermieden werden muss.

In der Intensivmedizin

Bei der Anwendung in der intensivmedizinischen Schmerztherapie muss die Dosierung individuell eingestellt werden.

Pädiatrische Patienten

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

Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren:
Das übliche Dosierungsregime ist wie folgt:

Siehe Tabelle

Zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

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.

Sonstige Patientengruppen

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

- nicht kompensierte Hypothyreose
- pulmonale Erkrankungen, vor allem solche mit verminderter Vitalkapazität
- Alkoholkrankheit
- eingeschränkte Leberfunktion
- eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere und geschwächte Patienten

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

Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten besteht das Risiko einer Überdosierung, wenn die Dosis anhand des Körpergewichts berechnet wird. Die Dosis für adipöse Patienten sollte anhand der geschätzten fettfreien Körpermasse, und nicht auf Basis des Körpergewichts allein, berechnet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte eine geringere Fentanyl-Piramal-Dosis in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit chronischer Opioidaufnahme

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

Art der Anwendung

Fentanyl-Piramal wird in der Regel langsam intravenös injiziert, kann aber auch intramuskulär angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.2

	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

Fentanyl-Piramal 0,1 mg/- 0,5 mg Injektionslösung

4.3 Gegenanzeigen

Fentanyl-Piramal darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opioide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit Epilepsie, bei denen eine intraoperative Herdlokalisation vorgenommen werden soll, da Fentanyl auch in gesunden Hirnarealen epileptische Potentiale elektrokortikographisch anzeigen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fentanyl-Piramal sollte nur unter Voraussetzungen, die eine Beatmung ermöglichen und durch Personal, das eine Beatmung durchführen kann, verabreicht werden.

Fentanyl-Piramal sollte nicht oder nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Bewusstseinsstörungen
- Störungen des Atemzentrums und der Hirnfunktion
- Phäochromozytom
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Kindern unter 1 Jahr.

Atemdepression

Wie bei allen potenten Opioiden kann es unter der Behandlung mit Fentanyl-Piramal bei einigen Patienten zu einer Atemdepression kommen. Die Atemdepression ist dosisabhängig und kann mit einem spezifischen Opioidantagonisten aufgehoben werden. Dabei können zusätzliche Gaben des Antagonisten notwendig werden, weil die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten. Eine tiefe Analgesie geht mit einer ausgeprägten Atemdepression einher, die in der postoperativen Phase anhalten oder wieder auftreten kann. Die Vitalfunktionen sind daher routinemäßig zu überwachen. Das entsprechende Notfallinstrumentarium und ein Opioidantagonist sind bereitzuhalten. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ verändern, was postoperativ die Atmung beeinflussen kann.

Muskelrigidität

Eine Muskelrigidität, die auch die Thoraxmuskulatur einbeziehen kann, kann auftreten, aber mit folgenden Maßnahmen vermieden werden: langsame intravenöse Injektion (normalerweise ausreichend für niedrige Dosen), Prämedikation mit Benzodiazepinen und der Einsatz von Muskelrelaxanzien.

Es können nicht-epileptische (myo-) klonische Bewegungen auftreten.

Chronische Opioidtherapie oder Opioidabhängigkeit

Bei Patienten mit früherem Drogenmissbrauch und -abhängigkeit ist eine besonders sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko einer Behandlung mit Fentanyl-Piramal erforderlich. Patienten unter einer chronischen Opioidtherapie oder mit einer früheren Opioidabhängigkeit benötigen eventuell höhere Dosen Fentanyl.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch oder Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Fentanyl-Piramal kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Fentanyl-Piramal 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.

Erhöhter Hirndruck

Bei Patienten mit eingeschränkter intrazerebraler Compliance (erhöhtem Hirndruck) sollten schnelle Bolusinjektionen vermieden werden, denn der vorübergehende Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks geht bei diesen Patienten gelegentlich einher mit einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes.

Herzkrankungen

Bradykardie und eventuell Herzstillstand können auftreten, wenn der Patient eine ungenügende Menge eines Anticholinergikums erhalten hat oder wenn Fentanyl mit nicht-vagolytischen Muskelrelaxanzien kombiniert wird. Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Opiode können eine Hypotonie auslösen, besonders bei hypovolämischen Patienten. Geeignete Maßnahmen zur Stabilisierung des Blutdrucks sollten durchgeführt werden.

Gallenwegserkrankungen

Wie bei anderen Opioiden kann, wegen der anticholinergen Effekte, die Anwendung von Fentanyl zu einem Anstieg des Gallengangsdrucks führen und in Einzelfällen könnten Krämpfe des Sphinkter Oddi beobachtet werden.

Pädiatrische Population

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.

Zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom

Wenn Frauen Opioide während der Schwangerschaft langfristig erhalten, besteht die Gefahr, dass bei ihren Neugeborenen ein

neonatales Arzneimittelentzugssyndrom auftritt (siehe Schwangerschaft).

Geburtshilfe

Die Anwendung während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Patientengruppen

Es wird empfohlen, die Dosis bei älteren und geschwächten Patienten zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Opioide sollten bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- unkontrollierter Hypothyreose
- Lungenerkrankungen
- verminderte Atemreserve
- Alkoholismus
- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Diese Patienten benötigen ebenfalls eine verlängerte postoperative Überwachung.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte eine sorgfältige Prüfung der Verwendung bestimmter Anticholinergika und neuromuskulär blockierender Pharmaka vor und während der Verabreichung einer Vollnarkose mit intravenös verabreichtem Fentanyl stattfinden.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl-Piramal 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 Monoaminoxidasehemmern [MAOH]), auftreten. Dies kann 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-Piramal-Gabe in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen mit Neuroleptika

Wird Fentanyl mit einem Neuroleptikum kombiniert, sollte der Anwender mit den besonderen Eigenschaften beider Arzneimittel, insbesondere mit ihrer differierenden Wirkdauer, vertraut sein. Wenn eine solche Kombination angewendet wird, führt dies häufiger zur Hypotonie. Neuroleptika können extrapyramidale Symptome hervorrufen, die mit Anti-Parkinsonmitteln kontrolliert werden können.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Fentanyl-Piramal kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von

Fentanyl-Piramal als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Risiken, die sich aus der gleichzeitigen Anwendung zentral dämpfender Arzneimittel, insbesondere von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-verbundenen Mitteln, ergeben

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-Piramal und zentral dämpfenden Arzneimitteln, insbesondere Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-verbundenen Mitteln, bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für eine tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod erhöhen. Wenn entschieden wird, Fentanyl-Piramal gleichzeitig mit einem zentral dämpfenden Arzneimittel, insbesondere einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-verbundenen Mittel, zu verabreichen, sollte die niedrigste wirksame Dosis beider Arzneimittel für die kürzest mögliche gleichzeitige Anwendung verabreicht werden. Die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und tiefen Sedierung zu überwachen. Insofern wird nachdrücklich empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer darauf hinzuweisen, dass auf diese Symptome zu achten ist (siehe Abschnitt 4.5).

Opioidinduzierte Hyperalgesie

Bei der opioidinduzierten Hyperalgesie (OIH) handelt es sich um ein paradoxes Ansprechen auf ein Opioid (insbesondere in hohen Dosen oder bei chronischer Anwendung), bei dem es trotz stabiler oder erhöhter Opioid-Exposition zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung kommt. Es unterscheidet sich von einer Toleranz, bei der höhere Opioid-Dosen erforderlich sind, um dieselbe analgetische Wirkung zu erzielen oder wiederkehrende Schmerzen zu behandeln. Eine OIH kann in Form einer verstärkten Schmerzintensität, von generalisierteren Schmerzen (d. h. weniger konzentrierten Schmerzen) oder Schmerzen durch normale (d. h. nicht schmerzhaft) Stimuli (Allodynie) ohne Hinweis auf ein Fortschreiten der Erkrankung auftreten. Wird eine OIH vermutet, sollte die Opioid-Dosis wenn möglich verringert oder ausgeschlichen werden.

Fentanyl-Piramal 0,1 mg: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2 ml- Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Fentanyl-Piramal 0,5 mg: Dieses Arzneimittel enthält 35,4 mg Natrium pro 10 ml- Ampulle, entsprechend 1,8% 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-Piramal

Zentral dämpfende Arzneimittel

Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) und andere nicht selektive ZNS-Depressiva (z. B. Alkohol) können die Atemdepression durch Opiode verstärken. Wenn Patienten solche zentral

dämpfenden Arzneimittel erhalten haben, kann eine niedrigere als die sonst übliche Dosis Fentanyl-Piramal erforderlich sein. Die gleichzeitige Anwendung mit Fentanyl-Piramal bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Bei Gabe von Fentanyl-Piramal kann die gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors zu einem Abfall der Fentanyl-Clearance führen. Nach einer Einzelgabe von Fentanyl-Piramal 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-Piramal kann das Risiko für eine akute und/oder verspätet auftretende Atemdepression erhöht und eine Dosisreduktion von Fentanyl-Piramal notwendig sein, um eine Akkumulation von Fentanyl zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger oraler Anwendung von Ritonavir (einem starken CYP3A4-Inhibitor), wurde eine Verminderung der Clearance von einmalig intravenös verabreichtem Fentanyl um 2/3 beobachtet, während die Spitzenplasmakonzentrationen von Fentanyl unbeeinträchtigt 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-Piramal kann zu einer gesteigerten und/oder verlängerten Exposition von Fentanyl führen.

Die vorherige Anwendung von Cimetidin kann zu erhöhten Fentanylplasmaspiegeln führen.

Neuroleptika

Die gleichzeitige Anwendung von einem Neuroleptikum kann zu Blutdruckabfall führen, es ist aber auch Blutdruckanstieg beobachtet worden. Der Pulmonalarteriendruck kann vermindert sein. Außerdem können Zittern, Ruhelosigkeit und postoperative Episoden mit Halluzinationen auftreten.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Normalerweise wird ein Absetzen von MAO-Hemmern zwei Wochen vor einem chirurgischen Eingriff oder einer Anästhesie empfohlen. Allerdings beschreiben mehrere Berichte, dass bei Patienten die MAO-Hemmer einnehmen, während eines chirurgischen Eingriffs oder einer Anästhesie Fentanyl ohne Zwischenfall angewendet wurde.

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.

Wirkung von Fentanyl auf andere Arzneimittel

Die Dosierung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel sollte nach der Gabe von Fentanyl-Piramal reduziert werden. 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 oder verwandte Medikamente, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Plasmakonzentration von Etomidat steigt deutlich um den Faktor 2–3, wenn es mit Fentanyl kombiniert wird. Die totale Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen von Etomidat werden um den Faktor 2–3 ohne Änderung der Halbwertszeit gesenkt, wenn es mit Fentanyl zusammen verabreicht wird.

Die gleichzeitige Gabe von Fentanyl-Piramal und intravenösem Midazolam resultiert in einem Anstieg der terminalen Plasma-Halbwertszeit und einer Reduktion der Plasmaclearance von Midazolam. Falls diese Arzneimittel zusammen mit Fentanyl-Piramal verabreicht werden, kann es notwendig sein, dass deren Dosen reduziert werden müssen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl-Piramal und Midazolam kann es zu Blutdruckabfall kommen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl-Piramal bei Schwangeren vor. Fentanyl kann die Plazentaschranke in der Frühschwangerschaft passieren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Fentanyl-Piramal darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die chronische Anwendung von Opioiden während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen, was zum neonatalen Arzneimittelentzugssyndrom führen kann.

Die intramuskuläre oder intravenöse Anwendung während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, weil Fentanyl die Plazenta passiert und so eine Depression des Atemzentrum des Fötus/Neugeborenen verursachen kann. Wird Fentanyl-Piramal dennoch gegeben, sollte jederzeit ein Antagonist für die Applikation beim Kind bereitgehalten werden. Intravenös darf Fentanyl-Piramal in der Geburtshilfe nur nach Abklemmen der Nabelschnur verabreicht werden. Der plazentare Transfer be-

Fentanyl-Piramal 0,1 mg/- 0,5 mg Injektionslösung

trägt 0,44 (Verhältnis fetal:mater-
nal = 1,00:2,27).

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und/oder Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher sollen Frauen bis mindestens 24 Stunden nach der letzten Applikation dieses Arzneimittels nicht stillen. Eine Nutzen-Risiko-Analyse des Stillens nach Anwendung von Fentanyl-Piramal sollte in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Fentanyl auf die Fertilität vor.

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

Nach einer Narkose mit Fentanyl-Piramal darf der Patient erst aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder ohne sicheren Halt arbeiten, wenn eine angemessene Zeitspanne (mindestens

24 Stunden) verstrichen ist. Über den Zeitfaktor hat der Arzt individuell zu entscheiden. Der Patient darf sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl wurde bei 376 Studienteilnehmern in 20 klinischen Studien, die Fentanyl als Anästhetikum untersucht haben, geprüft. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Fentanyl und lieferten Sicherheitsdaten.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (Inzidenz $\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit in %): Übelkeit (26,1%), Erbrechen (18,6%), Muskelrigidität (10,4%), Hypotonie (8,8%), Hypertonie (8,8%), Bradykardie (6,1%) und Sedierung (5,3%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Fentanyl berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Wird Fentanyl-Piramal mit einem Neuroleptikum kombiniert, sollte der Anwender mit

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit (wie anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Urtikaria)
Psychiatrische Erkrankungen			Euphorie	Ruhelosigkeit, postoperative Episoden mit Halluzinationen, Toleranzentwicklung bei längerer, insbesondere wiederholter Anwendung; die Entwicklung einer Abhängigkeit ist nicht auszuschließen; Delirium
Erkrankungen des Nervensystems		Dyskinesie, Sedierung, Schwindel	Kopfschmerz	Krampfanfall; Bewusstlosigkeit; Myoklonie
Augenerkrankungen		Sehstörung		Miosis
Herzkrankungen		Bradykardie, Tachykardie, Arrhythmie		Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie, Venenschmerz	Phlebitis, Blutdruckschwankungen	orthostatische Regulationsstörungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Laryngospasmus, Bronchospasmus, Apnoe	Hyperventilation, Schluckauf	Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen			Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		allergische Dermatitis		Pruritus, Schwitzen, Kältegefühl, Zittern
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelrigidität (die auch die Thoraxmuskulatur einbeziehen kann)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Tonuserhöhung der ableitenden Harnwege, Blasenentleerungsstörungen (besonders bei Prostatahypertrophie)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schüttelfrost, Hypothermie	Arzneimittelentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		postoperative Verwirrtheit, neurologische, anästhesiologische Komplikationen	Atemwegskomplikationen der Anästhesie, postoperative Agitiertheit	verfahrensbedingte Komplikationen

den besonderen Eigenschaften beider Arzneimittel, insbesondere mit ihrer differierenden Wirkdauer, vertraut sein. Die gleichzeitige Anwendung von einem Neuroleptikum kann zu Blutdruckabfall führen, es ist aber auch Blutdruckanstieg beobachtet worden, weiterhin können Schüttelfrost und/oder Zittern, Ruhelosigkeit und postoperative Episoden mit Halluzinationen auftreten. Der Pulmonalarteriendruck kann vermindert sein. Neuroleptika können extrapyramidale Symptome auslösen, die mit Anticholinergika behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Nach Beendigung länger dauernder Infusionen von Fentanyl-Piramal sind bei Kindern Bewegungsstörungen, außerordentliche Reizempfindlichkeit und opiatentzugsartige Symptome aufgetreten.

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-Piramal zeigt sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Es kann eine Atemdepression auftreten, deren Schweregrad von Bradynoe bis Apnoe reichen kann. Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Behandlung:

Bei Ateminsuffizienz oder Apnoe sollte Sauerstoff gegeben werden und eine assistierte/kontrollierte Beatmung kann erforderlich sein. Ein Opioidantagonist kann bestimmungsgemäß zur Kontrolle der Atemdepression eingesetzt werden, stellt jedoch keinen Ersatz für andere symptomatische Sofortmaßnahmen dar. Da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten, kann dessen wiederholte Gabe erforderlich werden.

Sofern die Atemdepression mit einer Muskelrigidität einhergeht, kann die Injektion eines Muskelrelaxans zur Erleichterung der Beatmung erforderlich sein.

Der Patient sollte im Verlauf unter intensiver Beobachtung bleiben; auf normale Körpertemperatur und eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz ist zu achten. Bei schwerer oder persistierender Hypotonie besteht die Möglichkeit einer Hypovolämie, die durch parenterale Flüssigkeitszufuhr ausgeglichen werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika, Opioidanästhetika
ATC-Code: N01AH01

Fentanyl ist ein analgetisch und sedativ wirkendes Opioid mit überwiegend μ -agonistischen Eigenschaften, das auch eine dem Morphin entsprechende Aktivität zu den δ - und κ -Rezeptoren besitzt.

Fentanyl zeichnet sich durch sehr geringe Herz-Kreislauf-Belastung aus und unterdrückt in höheren Dosen stressinduzierte hormonale Veränderungen. Ein Blutdruckanstieg als Folge intraoperativer Schmerzreize ist jedoch nicht völlig auszuschließen. 100 Mikrogramm Fentanyl sind äquianalgetisch zu etwa 10 mg Morphin. Obwohl die Wirkung schnell einsetzt, wird der maximale analgetische und atemdepressorische Effekt erst nach mehreren Minuten erreicht. Üblicherweise beträgt die Dauer der analgetischen Wirkung nach intravenöser Injektion eines Bolus von bis zu 100 Mikrogramm etwa 30 min.

Wie andere Opiode kann Fentanyl-Piramal, abhängig von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit, Muskelrigidität, Euphorie, Miosis und Bradykardie auslösen.

Serumanalysen und intradermale Tests auf Histamin haben gezeigt, dass eine klinisch relevante Histaminausschüttung unter Fentanyl ein seltenes Ereignis ist.

Alle Effekte von Fentanyl-Piramal sind durch einen spezifischen Opioidantagonisten reversibel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Fentanyl ist als schwache Base bei physiologischem pH-Wert gut wasser- und lipidlöslich. Der Verlauf der Fentanyl-Plasmakonzentration lässt sich am ehesten als Dreikompartiment-Modell beschreiben. In einer kurzen Distributionsphase verteilt sich Fentanyl rasch auf das gesamte Blutvolumen. Die Verteilungshalbwertszeit nach intravenöser Injektion beträgt ca. 10 min. In gut durchbluteten Geweben wie Lunge, Nieren und Gehirn werden schnell hohe Fentanylkonzentrationen erreicht. Die Lunge wirkt bei den ersten Passagen als wichtiges Speicherorgan. Die nachfolgende langsame Verteilungsphase beruht auf einer allmählichen Entleerung des Lungenpuffers und der Verteilung auf weniger gut durchblutete Organe. Fentanyl kumuliert langsam im Skelettmuskel und noch langsamer im Fettgewebe, von wo aus der Wirkstoff allmählich in den Kreislauf abgegeben wird. Bis zu 80 % des Wirkstoffes werden an Plasmaproteine gebunden. Die Bindungskapazität nimmt bei zunehmender Ionisierung des Fentanylsalzes ab. Änderungen des pH-Wertes können die Verteilung zwischen Plasma und zentralem Nervensystem verändern.

Biotransformation

Fentanyl wird hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert, vorwiegend durch N-Dealkylierung. Der Hauptmetabolit ist Norfentanyl.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, wobei weniger als 10 % unverändert ausgeschieden werden. Ca. 9 % der Dosis finden sich, vorwiegend in Form von Metaboliten, im Stuhl.

Die Eliminationshalbwertszeit von Fentanyl variiert mit der Größe des Eingriffs und wurde bei chirurgischen Patienten mit 3 bis 12 Stunden bestimmt.

Spezielle Patientengruppen

Kinder

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl bei Neugeborenen beträgt annähernd 62 % und ist somit niedriger als bei Erwachsenen. Die Clearance und das Verteilungsvolumen sind höher bei Kleinkindern und Kindern. Dies kann in einem gesteigerten Dosisbedarf von Fentanyl-Piramal resultieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Daten aus einer Studie mit Patienten, denen Fentanyl intravenös verabreicht wurde und die sich einer Nierentransplantation unterziehen mussten, lassen darauf schließen, dass in dieser Patientenpopulation die Fentanyl-Clearance vermindert sein kann. Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung Fentanyl-Piramal erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis bei Bedarf reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erwachsene Patienten mit Verbrennungen

Ein Anstieg der Clearance bis zu 44 %, zusammen mit einem größeren Verteilungsvolumen führt zu niedrigeren Fentanyl-Plasma-Konzentrationen. Dies kann eine höhere Dosis Fentanyl-Piramal notwendig machen.

Adipöse 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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die Mutagenitätsprüfung von Fentanyl in Bakterien und *in vivo* am Nager verlief negativ. *In vitro* an Säugerzellen zeigte Fentanyl, wie andere Opioid-Analgetika auch, mutagene Wirkungen. Ein mutagenes Risiko für die therapeutische Anwendung erscheint zweifelhaft, da Effekte erst in sehr hohen Konzentrationen auftraten. In einer Kanzerogenitätsstudie, welche über zwei Jahre an Ratten durchgeführt wurde, war Fentanyl nicht mit einem erhöhten Auftreten von Tumoren bei subkutanen Dosen bis zu 33 Mikrogramm/kg/Tag bei männlichen Tieren oder 100 Mikrogramm/kg/Tag bei weiblichen Tieren assoziiert. Diese Dosen waren die maximal tolerierten Dosen bei männlichen und weiblichen Tieren.

Reproduktionstoxizität

In einer Rattenstudie zeigten sich keine Einflüsse auf die männliche Fertilität. Untersuchungen an weiblichen Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine Embryomortalität. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die embryotoxischen Effekte indirekt durch eine maternale Toxizität ausgelöst werden und nicht auf einer direkten

Wirkung des Wirkstoffes auf den sich entwickelnden Embryo beruhen. Untersuchungen an zwei Spezies ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. In einer Prä- und Postnatalstudie war die Überlebensrate der Nachkommen am 4. Tag der Laktationsperiode bei einer Dosierung, die zu einer leichten Reduzierung des mütterlichen Körpergewichts führte, signifikant erniedrigt. Dieser Effekt könnte auf ein verändertes Brutpflegeverhalten der Mutter oder aber auf einen direkten Effekt von Fentanyl auf die Nachkommen zurückzuführen sein. Einflüsse auf die körperliche Entwicklung sowie das Verhalten der Nachkommen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Fentanyl geht in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Fentanylcitrat ist inkompatibel mit Thiopental, Methohexital, Pentobarbital und Nafcillin.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Fentanyl-Piramal kann mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucose-Lösung gemischt werden. Solche Lösungen sind mit handelsüblichen Infusionssets aus Kunststoff kompatibel. Diese sollten nach 24 Stunden ausgewechselt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fentanyl-Piramal 0,1 mg, Injektionslösung:
5 Ampullen 0,157 mg* zu 2 ml Injektionslösung
10 Ampullen 0,157 mg* zu 2 ml Injektionslösung

Klinikpackung:
50 (10 x 5) Ampullen 0,157 mg* zu 2 ml Injektionslösung

Fentanyl-Piramal 0,5 mg, Injektionslösung:
5 Ampullen 0,785 mg* zu 10 ml Injektionslösung
10 Ampullen 0,785 mg* zu 10 ml Injektionslösung

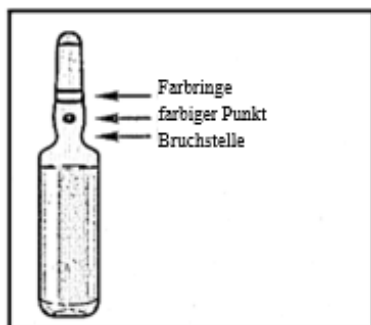
Klinikpackung:
50 (10 x 5) Ampullen 0,785 mg* zu 10 ml Injektionslösung

* betäubungsmittelgerechte Schreibweise

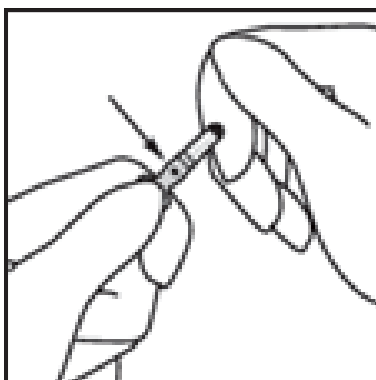
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Öffnen der Ampullen

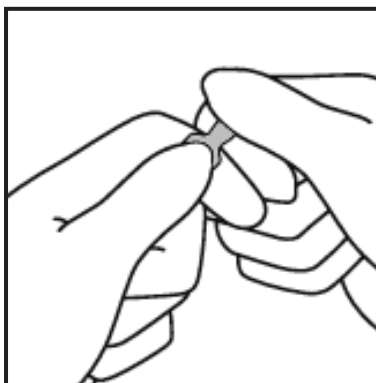
Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie die Ampulle öffnen.



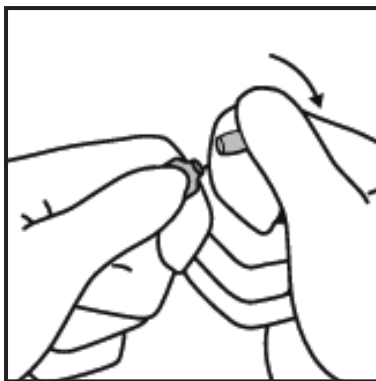
Fassen Sie die Ampulle so zwischen Daumen und Zeigefinger, dass die Spitze der Ampulle frei bleibt.



Fassen Sie mit der anderen Hand die Spitze der Ampulle, indem Sie den Zeigefinger an den Hals der Ampulle und den Daumen auf den farbigen Punkt parallel zu den Farbringen legen.



Während Sie die Ampulle mit der einen Hand festhalten, belassen Sie den Daumen der anderen Hand weiter auf dem farbigen Punkt und brechen die Spitze der Ampulle scharf ab.



Bei versehentlichem Hautkontakt soll die betroffene Stelle mit Wasser gewaschen werden. Es sollen keine Seife, Alkohol oder andere Reinigungsmittel verwendet werden, die chemische oder physikalische Hautschäden verursachen könnten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B. V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Niederlande

Repräsentant des Pharmazeutischen Unternehmens in Deutschland

Piramal Critical Care Deutschland GmbH
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos

8. ZULASSUNGSNUMMER

Fentanyl-Piramal 0,1 mg, Injektionslösung:
6762282.01.00
Fentanyl-Piramal 0,5 mg, Injektionslösung:
6762282.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17.08.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21.01.2004

10. STAND DER INFORMATION

02/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt