

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.

Sonstige Bestandteile:

3,5 mg Natrium pro 1 ml 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

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.

Zur Orientierung werden die folgenden Dosierungen genannt. Für andere spezielle Dosierungsempfehlungen wird auf die allgemeine Literatur verwiesen:

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.

Analgetische Komponente bei Allgemeinanästhesie

Erwachsene:

Zur Einleitung: Wird Fentanyl als analgetische Komponente in der Allgemeinanästhesie mit Intubation und Beatmung des Patienten eingesetzt, können bei Erwachsenen initiale Dosen von 70–600 Mikrogramm (1–8,4 Mikrogramm/kg) als Bestandteil der Allgemeinanästhesie angewendet werden.

Zur Aufrechterhaltung der Analgesie während der Allgemeinanästhesie können zusätzliche Dosen von 25–100 Mikrogramm (0,35–1,4 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 Erwachsenen dosierung

Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren

Das übliche Dosierungsregime ist wie folgt: Siehe Tabelle.

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.

Dosierung bei älteren und geschwächten Patienten

Die initiale Dosis sollte bei älteren sowie bei geschwächten Patienten reduziert werden. Die Wirkung dieser Initialdosis sollte in die Berechnung der weiteren Einzeldosen eingehen.

Dosierung bei Patienten mit chronischer Opiodeinnahme

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
- Alkoholkrankheit
- eingeschränkte Leberfunktion
- eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist außerdem geboten, wenn Fentanyl-hameln bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, Prostatahypertrophie, Porphyrie 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

Fentanyl-hameln sollte langsam (über 1–2 Minuten) intravenös injiziert werden (siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), 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 Opiode 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 Wo-

| | 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 |

chen 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.

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 Atemdepression 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. Wiederbelebungsausrüstung 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 schon 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 einer elektrokortikographisch erfassbaren elektrischen Anfallsaktivität kommen. Eine Beeinflussung der intraoperativen elektrokortikographischen Herdlokalisation bei niedrigeren Fentanyldosierungen ist bisher nicht bekannt geworden.

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.

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.

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

Bradykardie und ein möglicher Herzstillstand können auftreten, wenn dem Patienten eine zu niedrige Menge eines Anticholi-

nergikums verabreicht wurde, oder wenn Fentanyl mit nicht-vagolytischen Muskelrelaxantien kombiniert wird. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Opiode 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.

Patienten unter chronischer Opioidtherapie oder mit einer Vorgeschichte eines Opioidmissbrauchs benötigen möglicherweise höhere Dosen.

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 Leberfunktionsstörungen soll wegen des möglicherweise beeinträchtigten Metabolismus vorsichtig dosiert werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte sorgfältig auf mögliche Überdosierungsercheinungen geachtet werden. Infolge einer Dialyse kann das Verteilungsvolumen von Fentanyl-hameln verändert sein, was die Serumkonzentration beeinflussen kann.

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.

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, instabiler 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.

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.

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.

Das Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro 1 ml Lösung, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Fentanyl-hameln

Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine, Neuroleptika, halogenierte Gase und andere nicht-selektive Sedativa (unter anderem Alkohol), können die durch Narkotika verursachte Atemdepression potenzieren. Wenn Patienten solche Arzneimittel erhalten haben, ist die erforderliche Dosis Fentanyl niedriger als normal. Dies hat auch zur Folge, dass die Dosierung anderer Arzneimittel, die eine depressive Wirkung auf das Zentralnervensystem haben, reduziert werden muss, wenn diese Arzneimittel nach Anwendung von Fentanyl verabreicht werden. In tierexperimentellen Untersuchungen (Mäuse) wurde gezeigt, dass Fentanyl die mediane effektive hypnotische Dosis von Thiopental nicht ändert, aber zu einer Reduktion der medianen letalen Dosis von Thiopental führt. Somit ist die Wechselwirkung zwischen Thiopental und Fentanyl hinsichtlich der letalen Wirkung stärker ausgeprägt im Vergleich zur hypnotischen Wirkung. Dies könnte in klinischen Situationen relevant werden, in den höheren Dosen Thiopental zur Anwendung am Patienten kommen.

Fentanyl-hameln ist ein Arzneimittel mit hoher Clearance und wird schnell und umfassend hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Hemmer), das über 4 Tage in einer Dosis von 200 mg/Tag oral verabreicht wurde, hatte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von i.v. Fentanyl.

Die gleichzeitige Verabreichung von Flucanazol oder Voriconazol und Fentanyl kann zu einer erhöhten Exposition gegenüber Fentanyl führen.

Oral verabreichtes Ritonavir (einer der potentesten CYP3A4-Hemmer) reduzierte die Clearance von i. v. Fentanyl um zwei Drittel; die Spitzenplasmaspiegel nach einer Einzeldosis i. v. Fentanyl wurden jedoch nicht beeinflusst. Wird Fentanyl in einzelner Dosis angewendet, erfordert die gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Hemmern wie z. B. Ritonavir eine besondere Betreuung und Beobachtung des Patienten.

Bei kontinuierlicher Behandlung kann eine Dosisreduktion von Fentanyl erforderlich sein, um die Akkumulation von Fentanyl zu vermeiden, die das Risiko einer verlängerten oder verzögerten Atemdepression erhöhen kann.

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 Kreislaufstörungen (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, Opioide 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.

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 Pulmonalarteriendruck 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.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit einem serotonergen Wirkstoff, wie z. B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohenden Zustands, erhöhen.

Wirkung von Fentanyl auf andere Arzneimittel

Nach der Verabreichung von Fentanyl ist die Dosis anderer Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das ZNS zu reduzieren.

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Fentanyl kann in der Frühschwangerschaft die Plazenta passieren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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 ein Antidot für das Neugeborene bereitliegen.

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.

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 auf Seite 4.

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.

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|--|---|---|---|--|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Hypersensitivität (z. B. anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Urticaria) |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Euphorische Stimmung | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Dyskinesie Sedierung Schwindel | Kopfschmerzen | Krämpfe Bewusstlosigkeit Myoklonus |
| Augenerkrankungen | | Sehstörungen | | |
| Herzerkrankungen | | Bradykardie Tachykardie Arrhythmie | | Herzstillstand |
| Gefäßerkrankungen | | Hypotonie Hypertonie Venenschmerzen | Phlebitis Blutdruckschwankungen | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Laryngospasmen Bronchospasmen Apnoe | Hyperventilation Schluckauf | Atemdepression |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit Erbrechen | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Allergische Dermatitis | | Pruritus |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Steifheit der Muskeln, einschließlich der Thoraxmuskeln | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | Schüttelfrost Hypothermie | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | Postoperative Verwirrtheit | Atemwegskomplikation durch Anästhesie Postoperative Agitiertheit | |

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.

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.

| Systemorganklasse | Nicht bekannte Häufigkeit |
|--|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Methämoglobinämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | Delirium Die Verabreichung von Fentanyl-hameln über einen längeren Zeitraum kann zur Toleranzentwicklung führen. Die Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit kann nicht ausgeschlossen werden. |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel Horner-Syndrom Verlust des Würger reflexes und der Fähigkeit zu schlucken |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Lungenödem |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Krampf des Sphincter Oddii |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hyperhidrose |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Erhöhter Muskeltonus des Ureters. Harnverhalt, insbesondere bei Patienten mit Prostatahypertrophie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Symptome des Opioid-Entzugs |

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-anästhetika
 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 Fentanyl dosierung 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/Minute/kg. Etwa 75 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Nur 10 % werden als unveränderte Substanz ausgeschieden.

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 pharmaceuticals gmbh
 Langes Feld 13
 31789 Hameln
 Deutschland

Im Vertrieb der:
 hameln pharma plus gmbh
 Langes Feld 13
 31789 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

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt