



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
 Fentanyl HEXAL® 0,1 mg, Injektionslösung
 Fentanyl HEXAL® 0,5 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
 Wirkstoff: Fentanyl

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

2 ml Injektionslösung enthalten 0,157 mg Fentanylcitrat, entsprechend 0,1 mg Fentanyl.

Fentanyl HEXAL 0,5 mg
 1 ml Injektionslösung enthält 0,0785 mg Fentanylcitrat, entsprechend 0,05 mg Fentanyl.

10 ml Injektionslösung enthalten 0,785 mg Fentanylcitrat, entsprechend 0,5 mg Fentanyl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
 Klare, farblose Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
 Fentanyl 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 HEXAL (entsprechend 50-100 µg Fentanyl) intramuskulär 30-60 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff.

Analgetische Komponente bei Allgemeinanästhesie
Niedrige Dosis:
 2 µg Fentanyl/kg KG
 Fentanyl ist in niedriger Dosierung sehr gut geeignet zur Schmerzlinderung für kleine chirurgische Eingriffe.

Mittlere Dosis:
 2-20 µg 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 HEXAL (entsprechend 25-100 µg Fentanyl) intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Hohe Dosis:
 20-50 µg 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 µg/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 µg Fentanyl bis zur Hälfte der Initialdosis unter Berücksichtigung des voraussichtlichen Operationsendes verabreicht werden.

Analgetische Komponente bei Regionalanästhesie
 1-2 ml Fentanyl HEXAL (entsprechend 50-100 µg Fentanyl) intramuskulär oder langsam intravenös über 1-2 min, falls zusätzlich eine analgetische Maßnahme erforderlich ist.

Monoanästhetikum bei Allgemeinanästhesie
 50-100 µg Fentanyl/kg KG, wenn die Min-

derung 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 µg Fentanyl/kg KG erforderlich sein. Fentanyl wird für herzchirurgische und andere, ähnlich ausgedehnte 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.

Kinder und Jugendliche
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:

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

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 (Schilddrüsenunterfunktion)
 - Lungenerkrankungen, 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-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 wird in der Regel langsam i.v. appliziert, kann aber auch i.m. angewendet werden.

Hinweis

Fentanyl HEXAL kann mit isotonischer Natriumchloridlösung oder Glukoselösung 5 % gemischt werden. Solche Lösungen sind mit handelsüblichen Infusionssets aus Kunststoff kompatibel. Diese sollten nach 24 Stunden ausgewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Fentanyl HEXAL darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opiode 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 Potenziale elektrokortikographisch anzeigen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

- Bewusstseinsstörungen
- Störungen des Atemzentrums und der Hirnfunktion
- Phäochromozytom
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen
- Kindern unter 2 Jahren

Atemdepression

Wie bei allen potenten Opioiden kann es unter der Behandlung mit Fentanyl 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 i.v.-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 erforderlich. Patienten unter einer chronischen Opioidtherapie oder mit einer früheren Opioidabhängigkeit benötigen eventuell höhere Dosen Fentanyl.

Erhöhter Hirndruck

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

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.

Kinder

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 Kindern unter 12 Jahren ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

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

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).

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

- unkontrollierte 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 zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entstehung eines potenziell 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-Hemmern [MAO-Hemmer]), auftreten. Dies kann 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 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 HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Fentanyl HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Dieses Produkt enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Fentanyl

Zentral dämpfende Arzneimittel

Barbiturate, Benzodiazepine, andere Opiode, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika und Substanzen mit unspezifischer, zentral dämpfender Wirkung (z. B. Alkohol) können die Atemdepression von Opioiden potenzieren. Wenn Patienten

solche zentral dämpfenden Arzneimittel erhalten haben, kann eine niedrigere als die sonst übliche Dosis von Fentanyl erforderlich sein. Die gleichzeitige Anwendung mit Fentanyl HEXAL bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen.

CYP3A4-Inhibitoren

Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Bei Gabe von Fentanyl HEXAL kann die gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors zu einem Abfall der Fentanyl-Clearance führen. Nach einer Einzelgabe von Fentanyl HEXAL 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 HEXAL kann das Risiko für eine akute und/oder verspätet auftretende Atemdepression erhöht und eine Dosisreduktion von Fentanyl HEXAL 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 Spitzen-Plasmakonzentrationen 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 HEXAL kann zu einer gesteigerten und/oder verlängerten Exposition von Fentanyl führen.

Die vorherige Anwendung von Cimetidin kann zu erhöhten Fentanylplasma spiegeln führen.

Neuroleptika

Wird Fentanyl mit einem Neuroleptikum kombiniert, sollte der Anwender mit 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. Der Pulmonalarterien druck kann vermindert sein. Außerdem

können Zittern, Ruhelosigkeit und postoperative Episoden mit Halluzinationen auftreten.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Bei Vormedikation von Patienten mit MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Applikation sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktionen mit Pethidin beobachtet worden und mit Fentanyl nicht auszuschließen.

Normalerweise wird ein Absetzen von MAO-Hemmern 2 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 HEXAL 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, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen.

Die Plasmakonzentration von Etomidat steigt deutlich um den Faktor 2-3, wenn es mit Fentanyl kombiniert wird. Die totale Plasma-Clearance 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 und intravenösem Midazolam resultiert in einem Anstieg der terminalen Plasma-Halbwertszeit und einer Reduktion der Plasma-Clearance von Midazolam. Falls diese Arzneimittel zusammen mit Fentanyl HEXAL verabreicht werden, kann



es notwendig sein, dass deren Dosierungen reduziert werden müssen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl und Midazolam kann es zu Blutdruckabfall kommen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

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

Fentanyl HEXAL darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Bei längerfristiger Anwendung besteht das Risiko von Entzugserscheinungen beim Neugeborenen.

Die Anwendung (i.m. oder i.v.) während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, weil Fentanyl die Plazenta passiert und so eine Depression des Atemzentrums des Fötus/Neugeborenen verursachen kann. Wird Fentanyl HEXAL dennoch gegeben, sollte jederzeit ein Antagonist für die Applikation beim Kind bereitgehalten werden. Intravenös darf Fentanyl HEXAL in der Geburtshilfe nur nach Abklemmen der Nabelschnur verabreicht werden. Der plazentare Transfer beträgt 0,44 (Verhältnis fetal:maternal = 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 von Fentanyl HEXAL nicht stillen. Eine Nutzen-Risiko-Analyse des Stillens nach Anwendung von Fentanyl 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 HEXAL darf der Patient erst aktiv am Straßenver-

kehr 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 i.v. verabreichtem Fentanyl wurde an 376 Patienten untersucht, die an 20 klinischen Studien zur Bewertung von i.v. verabreichtem Fentanyl als Anästhetikum teilnahmen. 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 ≥ 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 **Tabelle** „Nebenwirkungen“ auf **Seite 5** aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Wird Fentanyl HEXAL mit einem Neuroleptikum kombiniert, sollte der Anwender mit den besonderen Eigenschaften beider Arzneimittel, insbesondere mit ihrer differierenden Wirkdauer, vertraut sein. Die gleichzeitige Anwendung eines Neuroleptikums 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 Anticholi-

nergika behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Nach Beendigung länger dauernder Infusionen von Fentanyl sind bei Kindern Bewegungsstörungen, außerordentliche Reizempfindlichkeit und opiatenzugsartige 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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Überdosierung von Fentanyl zeigt sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Es kann eine Atemdepression auftreten, deren Schweregrad von Bradypnoe bis Apnoe reichen kann.

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:



Fentanyl HEXAL® Injektionslösung

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 Schmerz-

reize ist jedoch nicht völlig auszuschließen. 100 μ g 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 μ g etwa 30 Minuten.

Wie andere Opioide kann Fentanyl, abhängig von Dosis und Injektionsgeschwin-

digkeit, 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 sind durch einen spezifischen Opioidantagonisten reversibel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Fentanyl ist als schwache Base bei physiologischem pH-Wert gut wasser- und

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	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
Erkrankungen des Nervensystems		Dyskinesie, Sedierung, Schwindel	Kopfschmerzen	Krampfanfall, Bewusstlosigkeit, Myoklonie
Augenerkrankungen		Sehstörung		Miosis
Herzerkrankungen		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 Unterhautzellgewebes		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			Schüttelfrost, Hypothermie	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		postoperative Verwirrtheit, neurologische, anästhesiologische Komplikationen	Atemwegskomplikationen der Anästhesie, postoperative Agitiertheit	verfahrensbedingte Komplikationen



lipidlöslich. Der Verlauf der Fentanyl-Plasmakonzentration lässt sich am ehesten als Drei-Kompartiment-Modell beschreiben. In einer kurzen Distributionsphase verteilt sich Fentanyl rasch auf das gesamte Blutvolumen. Die Verteilungshalbwertszeit nach i.v.-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 Wirkstoffs werden an Plasmaproteine gebunden. Die Bindungskapazität nimmt bei zunehmender Ionisierung des Fentanylsalzes ab. Änderungen des pH-Werts 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 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 Nieren-

funktionsstörung Fentanyl HEXAL 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 in der Clearance bis zu 44 %, zusammen mit einem größeren Verteilungsvolumen führt zu niedrigeren Fentanyl-Plasmakonzentrationen. Dies kann eine höhere Dosis Fentanyl 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

Toxikologische Eigenschaften

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

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

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 2 Jahre an Ratten durchgeführt wurde, war Fentanyl nicht mit einem erhöhten Auftreten von Tumoren bei subkutanen Dosen bis zu 33 µg/kg/Tag bei männlichen Tieren oder 100 µg/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 Wirkstoffs 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 Laktations-

periode bei einer Dosierung, die zu einer leichten Reduzierung des mütterlichen Körpergewichts führte, signifikant erniedrigt. Dieser Effekt könnte auf ein verändertes Brutpflegeverhalten der Mutter und 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
- Salzsäure oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Fentanylcitrat ist inkompatibel mit Thio-pental, Methohexital, Pentobarbital und Nafcillin.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt ist erhältlich in klaren, farblosen Glasampullen.

Fentanyl HEXAL steht in folgenden Packungsgrößen zur Verfügung: 5, 10 und 100 (2 x 50, Anstaltspackung) Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentanyl HEXAL 0,1 mg
39354.00.00

Fentanyl HEXAL 0,5 mg
39354.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
04. März 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
18. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig,
Betäubungsmittel