

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl B. Braun 0,5 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 78,5 Mikrogramm Fentanylcitrat, entsprechend 50 Mikrogramm Fentanyl.

Damit enthält die 10-ml-Ampulle 500 Mikrogramm Fentanyl, als Fentanylcitrat, 785 Mikrogramm.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Natrium 3,54 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fentanyl B. Braun ist ein kurzwirksames Opioid zur Verwendung

- zur Neuroleptanalgesie und Neuroleptanästhesie,
- als analgetische Komponente bei Anästhesien mit endotrachealer Intubation und Beatmung
- zur Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin bei Patienten mit Beatmung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fentanyl B. Braun ist individuell zu dosieren, entsprechend Alter, Körpergewicht, körperlichem Zustand, Erkrankungen, Begleitmedikation sowie Art des Eingriffs und Anästhesieverfahrens. Hierbei sind folgende Dosierungsleitlinien zu befolgen:

Erwachsene

	Initialdosis	Nachinjektionen
Spontanatmung	50–200 Mikrogramm	50 Mikrogramm
Assistierte Beatmung	300–3500 Mikrogramm	100–200 Mikrogramm

Gaben von mehr als 4 ml Fentanyl B. Braun (entsprechend 200 Mikrogramm Fentanyl) sind ausschließlich in der Anästhesie anzuwenden.

Zur Prämedikation können 1–2 ml Fentanyl B. Braun (entsprechend 50–100 Mikrogramm Fentanyl) 45 Minuten vor Narkoseeinleitung intramuskulär gegeben werden.

Bei erwachsenen Patienten ohne Prämedikation kann mit 2 ml Fentanyl B. Braun (entsprechend 100 Mikrogramm Fentanyl) eine ausreichende Analgesie für Eingriffe mit niedriger Schmerzintensität über 10–20 Minuten erzielt werden.

Eine Bolusgabe von 10 ml Fentanyl B. Braun (entsprechend 500 Mikrogramm Fentanyl) gewährleistet eine Analgesie über eine Stunde. Die erzielte Analgesie reicht aus für mäßig schmerzhafte Eingriffe.

Mit der Gabe von 1 ml Fentanyl B. Braun pro kg Körpergewicht (entsprechend 50 Mikrogramm Fentanyl pro kg Körpergewicht) wird eine intensive Analgesie über etwa 4–6 Stunden für sehr schmerzhafte Eingriffe erzielt.

Fentanyl B. Braun kann auch als Infusion gegeben werden. Beatmeten Patienten kann eine Initialdosis von Fentanyl B. Braun als Schnellinfusion von etwa 1 Mikrogramm/kg Körpergewicht/Minute über 10 Minuten verabreicht werden, gefolgt von einer Infusion von etwa 0,1 Mikrogramm/kg Körpergewicht/Minute. Alternativ kann die Initialdosis auch als Bolus verabreicht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit ist dem Ansprechen des Patienten anzupassen; auch niedrigere Infusionsgeschwindigkeiten können ausreichend sein.

Falls keine postoperative Beatmung geplant ist, ist die Infusion 40 Minuten vor Operationsende zu beenden.

Niedrigere Infusionsgeschwindigkeiten sind bei Spontanatmung einzuhalten, z.B. 0,05–0,08 Mikrogramm/kg Körpergewicht/Minute. Höhere Infusionsgeschwindigkeiten (bis zu 3 Mikrogramm/kg/Minute) wurden in der Herzchirurgie angewendet.

Ältere und geschwächte Patienten

Es ist ratsam, die Dosierung bei älteren und geschwächten Patienten zu verringern. Der Effekt der Initialdosis ist für die Berechnung weiterer Dosen zu berücksichtigen.

Extrem adipöse Patienten (BMI über 40 kg/m²)

Bei extrem adipösen Patienten besteht das Risiko einer Überdosierung, wenn die Dosis auf Grundlage des Gesamtkörpergewichts berechnet wird. Die Fentanyl-Dosis sollte anhand der fettfreien Körpermasse errechnet werden, um zu hohe Dosen bei extrem adipösen Patienten zu vermeiden.

Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit zentral dämpfender Wirkung erhalten

Es kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, siehe Abschnitt 4.5.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren:
Siehe Erwachsenenendosis

Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren

Siehe untenstehende Tabelle

Kinder unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fentanyl bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Anwendung bei Kindern:

Eine Analgesie im Rahmen von Operationen, die Verstärkung einer Anästhesie mit Spontanatmung, die eine Analgesie bei einem spontan atmenden Kind einschließt, sollten als Teil einer Anästhesie oder Sedierung/Analgesie nur angewendet werden, wenn erfahrenes Personal und Vorausset-

zungen zur Verfügung stehen, um eine Intubation bei plötzlicher Brustwandrigidität und eine Beatmung bei Apnoe ermöglichen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Eine intravenöse Anwendung kann, als Bolus oder über eine Infusion, bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.

Intramuskuläre Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Fentanyl oder andere Opioide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fentanyl sollte Patienten mit Atemdepression und obstruktiver Atemwegserkrankung nur mit besonderer Vorsicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten ist die Atmung zu überwachen.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Gabe von Opioiden können sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Fentanyl B. Braun kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Fentanyl B. Braun 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.

Nach intravenöser Fentanylgabe kann es zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall kommen, insbesondere bei hypovolämischen Patienten. Zur Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

	Alter	Initialdosis	Nachinjektionen
Spontanatmung	2–11 Jahre	1–3 Mikrogramm/kg	1–1,25 Mikrogramm/kg
Assistierte Beatmung	2–11 Jahre	1–3 Mikrogramm/kg	1–1,25 Mikrogramm/kg

Eine deutliche dosisabhängige Atemdepression ist nach Fentanyl Dosen oberhalb 200 Mikrogramm zu erwarten. Die Atemdepression und andere pharmakologische Wirkungen von Fentanyl können durch spezifische Narkotika-Antagonisten (z. B. Naloxon) aufgehoben werden. Da die Atemdepression länger andauern kann als die Wirkung des Opioid-Antagonisten können weitere Dosen von Letzterem erforderlich werden.

Es kann zu Bradykardie und möglicherweise Herzstillstand kommen, wenn der Patient ein Anticholinergikum in unzureichender Menge erhalten hat oder wenn Fentanyl mit nicht vagolytischen Muskelrelaxanzien kombiniert wird. Eine Bradykardie kann durch Atropin antagonisiert werden.

Es kann eine Muskelrigidität auftreten (Morphin-artige Wirkung). Die Rigidität kann auch die Thoraxmuskeln betreffen und lässt sich durch die folgenden Maßnahmen verhindern:

- langsame i. v. Injektion (bei niedrigeren Dosen in der Regel ausreichend),
- Prämedikation mit Benzodiazepinen,
- Anwendung von Muskelrelaxanzien.

Fentanyl hat eine schwache anticholinerge Wirkung, die etwa zu erhöhtem Gallengangdruck, Tachykardie und Hypertonie führen kann.

Fentanyl sollte nur unter Voraussetzungen, die eine Beatmung ermöglichen, und durch Personal, das eine Beatmung durchführen kann, verabreicht werden. Eine Reanimationsausrüstung und Opioid-Antagonisten müssen bereitstehen.

Wie bei allen Opioid-Analgetika ist bei Verabreichung von Fentanyl an Patienten mit *Myasthenia gravis* Vorsicht geboten.

Aufgrund der hemmenden Wirkung von Opioiden auf die Darmmotilität ist bei Verabreichung von Opioiden bei Patienten mit obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit Hypothyreose, Lungenkrankungen, verminderter Atemreserve, Alkoholismus, Prostatahyperplasie und eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Dosis vorsichtig zu titrieren und es kann eine längerfristige Überwachung notwendig werden.

Patienten unter chronischer Opioid-Therapie oder mit einem anamnestic bekannten Opioid-Abusus können höhere Dosen benötigen.

Wie bei allen stark wirksamen Opioiden ist eine ausgeprägte Analgesie mit einer deutlichen Atemdepression verbunden, die in der früheren postoperativen Phase fortbestehen oder wiederkehren kann. Nach hohen Fentanyl-Dosen oder Fentanyl-Infusionen ist darauf zu achten, dass vor der Verlegung aus dem Aufwachraum eine ausreichende Spontanatmung erreicht wurde und erhalten bleibt.

Durch eine Hyperventilation im Rahmen einer Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ und damit die postoperative Atmung beeinflusst werden.

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der intrazerebralen Compliance sind schnelle Bolusinjektionen von Opioiden zu vermeiden. Bei diesen Patienten war die vorübergehende Abnahme des arteriellen Mitteldrucks gelegentlich mit einer vorübergehenden Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks verbunden.

Serotoninsyndrom

Bei der Verabreichung von Fentanyl zusammen mit Arzneimitteln, die auf die serotonergen Neurotransmittersysteme wirken, ist Vorsicht angeraten.

Durch die gleichzeitige Gabe serotonerger Wirkstoffe wie selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) sowie von Substanzen, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (u. a. Monoaminoxidase-Hemmer [MAO-Hemmer]), kann sich ein potenziell lebensbedrohliches Serotoninsyndrom entwickeln, und das selbst im Rahmen der empfohlenen Dosis.

Bei einem Serotoninsyndrom kann es u. a. zu Veränderungen des psychischen Zustands (wie Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonomer Instabilität (z. B. Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Hyperthermie), neuromuskulären Anomalien (z. B. Reflexsteigerung, Koordinationsstörungen, Rigidität), und/oder gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) kommen.

Bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom ist ein zügiges Absetzen von Fentanyl in Erwägung zu ziehen.

Die Anwendung des Arzneimittels Fentanyl B. Braun kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Aufgrund der Nebenwirkungen des Fentanyls auf Nervensystem, Herz, Kreislauf und Atmung (siehe Abschnitt 4.8) kann die Anwendung des Arzneimittels Fentanyl B. Braun als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 0,154 mmol (= 3,54 mg) Natrium pro Milliliter. Bei Verabreichung größerer Mengen der Lösung (z. B. mehr als 6,5 ml, entsprechend mehr als 1 mmol Natrium) ist dies bei Patienten unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

• ZNS-dämpfende Arzneimittel

Die Anwendung einer Opioid-Prämedikation, von Barbituraten, Benzodiazepinen, Neuroleptika, Stickstoffdioxid, Clonidin, Etoomidat, nicht depolarisierenden und nicht vagolytischen Muskelrelaxanzien, Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) und anderen nicht selektiven ZNS-Depressoren kann die dämpfenden Wirkungen von Fentanyl auf das kardiovaskuläre System bzw. die Atemwege verstärken oder verlängern.

Um besonders stark dämpfenden Wirkungen auf das kardiovaskuläre System bzw.

die Atemwege vorzubeugen, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.2).

• Serotonerge Arzneimittel

Die Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Wirkstoff, beispielsweise einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), kann das Risiko für ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

- Da Fentanyl (ein Wirkstoff mit hoher Clearance) hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP 3A4 rasch und weitreichend metabolisiert wird, können gleichzeitig verabreichte Wirksubstanzen, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP 3A4 sind, die Pharmakokinetik von Fentanyl und damit auch seine Wirkung beeinflussen.

A) CYP 3A4-Inhibitoren

Die Gabe von Fentanyl zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren kann zu einem erhöhten Fentanyl-Plasmaspiegel führen. Es wurden erhöhte Plasmaspiegel berichtet, und eine Dosisanpassung ist in Betracht zu ziehen, um eine besonders lang anhaltende oder verzögerte Atemdepression zu vermeiden. Dies gilt beispielsweise für Fluconazol, Voriconazol, Cimetidin, Valproat und Ritonavir.

Hinweis: Itraconazol (ein wirksamer CYP3A4-Hemmer) hatte in einer Dosis von 200 mg/Tag oral über 4 Tage keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Fentanyl i. v.

B) CYP 3A4-Induktoren

Wirkstoffe wie Carbamazepin oder Phenytoin, die CYP3A4 induzieren, beschleunigen die Plasma-Clearance von Fentanyl und senken damit die Wirksamkeit von Fentanyl.

C) CYP 3A4-Substrate

Die gleichzeitige Verabreichung mit anderen CYP 3A4-Substraten kann zu einem erhöhten Plasmaspiegel der jeweiligen Wirkstoffe, z. B. von manchen Benzodiazepinen, Carbamazepin, Phenytoin oder Valproat, führen.

Andere Wechselwirkungen

• Alkohol

Fentanyl und Alkohol verstärken sich gegenseitig in ihren Wirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aus diesem Grund wird die An-

wendung von Fentanyl während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Es wird geraten Fentanyl während der Wehen und unter der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht anzuwenden, da Fentanyl die Plazenta passiert und beim Neugeborenen zu einer Atemdepression führen kann. Falls Fentanyl dennoch angewendet wird, muss ein Gegenmittel für das Kind jederzeit verfügbar sein. Der plazentare Transfer (Verhältnis fetal:maternal) variiert von 0,44 bis 0,89.

In der Geburtshilfe darf Fentanyl erst nach dem Abklemmen der Nabelschnur intravenös angewendet werden.

Stillzeit

Fentanyl wird in die Muttermilch ausgeschieden. Das Stillen sollte nach der Anwendung von Fentanyl für mindestens 24 Stunden unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor.

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

Fentanyl hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach Anwendung von Fentanyl soll der Patient angewiesen werden, für eine bestimmte Zeit nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen, eine Maschine zu bedienen oder ohne sicheren Halt zu arbeiten. Der Patient darf sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen, die während und nach der Anwendung von Fentanyl beobachtet wurden, sind eng mit der Wirkungsweise des Fentanyls verknüpft. Daher sind, mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen, sowohl die Häufigkeit als auch der Schweregrad der Nebenwirkungen dosisabhängig. Die nachstehend angegebenen Häufigkeiten beziehen sich auf den normalen klinischen Dosierungsbereich. Im Einzelnen wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Auflistung der Nebenwirkungen

Definition der in diesem Abschnitt verwendeten Häufigkeitsangaben:

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)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Schwellen, Pruritus und Urtikaria

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig: Freisetzung von antidiuretischem Hormon

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Agitiertheit

Gelegentlich: Euphorische Stimmung

Nicht bekannt: Delirium

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit, Sedierung, Schwindel, erhöhter Hirndruck

Häufig: Verwirrtheit, zentrale Dämpfung

Selten: Konvulsionen

Nicht bekannt: Myoklonus, Serotoninsyndrom (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.4)

Bei längerer, insbesondere wiederholter Anwendung von Fentanyl kann eine Toleranzentwicklung eintreten. Die Entwicklung einer Abhängigkeit ist nicht auszuschließen.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Miosis

Häufig: Sehstörungen

Herzkrankungen

Häufig: Herzrhythmusstörungen, Tachykardie, Bradykardie

Selten: Schwere Bradykardie, bis hin zum Herzstillstand

Bradykardien können durch die Gabe von Atropin aufgehoben werden.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Periphere Vasodilatation

Häufig: Hypotonie, Hypertonie, orthostatische Regulationsstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten bei Einleitung der Anästhesie (dosisabhängig)

Häufig: Vorübergehender Atemstillstand, postoperative Atemdepression

Selten: Hyperkapnie, Laryngospasmus, schwere Atemdepression bis hin zum Atemstillstand (bei hohen Dosen).

Die Atemdepression kann länger anhalten als die analgetische Wirkung, sie kann außerdem postoperativ erneut auftreten. Ein postoperatives Monitoring ist daher zwingend notwendig.

Sehr selten: Bronchospasmus, Lungenödem

Das Einlegen eines Narkosetubus kann durch Glottisverschluss aufgrund Glottisrigidität erschwert sein.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Verstopfung aufgrund der opiat-spezifischen Wirkungen an der glatten Muskulatur

Nicht bekannt: Ileus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Nach i. v. Gabe hoher Dosen kann erhöhte Skelettmuskelspannung (Muskelrigidität), insbesondere Thoraxsteife mit atmungshemmender Wirkung auftreten. Bei Muskelrigidität können Muskelrelaxanzien gegeben werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Gewöhnung, Arzneimittelentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Postoperative Verwirrtheit

Kinder und Jugendliche

Nach der Infusion von Fentanyl bei Kindern über einen längeren Zeitraum wurden Bewegungsstörungen, erhöhte Empfindlichkeit und Opioid-Entzugssymptome beobachtet.

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

Symptome

Eine Fentanyl-Überdosierung äußert sich im Allgemeinen als eine Ausweitung der pharmakologischen Wirkung. Je nach Empfindlichkeit des/der Betroffenen imponiert im klinischen Bild die Atemdepression, die alle Grade von Bradypnoe (verlangsamte Atmung) bis Apnoe (Atemstillstand) annehmen kann. Mögliche andere Symptome einer Überdosierung sind Bradykardie bis hin zur Asystolie, Blutdruckabfall, Kreislaufversagen, Koma, krampfähnlichen Anfällen, Muskelrigidität des Brustbereiches, des Rumpfes und der Extremitäten, Lungenödem.

Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Behandlung

Bei Ateminsuffizienz oder Apnoe muss die Sauerstoffzufuhr gewährleistet werden, eine assistierte/kontrollierte Beatmung kann erforderlich werden. Ein Opiatantagonist wie Naloxon kann zur Kontrolle der Atemdepression eingesetzt werden. Durch Muskelrigidität bedingte Beatmungsprobleme lassen sich durch Injektion von peripher wirkenden Muskelrelaxanzien vermindern bzw. beseitigen.

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: Opioid-Analgetikum, ATC-Code N01A H01

Wirkmechanismus

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

Therapeutische Wirkung

100 Mikrogramm i. v. Fentanyl sind äquianalgetisch zu etwa 10 mg parenteralem 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 von 100 Mikrogramm Fentanyl etwa 30 Min.

Sonstige pharmakologische Wirkungen

Fentanyl zeichnet sich durch eine relativ geringe Herz-Kreislauf-Belastung aus, hat aber eine starke atemdepressive Wirkung. Stress induzierte hormonale Veränderungen werden durch Fentanyl nicht zuverlässig unterdrückt. Ein Blutdruckanstieg als Folge intraoperativer Schmerzreize kann trotz einer hohen Fentanyldosierung auftreten. Abhängig von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit kann Fentanyl muskulösen Rigor, Euphorie, Miosis und Bradykardie auslösen. Serumanalysen und intradermale Tests 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 Opiatantagonisten wie Naloxon reversibel.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenVerteilung

Nach intravenöser Injektion fallen die Plasmakonzentrationen von Fentanyl rasch ab. Die Verteilung von Fentanyl verläuft in 3 Phasen, mit Halbwertszeiten von etwa 1 Minute, 15 Minuten und 6 Stunden. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments beträgt etwa 15 Liter, das Gesamteilungsvolumen etwa 400 Liter. Zweite Spitzen-Plasmaspiegel können auftreten. Fentanyl wird zu 80–85 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Fentanyl wird schnell und hauptsächlich in der Leber über CYP 3A4 metabolisiert, v. a. über eine oxidative N-Desalkylierung. Die Clearance beträgt etwa 0,5 Liter/Stunde/kg. Etwa 75 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden. Nur etwa 10 % werden als unveränderte Substanz ausgeschieden. Speziell bei älteren Patienten oder nach wiederholten Gaben kann die Halbwertszeit verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten bei Verabreichung während der Organoge-

nese keine Substanz-induzierten Fehlbildungen oder Entwicklungsabweichungen. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ s. c.) eine durch die männlichen Tiere vermittelte Wirkung beobachtet, die als sekundäre Folge der sedierenden Wirkungen von Fentanyl in tierexperimentellen Studien angesehen wird.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war die Überlebensrate der Nachkommen bei Dosierungen, die eine schwere maternale Toxizität verursachen, signifikant verringert. Weitere Befunde bei maternal toxischen Dosen waren bei F1-Rattenjungern eine Verzögerung der physischen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens. Diese Wirkungen könnten entweder indirekt durch ein verändertes Pflegeverhalten des Muttertieres und/oder eine verminderte Milchproduktion oder durch eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere ausgelöst worden sein.

Studien zur Kanzerogenität von Fentanyl (26-wöchiger dermaler alternativer Bioassay bei Tg.AC-transgenen Mäusen, zweijährige Studie zur subkutanen Kanzerogenität an Ratten) ergaben keinerlei Hinweise, die auf ein onkogenes Potenzial hindeuten. Eine Beurteilung von Hirnaufnahmen aus der Studie zur Kanzerogenität an Ratten zeigte Hirnläsionen bei Tieren, die Fentanylcitrat in hohen Dosen erhielten. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid,
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Fentanyl B. Braun ist inkompatibel mit Thiopental, Methohexital, Pentobarbital und Nafcillin und darf mit diesen Substanzen nicht vermischt werden.

6.3 Dauer der HaltbarkeitUngeöffnet

2 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses

Nach Anbruch der Ampullen muss Fentanyl B. Braun sofort verwendet werden.

Nach dem Verdünnen

Die chemische und physikalische Stabilität in den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Lösungen wurde über 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verbraucht werden. Wenn es nicht sofort verbraucht wird, liegen die Einhaltung der korrekten Lagerungsbedingungen und der Lagerungszeit in der Verantwortung des Anwenders. Dabei sollte die Lagerung 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist erhältlich in klaren, farblosen Glasampullen (Glasart I Ph. Eur.).

Packungen mit 10 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Eine Ampulle ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach der Anwendung sind die Ampulle und übrig gebliebene Reste zu werfen.

Nur zu verwenden, wenn die Lösung klar und farblos ist und wenn die Ampulle und der Verschluss unbeschädigt sind.

Das Arzneimittel kann verdünnt oder unverdünnt angewendet werden. Die getesteten Verdünnungsstufen mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid und 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung sind 1 + 1 und 1 + 25. Somit sollte die maximale Verdünnung einen Teil Fentanyl mit 25 Teilen Natriumchlorid 9 mg/ml oder Glucose-Lösung 50 mg/ml nicht überschreiten. Fentanyl B. Braun darf nicht mit anderen Lösungen zur Injektion oder Infusion gemischt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

34291.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

11. März 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. März 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel