1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl B. Braun 0,1 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Damit enthält die 2-ml-Ampulle 100 Mikrogramm Fentanyl, als Fentanylcitrat, 157 Mikrogramm.

Sonstiger Bestandteil 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.

Erwachsene

Die folgenden Dosierungsleitlinien sind zu befolgen:

Prämedikation

1 – 2 ml Fentanyl B. Braun (entsprechend 50 – 100 Mikrogramm Fentanyl) intramuskulär 30 – 60 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff.

Analgetische Komponente bei Allgemeinanästhesie

Niedrige Dosis:
2 Mikrogramm Fentanyl/kg Körpergewicht. Fentanyl ist in niedriger Dosierung sehr gut geeignet zur Schmerzlinderung für kleine chirurgische Eingriffe.

Mittlere Dosis:
2 – 20 Mikrogramm Fentanyl/kg Körpergewicht.
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 macht. Bei Bedarf können bei Stressreaktionen oder sonstigen Anzeichen für ein Abklingen der Anästhesie als Erhaltungsdosis 0,5 – 2 ml Fentanyl B. Braun (entsprechend 25 – 100 Mikrogramm Fentanyl) intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

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

Analgetische Komponente bei Regionalanästhesie

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

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

Sonstige Patientengruppen

Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen sollte die beabsichtigte Gesamtdosis vorsichtig titrierend gegeben werden:
- Hypothyreose
- pulmonale Erkrankungen, vor allem solche mit verminderter Vitalkapazität
- Alkoholismus
- eingeschränkte Leberfunktion
- eingeschränkte Nierenfunktion
- Prostatahyperplasie

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

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

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 Erwachsenendosierung

Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren
Siehe Tabelle unten

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung, entweder als Bolus oder über eine Infusion.

Intramuskuläre Anwendung

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

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.

Fentanyl sollte nicht oder nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:
- Störungen des Atemzentrums und der Hirnfunktion
- Phäochromozytom
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Kindern unter 2 Jahren.

Chronische Opioidtherapie oder Opioidabhängigkeit
Bei Patienten mit Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit in der Vorgeschichte ist

	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 besonders sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko einer Behandlung mit Fentanyl B. Braun erforderlich. Patienten unter einer chronischen Opioidtherapie oder mit einer Opioidabhängigkeit in der Vorgeschichte benötigen eventuell höhere Dosen Fentanyl.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch oder 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.

Wirkungen auf die Atmung
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 durch spezifische Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon) aufgehoben werden. Da die Atemdepression länger andauern kann als die Wirkung des Opioid-Antagonisten, können weitere Dosen des Antagonisten erforderlich werden.
Eine tiefe Analgesie geht mit einer ausgeprägten Atemdepression einher, die in der postoperativen Phase anhalten oder wieder auftreten 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.
Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO_2 verändern, was postoperativ die Atmung beeinflussen kann.

Herzerkrankungen
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.
Nach intravenöser Anwendung von Fentanyl kann es zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall kommen, insbesondere bei hypovolämischen Patienten. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen arteriellen Blutdrucks ergriffen werden.

Muskelrigidität, Myoklonus
Es kann eine Muskelrigidität (morphinartige Wirkung) auftreten. Eine Rigidität, die auch die Thoraxmuskulatur einbeziehen kann, kann mit folgenden Maßnahmen vermieden werden:
- langsame i. v. Injektion (normalerweise ausreichend bei niedrigeren Dosen)
- Prämedikation mit Benzodiazepinen
- Anwendung von Muskelrelaxanzien.

Es können nichtepileptische (myo)klonische Bewegungen auftreten.

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

Kinder und Jugendliche
Verfahren, die eine Analgesie bei einem spontan atmenden Kind einschließen, sollten als Teil einer Anästhesie oder Sedierung/Analgesie nur angewendet werden, wenn erfahrenes Personal und Voraussetzungen, die eine Intubation bei einer plötzlichen Brustwandrigidität oder eine Beatmung bei einer Apnoe ermöglichen, zur Verfügung stehen.
Zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom
Wenn Frauen während der Schwangerschaft langfristig Opioide erhalten, besteht die Gefahr, dass bei ihren Neugeborenen ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom auftritt (siehe Schwangerschaft).

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

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

Erhöhter Hirndruck
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.

Wechselwirkungen mit Antipsychotika
Wird Fentanyl mit einem Antipsychotikum 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. Antipsychotika können extrapyramidale Symptome hervorrufen, die mit Anti-Parkinsonmitteln kontrolliert werden können.

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

Serotoninsyndrom
Bei der Verabreichung von Fentanyl zusammen mit Arzneimitteln, die auf die serotonergen Neurotransmittersysteme wirken, ist Vorsicht angeraten.
Durch die gleichzeitige Anwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidase-Hemmern [MAO-Hemmern]), kann sich ein potenziell lebensbedrohliches Serotoninsyndrom entwickeln. Dies kann im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten.
Bei einem Serotoninsyndrom kann es zu Veränderungen des psychischen Zustands (z. B. 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.

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

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 Doping-

mittel zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 3,54 mg Natrium pro Milliliter, entsprechend 0,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

- *ZNS-dämpfende Arzneimittel*

Die Anwendung einer Opioid-Prämedikation, von Barbituraten, Benzodiazepinen, Antipsychotika, Stickstoffoxid, Clonidin, Etomidat, 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).

- *Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)*

Normalerweise wird ein Absetzen von MAO-Hemmern zwei Wochen vor einem chirurgischen Eingriff oder einer Anästhesie empfohlen. Allerdings beschreiben mehrere Berichte, dass die Anwendung von Fentanyl während chirurgischer Eingriffe oder Anästhesien bei Patienten, die MAO-Hemmer einnahmen, ohne Zwischenfall verlief.

- *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).

- *Substrate, Inhibitoren oder Induktoren des Cytochrom-P450-Isoenzyms CYP 3A4*

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-Isoenzyms 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.

Wirkung von Fentanyl auf andere Arzneimittel

Die Dosierung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel sollte nach der Gabe von Fentanyl reduziert werden. Dies ist insbesondere nach einer Operation von Bedeutung, da eine tiefe Analgesie mit einer ausgeprägten Atemdepression einhergeht, die in der postoperativen Phase anhalten oder wieder auftreten kann. Die Anwendung eines ZNS-dämpfenden Arzneimittels, wie eines Benzodiazepins oder verwandter Mittel, während dieser Phase 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 Plasma-Gesamtclearance und das Verteilungsvolumen von Etomidat werden um den Faktor 2 – 3 ohne Änderung der Halbwertzeit gesenkt, wenn es mit Fentanyl zusammen verabreicht wird.

Die gleichzeitige Gabe von Fentanyl und intravenösem Midazolam resultiert in einem Anstieg der terminalen Plasma-Halbwertzeit und einer Reduktion der Plasma-Clearance von Midazolam. Falls diese Arzneimittel zusammen mit Fentanyl verabreicht werden, kann es notwendig sein, dass deren Dosen reduziert werden müssen.

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 Anwendung von Fentanyl während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
Die chronische Anwendung von Opioiden während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen, was zum neonatalen Arzneimittelentzugssyndrom führen kann.
Es wird geraten Fentanyl während der Wehen und unter der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) nicht anzuwenden, weil 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 (mindestens 24 Stunden) 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 (≥ 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)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktionen

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig:	Freisetzung von antidiuretischem Hormon

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Agitiertheit
Gelegentlich:	Euphorische Stimmung
Nicht bekannt:	Delirium, Unruhe, postoperative Episoden mit Halluzinationen, Toleranzentwicklung bei längerer, insbesondere wiederholter Anwendung; die Entwick-

lung einer Abhängigkeit ist nicht auszuschließen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit, Sedierung, Schwindel, erhöhter Hirndruck
Häufig: Verwirrtheit, zentrale Dämpfung, Dyskinesie
Selten: Konvulsionen
Nicht bekannt: Myoklonus, Serotoninsyndrom (siehe Abschnitt 4.4), Kopfschmerzen, Verlust des Bewusstseins

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Miosis
Häufig: Sehstörungen

Herzerkrankungen

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
Nicht bekannt: Orthostasesyndrom, Blutdruckschwankungen

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 opiatspezifischen Wirkungen an der glatten Muskulatur
Gelegentlich: Dysphagie
Nicht bekannt: Ileus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Schwitzen, Pruritus und Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Gelegentlich: Schüttelfrost, Hypothermie
Nicht bekannt: Gewöhnung, Arzneimittelentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4), Fieber

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Postoperative Verwirrtheit, postoperative Agitiertheit

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 Körperstamms 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: Opioidanästhetika, 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 Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion fallen die Plasmakonzentrationen von Fentanyl rasch ab. Die Verteilung von Fentanyl verläuft in 3 Phasen, mit Halbwertzeiten von etwa 1 Minute, 15 Minuten und 6 Stunden. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments beträgt etwa 15 Liter, das Gesamtverteilungsvolumen 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/kg/Stunde. 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 Halbwertzeit 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 Organogenese keine Substanz-induzierten Fehlbildungen oder Entwicklungsabweichungen.
In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/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-Rattenjungen 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 Haltbarkeit

Ungeöffnet

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.

Im Umkarton 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 2 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 verwerfen.
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

34291.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. März 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Februar 2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt