

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-Piramal oplossing voor injectie 0,05 mg/ml.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fentanyl-Piramal bevat per ml oplossing voor injectie een hoeveelheid fentanylcitraat die overeenkomt met 0,05 mg fentanyl per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Fentanyl-Piramal is een steriele, isotone, waterige oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, voor intraveneus gebruik.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Fentanyl-Piramal is een anesthesie-analgeticum:

- voor gebruik als opioïde analgetisch supplement bij algehele of plaatselijke anesthesie;
- voor toediening met een neurolepticum.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Fentanyl-Piramal mag alleen toegediend worden in een omgeving waar de luchtweg gecontroleerd kan worden en door personeel dat in staat is de luchtweg te controleren (zie rubriek 4.4).

De dosering van Fentanyl-Piramal moet individueel bepaald worden op basis van leeftijd, lichaamsgewicht, fysieke staat, onderliggende pathologische conditie, medicijngebruik en type operatie en anesthesie.

Bij de inductie wordt doorgaans intraveneus 0,2 à 0,6 mg (4 à 12 ml) geïnjecteerd. Doses boven 0,2 mg dienen slechts onder beademing toegediend te worden. Na 30 tot 45 minuten kunnen, voor het onderhoud van de analgesie, intraveneus bijkomende doses van 0,05 à 0,2 mg (1 à 4 ml) bijgespoten worden.

##### *Gebruik bij kinderen*

Een dosis van 1,25-2,5 µg/kg ofwel 0,25-0,5 ml per 10 kg lichaamsgewicht wordt doorgaans aanbevolen voor inductie bij kinderen. Voor het onderhoud van de analgesie kunnen intraveneus bijkomende doses van 0,25 ml per 10 kg toegediend worden om de 30-45 minuten. Bij kinderen beneden de 2 jaar is met fentanyl geen ervaring opgedaan.

Analgesie-technieken mogen bij een spontaan ademend kind als onderdeel van een anesthesie-techniek of als onderdeel van een sedatie/analgesie-techniek alleen worden toegepast door ervaren personeel in een omgeving waar een plotse spierrigiditeit (die intubatie vereist) of apnoe (die beademing vereist) behandeld kan worden (zie rubriek 4.4).

##### *Gebruik bij ouderen*

Zoals bij andere opioïden, dient de startdosis voor oudere (> 65 jaar) en verzwakte patiënten gereduceerd te worden. Het effect van de startdoserings moet in aanmerking worden genomen bij de bepaling van de aanvullende doses.

#### *Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient een dosisverlaging van Fentanyl-Piramal te worden overwogen en deze patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit (zie rubriek 5.2).

#### *Gebruik bij zwaarlijvige patiënten*

Bij zwaarlijvige patiënten is er een risico op overdosis als de dosis wordt berekend op basis van lichaamsgewicht. De dosis voor zwaarlijvige patiënten (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) dient te worden bepaald gebaseerd op het geschatte vetvrije lichaamsgewicht in plaats van alleen op lichaamsgewicht. Voorzichtig verder titreren op basis van effect (zie rubriek 5.2).

#### Wijze van toediening

Langzaam - gedurende 1 à 2 minuten - intraveneus toedienen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor andere opioïden.
- Slechte longfunctie is een contra-indicatie. Dit komt door de ademhalingsdepressieve werking die eigen is aan morfinomimetica.
- Intraveneus gebruik van fentanyl voor anesthesie in electieve chirurgie gelijktijdig met of binnen 2 weken na gebruik van een MAO-remmer.
- Hypovolemie en hypotensie.
- Verhoogde intracraniale druk, hersentrauma.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Fentanyl mag alleen toegediend worden in een omgeving waar de luchtweg gecontroleerd kan worden en door personeel dat in staat is de luchtweg te controleren.
- Zoals alle sterke opioïden, kan Fentanyl een ademhalingsdepressie geven, die dosisgerelateerd is. Een significante ademhalingsdepressie zal optreden bij toediening van doses boven 200 µg fentanyl (4ml). Toediening van de specifieke opiaatantagonist naloxon kan dit teniet doen. Een herhaling van de dosis van de opiaatantagonist kan nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werkingsduur van de opiaatantagonist. Diepe analgesie gaat gepaard met duidelijke ademhalingsdepressie, die kan aanhouden of opnieuw kan ontstaan in de postoperatieve periode. Het is daarom belangrijk dat de patiënten onder goed toezicht blijven. Reanimatie-apparatuur en opiaatantagonisten dienen direct voorhanden te zijn. Hyperventilatie tijdens de anesthesie kan de reactie van de patiënt op CO<sub>2</sub> veranderen, en kan dus ook de ademhaling na de operatie beïnvloeden.
- Er kan spierrigiditeit ontstaan, waardoor ook ademhalingsdepressie kan optreden. De incidentie kan verlaagd worden door langzame intraveneuze injectie (normaalgesproken afdoende voor lage doseringen). De reactie kan behandeld worden door kunstmatige beademing, premedicatie met benzodiazepines en indien nodig toediening van een spierrelaxans.
- Bij toediening van fentanyl dient rekening te worden gehouden met het optreden van anafylactische reacties.
- Niet-epileptische myoclonische reacties kunnen optreden.
- Bradycardie en hartstilstand kunnen optreden als de patiënt een te lage hoeveelheid anticholinergicum heeft gekregen of als Fentanyl-Piramal wordt gecombineerd met niet-vagolytische spierrelaxantia. Bradycardie kan worden behandeld met atropine.

- Opioiden kunnen hypotensie veroorzaken, met name bij hypovolemische patiënten. Gepaste maatregelen moeten worden genomen om een stabiele arteriële druk te behouden (zie ook rubriek 4.3 Contra-indicaties).
- Het gebruik van snelle bolusinjecties van opioiden moet worden vermeden. Bij patiënten met een gestoorde intracerebrale compliantie gaat de tijdelijke verlaging van de gemiddelde arteriële druk soms samen met een kortdurende vermindering van de perfusiedruk.
- Het is mogelijk dat patiënten die chronisch met opioiden worden behandeld of die verslaafd zijn aan opioiden, hogere doses nodig hebben.
- Het wordt aanbevolen om de dosis te reduceren bij oudere en verzwakte patiënten. Opioiden moeten voorzichtig worden getitreerd bij patiënten met een of meer van de volgende onderliggende condities: niet-gecontroleerde hypothyroïdie, longaandoening, verminderde longfunctie of alcoholisme. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient voorzichtig te worden gedoseerd wegens het mogelijk gestoorde metabolisme. Patiënten met nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van fentanyltoxiciteit. Als gevolg van de dialyse kan het verdelingsvolume van fentanyl wijzigen wat de serumconcentraties kan beïnvloeden. Deze patiënten dienen postoperatief langere tijd geobserveerd te worden.
- Als Fentanyl-Piramal samen met neuroleptica wordt gegeven, moet de behandelaar bekend zijn met de specifieke eigenschappen van beide middelen, in het bijzonder het verschil in werkingsduur. Bij toediening van die combinatie is het risico op hypotensie groter. Neuroleptica kunnen aanleiding geven tot extrapiramidale verschijnselen die kunnen worden tegengegaan met antiparkinsongeneesmiddelen. Combinatie met anti-Parkinsonmiddelen verhoogt mogelijk de kans op tardieve dyskinesie.
- Evenals bij andere opioiden, kan toediening van fentanyl als gevolg van anticholinerge effecten leiden tot toename van de druk in de galafvoergang, en incidenteel kunnen spasmen van de oddi-sfincter gezien worden.
- Bij patiënten met myasthenia gravis dient men het gebruik van bepaalde anticholinerge middelen en neuromusculair-blokkerende medicatie voor en tijdens de toediening van een algeheel anesthesieregime, waarbij fentanyl intraveneus wordt toegediend, zorgvuldig te overwegen.
- Voorzichtigheid wordt geadviseerd als Fentanyl-Piramal gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden. Er kan zich een mogelijk levensbedreigend serotoninesyndroom ontwikkelen bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropname-remmers (SNRI's) en met geneesmiddelen die de afbraak van serotonine belemmeren (waaronder monoamine-oxidase-remmers [MAO-remmers]). Dit kan binnen de aanbevolen dosis optreden. Een serotoninesyndroom kan veranderingen in de psychische toestand (bv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, veranderlijke bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperreflexie, slechte coördinatie, rigiditeit), en/of gastro-intestinale symptomen (bv. misselijkheid, braken, diarree) inhouden. Bij vermoeden van een serotoninesyndroom dient snelle beëindiging van Fentanyl-Piramal in overweging te worden genomen.

#### Geneesmiddelafhankelijkheid en kans op misbruik

Bij herhaalde toediening van opioiden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen. Het risico is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van middelenmisbruik (waaronder misbruik van of verslaving aan drugs of alcohol).

#### Ontwenningssyndroom

Herhaalde toediening met korte tussenpozen gedurende langere perioden kan resulteren in ontwikkeling van een ontwenningssyndroom na stopzetting van de behandeling, wat zich kan manifesteren in het optreden van de volgende bijwerkingen: nausea, braken, diarree, angst, koude rillingen, tremor en zweten.

### Pediatische patiënten

Analgesie-technieken mogen bij een spontaan ademend kind als onderdeel van een anesthesie-techniek of als onderdeel van een sedatie/analgesie-techniek alleen worden toegepast door ervaren personeel in een omgeving waar een plotse spierrigiditeit (die intubatie vereist) of apnoe (die beademing vereist) behandeld kan worden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### *Effecten van andere middelen op fentanyl*

#### Monoamine Oxidase (MAO)-remmers en andere serotonerge geneesmiddelen:

Gelijktijdige toediening van fentanyl en MAO-remmers kan leiden tot paroxismaal optredende CNS-stimulatie en hypertensie. Gelijktijdige toediening dient te worden vermeden en indien mogelijk moet de behandeling met MAO-remmers gestopt worden, en wel minstens 2 weken voordat de behandeling met Fentanyl-Piramal gestart wordt (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van fentanyl met een serotonerg middel, zoals een SSRI of een SNRI, of een MAO-remmer kan het risico op een serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende toestand, verhogen.

Als gelijktijdig gebruik van Fentanyl-Piramal met SSRI's, SNRI's of MAO-remmers onvermijdelijk is, dient de patiënt tijdens het gelijktijdig gebruik te worden gecontroleerd op symptomen van het serotoninesyndroom.

Middelen zoals barbituraten, benzodiazepinen, neuroleptica, halogene dampen of andere middelen die een niet-selectieve depressieve werking uitoefenen op het centrale zenuwstelsel (o.a. alcohol), kunnen ademhalingsdepressie, veroorzaakt door opioïden, versterken. Als patiënten dergelijke middelen hebben gekregen, kan de benodigde dosis van fentanyl lager zijn dan gebruikelijk.

Fentanyl, een middel van hoge klaring, wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Orale toediening van 200 mg itraconazol (een krachtige CYP3A4 remmer ) per dag gedurende 4 dagen had geen significant effect op de farmacokinetiek van intraveneus toegediend fentanyl. Orale toediening van ritonavir (één van de meest krachtige CYP3A4 remmers) verminderde de klaring van intraveneus toegediende fentanyl met tweederde; echter piek-plasmaconcentraties werden na een enkele dosis van intraveneus toegediende fentanyl niet beïnvloed.

Gelijktijdige toediening van fluconazol of voriconazol en fentanyl kan de blootstelling aan fentanyl met ongeveer 25 tot 40% verhogen. Tijdens gelijktijdig gebruik van fluconazol of voriconazol en fentanyl dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd, waarbij de dosis fentanyl zo nodig moet worden aangepast.

Wanneer fentanyl wordt toegediend in een enkele dosis, dan is bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4 remmers zoals ritonavir speciale zorg en observatie voor de patiënt vereist. Bij een continue toediening, kan verlaging van de dosis fentanyl noodzakelijk zijn om accumulatie van fentanyl te voorkomen, hetgeen kan leiden tot een verhoogd risico van een verlengde of een uitgestelde ademhalingsdepressie.

### *Effecten van fentanyl op andere middelen*

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met een dempende werking op het centrale zenuwstelsel, waaronder opioïden, sedativa, hypnotica, middelen voor algehele anesthesie, fenothiazines, tranquillizers, spierrelaxantia, sedatieve antihistaminica en alcoholische dranken, kan een additief dempend effect hebben; hierbij kunnen hypoventilatie, hypotensie en diepe sedatie of coma optreden. Daarom vereist het gelijktijdig gebruik van fentanyl met één van deze genoemde middelen, bijzondere zorg en observatie van de patiënt

Bij gelijktijdig gebruik met fentanyl stegen de plasmaconcentraties van etomidaat aanzienlijk (met een factor 2-3). Bij gelijktijdig gebruik dalen de totale plasmaklaring en het distributievolume van etomidaat met een factor 2 tot 3 zonder een verandering in de halfwaardetijd.

Gelijktijdige toediening van fentanyl en intraveneus midazolam resulteert in een stijging in de terminale plasmahalfwaardetijd en een verlaging van de plasmaklaring van midazolam. De blootstelling aan midazolam is met ongeveer 50% verhoogd. Het interactiemechanisme is competitieve inhibitie van CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Wanneer midazolam gelijktijdig wordt toegediend met fentanyl zou de dosis van midazolam mogelijk verlaagd moeten worden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Over het gebruik van Fentanyl-Piramal tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Fentanyl kan de placenta passeren in het begin van de zwangerschap en tijdens de bevalling. Bij dierproeven zijn slechts beperkte aanwijzingen gezien voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

Toediening tijdens de baring (waaronder sectio caesarea) wordt ontraden, omdat fentanyl de placenta passeert en mogelijk spontane ademhaling onderdrukt in de periode vlak na de geboorte. Indien fentanyl wordt toegediend, moet ondersteunende beademingsapparatuur onmiddellijk beschikbaar zijn voor de moeder en de baby voor het geval dit nodig is. Een opiaatantagonist voor het kind dient altijd voorhanden te zijn.

##### Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht. Het wordt daarom afgeraden binnen 24 uur na de toediening van fentanyl borstvoeding te geven of de in die periode afgekolde moedermelk te gebruiken. Het risico hiervan dient afgewogen te worden tegen de mogelijke schadelijke effecten.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische data over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen. In dierstudies hebben sommige testen een verminderde vruchtbaarheid van de vrouwtjes aangetoond bij doses die voor de moeder toxisch waren (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten dienen pas geruime tijd (minstens 24 uur) na de toediening van Fentanyl-Piramal deel te nemen aan het verkeer of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van Fentanyl-Piramal werd geëvalueerd bij 376 proefpersonen die deelnamen aan 20 klinische studies waarbij Fentanyl-Piramal als anestheticum werd geëvalueerd. Deze proefpersonen kregen ten minste 1 dosis Fentanyl-Piramal en leverden veiligheidgegevens. Gebaseerd op de gepoolde veiligheidgegevens uit deze klinische studies zijn de meest voorkomende ( $\geq 5\%$  incidentie) bijwerkingen: misselijkheid (26,1%), braken (18,6%); spierrigiditeit (10,4%); hypotensie (8,8%); hypertensie (8,8%); bradycardie (6,1%), en sedatie (5,3%).

De bijwerkingen (inclusief bovengenoemde bijwerkingen), afkomstig uit klinisch onderzoek en postmarketing gegevens, zijn onderverdeeld per systeem/orgaanklasse en als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen gerapporteerd met Fentanyl-Piramal

| Systeem/orgaanklassen   | Bijwerkingen            |   |  |  |
|---|-------------------------|---|--|--|
|   | Frequentie categorie    |   |  |  |
|   | Zeer vaak               | Vaak  | Soms   | Onbekend   |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                |                         |   |  | Overgevoeligheid (waaronder anafylactische shock, anafylactische reactie, urticaria) |
| <b>Psychische stoornissen</b>                                   |                         |   | Euforie  | Delirium   |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                 |                         | Dyskinesie<br>Sedatie<br>Duizeligheid                                   | Hoofdpijn  | Convulsies<br>Bewustzijnsverlies<br>Myoclonus  |
| <b>Oogaandoeningen</b>  |                         | Visuele stoornissen   |  |  |
| <b>Hartaandoeningen</b>   |                         | Bradycardie<br>Tachycardie<br>Aritmieën                                 |  | Hartstilstand  |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                     |                         | Hypotensie<br>Hypertensie<br>Pijn in de ader                            | Flebitis<br>Bloeddrukfluctuaties   |  |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</b> |                         | Laryngospasme<br>Bronchospasme<br>Apneu                                 | Hyperventilatie<br>Hik   | Ademhalingsdepressie   |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                             | Misselijkheid<br>Braken |   |  |  |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                           |                         | Allergische dermatitis  |  | Pruritus   |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>           | Spierrigiditeit         |   |  |  |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>    |                         |   | Rillingen,<br>Hypothermie  | Geneesmiddelontwenningssyndroom (zie rubriek 4.4)                                    |
| <b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>        |                         | Postoperatieve verwardheid<br>Anesthetische complicatie<br>neurologisch | Luchtwegcomplicaties bij anesthesie<br>Postoperatieve agitatie<br>Procedurale complicaties |  |

Er zijn gevallen gemeld van serotinesyndroom wanneer fentanyl-bevattende geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend met sterk serotonerge geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

##### *Signalen en symptomen*

Overdosering van Fentanyl-Piramal uit zich door een verlenging van de farmacologische effecten. Ademhalingsdepressie kan optreden, welke kan variëren van bradypneu tot apneu.

### *Behandeling*

Bij hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden gegeven en zonodig beademing worden toegepast. Bij ademhalingsdepressie dient een opiaatantagonist toegediend te worden. Dit sluit het nemen van meer directe tegenmaatregelen niet uit.

Rekening dient te worden gehouden met de kortere werkingsduur van de opiaat-antagonist in vergelijking met fentanyl. Herhaalde toediening van de opiaatantagonist kan nodig zijn. Als ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierrigiditeit kan - indien nodig - een spierrelaxans toegediend worden om de ademhaling te vergemakkelijken.

De patiënt dient nauwkeurig geobserveerd te worden. Lichaamstemperatuur en adequate vloeistofinname moeten worden gehandhaafd. Als hypotensie ernstig is of aanhoudt, moet er rekening gehouden worden met hypovolemie. In dat geval dient gepaste parenterale vloeistof te worden toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anaesthetica, opioïde anaesthetica, ATC-code: N01AH01  
Fentanyl is een synthetische opioïde met een  $\mu$ -agonistisch farmacologisch effect.

Fentanyl is een potent, opioïde analgeticum. Fentanyl kan worden gebruikt als een analgetisch supplement bij algehele anesthesie of als anestheticum alleen. Een dosis van 100  $\mu\text{g}$  (2,0 ml) heeft een vergelijkbare analgetische werking als 10 mg morfine. Fentanyl-Piramal heeft een snelle werking. Het maximale analgetisch effect en de depressieve werking op de ademhaling vinden binnen enkele minuten plaats. De gemiddelde werkingsduur van het analgetisch effect is ca. 30 minuten na een enkele dosis tot 100  $\mu\text{g}$ . De diepte van de analgesie is dosisafhankelijk en kan aan het pijnniveau van de chirurgische ingreep worden aangepast.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Distributie

Na intraveneuze injectie dalen de fentanyl-plasmaconcentraties snel, met achtereenvolgende distributie halfwaardetijden van ca. 1 minuut en ca. 15 minuten en een terminale eliminatie halfwaardetijd van ca. 8 uur. Fentanyl heeft een  $V_c$  (volume van distributie van het centrale compartiment) van ca. 15 l, en een totale  $V_{dss}$  (distributievolume in steady state) van ca. 400 l. De binding van fentanyl aan plasma-eiwitten is ongeveer 84%.

#### Biotransformatie

Fentanyl wordt snel gemetaboliseerd, voornamelijk in de lever door CYP3A4. Fentanyl heeft geen actieve metabolieten, de belangrijkste metaboliet is norfentanyl. De klaring is circa 600 ml/min. In-vitrostudies met midazolam als substraat lieten zien dat fentanyl CYP3A4 remde.

#### Eliminatie

Ongeveer 75% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden in de urine. Slechts 10% van de in de urine uitgescheiden dosis is als onveranderde stof aanwezig.

### **Speciale populaties**

#### Kinderen

Na intraveneuze toediening is de plasma-eiwitbinding van fentanyl bij pasgeborenen lager dan bij volwassenen. In preterme neonaten is deze hoger (ongeveer 77%) dan bij à terme pasgeborenen (ongeveer 62%). De klaring per kg lichaamsgewicht en het totale verdelingsvolume na intraveneuze toediening van fentanyl zijn bij zuigelingen en kinderen hoger dan bij volwassenen. Dit kan ertoe leiden dat een hogere dosis fentanyl per kg nodig is. De terminale halfwaardetijd is

bij pasgeboren zuigelingen langer. De activiteit van CYP3A4 is bij de geboorte zeer laag, maar neemt na de geboorte toe, tot 1 maand na de geboorte 30-40% van het niveau bij volwassenen is bereikt. Waarden voor de klaring, het verdelingsvolume in de steady state en de terminale halfwaardetijd worden voor kinderen van verschillende leeftijden gegeven in de tabel hieronder.

Tabel 2. Klaring, verdelingsvolume in de steady state en terminale halfwaardetijd bij kinderen

|  | Cl<br>(ml/kg/min)* | V <sub>ss</sub><br>(l/kg)* | T <sub>½</sub> bèta<br>(uur) |
|--|--------------------|----------------------------|------------------------------|
| Zuigelingen<br>1-26 dagen na geboorte  | 3,4 – 58,7         | 1,3 – 30,3                 | 1,3 – 15,9                   |
| Zuigelingen<br>48-71 dagen na geboorte | 21,9 – 32,3        | 6,0 – 9,5                  | 3,1 – 15,5                   |
| Kinderen<br>3,17 ± 0,68 jaar           | 11,5 ± 4,19        | 3,06 ± 1,02                | 4,1 ± 1,3                    |
| Adolescenten<br>12 ± 1,73 jaar         | 7,05 ± 1,24        | 1,92 ± 1,04                | 3,5 ± 1,2                    |

\* De waarden voor klaring en verdelingsvolume in de steady state werden genormaliseerd voor het lichaamsgewicht

### Nierinsufficiëntie

Gegevens verkregen uit een studie waarin fentanyl intraveneus werd toegediend aan patiënten die een niertransplantatie ondergingen, suggereren dat de klaring van fentanyl verlaagd kan zijn bij deze patiëntenpopulatie. Indien patiënten met nierinsufficiëntie Fentanyl-Piramal krijgen, dienen ze zorgvuldig te worden geobserveerd en indien nodig dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

### Volwassen patiënten met brandwonden

Na een bolus of een kortdurend intraveneus infuus met fentanyl is de klaring verhoogd met maximaal 44%, samen met een groter verdelingsvolume. Dit resulteert in lagere plasmaconcentraties van fentanyl. Hierdoor kan een verhoging van de dosis fentanyl noodzakelijk zijn.

### Zwaarlijvige patiënten

Een verhoging van de totale klaring van fentanyl is waargenomen bij verhoogd lichaamsgewicht. Bij patiënten met een BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> verhoogt de klaring met ongeveer 10% per 10 kg verhoging van de vetvrije massa (*lean body mass*).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In vitro vertoonde fentanyl, net zoals andere opioïde analgetica, slechts mutagene effecten in een test met zoogdiercellen, bij cytotoxische concentraties met metabole activering. Fentanyl vertoonde geen mutageniteit bij in-vivostudies met knaagdieren en bacteriële tests. In een twee jaar durende carcinogeniteitstudie in ratten werd fentanyl niet in verband gebracht met een verhoogde incidentie van tumoren.

Enkele tests bij vrouwelijke ratten lieten een verminderde vruchtbaarheid zien evenals mortaliteit bij embryo's. Deze bevindingen waren gerelateerd aan toxiciteit bij het moederdier en waren geen direct effect van het geneesmiddel op de zich ontwikkelende embryo. Er was geen bewijs voor teratogene effecten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**



Natriumchloride en water.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C, in de originele verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10 glazen ampullen van 2 ml of 5 glazen ampullen van 10 ml (0,05 mg fentanyl (als citraat) per ml).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

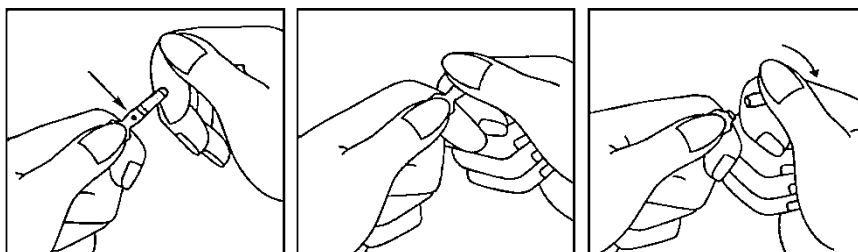
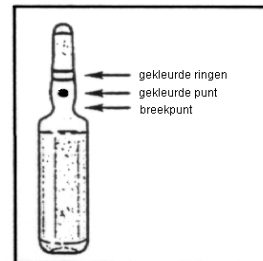
## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### OPC-ampullen

Draag handschoenen tijdens het openen van de ampul.

De ampul voor gebruik even tussen de handpalmen rollen om op te warmen.

1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger met de stip naar boven (zie figuur). Laat daarbij de top van de ampul vrij.
2. Houd met de andere hand de top van de ampul vast, door de wijsvinger tegen de nek van de ampul te plaatsen en de duim op de gekleurde punt, parallel aan de gekleurde ringen.
3. Houd de duim op de punt en breek de top van de ampul terwijl u het onderste gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.



Mocht de inhoud per ongeluk op de huid terechtkomen, dan dient het betreffende gebied te worden gespoeld met water. Gebruik geen zeep, alcohol of ander schoonmaakmiddel dat de huid chemisch of fysisch kan beschadigen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32,  
2252TR,  
Voorschoten,  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 04748.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 1982  
Datum van laatste verlenging: 12 juli 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 15 oktober 2010.  
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8: 15 mei 2019