SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

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 Fentanyl-Piramal 2 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor Fentanyl-Piramal 10 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium per 10 ml ampul, overeenkomend met 1,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

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) geïnjicieerd. 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.

Pediatrische patiënten
Een dosis van 1,25-2,5 mcg/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 startdosering 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^2) 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 mcg 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_2 veranderen, en kan dus ook de ademhaling na de operatie beïnvloeden.
- Het gelijktijdig gebruik van Fentanyl-Piramal en CZS-depressiva, zoals benzodiazepines of verwante middelen,kan het risico op diepe sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden verhogen. met name bij patiënten die spontaan ademen. Als besloten wordt om Fentanyl-Piramal gelijktijdig met een CZS-depressivum toe te dienen, zoals benzodiazepine of een verwant middel, moet de laagste effectieve dosis van beide geneesmiddelen worden toegediend, gedurende de kortste periode van gelijktijdig gebruik. Patiënten moeten

nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en diepe sedatie. In dit verband wordt het sterk aangeraden om de patiënten en hun verzorgers erop te wijzen dat ze alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

- 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.
- Opioïden 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 opioïden 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 opioïden worden behandeld of die verslaafd zijn aan opioïden, hogere doses nodig hebben.
- Het wordt aanbevolen om de dosis te reduceren bij oudere en verzwakte patiënten. Opioïden 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 opioïden, 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.

Gewenning en opioïde gebruiksstoornis (misbruik en verslaving)
Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen.
Herhaaldelijk gebruik van opioïden kan leiden tot opioïde gebruiksstoornis (OUD). Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op ontwikkeling van OUD is hoger bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders, broers en zussen) van drugsgebruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van een andere psychische stoornis (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsaandoeningen).

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.

Pediatrische 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.

Hyperalgesie
Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole na een verhoogde dosis fentanyl rekening worden gehouden met de mogelijkheid van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie. Het kan aangewezen zijn om de dosis fentanyl te verlagen of de behandeling met fentanyl stop te zetten of te herzien.

Voor Fentanyl-Piramal 2 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampul, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Voor Fentanyl-Piramal 10 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium per 10 ml ampul, overeenkomend met 1,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere middelen op fentanyl-Piramal

Monoamine Oxidase (MAO)-remmers:
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).

Serotonerge geneesmiddelen
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.

Centrale zenuwstelsel (CZS)-depressiva
Middelen zoals barbituraten, benzodiazepines of verwante middelen, neuroleptica, algemene anesthetica, gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline), 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 CZS-depressiva hebben gekregen, zal de benodigde dosis FENTANYL- PIRAMAL lager zijn dan gebruikelijk. Het gelijktijdig gebruik ervan met FENTANYL-PIRAMAL met name bij patiënten die spontaan ademen kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden verhogen.

Remmers van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanyl, een middel van hoge klaring, wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van Fentanyl-Piramal en een CYP3A4-remmer kan een verminderde klaring van fentanyl tot gevolg hebben.

Wanneer Fentanyl-Piramal wordt toegediend in een enkele dosis, De periode van risico op ademhalingsdepressie kan verlengd zijn, wat mogelijk speciale zorg voor en langere observatie van de patiënt vereist.

Bij toediening van meervoudige doses Fentanyl-Piramal kan het risico op een acute en/of uitgestelde ademhalingsdepressie verhoogd zijn. Verlaging van de dosis Fentanyl-Piramal kan dan noodzakelijk zijn om accumulatie van fentanyl te vermijden.

Orale toediening van ritonavir (een krachtige CYP3A4-remmer) verminderde de klaring van een enkele dosis intraveneus toegediende Fentanyl-Piramal met tweederde; echter piek-plasmaconcentraties werden na een enkele dosis van intraveneus toegediende fentanyl niet beïnvloed.

Echter, orale toediening van 200 mg itraconazol (een andere krachtige CYP3A4 remmer) per dag gedurende 4 dagen had geen significant effect op de farmacokinetiek van een enkele dosis intraveneus toegediend Fentanyl-Piramal.

Gelijktijdige toediening van andere krachtige en minder krachtige CYP3A4-remmers, zoals fluconazol of voriconazol en fentanyl kan de blootstelling aan fentanyl ook verlengen en/of 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.

Effecten van FENTANYL- PIRAMAL op andere middelen

Gelijktijdig gebruik van Fentanyl-Piramal met andere geneesmiddelen met een dempende werking op het centrale zenuwstelsel, waaronder benzodiazepine en andere sedativa/hypnotica,opioïden, middelen voor algehele anesthesie, fenothiazines, tranquillizers, sedatieve antihistaminica en alcohol, als ook spierrelaxantia de dempende werking op het CNS disproportioneel verhogen; hierbij kunnen ademhalingsdepressie, hypotensie en diepe sedatie of coma en dood optreden. Daarom vereist het gelijktijdig gebruik van fentanyl met één van deze genoemde middelen, bijzondere zorg en observatie van de patiënt

Na de toediening van FENTANYL-PIRAMAL moet de dosis van andere CZS-depressiva verminderd worden, tot de laagst mogelijke effectieve dosis. Dit is vooral belangrijk na een operatie, omdat een diepe analgesie gepaard gaat met een uitgesproken ademhalingsdepressie die kan aanhouden of opnieuw kan optreden tijdens de periode na de operatie. De toediening van een CZS-depressivum, zoals een benzodiazepine of verwante middelen, tijdens deze periode kan het risico op ademhalingsdepressie disproportioneel verhogen (zie rubriek 4.4).

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.

Bij langdurig gebruik tijdens de zwangerschap bestaat er een risico op neonataal abstinentiesyndroom voor opioïden dat levensbedreigend kan zijn als het niet wordt herkend en behandeld.

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 afgekolfde 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 (≥ 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 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**			
	Frequentiecategorie			
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Onbekend**
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid (waaronder anafylactische shock, anafylactische reactie, urticaria)
Psychische stoornissen			Euforie	Delirium
Zenuwstelselaandoeningen		Dyskinesie Sedatie Duizeligheid	Hoofdpijn	Convulsies Bewustzijnsverlies Myoclonus
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen		
Hartaandoeningen		Bradycardie Tachycardie Aritmieën		Hartstilstand
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Hypertensie Pijn in de ader	Flebitis Bloeddruk-fluctuaties	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Laryngospasme Bronchospasme Apneu	Hyperventilatie Hik	Ademhalingsdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken		Dysfagie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis		Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierrigiditeit			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Rillingen, Hypothermie	Geneesmiddelontwennings-verschijnselen-syndroom (zie rubriek 4.4)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Postoperatieve verwardheid Anesthetische complicatie neurologisch	Luchtweg-complicaties bij anesthesie Postoperatieve agitatie Procedurele complicaties	

Er zijn gevallen gemeld van serotininesyndroom 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.

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.
Bij overdosering met fentanyl is toxische leuko-encefalopathie waargenomen.

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 μ-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 mcg (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 mcg. 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 Vc (volume van distributie van het centrale compartiment) van ca. 15 l, en een totale Vdss (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 (ml/kg/min)*	Vss (l/kg)*	$T_{½}$ bèta (uur)
Zuigelingen 1-26 dagen na geboorte	3,4 – 58,7	1,3 – 30,3	1,3 – 15,9
Zuigelingen 48-71 dagen na geboorte	21,9 – 32,3	6,0 – 9,5	3,1 – 15,5
Kinderen 3,17 ± 0,68 jaar	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Adolescenten 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^2 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 of 10 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.

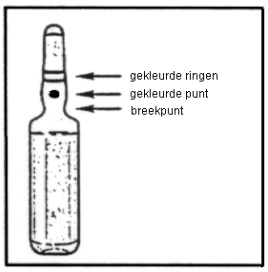
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

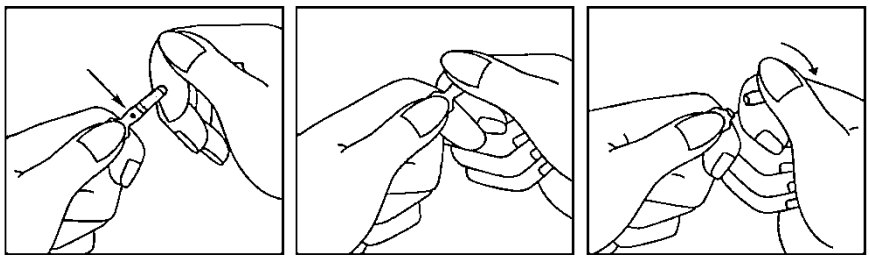
OPC-ampullen

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/VERLENGING 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 gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 13 juli 2026