

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 50 microgram fentanyl (als fentanylcitraat).  
Elke ampul van 2 ml bevat 100 microgram fentanyl (als fentanylcitraat).  
Elke ampul van 10 ml bevat 500 microgram fentanyl (als fentanylcitraat).

#### Hulpstof met bekend effect

Elke ampul van 2 ml bevat 7,08 mg (0,31 mmol) natrium.  
Elke ampul van 10 ml bevat 35,41 mg (1,54 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie, vrij van zichtbare deeltjes.  
De pH van de oplossing is 4,0 tot 7,0.  
Osmolaliteit is ongeveer 285 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml 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 Kalceks 0,05 mg/ml mag alleen toegediend worden in een omgeving waar de luchtwegen gecontroleerd kunnen worden en door personeel dat in staat is de luchtwegen te controleren (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

De dosering van Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml moet individueel bepaald worden op basis van leeftijd, lichaamsgewicht, fysieke staat, onderliggende pathologische conditie, medicijngebruik en type operatie en anesthesie.

#### Volwassenen

Bij de inductie wordt doorgaans 200 tot 600 microgram (2,8 tot 8,5 microgram/kg) overeenkomend met 4-12 ml intraveneus geïnjecteerd. Doses boven 200 microgram dienen slechts onder beademing toegediend te worden. Voor het onderhouden van de analgesie kan na 30 tot 45 minuten een aanvullende intraveneuze dosis van 50 tot 200 microgram (0,7 tot 2,8 microgram/kg) overeenkomend met 1-4 ml worden toegediend.

### Pediatrische patiënten

*Adolescenten van 12 t/m 17 jaar*

Volg de dosering voor volwassenen.

*Kinderen van 2 t/m 11 jaar*

Een dosis van 1,25-2,5 microgram/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 aanvullende doses van 0,25 ml per 10 kg toegediend worden om de 30-45 minuten.

*Kinderen onder de 2 jaar*

Er is geen ervaring met fentanyl bij kinderen onder de 2 jaar.

*Gebruik bij kinderen*

Bij spontaan ademende kinderen mogen analgesie-methoden alleen als onderdeel van een anesthesie-methode of als onderdeel van een sedatie/analgesie-methode worden toegepast door ervaren personeel in een omgeving waar plotselinge spierrigiditeit (die intubatie vereist) of apneu (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 verlaagd te worden. Het effect van de startdosering moet in overweging worden genomen bij het bepalen van aanvullende doses.

*Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient een dosisverlaging van Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml 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 op basis van 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 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere opioïden.
- Slechte longfunctie zonder kunstmatige beademing. Dit komt door de ademhalingsdepressieve werking die eigen is aan morfinomimetica.

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

- Fentanyl mag alleen toegediend worden in een omgeving waar de luchtwegen gecontroleerd kunnen worden en door personeel dat in staat is de luchtwegen 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 microgram fentanyl (4 ml). Toediening van naloxon, een specifieke opioïdantagonist, kan dit effect tenietdoen. Een herhaling van de dosis van de opioïdantagonist 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. Reanimatieapparatuur en opioïdantagonisten dienen onmiddellijk beschikbaar 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 (normaal gesproken 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 Kalceks 0,05 mg/ml wordt gecombineerd met niet-vagolytische spierrelaxantia. Bradycardie kan worden behandeld met atropine.
- Opioiden kunnen hypotensie veroorzaken, met name bij hypovolemische patiënten. Er moeten gepaste maatregelen worden genomen om een stabiele arteriële druk te behouden.
- 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 verlagen bij oudere en verzwakte patiënten. Opioiden moeten voorzichtig worden getitreerd bij patiënten met een of meer van de volgende onderliggende condities: niet-gecontroleerde hypothyreoïdie, longaandoening, verminderde longfunctie of alcoholisme. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis 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 veranderen, wat de serumconcentraties kan beïnvloeden. Deze patiënten dienen postoperatief langere tijd geobserveerd te worden.
- Als Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml samen met neuroleptica wordt toegediend, 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 symptomen die kunnen worden tegengegaan met antiparkinsongeneesmiddelen. Combinatie met antiparkinsongeneesmiddelen vergroot mogelijk het risico op tardieve dyskinesie.
- Net als 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 worden gezien.
- Bij patiënten met myasthenia gravis dient men het gebruik van bepaalde anticholinerge middelen en neuromusculaire blokkers voor en tijdens de toediening van een algeheel anesthesieregime, waarbij fentanyl intraveneus wordt toegediend, zorgvuldig te overwegen.
- Voorzichtigheid wordt geadviseerd als Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml 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 serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotoninenoradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en met geneesmiddelen die de afbraak van serotonine belemmeren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAO-remmers]). Dit kan binnen de aanbevolen dosis optreden.  
Een serotoninesyndroom kan veranderingen in de psychische toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, veranderlijke bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, slechte coördinatie, rigiditeit), en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree) inhouden.  
Bij vermoeden van een serotoninesyndroom dient snelle beëindiging van Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml 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.

### *Pediatrische patiënten*

Bij spontaan ademende kinderen mogen analgesie-methoden alleen als onderdeel van een anesthesie-methode of als onderdeel van een sedatie/analgesie-methode worden toegepast door ervaren personeel in een omgeving waar plotselinge spierrigiditeit (die intubatie vereist) of apneu (die beademing vereist) behandeld kan worden.

### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat:

7,08 mg natrium per 2 ml ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

35,41 mg natrium per 10 ml ampul, overeenkomend met 1,78% van de door de

Wereldgezondheidsorganisatie (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*

#### *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 Kalceks 0,05 mg/ml wordt gestart.

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, vergroten.

Als gelijktijdig gebruik van Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml 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 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 (een van de meest krachtige CYP3A4-remmers) verminderde de klaring van intraveneus toegediende fentanyl met tweederde; echter maximale 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 van de patiënt vereist. Bij een continue toediening kan verlaging van de dosis fentanyl noodzakelijk zijn om accumulatie van fentanyl te

voorkomen, wat kan leiden tot een verhoogd risico van een verlengde of een uitgestelde ademhalingsdepressie.

#### *Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-inductoren*

Bij een fentanyl-injectie kan gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne) de plasmaconcentratie van fentanyl verlagen, en daardoor de werkzaamheid verminderen. Als fentanyl tegelijk met een sterke CYP3A4-inductor wordt gebruikt, dienen patiënten nauwlettend te worden geobserveerd op tekenen van verminderde analgetische effecten. Indien nodig, dient verhoging van de dosis fentanyl ook overwogen te worden.

#### *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 een van de 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 leidt tot 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 moet de dosis van midazolam mogelijk verlaagd worden.

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

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml tijdens de zwangerschap bij de mens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Fentanyl kan de placenta passeren in het begin van de zwangerschap en tijdens de bevalling. In dieronderzoek zijn slechts beperkte aanwijzingen gezien voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor de mens is onbekend. Fentanyl mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

Toediening tijdens de baring (waaronder sectio caesarea) wordt afgeraden, 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 opioïdantagonist 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 gegevens over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen. In dieronderzoek hebben sommige testen een verminderde vruchtbaarheid van de vrouwtjes aangetoond bij doses die voor het moederdier toxisch waren (zie rubriek 5.3).

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

Patiënten mogen pas geruime tijd (minstens 24 uur) na de toediening van Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml deelnemen aan het verkeer of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fentanyl werd geëvalueerd bij 376 proefpersonen die deelnamen aan 20 klinische onderzoeken waarbij fentanyl als anestheticum werd geëvalueerd. Deze proefpersonen kregen ten minste 1 dosis fentanyl en leverden veiligheidsgegevens. Gebaseerd op de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische onderzoeken 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 worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gerapporteerd met fentanyl

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Frequentie categorie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				Overgevoeligheid (waaronder anafylactische shock, anafylactische reactie, urticaria)
<b>Psychische stoornissen</b>			Euforie	Delirium
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Dyskinesie Sedatie Duizeligheid	Hoofdpijn	Convulsies Bewustzijnsverlies Myoclonus
<b>Oogaandoeningen</b>		Visuele stoornissen		
<b>Hartaandoeningen</b>		Bradycardie Tachycardie Aritmieën		Hartstilstand
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypotensie Hypertensie Pijn in de ader	Flebitis Bloeddrukfluctuaties	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Laryngospasme Bronchospasme Apneu	Hyperventilatie Hikken	Respiratoire depressie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid Braken			
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Allergische dermatitis		Pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Spierstijfheid			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			Koude rillingen Hypothermie	Geneesmiddelontwenningsyndroom (zie rubriek

<b>en</b>				4.4)
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Postoperatieve verwardheid Anesthetische complicatie neurologisch	Luchtwegcomplicaties bij anesthesie Postoperatieve agitatie Procedurale complicaties	

Er zijn gevallen gemeld van serotinesyndroom wanneer fentanyl-bevattende geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend met sterke serotonerge geneesmiddelen (zie rubriek 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**

### *Tekenen en symptomen*

Overdosering van fentanyl uit zich door een verlenging van de farmacologische effecten. Er kan ademhalingsdepressie optreden, die kan variëren van bradypneu tot apneu.

### *Behandeling*

In geval van hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden toegediend en zo nodig beademing worden toegepast. Bij ademhalingsdepressie dient een opioïdantagonist toegediend te worden. Dit sluit het nemen van meer directe tegenmaatregelen niet uit.

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

De patiënt dient nauwlettend geobserveerd te worden. Lichaamstemperatuur en adequate vochtinname 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: anestetica, opioïde anestetica, ATC-code: N01AH01

Fentanyl is een synthetische opioïde met een  $\mu$ -agonistisch farmacologisch effect.

Fentanyl is een krachtig opioïde analgeticum. Fentanyl kan worden gebruikt als een analgetisch supplement bij algehele anesthesie of als anestheticum alleen. Een dosis van 100 microgram (2,0 ml) heeft een vergelijkbare analgetische werking als 10 mg morfine. Fentanyl heeft een snel intredende werking. Het maximale analgetische effect en de depressieve werking op de ademhaling vinden binnen enkele minuten plaats. De gemiddelde werkingsduur van het analgetische effect is ca. 30 minuten na een enkele dosis tot 100 microgram. 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 distributiehelfwaardetijden van ca. 1 minuut en ca. 15 minuten en een terminale

eliminatiehalfwaardetijd van ca. 8 uur. Fentanyl heeft een  $V_c$  (distributievolume 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 ca. 600 ml/min. *In vitro* onderzoeken 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 patiëntencategorieën**

### Kinderen

Na intraveneuze toediening is de plasma-eiwitbinding van fentanyl bij pasgeborenen lager dan bij volwassenen. Bij preterme neonaten is deze hoger (ongeveer 77%) dan bij atermen neonaten (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 pasgeborenen 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. In de tabel hieronder worden waarden voor de klaring, het verdelingsvolume in de steady state en de terminale halfwaardetijd voor kinderen van verschillende leeftijden gegeven.

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

	Cl (ml/kg/min)*	$V_{ss}$ (l/kg)*	$T_{1/2}$ 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 onderzoek 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 Kalceks 0,05 mg/ml 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 leidt tot 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> stijgt de klaring met ongeveer 10% per 10 kg toename 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 vivo* studies met knaagdieren en bacteriële tests.

In een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie 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  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 glazen ampullen van 2 ml  
10 glazen ampullen van 10 ml

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Als slechts een deel van de oplossing is gebruikt, moet het resterende deel worden weggegooid.

Gebruik vingerbescherming bij het openen van een ampul.

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

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

AS KALCEKS  
Krustpils iela 53

Rīga LV-1057  
Letland  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 119760

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 10 februari 2021