

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl hameln 50 microgram/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat

fentanyl citraat	0,0785 mg
overeenkomend met fentanyl	0,050 mg.

1 ampul met 2 ml oplossing voor injectie bevat

Fentanyl citraat	0,157 mg
overeenkomend met fentanyl	0,10 mg.

1 ampul met 10 ml oplossing voor injectie bevat

Fentanyl citraat	0,785 mg
overeenkomend met fentanyl	0,50 mg.

1 Injectieflacon met 50 ml oplossing voor injectie bevat

Fentanyl citraat	3,925 mg
overeenkomend met fentanyl	2,5 mg.

Hulpstof met bekend effect:

Fentanyl hameln 50 microgram/ml, oplossing voor injectie bevat 3,5 mg natrium per ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Het product is een heldere, kleurloze oplossing met een pH tussen 5,0 en 7,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fentanyl is een kortwerkend opiaat, dat wordt gebruikt:

- voor neuroleptische analgesie en neuroleptische anesthesie
- als een analgetisch bestanddeel bij algehele anesthesie, samen met intubatie en beademing van de patiënt
- voor analgetische behandeling van patiënten op de intensive care afdeling, die kunstmatig worden beademd

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Fentanyl hameln moet worden toegediend in een omgeving, waarin de luchtwegen kunnen worden gecontroleerd en door personeel, dat de luchtwegen kan controleren (zie rubriek 4.4).

De dosering Fentanyl hameln moet individueel worden aangepast aan de leeftijd, het lichaamsgewicht, de fysieke status, de onderliggende pathologische toestand, het gebruik van andere medicatie, type operatie en anesthesie.

Volwassenen

Het gebruikelijke doseringsschema voor volwassenen via intraveneuze injectie is als volgt:

	Begindosering	Aanvullende dosering
Spontane ademhaling	50-200*microgram	50 microgram
Ondersteunende beademing	300-3500 microgram (tot 50 microgram/kg)	100-200 microgram

*Doses van meer dan 200 microgram leiden tot significante ademhalingsdepressie en mogen daarom uitsluitend worden gebruikt in anesthesie.

Fentanyl hameln 50 microgram/ml oplossing voor injectie kan tevens als een infusie worden gegeven.

Bij patiënten die worden beademd wordt een oplaaddosis van 1 microgram/kg/ minuut gedurende de eerste 10 minuten gevolgd door een infusie van ongeveer 0,1 microgram/kg/ minuut.

Als alternatief kan de oplaaddosis als een bolus worden gegeven. Infusiesnelheden moeten worden getitreerd op de individuele respons van de patiënt en bij hartchirurgie zijn snelheden van maximaal 3 microgram/kg/ minuut gebruikt. De infusie moet ongeveer 40 minuten voor het einde van de operatie worden gestopt, tenzij kunstmatige beademing na de operatie zal worden voortgezet.

Bij spontaan ademende patiënten zijn lagere infusiesnelheden van 0,05 - 0,08 microgram/kg/ minuut nodig.

Neuroleptische analgesie en neuroleptische anesthesie

Voor neuroleptische analgesie is bij volwassenen doorgaans een aanvangsdosis nodig van 50 tot 100 microgram (0,7-1,4 microgram/kg) fentanyl, die langzaam intraveneus wordt geïnjecteerd in combinatie met een neurolepticum (bij voorkeur droperidol). Indien nodig kan 30 tot 45 minuten na de eerste toediening een tweede dosis van 50 tot 100 microgram (0,7-1,4 microgram/kg) fentanyl worden toegediend.

Voor neuroleptische anesthesie bij volwassenen, die kunstmatig worden beademd, is over het algemeen genomen een aanvangsdosis van 200 tot 600 microgram (2,8-8,4 microgram/kg) fentanyl nodig, die langzaam intraveneus wordt geïnjecteerd in combinatie met een neurolepticum (bij voorkeur droperidol). De dosering is afhankelijk van de duur en de ernst van de chirurgische ingreep en van de medicatie, die voor algehele anesthesie wordt gebruikt. Voor het onderhouden van de anesthesie kunnen om de 30 tot 45 minuten aanvullende doses van 50 tot 100 microgram (0,7-1,4 microgram/kg) fentanyl worden toegediend. De tijdsintervallen en doses van deze extra toedieningen moeten worden aangepast aan het verloop van de chirurgische ingreep.

Pijnbeheersing op de intensive care afdeling

Voor pijnbeheersing bij patiënten op de intensive care afdeling, die worden beademd, dient de dosering van fentanyl individueel te worden aangepast, afhankelijk van de co-medicatie en van het verloop van de pijn. Normaal gesproken bedragen de aanvangsdoses 50 tot 100 microgram intraveneus (0,7-1,4 microgram/kg), maar deze kan zo nodig hoger worden

getitreerd. De aanvangsdosis wordt normaal gesproken gevolgd door herhaalde injecties van in totaal tot maximaal 25 tot 125 microgram fentanyl per uur (0,35 - 1,8 microgram/kg/uur).

Pediatrische patiënten

Kinderen in de leeftijd van 12 tot 17 jaar moeten het aanbevolen doseringsschema voor volwassenen volgen.

Voor kinderen in de leeftijd van 2 tot 11 jaar wordt het gebruikelijke doseringsschema als volgt aanbevolen:

	Leeftijd in jaren	Begin dosering in microgram per kg lichaamsgewicht	Aanvullende dosering in microgram per kg lichaamsgewicht
Spontane ademhaling	2-11	1-3	1-1,25
Ondersteunende beademing	2-11	1-3	1-1,25

Gebruik in kinderen:

Analgesie gedurende operatie, verhoging van anesthesie met spontane ademhaling:

Technieken, die betrekking hebben op analgesie in een spontaan ademend kind, moeten alleen worden toegepast als onderdeel van een anesthesietechniek of worden gegeven als onderdeel van een sedatie/analgesietechniek met ervaren personeel in een omgeving, waarin plotselinge rigiditeit van de borstwand, die intubatie vereist of apnoea, die ondersteuning van de luchtwegen vereist, kan worden behandeld (zie rubriek 4.4.).

Dosering bij oudere en verzwakte patiënten

Zoals bij andere opioïden moet de aanvangsdosis worden verlaagd bij oudere (> 65 jaar) en verzwakte patiënten. Met het effect van de aanvangsdosis moet rekening worden gehouden bij het bepalen van aanvullende doses.

Gebruik bij zwaarlijvige patiënten

Bij zwaarlijvige patiënten is er een risico op overdosis als de dosis wordt berekend op basis van lichaamsgewicht. Bij zwaarlijvige patiënten moet de dosis worden berekend op basis van hun geschatte vetvrije lichaamsgewicht.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient een dosisverlaging van Fentanyl hameln te worden overwogen en deze patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit.

Dosering bij patiënten met chronische opiaatmedicatie

Bij patiënten met chronische opiaatmedicatie of waarvan misbruik van opiaten bekend is in de anamnese, kan een hogere dosis fentanyl noodzakelijk zijn.

Dosering bij patiënten met bijkomende aandoeningen

Bij patiënten met één van de volgende aandoeningen dient de voorgenomen dosis fentanyl uiterst zorgvuldig te worden getitreerd:

- niet gecompenseerde hypothyroïdie
- longaandoeningen, met name die, waarbij de vitale capaciteit is verminderd

- alcoholmisbruik
- verminderde leverfunctie

Zorgvuldigheid is ook geboden, wanneer Fentanyl hameln moet worden toegediend aan patiënten met bijnierinsufficiëntie, prostaathypertrofie, porfyrie of brady- aritmiën.

In al deze gevallen, behalve bij alcoholmisbruik, kan het nodig zijn de dosis te verlagen. Bij alcoholmisbruik moet de dosis mogelijk worden verlaagd of verhoogd.

Bij deze patiënten wordt een langdurige postoperatieve bewakingsperiode aanbevolen.

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening, ofwel als bolusinjectie of via infusie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

Om bradycardie te voorkomen wordt aanbevolen om een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum toe te dienen vlak voor de toediening van het anestheticum.

Bij intraveneuze injectie moet Fentanyl hameln langzaam worden toegediend gedurende 1 à 2 minuten (zie rubriek 4.4) en indien van toepassing in combinatie met een neurolepticum (bij voorkeur droperidol).

Voor anesthesie is de duur van de toediening afhankelijk van het tijdsverloop van de chirurgische ingreep. Voor pijnbeheersing bij intensive care patiënten dient de arts de duur van de toediening te bepalen aan de hand van de intensiteit en het tijdsverloop van de pijn.

4.3 Contra-indicaties

Fentanyl hameln mag niet worden toegediend aan patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere morfinomimetica of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- verminderde ademhaling in afwezigheid van kunstmatige beademing.
- co-medicatie van MAO-remmers of binnen twee weken na beëindiging van de toediening van MAO-remmers.
- verhoogde intracraniale druk en hersentrauma.
- hypovolemie en hypotensie.
- myasthenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fentanyl hameln moet worden toegediend in een omgeving, waarin de luchtwegen kunnen worden gecontroleerd en door personeel, dat de luchtwegen kan controleren.

Ademhalingsdepressie

Zoals bij alle krachtige opiaten, ademhalingsdepressie is dosis- gerelateerd en kan teniet worden gedaan door een specifieke narcotische antagonist zoals naloxon, maar aanvullende doses van een dergelijke antagonist kunnen noodzakelijk zijn, omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werkingsduur van de opiaatantagonist. Diepgaande analgesie gaat gepaard met een duidelijke ademhalingsdepressie, die kan aanhouden of terugkeren in de postoperatieve fase. Daarom moeten patiënten goed worden bewaakt. Reanimatieapparatuur en narcotische antagonisten moeten direct beschikbaar zijn. Hyperventilatie tijdens anesthesie kan de reactie van de patiënt op CO₂ wijzigen, waardoor de postoperatieve ademhaling wordt beïnvloed.

Het effect op de ademhaling kan vooral bij ouderen langdurig zijn. Bij neonaten kan zelfs na kleine doses ademhalingsdepressie worden verwacht.

Na een snelle en hoge dosering van fentanyl (19-36 microgram/kg) gedurende 2 tot 5 minuten is in individuele gevallen bij epileptische patiënten elektrische activiteit, samenhangend met een aanval, vastgelegd in een elektrocardiogram, zelfs in gezonde hersendelen. Een effect op de intra-operatieve focuslokalisatie na lagere doses fentanyl is tot nu toe niet beschreven.

Risico's van gelijktijdig gebruik van kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Fentanyl en kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood tot gevolg hebben. Daarom dient het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende middelen, alleen worden voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer is besloten om Fentanyl gelijktijdig met kalmerende middelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun verzorgers erop te wijzen dat ze op deze symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Zenuwstelselaandoeningen

- Spierstijfheid, die ook de thoracale spieren kan omvatten, kan voorkomen, maar kan worden voorkomen door de volgende maatregelen: langzame intraveneuze injectie (normaal gesproken voldoende voor lagere doses), premedicatie met benzodiazepinen en het gebruik van spierverslappers.
- Niet-epileptische (myo)clonische bewegingen kunnen optreden.

Galaandoeningen

Net zoals bij andere opiaten kan, vanwege anticholinergische effecten, toediening van fentanyl leiden tot een verhoogde druk in de galwegen en, in individuele gevallen, zou een spasme van de sfincter Oddii kunnen worden waargenomen. Hiermee dient rekening te worden gehouden tijdens intra-operatieve, diagnostische procedures bij een ingreep in de galwegen en tevens met betrekking tot pijnbeheersing bij intensive care patiënten.

Motiliteit van de darmen

Fentanyl kan, evenals andere opiaten, een remmend effect hebben op de motiliteit van de darmen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de pijnbeheersing in intensive care patiënten met inflammatoire of obstructieve darmaandoeningen.

Cardiovasculaire aandoeningen

Bradycardie en mogelijk hartstilstand kunnen voorkomen, als de patiënt een onvoldoende hoeveelheid anticholinergicum heeft ontvangen of wanneer fentanyl is gecombineerd met een niet-vagolytische spierverslapper. Bradycardie kan worden behandeld met atropine.

Opiaten kunnen hypotensie induceren, voornamelijk bij hypovolemische patiënten en bij patiënten met decompensatio cordis. De doses voor inductie moeten worden aangepast en langzaam worden toegediend, zodat cardiovasculaire depressie wordt voorkomen. Afdoende maatregelen om voldoende arteriële druk te behouden, moeten worden genomen.

Het gebruik van Fentanyl hameln in de vorm van snelle bolusinjecties dient te worden vermeden bij patiënten met aangetaste intracerebrale compliance; bij deze patiënten ging de tijdelijke daling van de gemiddelde arteriële druk soms gepaard met een kortdurende daling van de cerebrale perfusiedruk.

Gewinning en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen.

Herhaaldelijk gebruik van opioïden kan leiden tot een opiaatgebruiksstoornis (*opioid use disorder* (OUD)). Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot overdosis en/of overlijden. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

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.

Het is zeer wel mogelijk, dat neonaten na een behandeling van meer dan 5 dagen of een totale dosis van > 1,6 mg/kg een ontwenningssyndroom ontwikkelen.

Neonataal ontwenningssyndroom

Als vrouwen tijdens de zwangerschap langdurig opioïden krijgen, bestaat het risico dat hun pasgeborenen het neonatale ontwenningssyndroom ontwikkelen (zie rubriek 4.6).

Opioid-geïnduceerde hyperalgesie

Net als bij andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijnbestrijding als reactie op een verhoogde dosis fentanyl de mogelijkheid van opioid-geïnduceerde hyperalgesie worden overwogen. Dosisverlaging of stopzetting van behandeling met fentanyl of herziening van de behandeling kan geïndiceerd zijn.

Gelijktijdige toediening met neuroleptica

Wanneer Fentanyl hameln samen met een neurolepticum [zoals droperidol] wordt toegediend, moet de gebruiker vertrouwd zijn met de specifieke eigenschappen van elk geneesmiddel, vooral de verschillen in werkingsduur. Wanneer een dergelijke combinatie wordt gebruikt, is de incidentie van hypotensie hoger. Neuroleptica kunnen extrapiramidale symptomen opwekken, die met geneesmiddelen tegen Parkinson kunnen worden gecontroleerd.

Gebruik bij speciale patiëntengroepen

- Het is raadzaam de dosering bij oudere en verzwakte patiënten te verlagen. Opiaten moeten voorzichtig worden getitreerd bij patiënten met één van de volgende aandoeningen: ongecontroleerde hypothyroïdie; longziekte; verlaagde ademhalingsreserve; alcoholisme of aangetaste lever- of nierfunctie. Deze patiënten moeten ook langere tijd postoperatief worden bewaakt.
- Patiënten met een verminderde nierfunctie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van fentanyltoxiciteit. Dialyse kan het distributievolume van Fentanyl hameln wijzigen en dit kan invloed hebben op het serumgehalte.
- Bij patiënten, die chronisch met opiaten worden behandeld of met een geschiedenis van opiaatmisbruik, kunnen hogere doses noodzakelijk zijn (zie ook *Gewenning en opiaatgebruiksstoornis*, misbruik).

Pediatrische patiënten

Technieken, die betrekking hebben op analgesie in een spontaan ademend kind, moeten alleen worden toegepast als onderdeel van een anesthesietechniek of worden gegeven als onderdeel van een sedatie-/analgesietechniek met ervaren personeel in een omgeving, waarin plotselinge rigiditeit van de borstwand, die intubatie vereist of apnoe, die ondersteuning van de luchtwegen vereist, kan worden behandeld.

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Fentanyl hameln gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmitter-systemen beïnvloeden.

De ontwikkeling van een potentieel levensbedreigende serotoninesyndroom kan optreden bij het gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine noradrenaline heropnameremmers (SNRI's), en met geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine verstoren (waaronder Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). Dit kan gebeuren bij de aanbevolen dosering.

Het Serotoninesyndroom kan mentale statusveranderingen (bijvoorbeeld agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. autonome dysreflexie, incoördinatie, stijfheid) en / of gastro-intestinale symptomen (bijvoorbeeld, misselijkheid, braken, diarree).

Indien het serotonine-syndroom wordt vermoed, moet een snelle discontinuering van Fentanyl hameln worden overwogen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op Fentanyl hameln

Kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood door een extra remmend effect op het CZS. De dosering en duur van het gelijktijdig gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4.).

Overige centrale zenuwstelsel (CZS)-depressiva

Geneesmiddelen, zoals barbituraten, neuroleptica, algemene anesthetica, gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline), en andere niet-selectieve depressiva (o.a. alcohol) kunnen de ademhalingsdepressie van fentanyl versterken of verlengen. Wanneer patiënten dergelijke geneesmiddelen hebben ontvangen, zal de benodigde dosis fentanyl minder zijn dan normaal. Het gelijktijdig gebruik ervan met fentanyl 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 hameln, een geneesmiddel met hoge klaring, wordt snel en in hoge mate gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van fentanyl en een CYP3A4-remmer kan een verminderde klaring van fentanyl tot gevolg hebben. Wanneer fentanyl wordt toegediend in een enkele dosis, kan de periode van risico op ademhalingsdepressie verlengd zijn, wat mogelijk speciale zorg voor en langere observatie van de patiënt vereist. Bij toediening van meervoudige doses fentanyl kan het risico op een acute en/of uitgestelde ademhalingsdepressie verhoogd zijn. Verlaging van de dosis fentanyl

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 met twee derde; echter piekplasmaconcentraties van fentanyl werden 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. Gelijktijdige toediening van andere krachtige en minder krachtige CYP3A4-remmers, zoals voriconazol of fluconazol en fentanyl kan tevens resulteren in een verhoogde en/of verlengde blootstelling aan Fentanyl hameln.

Monoamine Oxidase (MAO)-remmers

Bij patiënten die in de 14 dagen voorafgaand aan toediening van opiaten behandeld zijn met MAO-remmers, zijn met pethidine levensbedreigende interacties waargenomen op het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld agitatie, spierrigiditeit, hyperpyrexie, convulsies), op het ademhalingsstelsel en de bloedsomloop (bijvoorbeeld circulatoire depressie, hypotensie, hemodynamische instabiliteit en coma). Deze interacties kunnen met fentanyl niet worden uitgesloten.

MAO-remmers blokkeren tevens enzymen die centraal actieve stoffen metaboliseren (sedativa, antihistamines, opiaten enzovoort). Als gevolg hiervan kan fentanyl een sterk en langdurig effect hebben, waaronder ademhalingsdepressie.

Het is meestal raadzaam 2 weken vóór een chirurgische ingreep of anesthesie met MAO-remmers te stoppen. In diverse verslagen wordt echter gemeld, dat fentanyl zonder complicaties tijdens chirurgische ingrepen of anesthesie werd gebruikt bij patiënten met MAO-remmers.

Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van fentanyl met een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonine heropnameremmer (SSRI) of een serotonine noradrenaline heropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer), kan het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, verhogen.

Andere geneesmiddelen

Bij hogere doses fentanyl kan gelijktijdige toediening van lachgas of van zelfs lage doses diazepam aanleiding geven tot een verminderde cardiovasculaire functie.

Gelijktijdige toepassing van droperidol kan een daling van de bloeddruk veroorzaken, maar in een aantal gevallen is ook een stijging van de bloeddruk waargenomen. Er kan een daling in de druk van de longslagader optreden. Daarnaast kan de patiënt rillen, rusteloos zijn en postoperatief hallucinaties ondervinden.

Voorafgaande toediening van cimetidine kan aanleiding geven tot een verhoogde plasmaspiegel van fentanyl.

Gelijktijdige toediening van clonidine kan de effecten van fentanyl versterken en met name de door fentanyl geïnduceerde ademhalingsdepressie verlengen.

Vecuronium kan in combinatie met fentanyl hemodynamische depressie veroorzaken. Er kan een significante daling van de hartslag, de gemiddelde arteriële druk, het hartminuutvolume en cardiale output optreden, die onafhankelijk is van de dosis vecuronium.

Er kan bradycardie optreden tijdens gelijktijdige toediening van atracurium en fentanyl.

In combinatie met baclofen worden de effecten van fentanyl versterkt en verlengd.

Anticonvulsiva, zoals carbamazepine, fenytoïne en primidon zijn sterke, enzyminducerende stoffen, die het metabolisme van fentanyl in de lever verhogen, zodat fentanyl sneller uit het

lichaam wordt verwijderd. Er kan een duidelijke toename van de behoefte aan fentanyl worden verwacht bij patiënten die langdurig met deze anticonvulsiva zijn behandeld, echter niet met natriumvalproaat.

Effect van fentanyl op andere geneesmiddelen

Na de toediening van fentanyl moet de dosis van andere geneesmiddelen, die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, worden verlaagd (zie hierboven). 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 hierboven).

Plasmaconcentraties van etomidaat stegen aanzienlijk (met een factor 2 tot 3), wanneer dit met fentanyl wordt gecombineerd. De totale plasmaklaring en volumedistributie van etomidaat daalden met een factor 2 tot 3 zonder verandering van de halfwaardetijd, als dit samen met fentanyl werd toegediend.

De gecombineerde toediening van fentanyl en midazolam kan leiden tot een verlaging van de bloeddruk. Gelijktijdige toediening van fentanyl en intraveneus midazolam leidt tot een verhoging van de terminale plasmahalfwaardetijd en een verlaging van de plasmaklaring van of midazolam. Wanneer deze geneesmiddelen samen met fentanyl worden toegediend, moet de dosis ervan wellicht worden verlaagd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Fentanyl kan bij een vroege zwangerschap de placenta passeren. Daarom mag Fentanyl hameln alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat nodig wordt geacht en na een zorgvuldige beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's van behandeling.

Bij langdurig gebruik tijdens de zwangerschap bestaat het risico van het neonatale opioïdontwenningssyndroom dat levensbedreigend kan zijn als het niet wordt herkend en behandeld.

Toediening (intramusculair of intraveneus) tijdens de bevalling (inclusief keizersnede) wordt niet aanbevolen, omdat fentanyl de placenta passeert en omdat het ademhalingscentrum van de foetus met name gevoelig is voor opiaten. Als fentanyl desondanks wordt toegediend, moet er echter altijd beademingsapparatuur voor de moeder en de zuigeling en een opiaatantagonist voor het kind bij de hand worden gehouden.

Borstvoeding

Fentanyl hameln wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen gedurende 24 uur na toediening van dit geneesmiddel. De risico's/voordelen van borstvoeding na toediening van fentanyl moeten worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is enige reproductietoxiciteit gebleken (zie 5.3: Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

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

Het gebruik van Fentanyl hameln kan een vermindering van het reactievermogen en het concentratievermogen veroorzaken.

Patiënten mogen alleen rijden of een machine bedienen, als voldoende tijd is verstreken na de toediening van fentanyl.

Patiënten moeten na ontslag uit het ziekenhuis naar huis worden begeleid en de instructie krijgen alcohol te mijden.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van intraveneus Fentanyl hameln werd beoordeeld bij 376 patiënten, die deelnamen aan 20 klinische onderzoeken, waarbij intraveneus Fentanyl hameln als een anestheticum werd onderzocht. Deze patiënten kregen ten minste 1 dosis intraveneus Fentanyl hameln en verstrekten veiligheidsgegevens. Op basis van gecombineerde veiligheidsgegevens van deze klinische onderzoeken waren de meest gemelde ($\geq 5\%$ incidentie) bijwerkingen (met tussen haakjes de incidentie in %): misselijkheid (26,1); braken (18,6); spierrigiditeit (10,4); hypotensie (8,8); hypertensie (8,8); bradycardie (6,1) en sedatie (5,3).

Inclusief de bovenstaande bijwerkingen tonen de volgende tabellen, dat bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van intraveneus fentanyl bij klinische onderzoeken of nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht.

De weergegeven frequentiecategorieën zijn gebaseerd op de volgende definities:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ en $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>				Methemoglobinemie
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>				Overgevoeligheid (zoals anafylactische shock, anafylactische reactie, urticaria)
<i>Psychische stoornissen</i>			Euforische stemming	Delirium, Toediening van Fentanyl hameln over een langere periode kan leiden tot de ontwikkeling van gewenning. Het ontstaan van verslaving aan het middel kan niet worden uitgesloten.
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>		Dyskinesie, Sedatie, Duizeligheid	Hoofdpijn	Convulsies, Verlies van bewustzijn,

				Myoclonus, Vertigo, Horner's syndroom, Verlies van de braakreflex en het vermogen om te slikken
<i>Oogaandoeningen</i>		Verstoring van het gezichts- vermogen		
<i>Hartaandoeningen</i>		Bradycardie, Tachycardie, Aritmie		Hartstilstand
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>		Hypotensie, Hypertensie, Aderpijn	Flebitis, Bloeddruk- schommelingen	
<i>Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>		Laryngospasme, Bronchospasme, Apnoe	Hyperventilatie, Hik	Ademhalings- depressie, Longoedeem
<i>Maagdarmstelsel- aandoeningen</i>	Misselijkheid, Braken		Dysfagie	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Spasme van de sphincter Oddii
<i>Huid- en onder- huidaandoeningen</i>		Allergische dermatitis		Pruritus, Hyperhydrose
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>	Spierrigiditeit incl. borstkas- spieren			
<i>Nier- en urine-wegaandoeningen</i>				Verhoogde spiertonus van de ureter, Urineretentie met name bij patiënten met prostaathypertrofie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>			Rillingen, Hypothermie	Geneesmiddel- ontwenning- syndroom (zie rubriek 4.4)
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</i>		Postoperatieve verwarring	Luchtweg- complicatie door anesthesie, Postoperatieve agitatie	

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

Tekenen en symptomen

Een overdosis fentanyl manifesteert zichzelf als een verlenging van de duur van de farmacologische effecten. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid wordt het klinisch beeld hoofdzakelijk bepaald door de mate van ademhalingsdepressie, die kan variëren van bradypneu tot apneu, bradycardie tot aan asystolie, daling van de bloeddruk, falen van de bloedsomloop, coma, op een (epileptische) aanval gelijkende activiteit, spierrigiditeit van de borstwand, romp en extremiteiten en longoedeem.

Bij overdosering met fentanyl is toxische leuko-encefalopathie waargenomen.

Behandeling

Bij hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden toegediend en moet, zoals geïndiceerd, een ondersteunende of gecontroleerde beademing worden toegepast.

Een specifieke opiaatantagonist, zoals naxolon, moet worden gebruikt, zoals geïndiceerd om de ademhalingsdepressie te behandelen. Dit sluit het gebruik van meer directe tegenmaatregelen niet uit.

De gebruikelijke aanvangsdosis naloxon is 0,4 tot 2 mg. Als dit geen effect heeft, kan de dosis om de 2 à 3 minuten worden herhaald, totdat de ademhalingsdepressie is verdwenen of de patiënt bij bewustzijn komt. De ademhalingsdepressie kan langer voortduren dan het effect van de antagonist; aanvullende toediening van de antagonist kan daarom noodzakelijk zijn.

Als ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierrigiditeit, zou een intraveneus neuromusculaire blokker vereist zijn om de ondersteunende of gecontroleerde beademing te vergemakkelijken.

De patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd; lichaamstemperatuur en vochtopname moeten worden gehandhaafd. Bij ernstige of persisterende hypotensie moet de mogelijkheid van hypovolemie worden overwogen en, indien aanwezig, worden gecontroleerd met de juiste parenterale vochttoediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opiaat anestetica

ATC-code: N01AH01

Fentanyl is een sterk opiaatanalgeticum, dat kan worden gebruikt als een analgetische aanvulling op algehele anesthesie of zelf als anestheticum.

Fentanyl heeft eigenschappen van een μ -agonist. Het agonistische effect ten opzichte van op δ - en κ -receptoren is vergelijkbaar met dat van morfine. Een dosis van 100 microgram (2 ml) heeft een analgetisch effect, die vergelijkbaar is met die van 10 mg morfine.

Fentanyl heeft een snelle werking. Het maximale analgetische effect en de onderdrukkende werking op de ademhaling vinden binnen enkele minuten plaats.

De gemiddelde werkingsduur van het analgetisch effect bedraagt ongeveer 30 minuten na een enkele bolusinjectie van 100 microgram. De diepte van de analgesie is dosisafhankelijk en kan worden aangepast aan het pijnniveau van de chirurgische ingreep.

Fentanyl vertoont relatief geringe cardiocirculatoire effecten, maar heeft een krachtig onderdrukkend effect op de ademhaling. Door stress geïnduceerde hormonale veranderingen kunnen niet op betrouwbare wijze door fentanyl worden onderdrukt. Een toename in de

bloeddruk ten gevolge van pijnprikkels tijdens de operatie is mogelijk ondanks een hoge dosis fentanyl.

Fentanyl kan, afhankelijk van de dosis en injectiesnelheid, spierrigiditeit, euforie, miosis en bradycardie veroorzaken. Zowel intradermale testen en bepalingen van histamine in serum bij de mens als *in vivo* testen bij honden laten zien, dat na toediening van fentanyl zelden klinisch relevante afgifte van histamine wordt waargenomen.

Alle effecten van fentanyl kunnen worden tegengegaan door specifieke opiaatantagonisten, zoals naloxon.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze injectie daalt de fentanyl plasmaconcentratie snel. De dispositie van fentanyl verloopt in drie fasen met halfwaardetijden van ongeveer 1 minuut, 15 minuten en 6 uur. Fentanyl heeft een distributievolume in het centrale compartiment van ongeveer 15 liter en een totaal distributievolume van ongeveer 400 liter.

De halfwaardetijden kunnen vooral bij oudere patiënten en na herhaalde toediening langer zijn. Er kunnen secundaire plasmapijken voorkomen.

Fentanyl wordt voor 80 – 85 % aan plasma-eiwitten gebonden.

Fentanyl wordt snel gemetaboliseerd, voornamelijk in de lever en voornamelijk via oxidatieve N-dealkylatie. De klaring bedraagt ongeveer 0,5 l/uur/kg. Ongeveer 75 % van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur geëlimineerd. Slechts 10 % van de dosis wordt als onveranderde verbinding uitgescheiden.

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 krijgen, dienen ze zorgvuldig te worden geobserveerd op fentanyltoxiciteit en indien nodig dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Zwaarlijvige patiënten

Een verhoging van de klaring van fentanyl is waargenomen bij verhoogd lichaamsgewicht. Bij patiënten met een BMI > 30 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 toxicologisch onderzoek met herhaalde doses gedurende 4 weken werden vergelijkbare effecten waargenomen als eerder beschreven voor andere opiaten.

Bij dierproeven kwamen verminderde vruchtbaarheid bij vrouwtjesratten en mortaliteit bij embryo's aan het licht, hoewel er geen tekenen van teratogeniteit werden waargenomen.

Mutageniteitsstudies bij bacteriën en knaagdieren brachten geen potentiële mutageniteit van fentanyl aan het licht. Evenals andere opiaten vertoonde fentanyl *in vitro* mutagene effecten in zoogdiercellen. Deze effecten werden uitsluitend geïnduceerd bij zeer hoge concentraties.

Fentanyl wordt daarom niet beschouwd als genotoxisch gevaarlijk voor de patiënt.

Lange termijn carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride.

Water voor injectie.

Zoutzuur of natriumhydroxide voor het aanpassen van de pH.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Indien men fentanyl met andere geneesmiddelen wil toedienen, moet voor toediening de verenigbaarheid worden gecontroleerd.

Van fentanyl citraat is vastgesteld, dat het fysiek onverenigbaar is met pentobarbitalnatrium, methohexitalnatrium, thiopentalnatrium en nafcilline.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid in ongeopende toestand

3 jaar.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van de verdunningen voor gebruik (zie rubriek 6.6) is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt gezien dienen de verdunningen onmiddellijk te worden gebruikt.

Als dit niet gebeurt, vallen de bewaartijd en bewaaromstandigheden tot aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal mag dit niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen/injectieflacon(s) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 (10) ampullen van kleurloos, type I glas met 2 of 10 ml oplossing.

1 (5, 10) injectieflacon(s) van kleurloos, type I glas met 50 ml oplossing, afgesloten met een broombutyl rubberen stopper.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik vingerbescherming bij het openen van een ampul.

De injectieoplossing is bestemd voor één enkele patiënt en dient onmiddellijk na openen te worden gebruikt. De injectieoplossing mag niet worden gebruikt, als er deeltjes aanwezig zijn. Het ongebruikte deel moet worden weggegooid.

Het product kan zowel in onverdunde als verdunde vorm worden gebruikt. De met oplossingen van 0,9 % natriumchloride of 5 % glucose geteste verdunningen zijn 1:1 en 1:25. De maximale verdunning bedraagt derhalve 1 deel Fentanyl hameln op 25 delen van een oplossing van 0,9 % natriumchloride of 5 % glucose.

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

RVG 25458

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2000
Datum van laatste verlenging: 16 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 1 maart 2024