

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektionslösung enthält 50 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat).

Jede 2 ml Ampulle enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat).

Jede 10 ml Ampulle enthält 500 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 2 ml Ampulle enthält 7,08 mg (0,31 mmol) Natrium.

Jede 10 ml Ampulle enthält 35,41 mg (1,54 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose Injektionslösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Injektionslösung beträgt 4,0 – 7,0.

Die Osmolalität beträgt etwa 285 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml ist ein Anästhesie-Analgetikum:

- Zur Anwendung als opioidanalgetische Komponente bei Allgemein- oder Lokalanästhesien,
- Zur Verabreichung in Kombination mit einem Neuroleptikum (Neuroleptanalgesie).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml darf nur in einer Einrichtung verabreicht werden, in der eine Überwachung der Atmung möglich ist, und Fachpersonal zur Verfügung steht, das die Atemwege kontrollieren kann (siehe Abschnitt 4.4).

## Dosierung

Die Dosierung von Fentanyl Kalceks muss entsprechend dem Alter, dem Körpergewicht, dem Allgemeinzustand, der Grunderkrankung, der Anwendung anderer Arzneimittel sowie der Art der Operation und der Anästhesie individuell bestimmt werden.

### Erwachsene

Zur Einleitung werden allgemein 200 bis 600 Mikrogramm (2,8 - 8,5 Mikrogramm/kg), entsprechend 4-12 ml, intravenös injiziert. Dosen über 200 Mikrogramm sind nur unter Beatmung zu verabreichen. Zur Aufrechterhaltung der Analgesie können nach 30 bis 45 Minuten zusätzliche intravenöse Dosen von 50 - 200 Mikrogramm (0,7 - 2,8 Mikrogramm/kg), entsprechend 1-4 ml, verabreicht werden.

### Kinder und Jugendliche

#### *Jugendliche von 12 bis 17 Jahren*

Entsprechend der Erwachsenenendosierung.

#### *Kinder von 2 bis 11 Jahren*

Zur Einleitung wird bei Kindern allgemein eine Dosis von 1,25-2,5 Mikrogramm/kg oder 0,25-0,5 ml pro 10 kg Körpergewicht empfohlen. Zur Aufrechterhaltung der Analgesie können alle 30-45 Minuten zusätzliche intravenöse Dosen von 0,25 ml pro 10 kg verabreicht werden.

#### *Kinder unter 2 Jahren*

Zur Anwendung von Fentanyl bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

### *Anwendung bei Kindern*

Verfahren, die eine Analgesie bei einem spontan atmenden Kind einschließen, sollten als Teil einer Anästhesie oder Sedierung/Analgesie nur angewendet werden, wenn erfahrenes Personal und Voraussetzungen, die eine Intubation bei einer plötzlichen Brustwandrigidität oder eine Beatmung bei einer Apnoe ermöglichen, zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Anwendung bei älteren Patienten*

Wie bei anderen Opioiden sollte die initiale Dosis bei älteren (> 65 Jahre) sowie bei geschwächten Patienten reduziert werden. Die Wirkung dieser Initialdosis sollte in die Berechnung der weiteren Einzeldosen eingehen.

### *Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte eine Dosisreduktion von Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu beobachten (siehe Abschnitt 5.2).

### *Anwendung bei übergewichtigen Patienten*

Bei übergewichtigen Patienten besteht das Risiko einer Überdosierung, wenn die Dosis anhand des Körpergewichts berechnet wird. Die Dosis für übergewichtige Patienten (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ist anhand der geschätzten fettfreien Körpermasse, und nicht auf Basis des Körpergewichts allein, berechnet werden. Weitere Titrationen sollten je nach Wirkung mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.2).

## Art der Anwendung

Langsam – über 1 - 2 Minuten – intravenös injizieren.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Opioide.
- eine eingeschränkte Lungenfunktion ohne künstliche Beatmung.

Dies ist auf die für Morphinomimetika spezifische atemdepressive Wirkung zurückzuführen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Fentanyl darf nur in einer Einrichtung verabreicht werden, in der eine Überwachung der Atmung möglich ist, und Fachpersonal zur Verfügung steht, das die Atemwege kontrollieren kann.
- Wie bei allen hochwirksamen Opioiden kann eine Behandlung mit Fentanyl eine Atemdepression verursachen, die dosisabhängig ist. Eine deutliche Atemdepression ist nach Dosen oberhalb 200 Mikrogramm Fentanyl (4 ml) zu erwarten. Die Gabe von Naloxon, einem spezifischen Opioidantagonisten, kann diesem Effekt entgegenwirken. Es können jedoch weitere Dosen dieses Arzneimittels notwendig sein, da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkdauer des Opioidantagonisten. Eine tiefgreifende Analgesie ist mit einer deutlichen Atemdepression verbunden, die in der postoperativen Phase anhalten oder wiederkehren kann. Daher müssen die Patienten unter geeigneter Überwachung bleiben. Eine Reanimationsausstattung sowie Opioidantagonisten sollten jederzeit zur Verfügung stehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO<sub>2</sub> verändern und somit die Atmung postoperativ negativ beeinflussen.
- Es kann eine Muskelrigidität auftreten, in deren Folge es auch zu einer Atemdepression kommen kann. Die Häufigkeit des Auftretens kann durch langsame intravenöse Injektion verringert werden (dies ist normalerweise bei niedrigen Dosierungen ausreichend). Diese Reaktion kann durch eine künstlicher Beatmung, eine Pämедikation mit Benzodiazepinen und, bei Bedarf, durch die Verabreichung eines Muskelrelaxans behandelt werden.
- Das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen sollte bei der Verabreichung von Fentanyl berücksichtigt werden.
- Nicht-epileptische myoklonische Bewegungen können auftreten.
- Bradykardie und ein möglicher Herzstillstand können auftreten, wenn dem Patienten eine zu niedrige Menge eines Anticholinergikums verabreicht wurde, oder wenn Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml mit nicht-vagolytischen Muskelrelaxantien kombiniert wird. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.
- Opioide können, vor allem bei hypovolämischen Patienten, Hypotonie verursachen. Adäquate Maßnahmen zum Erhalt eines stabilen arteriellen Drucks müssen getroffen werden.
- Schnelle Bolusinjektionen von Opioiden müssen vermieden werden. Bei Patienten mit eingeschränkter intrazerebraler Compliance wird die vorübergehende Senkung des mittleren Arteriendrucks gelegentlich von einer kurz anhaltenden Senkung des Durchblutungsdrucks im Gehirn begleitet.
- Patienten unter chronischer Opioidtherapie oder mit einer Vorgeschichte eines Opioidmissbrauchs benötigen möglicherweise höhere Dosen.
- Es empfiehlt sich, bei älteren oder geschwächten Patienten die Dosis zu reduzieren. Opioide müssen bei Patienten mit unkontrollierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, eingeschränkter Lungenfunktion oder Alkoholismus vorsichtig titriert werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte wegen des möglicherweise beeinträchtigten Metabolismus vorsichtig dosiert werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte sorgfältig auf eine mögliche Fentanyl-Toxizität geachtet werden. Infolge einer Dialyse kann das Verteilungsvolumen von Fentanyl verändert sein, was die Serumkonzentration beeinflussen kann. Diese Patienten sollten postoperativ über einen längeren Zeitraum beobachtet werden.
- Wird Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml zusammen mit Neuroleptika verabreicht, sollte der Arzt mit den spezifischen Eigenschaften beider Substanzen vertraut sein, insbesondere bezüglich der verschiedenen langen Wirkungsdauer. Bei Anwendung dieser Kombination kann

ein verstärkter Blutdruckabfall auftreten. Neuroleptika können extrapyramidale Symptome hervorrufen, die sich mit Antiparkinson-Medikamenten kontrollieren lassen. Die Kombination mit Antiparkinson-Medikamenten kann das Risiko einer Spätdyskinesie erhöhen.

- Wie bei anderen Opioiden kann es aufgrund der anticholinergen Effekte nach Gabe von Fentanyl zu einer Erhöhung des Gallengangdrucks und in Einzelfällen zu einem Spasmus des Sphincter Oddi kommen.
- Bei Patienten mit Myasthenia gravis muss die Anwendung von bestimmten anticholinergen Mitteln und neuromuskulär-blockierenden Arzneimitteln vor und während der Durchführung einer Allgemeinanästhesie, bei der Fentanyl intravenös verabreicht wird, sorgfältig abgewogen werden.
- Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das serotonerge Neurotransmitter-System beeinflussen. Die Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann bei gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und bei Arzneimitteln, die den Abbau von Serotonin hemmen (inklusive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer) auftreten. Dies kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.  
Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z.B. Erregung, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abnormitäten (z.B. Hyperreflexie, fehlende Koordination, Rigidity) und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) einschließen.  
Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, ist ein rasches Absetzen von Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml in Betracht zu ziehen.

#### Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Gabe von Opioiden können sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Fentanyl Kalceks kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Fentanyl Kalceks kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

#### Entzugssyndrom

Die wiederholte Gabe in kurzen Abständen über längere Zeiträume kann nach Beendigung der Behandlung zur Entwicklung eines Entzugssyndroms führen, was sich durch das Auftreten der folgenden Symptome äußern kann: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angstzustände, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Verfahren, die eine Analgesie bei einem spontan atmenden Kind einschließen, sollten als Teil einer Anästhesie oder Sedierung/Analgesie nur angewendet werden, wenn erfahrenes Personal und Voraussetzungen, die eine Intubation bei einer plötzlichen Brustwandrigidity oder eine Beatmung bei einer Apnoe ermöglichen, zur Verfügung stehen.

#### *Sonstige Bestandteile*

Dieses Arzneimittel enthält:

7,08 mg Natrium pro 2 ml Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

35,41 mg Natrium pro 10 ml Ampulle, entsprechend 1,78% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### *Wirkung anderer Arzneimittel auf Fentanyl*

#### *MAO-Hemmer und andere serotonerge Arzneimittel*

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl und MAO-Hemmern kann zu paroxysmaler ZNS-Stimulation und Hypertonie führen. Die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden, und wann immer möglich ist die Behandlung mit MAO-Hemmern vor Behandlungsbeginn mit Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml für mindestens 2 Wochen zu unterbrechen.

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit einem serotonergen Wirkstoff, wie z. B. einem SSRI, einem SNRI oder einem MAO-Hemmer kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohlichen Zustands, erhöhen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml mit SSRIs, SNRIs oder MAO-Hemmern nicht zu vermeiden ist, sollte der Patient während der gleichzeitigen Anwendung auf Symptome des Serotonin-Syndroms überwacht werden.

Wirkstoffe wie Barbiturate, Benzodiazepine, Neuroleptika, halogenierte Gase, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) oder andere Wirkstoffe, die eine nicht-selektive dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem (einschließlich Alkohol) ausüben, können eine durch Opioide verursachte Atemdepression verstärken. Bei Verabreichung dieser Substanzen kann die erforderliche Fentanyl-Dosis daher niedriger als üblich sein.

Fentanyl ist ein Arzneimittel mit hoher Clearance und wird schnell und umfassend durch CYP3A4 metabolisiert. Die orale Verabreichung von 200 mg Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Inhibitor) täglich über 4 Tage hatte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Fentanyl i.v. Oral verabreichtes Ritonavir (einer der potentesten CYP3A4-Hemmer) reduzierte die Clearance von Fentanyl i.v. um zwei Drittel; die Spitzenplasmaspiegel nach einer Einzeldosis i.v. Fentanyl wurden jedoch nicht beeinflusst.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol oder Voriconazol und Fentanyl kann die Fentanylexposition um ca. 25 bis 40% erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol oder Voriconazol und Fentanyl sollten die Patienten genau überwacht und die Fentanyl-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Wird Fentanyl in einzelner Dosis angewendet, erfordert die gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Hemmern, wie z. B. Ritonavir, eine besondere Betreuung und Beobachtung des Patienten. Bei kontinuierlicher Behandlung kann eine Dosisreduktion von Fentanyl erforderlich sein, um die Akkumulation von Fentanyl zu vermeiden, die das Risiko einer verlängerten oder verzögerten Atemdepression erhöhen kann.

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

Die Injektion von Fentanyl zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Phenytoin) kann die Plasmakonzentrationen von Fentanyl senken, und damit seine Wirksamkeit vermindern. Bei Anwendung von Fentanyl zusammen mit einem starken CYP3A4-Induktor sollte der Patient genau überwacht werden, um Hinweise auf eine Einschränkung der schmerzstillenden Wirkung zu erhalten. Gegebenenfalls sollte auch die Erhöhung der Fentanyl-Dosis in Betracht gezogen werden.

### *Wirkungen von Fentanyl auf andere Arzneimittel*

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl und anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Opioide, Sedativa, Hypnotika, Mittel zur Allgemeinanästhesie, Phenothiazine, Beruhigungsmittel, Muskelrelaxantien, sedierende Antihistaminika und alkoholische Getränke, kann eine additive zentral dämpfende Wirkung haben; in solchen Fällen kann es zu Hypoventilation, Hypotonie und tiefer Sedierung oder Koma kommen. Daher erfordert die

gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit einem der oben genannten Arzneimittel besondere Sorgfalt und Beobachtung des Patienten.

Nach gleichzeitiger Anwendung mit Fentanyl stiegen die Plasmakonzentrationen von Etomidat erheblich an (um den Faktor 2-3). Die Gesamt-Plasma-Clearance und das Distributionsvolumen von Etomidat sinken bei Verabreichung mit Fentanyl i.v. um einen Faktor von 2 bis 3 ohne Veränderung der Halbwertszeit.

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl und Midazolam i.v. bewirkt einen Anstieg der terminalen Halbwertszeit und eine Abnahme der Plasmaclearance von Midazolam. Die Exposition gegenüber Midazolam ist um etwa 50% erhöht. Der Mechanismus der Interaktion ist die kompetitive Hemmung von CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Wenn Midazolam zusammen mit Fentanyl verabreicht wird, muss die Dosis von Midazolam möglicherweise reduziert werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml in der Schwangerschaft vor, um das Potenzial für Schädigungen einzuschätzen. Fentanyl kann in der frühen Schwangerschaft und während der Geburt die Plazenta passieren. In tierexperimentelle Studien wurden nur beschränkte Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität gesehen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Fentanyl darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Die Anwendung während der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, da Fentanyl die Plazenta passiert, und möglicherweise die Spontanatmung in der unmittelbaren postpartalen Phase unterdrücken kann. Wird Fentanyl angewendet, müssen bei Bedarf sofort Beatmungsgeräte für die Mutter und das Neugeborene zur Verfügung stehen. Ein Opioidantagonist für das Kind sollte immer verfügbar sein.

##### Stillzeit

Fentanyl wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es wird daher nicht empfohlen, in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung von Fentanyl zu stillen oder die während dieser Zeit abgepumpte Muttermilch zu verwenden. Das damit verbundene Risiko sollte gegen die möglichen schädlichen Auswirkungen abgewogen werden.

##### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Fentanyl auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. In Tierversuchen haben einige Tests eine verminderte maternale Fertilität bei Dosen gezeigt, die maternal toxisch waren (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Patienten sollten nach der Verabreichung von Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml erst dann wieder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn ausreichend Zeit verstrichen ist (frühestens nach 24 Stunden).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl wurde bei 376 Studienteilnehmern in 20 klinischen Studien, die Fentanyl als Anästhetikum untersucht haben, geprüft. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens 1 Dosis Fentanyl und lieferten Sicherheitsdaten. Auf der Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Inzidenz  $\geq 5\%$ ): Übelkeit (26,1%), Erbrechen (18,6%), Muskelrigidität (10,4%), Hypotonie (8,8%), Hypertonie (8,8%), Bradykardie (6,1%) und Sedierung (5,3%).

Die Nebenwirkungen (einschließlich der oben angeführten) entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung berichtet, wurden nach Systemorganklassen unterteilt und sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1 Unter Fentanyl berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Häufigkeitskategorie			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Urtikaria)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Euphorie	Delirium
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Dyskinesie Sedierung Schwindel	Kopfschmerzen	Krämpfe Bewusstlosigkeit Myoklonus
<b>Erkrankungen des Auges</b>		Sehstörungen		
<b>Herzerkrankungen</b>		Bradykardie Tachykardie Arrhythmien		Herzstillstand
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypotonie Hypertonie Venenschmerzen	Phlebitis Blutdruckschwankungen	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Laryngospasmen Bronchospasmen Apnoe	Hyperventilation Schluckauf	Atemdepression
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit Erbrechen		Dysphagie	

<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Allergische Dermatitis		Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Muskelsteifheit			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			Schüttelfrost Hypothermie	Arzneimittelnutzungssyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		Postoperative Verwirrtheit Neurologische anästhesiologische Komplikationen	Atemwegskomplikationen durch Anästhesie Postoperative Agitiertheit Verfahrensbedingte Komplikationen	

Fälle von Serotonin-Syndrom wurden berichtet, wenn Fentanyl-haltige Arzneimittel zusammen mit starken serotonergen Wirkstoffen verabreicht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### *Anzeichen und Symptome*

Eine Überdosierung mit Fentanyl äußert sich durch die Verlängerung der Dauer der pharmakologischen Wirkungen. Es kann eine Atemdepression auftreten, die von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann.

Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

### *Behandlung*

Bei Hypoventilation oder Apnoe muss Sauerstoff zugeführt werden, und der Patient muss bei Bedarf künstlich beatmet werden. Zur Kontrolle der Atemdepression sollte ein Opioidantagonist gegeben werden. Dies schließt die Anwendung von rascher greifenden Gegenmaßnahmen nicht aus.

Die kürzere Wirkungsdauer des Opioidantagonisten im Vergleich zu Fentanyl ist zu berücksichtigen. Eine wiederholte Gabe des Opioidantagonisten kann erforderlich sein. Ist die Atemdepression mit Muskelrigidität verbunden, kann - falls erforderlich - ein Muskelrelaxans verabreicht werden, um die Atmung zu erleichtern.

Der Patient sollte genau beobachtet werden. Auf Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsaufnahme ist zu achten. Bei schwerer oder anhaltender Hypotonie muss eine

Hypovolämie in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sollte eine parenterale Flüssigkeitszufuhr erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, Opioidanästhetika, ATC-Code: N01AH01

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid mit  $\mu$ -agonistischer pharmakologischer Wirkung. Fentanyl ist ein hochwirksames Opioidanalgetikum. Fentanyl kann als analgetische Komponente bei Allgemeinanästhesien oder als Anästhetikum allein eingesetzt werden. Eine Dosis von 100 Mikrogramm (2 ml) hat eine analgetische Wirkung, die einer Dosis von 10 mg Morphin entspricht. Fentanyl hat einen raschen Wirkungseintritt. Der maximale analgetische Effekt und die atemdepressive Wirkung werden innerhalb weniger Minuten erreicht. Die durchschnittliche Dauer der analgetischen Wirkung nach einer intravenösen Einzeldosis von bis zu 100 Mikrogramm beträgt ca. 30 Minuten. Die Stärke der Analgesie ist dosisabhängig und kann der Schmerzbelastung des chirurgischen Eingriffs angepasst werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion fallen Plasmakonzentrationen von Fentanyl schnell ab. Die Verteilungshalbwertzeiten betragen ca. 1 Minute und ca. 15 Minuten und die terminale Eliminationshalbwertzeit beträgt ca. 8 Stunden. Fentanyl hat ein  $V_c$  (Verteilungsvolumen des zentralen Kompartments) von ca. 15 Litern und ein totales  $V_{dss}$  (Verteilungsvolumen im Steady-state) von ca. 400 Litern. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt ca. 84%

#### Biotransformation

Fentanyl wird rasch metabolisiert, vor allem durch CYP3A4 in der Leber. Fentanyl hat keine aktiven Metaboliten, der Hauptmetabolit ist Norfentanyl. Die Clearance beträgt ca. 600 ml/min. *In-vitro*-Studien mit Midazolam als Substrat zeigten, dass Fentanyl CYP3A4 hemmt.

#### Elimination

Innerhalb von 24 Stunden werden ca. 75% der Gesamtdosis im Urin ausgeschieden. Nur 10% der Dosis wird als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden.

### Spezielle Patientengruppen

#### Kinder

Nach intravenöser Verabreichung ist die Plasmaproteinbindung bei Neugeborenen niedriger als bei Erwachsenen. Bei Frühgeborenen ist die Plasmaproteinbindung höher (etwa 77%) als bei reifen Neugeborenen (etwa 62%). Die Clearance pro kg Körpergewicht und das Gesamt-Verteilungsvolumen nach intravenöser Verabreichung von Fentanyl ist bei Säuglingen und Kindern größer als bei Erwachsenen. Dies kann dazu führen, dass eine höhere Fentanyl-dosis pro kg erforderlich ist. Die terminale Eliminationshalbwertzeit ist bei Neugeborenen länger. Die CYP3A4-Aktivität ist bei der Geburt sehr gering, steigt jedoch nach der Geburt an und erreicht 1 Monat nach der Geburt 30-40% des Erwachsenenenniveaus. Die nachstehende Tabelle enthält Werte für Clearance, Steady-state-Verteilungsvolumen und terminale Halbwertzeit für Kinder unterschiedlichen Alters.

Tabelle 2 Clearance, Steady-State-Verteilungsvolumen und terminale Halbwertszeit bei Kindern

	Cl (ml/kg/min)*	V <sub>ss</sub> (l/kg)*	Beta t <sub>1/2</sub> (Stunden)
Säuglinge 1-26 Tage post partum	3,4 - 58,7	1,3 - 30,3	1,3 - 15,9
Säuglinge 48-71 Tage post partum	21,9 - 32,3	6,0 - 9,5	3,1 - 15,5
Kinder 3,17 ± 0,68 Jahre	11,5 ± 4,19	3,06 ± 1,02	4,1 ± 1,3
Jugendliche 12 ± 1,73 Jahre	7,05 ± 1,24	1,92 ± 1,04	3,5 ± 1,2

\* Die Werte für die Steady-state-Clearance und das Verteilungsvolumen wurden für das Körpergewicht normalisiert.

#### *Beeinträchtigte Nierenfunktion*

Daten aus einer Studie mit Patienten, denen Fentanyl intravenös verabreicht wurde und die sich einer Nierentransplantation unterziehen mussten, lassen darauf schließen, dass in dieser Patientenpopulation die Fentanyl-Clearance vermindert sein kann. Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung Fentanyl Kalceks 50 Mikrogramm/ml erhalten, sollten diese sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Erwachsene Patienten mit Verbrennungen*

Nach einer Bolusinjektion oder einer kurzen intravenösen Infusion von Fentanyl steigt die Clearance bis zu 44% an und das Verteilungsvolumen nimmt zu. Dies führt zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Fentanyl. Dies kann eine höhere Fentanyl-dosis erforderlich machen.

#### *Übergewichtige Patienten*

Es wurde eine Zunahme der Gesamt-Clearance von Fentanyl mit zunehmendem Körpergewicht beobachtet. Bei Patienten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> erhöht sich die Clearance von Fentanyl um etwa 10% je 10 kg fettfreie Körpermasse.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

*In vitro* zeigte Fentanyl, wie andere Opioidanalgetika auch, in Versuchen an Säugetierzellkulturen nur unter zytotoxischen Konzentrationen und zusammen mit metabolischer Aktivierung mutagene Wirkungen. Fentanyl zeigte in *in-vivo*-Studien an Nagetieren und in Versuchen mit Bakterien keine mutagenen Wirkungen.

In einer Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten war Fentanyl nicht mit einem häufigeren Auftreten von Tumoren assoziiert.

Einige Tests an weiblichen Ratten zeigten sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine erhöhte Embryosterblichkeit auf. Diese Ergebnisse sind auf die Toxizität beim Muttertier zurückzuführen und stellen keinen direkten Einfluss des Arzneimittels auf den heranwachsenden Embryo dar. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Auswirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

Nach Anbruch muss das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 Glasampullen mit je 2 ml  
10 Glasampullen mit je 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zum einmaligen Gebrauch. Wenn nur ein Teil verwendet wird, verbleibende Injektionslösung entsorgen.

Verwenden Sie beim Öffnen einer Ampulle einen Fingerschutz.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AS "Kalceks"  
Beiname: JSC "Kalceks"  
Krustpils iela 71E  
1057 Rīga  
Lettland

Mitvertrieb:

Grindeks Kalceks Deutschland GmbH  
Thaerstraße 4a  
47533 Kleve  
Deutschland

EVER Pharma GmbH  
Oppelner Straße 5  
82194 Gröbenzell  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7005828.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 3 März 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17 August 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

03/2025

**VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig