

Datum: 08.11.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-121023-23702-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Fentanyl - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: NL/H/PSUR/0030/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Fentanyl - hältigen Arzneispezialitäten zur intravenösen Anwendung aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Fentanyl soll je nach Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand, zugrundliegender Pathologie, Verwendung von anderen Medikamenten, sowie Operations- und Anästhesieart individuell dosiert werden.

Ältere und geschwächte Patienten

Die Initialdosis soll bei älteren und geschwächten Patienten reduziert werden. Die Wirkung der Initialdosis soll bei der Errechnung der weiteren Dosen berücksichtigt werden.

Art der Anwendung:

Fentanyl soll nur unter Voraussetzungen, die eine Beatmung ermöglichen und durch Personal, das eine Beatmung durchführen kann, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

[...]



4.3 Gegenanzeigen

[...]

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Morphinomimetika.
- Patienten mit Atemdepression ohne Beatmung.
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung der Anwendung von MAO-Hemmern.
- erhöhtem intrakraniellen Druck, Schädel-Hirntrauma.
- Hypovolämie und Hypotension.

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Fentanyl soll nur unter Voraussetzungen, die eine Beatmung ermöglichen und durch Personal, das eine Beatmung durchführen kann, verabreicht werden.

Fentanyl intravenös darf nur von Ärzten, die die endotracheale Intubation beherrschen, in Krankenhäusern oder anderen Einrichtungen mit der Möglichkeit zur Intubation und Beatmung verwendet werden.

Wie bei allen potenten Opioiden:

Eine Atemdepression ist dosisabhängig und kann durch einen spezifischen Antagonisten (wie Naloxon) behoben werden, wobei zusätzliche Dosen des Antagonisten notwendig werden können, da die Atemdepression länger als die Wirkung des Antagonisten dauern kann. Eine profunde Analgesie wird von ausgeprägter Atemdepression begleitet, die in der postoperativen Phase anhalten oder wiederkehren kann. Daher sollen die Patienten unter geeigneter Überwachung bleiben. Eine Reanimationsausstattung sowie Opiatantagonisten sollen jederzeit zur Verfügung stehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ verändern und somit die Atmung postoperativ negativ beeinflussen.

Eine Muskelrigidität, die möglicherweise auch die Thorakalmuskulatur betrifft, kann auftreten und durch folgende Maßnahmen vermieden werden: langsame i.v. Injektion (normalerweise bei niedriger Dosierung ausreichend), Prämedikation mit Benzodiazepinen und Verabreichung von Muskelrelaxantien. Tritt eine solche Muskelrigidität einmal auf, muss sie durch assistierte oder kontrollierte Beatmung oder, wenn nötig, durch Muskelrelaxantien behandelt werden.

Nichtepileptische Myoklonien können auftreten.

In Einzelfällen kann es bei Epileptikern während einer schnellen, hochdosierten Fentanylgabe (19-36 Mikrogramm/kg) von 2 bis 5 Minuten Dauer auch in gesunden Hirnarealen zu einer elektrokortikographisch erfassbaren elektrischen Anfallsaktivität kommen.

Fentanyl kann, wie alle Opioide, einen hemmenden Einfluss auf die Darmmotorik ausüben. Dies ist bei der Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin von Patienten mit entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen zu beachten.





Bei ungenügender Gabe von Anticholinergika oder wenn Fentanyl in Kombination mit nicht vagolytischen Muskelrelaxantien verabreicht wird, kann es zum Auftreten von Bradykardie und manchmal zum Herzstillstand kommen. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Opioide können Hypotonie, vor allem bei hypovolämischen Patienten, hervorrufen. Entsprechende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen arteriellen Druckes sind zu ergreifen.

Die Verabreichung rascher Bolus-Injektionen von Opioiden soll bei Patienten mit beeinträchtigter Gehirndurchblutung vermieden werden. Bei solchen Patienten wurde gelegentlich der transiente Abfall im mittleren arteriellen Druck von einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes begleitet.

Bei Patienten unter chronischer Opioid-Therapie oder mit anamnestisch bekanntem Opioid-Missbrauch könnte eine höhere Dosis erforderlich sein.

Es empfiehlt sich, bei älteren oder geschwächten Patienten die Dosis zu reduzieren.

Opioide sollen bei Patienten mit unkontrollierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, verminderter respiratorischer Reserve, Alkoholismus oder beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion vorsichtig titriert werden. Für diese Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung angezeigt. Infolge der Dialyse kann das Verteilungsvolumen von Fentanyl sich ändern, was die Serumkonzentration beeinflussen kann.

Wird Fentanyl zusammen mit Neuroleptika (wie z.B. Droperidol) verabreicht, soll der Arzt mit den spezifischen Eigenschaften beider Substanzen vertraut sein, insbesondere bezüglich der verschiedenen langen Wirkungsdauer. Bei Verwendung dieser Kombination kann es häufiger zu einem Blutdruckabfall kommen. Neuroleptika können extrapyramidale Symptome hervorrufen, die durch Antiparkinson-Medikation beherrscht werden können.

Nach Fentanylgabe kann es wie bei anderen Opioiden, aufgrund des anticholinergen Effekts 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 Anwendung einer Allgemeinanästhesie, einschließlich Anwendung von Fentanyl i.v., sorgfältig abgewogen werden.

Gewöhnungseffekte:

Fentanyl ist auf Grund seiner chemischen Struktur und seiner morphinomimetischen Eigenschaften ein Suchtgift. Wird Fentanyl - wie vorgesehen - ausschließlich intraoperativ als Anästhetikum eingesetzt, ist mit Gewöhnungseffekten aber nicht zu rechnen.

Wenn Fentanyl jedoch über einen längeren Zeitraum gegeben wird, kann sich eine Toleranz bilden. Die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit kann dann nicht ausgeschlossen werden.

Bei Neugeborenen besteht eine hinreichende Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Abstinenzsyndroms nach einer mehr als 5 Tage dauernden Behandlung mit Fentanyl bzw. einer Gesamtdosis von > 1,6 mg/kg.





Kinder

Verfahren, die eine Analgesie bei einem spontan atmenden Kind einschließen, sollen 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.

Die Anwendung von <Produkt> kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Wirkung anderer Arzneimittel auf Fentanyl

Einige Substanzen, wie **Barbiturate, Benzodiazepine, Neuroleptika, halogenierte Gase** und andere **nicht-selektive zentraldämpfende Mittel** (z.B. Alkohol) können die atemdepressorische Wirkung von Narkotika potenzieren.

Daher soll nach Verabreichung dieser Substanzen die Fentanyl-Dosis herabgesetzt werden. Bei Kombination mit **Droperidol** können einige Nebenwirkungen (z.B. Blutdruckabfall) verstärkt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Fentanyl, ein Produkt mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv vor allem über das CYP3A4 metabolisiert. Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Inhibitor) zeigte bei oraler Verabreichung von 200 mg/Tag über 4 Tage keine signifikanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Fentanyl i.v.

Oral verabreichtes **Ritonavir** (einer der potentesten CYP3A4-Inhibitoren) verringerte die Clearance von Fentanyl i.v. um zwei Drittel, die Spitzenplasmaspiegel nach einer einmaligen Dosis von Fentanyl i.v. wurden jedoch nicht beeinflusst.

Bei Anwendung von Fentanyl als Einzeldosis ist bei gleichzeitiger Verabreichung potenter CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Ritonavir, besonders sorgfältige Betreuung und Überwachung des Patienten angezeigt.

Die gleichzeitige Verabreichung von **Fluconazol** oder **Voriconazol** und Fentanyl führen zu einer verzögerten Fentanylelimination. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Voriconazol oder Fluconazol während einer längerdauernden Fentanylbehandlung erhalten, da die erhöhte Fentanylkonzentration zu einer Atemdepression führen kann.

Bei kontinuierlicher Behandlung mit Ritonavir, Fluconazol oder Voriconazol kann eine Dosisreduktion von Fentanyl erforderlich sein, um eine Kumulation von Fentanyl, die das Risiko einer verlängerten oder verzögerten Atemdepression erhöht, zu vermeiden.

Eine Behandlung mit MAO-Hemmern muss zwei Wochen vor einem operativen Eingriff oder einer Anästhesie unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die vorherige Anwendung von **Cimetidin** kann zu erhöhten Fentanylplasmaspiegeln führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von **Clonidin** kann die Wirkungen von Fentanyl, und speziell die fentanylinduzierte Atemdepression, verstärken.





Bei Kombination mit **Baclofen** ist die Wirkung von Fentanyl verstärkt und verlängert.

Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und Primidon sind starke Enzyminduktoren, die den Metabolismus von Fentanyl in der Leber erhöhen, so dass Fentanyl schneller aus dem Körper ausgeschieden wird. Bei allen Patienten unter Langzeitbehandlung mit diesen Antiepileptika sollte eine deutliche Erhöhung des Fentanylbedarfs erwartet werden, allerdings nicht bei Natrium-Valproate.

Unter höheren Dosen Fentanyl kann die gleichzeitige Gabe von **Lachgas** und auch schon kleinerer Dosen **Diazepam** zu einer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl und **Midazolam** kann es zu Blutdruckabfall kommen.

Vecuronium kann eine hämodynamische Depression verursachen, wenn es mit Fentanyl kombiniert wird. Ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz, des durchschnittlichen arteriellen Drucks und des Herzschlagvolumens, die nicht abhängig von der applizierten Vecuroniumdosis sind, können auftreten.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von **Atracurium** und Fentanyl kann sich eine Bradycardie entwickeln.

Wirkung von Fentanyl auf andere Arzneimittel

Nach Fentanyl-Gabe soll die Dosis anderer zentralwirksamer Mittel reduziert werden.

Bei Verabreichung mit Fentanyl steigt die Plasmakonzentration von Etomidate beträchtlich (um den Faktor 2 – 3). Die Gesamt-Plasma-Clearance und das Distributionsvolumen von Etomidate sinkt bei Verabreichung mit Fentanyl i.v. um den Faktor 2 bis 3 ohne Veränderung der Halbwertszeit.

Gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl und **Midazolam** i.v. bewirken einen Anstieg der terminalen Halbwertszeit und eine Abnahme der Plasmaclearance von Midazolam. Bei Verabreichung dieser Arzneimittel in Kombination mit Fentanyl kann daher eine Dosisreduktion erforderlich sein.

[...]

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten Daten zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren. Fentanyl kann in der frühen Schwangerschaft die Plazenta passieren. Studien an Tieren haben eine gewisse reproduktive Toxizität (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Das potentielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Daher sollten während der Schwangerschaft die Vorteile einer Anwendung gegen die Risiken abgewogen werden.

Die Anwendung (i.m. oder i.v.) während der Geburt (einschließlich Sectio) wird nicht empfohlen, da Fentanyl die Plazentaschranke passiert und das Atemzentrum des Fötus besonders empfindlich gegenüber Opiaten ist. Sollte Fentanyl trotzdem angewendet werden, soll immer ein Antidot für das Kind zur Hand sein.



Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über, daher soll bis 24 Stunden nach Fentanyl - Verabreichung nicht gestillt werden. Es soll nach einer Fentanyltherapie nur nach einer sorgfältigen Nutzen-/Risikobewertung gestillt werden.

[...]

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

[...]

<Produkt> hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollen nach Verabreichung von Fentanyl die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erst dann wieder aufnehmen, nachdem ausreichend Zeit verstrichen ist.

[...]

4.8 Nebenwirkungen

[...]

Die Sicherheit von Fentanyl i.v. wurde unter Verwendung von Fentanyl i.v. als Anästhetikum an 376 Patienten in 20 klinischen Studien untersucht. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis Fentanyl i.v. erhielten. Basierend auf zusammengefasste Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 5\%$ Inzidenz): Übelkeit (26,1%), Erbrechen (18,6%), Muskelrigidität (10,4%), Hypotonie (8,8%), Hypertonie (8,8%), Bradykardie (6,1%) und Sedierung (5,3%).

Nebenwirkungen (einschließlich der oben angeführten) entweder in klinischen Studien oder während der Postmarketing Erfahrung mit Fentanyl i.v. berichtet sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Häufigkeiten in der Tabelle sind folgendermaßen definiert:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | $\geq 1/10$ |
| Häufig | $\geq 1/100$ und $< 1/10$ |
| Gelegentlich | $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$ |
| Selten | $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ |
| Sehr selten | $< 1/10.000$, |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

| Systemorganklasse | Häufigkeit: Nebenwirkung |
|---------------------------------------|---|
| Erkrankungen des Immunsystems | Sehr selten: allergische Reaktionen (wie anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, Urtikaria) |
| Psychiatrische Erkrankungen | Gelegentlich: Euphorische Stimmungslage |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig: Dyskinesie, Sedierung, Schwindel Gelegentlich: Kopfschmerzen Sehr selten: Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit, Myoklonien |
| Augenerkrankungen | Häufig: Sehstörungen |
| Herzkrankungen | Häufig: Bradykardie, Tachykardie, Arrythmie Sehr selten: Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4) |
| Gefäßkrankungen | Häufig: Hypotonie, Hypertonie, Venenschmerzen Gelegentlich: Phlebitis, Blutdruckschwankungen |



| | |
|---|---|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig: Laryngospasmus, Bronchospasmus, Apnoe Gelegentlich: Hyperventilation, Singultus Sehr selten: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Selten: Krämpfe des Sphincter Oddi (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig: Allergische Dermatitis Sehr selten: Pruritus |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Sehr häufig: Muskelrigidität (die thorakale Muskulatur kann mit betroffen sein) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Gelegentlich: Schüttelfrost, Hypothermie |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Häufig: postoperative Verwirrtheit, neurologisch anästhetische Komplikation Gelegentlich: Atemwegskomplikation durch die Anästhesie, postoperative Agitation, Komplikation bei der Verabreichung |

Wenn ein Neuroleptikum, wie z.B. Droperidol, zusammen mit Fentanyl angewendet wird, treten folgenden Nebenwirkungen verstärkt auf: Blutdruckabfall, Kältegefühl und/oder Schüttelfrost, Ruhelosigkeit, postoperative halluzinatorische Episoden und extrapyramidale Symptome (siehe Abschnitt 4.4).

[...]

4.9 Überdosierung

[...]

Symptome:

Eine Fentanyl-Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von Fentanyl. Abhängig von der individuellen Empfindlichkeit wird das klinische Erscheinungsbild vor allem durch das Auftreten einer Atemdepression, die von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann, charakterisiert.

Behandlung:

Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe soll Sauerstoff verabreicht und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchgeführt werden. Ein spezifischer Antagonist, wie Naloxon, soll immer zur Verfügung stehen, um gegebenenfalls die Atemdepression zu beheben. Dies schließt die Anwendung von rascher greifenden Gegenmaßnahmen nicht aus. Die Atemdepression kann länger als die Wirkung des Antagonisten anhalten, so dass zusätzliche Dosen des letzteren notwendig sein können.

Sollte die Atemdepression zusammen mit einer Muskelrigidität auftreten, könnte eine intravenös zu verabreichende, neuromuskuläre Hemmsubstanz erforderlich werden, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu erleichtern.

Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, auf Körpertemperatur und adäquate Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Falls ernste oder anhaltende Hypotonie auftritt, soll die Möglichkeit einer Hypovolämie in Erwägung gezogen und durch entsprechende parenterale Flüssigkeitszufuhr reguliert werden.

[...]





Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

