

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Fentanyl-Piramal bevat 0,05 mg fentanyl (als fentanylcitraat 0,0785 mg/ml).

Hulpstof met bekend effect: 1 ml Fentanyl-Piramal bevat 3.54 mg van natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Fentanyl-Piramal is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fentanyl-Piramal is een opioïd anesthesie-analgeticum, geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen:

- als een opioïd analgetisch supplement bij algemene of plaatselijke anesthesie;
- voor toediening met een neurolepticum als onderdeel van neuroleptanalgesie (NLA).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Fentanyl-Piramal mag alleen toegediend worden in een omgeving waar de luchtweg gecontroleerd kan worden en door personeel dat in staat is de luchtweg te controleren (zie rubriek 4.4.).

Dosering

De dosering van Fentanyl-Piramal moet individueel bepaald worden op basis van leeftijd, lichaamsgewicht, fysieke toestand, onderliggende pathologische conditie, gebruik van andere geneesmiddelen en type operatie en anesthesie.

Om bradycardie te voorkomen, is het aangewezen om juist voor de anesthetische inductie een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum toe te dienen.

Volwassenen

1. Neurolept-analgesie (NLA):

Fentanyl-Piramal wordt vaak in combinatie met een neurolepticum gebruikt (zie rubriek 4.4).

- Premedicatie:

1 tot 2 ml (0,05 à 0,1 mg) Fentanyl-Piramal intramusculair toegediend in combinatie met een neurolepticum

- Inductie van de anesthesie: snel na de toediening van een neurolepticum worden de volgende hoeveelheden Fentanyl-Piramal intraveneus toegediend:

Startdosis voor inductie bij volwassenen

bij beademing	8 - 12 ml (0,4 - 0,6 mg)
bij spontane ademhaling	4 ml (0,2 mg)

Onderhoudsdosis bij volwassenen

De anesthesie kan met de volgende intraveneus toegediende doses onderhouden worden:

bij beademing	1 - 4 ml (0,05 - 0,2 mg)
bij spontane ademhaling	1 ml (0,05 mg)

Het moment van toedienen tijdens de onderhoudsfase van een dosis fentanyl kan onder meer bepaald worden aan de hand van het optreden van pijnsymptomen (hypertensie, tachycardie enz.). Bij de spontaan ademende patiënt zal de invloed op de ademhaling (door de cumulatieve actieve plasmaspiegel) meestal bepalend zijn voor het tijdstip waarop een volgende dosis mag worden toegediend.

Het supplementair toepassen van hypnose (neurolept-anesthesie) blijft mogelijk (met lachgas bijvoorbeeld).

Om een mogelijke ademhalingsdepressie na afloop van de anesthesie te vermijden, is het aan te bevelen de laatste 20 minuten voor het einde van de operatie geen Fentanyl-Piramal meer toe te dienen (zie rubriek 4.4).

2. andere anesthesietechnieken:

- Bij spontane ademhaling: Afhankelijk van de ademhalingsdepressie die teweeggebracht werd door andere medicatie, moet de bovenvermelde dosering van de NLA-techniek aangepast worden.

- Bij beademing: Afhankelijk van de techniek, kan men bij de start van een anesthesie doses van 0,005 tot 0,050 mg/kg (0,350 à 3,5 mg/70 kg of 7 tot 70 ml/70 kg) gebruiken.

De analgesie kan onderhouden worden met een infuus van 0,0001 à 0,0002 mg/kg/min. Aan een eventuele verhoogde nood aan analgesie kan worden voldaan door supplementair 1 tot 3 ml Fentanyl-Piramal toe te voegen of de infusiesnelheid tijdelijk te verhogen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

1. Neurolept-analgesie (NLA):

Fentanyl-Piramal wordt vaak in combinatie met een neurolepticum gebruikt (zie rubriek 4.4).

- Premedicatie:

0,002 mg/kg Fentanyl-Piramal intramusculair toegediend in combinatie met een neurolepticum.

- Inductie van de anesthesie: snel na de toediening van een neurolepticum worden de volgende hoeveelheden Fentanyl-Piramal intraveneus toegediend:

Startdosis voor inductie bij kinderen

bij beademing	0,010 - 0,015 mg/kg
---------------	---------------------

bij spontane ademhaling 0,001 - 0,0025 mg/kg

Onderhoudsdosis bij kinderen

De anesthesie kan met de volgende intraveneus toegediende doses onderhouden worden:

bij beademing 0,001 - 0,002 mg/kg
bij spontane ademhaling 0,0005 - 0,00075 mg/kg

Analgesie-technieken mogen bij een spontaan ademend kind als onderdeel van een anesthesie-techniek of als onderdeel van een sedatie/analgesie-techniek alleen worden toegepast door ervaren personeel in een omgeving waar een plotse spierrigiditeit (die intubatie vereist) of apnoe (die beademing vereist) behandeld kan worden (zie rubriek 4.4).

Een reductie van de dosering kan nodig zijn bij pasgeborenen en zuigelingen van minder dan 12 maanden (tragere metabolisatie en eliminatie) en indien spontane ademhaling gewenst is.

Ouderen en verzwakte patiënten

Bij oudere (>65 jaar) of verzwakte patiënten en indien spontane ademhaling gewenst is, dient de startdosis gereduceerd te worden, zoals bij andere opioïden. Er moet rekening worden gehouden met het effect van de startdosering bij de bepaling van de aanvullende doses (zie rubriek 4.4).

Obese patiënten

Bij obese patiënten bestaat een risico op overdosering als de dosis wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht. De dosering bij obese patiënten moet worden bepaald op basis van de geschatte *Lean Body Mass* eerder dan op het lichaamsgewicht alleen (zie rubriek 5.2).

Lever- of nierinsufficiëntie

Een reductie van de dosering kan nodig zijn bij lever- of nierinsufficiëntie en indien spontane ademhaling gewenst is (zie rubriek 4.4). Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen van fentanyltoxiciteit (zie rubriek 5.2).

Patiënten met longaandoeningen

Een reductie van de dosering kan nodig zijn bij patiënten met longaandoeningen of een verminderde respiratoire reserve (b.v. chronische bronchitis) en indien spontane ademhaling gewenst is (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen

Een reductie van de dosering kan nodig zijn wanneer de patiënt gelijktijdig medicatie gebruikt die een respiratoire depressie veroorzaakt heeft (b.v. morfineachtigen in de premedicatie, ademhalingsdeprimerende sedativa of hypnotica in de premedicatie of voor de hypnose tijdens de anesthesie) en indien spontane ademhaling gewenst is.

Belangrijke opmerking:

De hoogste doses kunnen een beademing vereisen van meerdere uren na het beëindigen van de laatste injectie of het stopzetten van het infuus.

Een aanpassing van de dosering kan afhangen van:

- de bekomen analgesie (bloeddrukstijging, zweten of andere stressreacties enz.);
- voorafgaand gebruik of misbruik van opiaten kan een verhoging van de dosis noodzakelijk maken;
- de techniek: de inhibitie van stressreacties kan doses vereisen van 0,010 tot 0,050 mg/kg;
- de incidentie van bijwerkingen (b.v. te lage ademhalingsfrequentie).

Wijze van toediening

De parenterale toediening kan subcutaan, intramusculair of intraveneus gebeuren.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere opioïden.
- Het gebruik van fentanyl buiten de anesthesie en in afwezigheid van een degelijk uitgeruste chirurgische dienst (apparatuur, opioïd antagonist).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Fentanyl mag alleen toegediend worden in een omgeving waar de luchtweg gecontroleerd kan worden en door personeel dat in staat is de luchtweg te controleren.
- Fentanyl-Piramal valt onder de bepalingen van de wet op verdovende middelen.
- Ademhalingsdepressie
Zoals met alle krachtige opioïden gaat een sterk analgetisch effect van Fentanyl-Piramal gepaard met een relatief diepe ademhalingsdepressie. Deze ademhalingsdepressie is dosisafhankelijk en kan worden opgeheven door specifieke opioïd antagonist (zie rubriek 4.9), maar additionele doses kunnen nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werkingsduur van de opioïd antagonist. Na toediening van hoge dosissen tijdens de anesthesie (diepe analgesie) kan de ademhalingsdepressie persisteren of heroptreden tijdens de postoperatieve fase. Daarom moet de patiënt nauwgezet worden bewaakt.
Als algemene regel geldt dat men steeds opioïd antagonist en reanimatie-apparatuur bij de hand moet hebben, wanneer Fentanyl-Piramal wordt gebruikt.
Hyperventilatie tijdens de anesthesie kan bij de patiënt de respons op CO₂ beïnvloeden met gevolgen voor de postoperatieve ademhaling.
- Geneesmiddelenafhankelijkheid en kans op misbruik
Bij herhaalde toediening van opioïden 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.
- Risico van gelijktijdig gebruik van middelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, in het bijzonder benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen
Gelijktijdig gebruik van Fentanyl-Piramal en middelen die het CZS onderdrukken, in het bijzonder benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen, bij zelfstandig ademende patiënten, kan het risico op diepe sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vergroten. Als er wordt besloten om Fentanyl-Piramal gelijktijdig toe te dienen met een middel dat het CZS onderdrukt, in het bijzonder een benzodiazepine of een daaraan verwant geneesmiddel, dient van beide geneesmiddelen de laagste effectieve dosis te worden toegediend, met de kortst mogelijke periode van gelijktijdig gebruik. Patiënten dienen zorgvuldig bewaakt te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en diepe sedatie. Wat dit betreft wordt het sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers te waarschuwen dat ze zich bewust moeten zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).
- Spierrigiditeit
Eventuele spierrigiditeit, wat ook betrekking kan hebben op de borstspieren en die een intubatie zou kunnen bemoeilijken, kan opgeheven worden door het toedienen van een spierverslappende medicatie. Bij lage doseringen kan de spierrigiditeit vermeden worden door Fentanyl-Piramal traag in te spuiten (I.V.). Benzodiazepines in de premedicatie verminderen het optreden en de intensiteit van de spierrigiditeit.

Niet-epileptische myoclonieën kunnen zich voordoen.

- Hartaandoening
Bradycardie en mogelijk hartstilstand (*cardiac arrest*) kunnen zich voordoen in omstandigheden waarbij de patiënt een onvoldoende dosis anticholinergica kreeg toegediend of wanneer Fentanyl-Piramal wordt gecombineerd met niet-vagolytische spierrelaxantia. Bradycardie kan met atropine behandeld worden. Om bradycardie te voorkomen, is het aangewezen om juist voor de inductie een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum toe te dienen. Een anti-emeticum kan toegediend worden om nausea en braken te voorkomen. Opiaten kunnen vooral bij hypovolemische patiënten hypotensie veroorzaken. Aangepaste maatregelen zijn vereist om de bloeddruk stabiel te houden.
- Speciale doseringssituaties
Het snel toedienen van een bolusinjectie met opiaten moet worden vermeden bij patiënten met een verstoord intracerebraal aanpassingsvermogen; bij die patiënten kan een voorbijgaande daling van de gemiddelde arteriële druk occasioneel samengaan met een kortdurende daling van de cerebrale perfusiedruk.
Bij anesthesieën bij personen die een verslaving aan opiaten vertonen of die chronisch opioïden gebruiken, moet men enerzijds voorzien in hogere doses fentanyl tijdens de anesthesie en anderzijds maatregelen nemen om abstinentiesverschijnselen te voorkomen in de directe postoperatieve fase.
Het wordt aanbevolen om de dosis te reduceren bij oudere en verzwakte patiënten (zie rubriek 4.2).
Voorzichtigheid is geboden bij niet-gecontroleerde hypothyreoïdie, schedel- en hersentrauma's en situaties waarbij een verhoogde intracraniale druk bestaat, adrenocorticoïde insufficiëntie, nier- of leverinsufficiëntie, longlijden of verminderde respiratoire reserve (o.a. bestaande respiratoire depressie door andere medicatie en chronisch obstructief longlijden), cor pulmonale, prostaathypertrofie, acuut alcoholisme of wanneer de patiënt andere stoffen inneemt die centraal deprimerend werken (b.v. barbituraten, halogeengassen, benzodiazepines enz.). Deze patiënten dienen ook postoperatief langere tijd geobserveerd te worden.
- Men dient het best geen fentanyl meer toe tijdens de laatste 20 minuten voor het einde van de operatie en men houdt er rekening mee dat bij het gebruik van hoge doses nog gedurende meerdere uren na het beëindigen van de toediening van fentanyl beademing noodzakelijk kan zijn.
- Interactie met neuroleptica
Als fentanyl wordt gebruikt in combinatie met een neurolepticum moet de gebruiker vertrouwd zijn met de specifieke eigenschappen van beide geneesmiddelen, in het bijzonder met het verschil in werkingsduur. Bij toediening van die combinatie is het risico op hypotensie groter. Neuroleptica kunnen aanleiding geven tot extrapiramidale verschijnselen die onder controle kunnen worden gehouden met antiparkinsongeneesmiddelen.
- Evenals bij andere opioïden, kan toediening van Fentanyl-Piramal als gevolg van anticholinerge effecten leiden tot toename van de druk in de galwegen, en incidenteel kunnen spasmen van de Oddi-sfincter gezien worden.
- Bij patiënten met myasthenia gravis dient men het gebruik van bepaalde anticholinerge middelen en neuromusculair-blokkerende medicatie voor en tijdens de toediening van een algemeen anesthesieregime, waarbij fentanyl intraveneus wordt toegediend, zorgvuldig te overwegen.
- Dit geneesmiddel bevat 3,54 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,177 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
- Serotoninesyndroom
Voorzichtigheid wordt geadviseerd als Fentanyl-Piramal gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

Er kan zich een mogelijk levensbedreigend serotoninesyndroom ontwikkelen bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonineheropname-inhibitoren (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropname-inhibitoren (SNRI's) en met geneesmiddelen die de afbraak van serotonine belemmeren (waaronder monoamine-oxidase-inhibitoren [MAO-inhibitoren]). Dit kan binnen de aanbevolen dosis optreden.

Een serotoninesyndroom kan veranderingen in de psychische toestand (bv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, veranderlijke bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperreflexie, slechte coördinatie, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bv. misselijkheid, braken, diarree) inhouden.

Bij vermoeden van een serotoninesyndroom dient een snelle stopzetting van Fentanyl-Piramal te worden overwogen.

- Opiaatgebruiksstoornis (opioid use disorder (OUD))

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).

- Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie

Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een paradoxale respons op een opioïde, vooral in hoge doses of bij chronisch gebruik, waarbij sprake is van een verhoogde pijnperceptie ondanks een stabiele of verhoogde blootstelling aan opioïden. Dit verschilt van tolerantie, waarbij hogere doses opioïden nodig zijn om het hetzelfde analgetische effect te bekomen of terugkerende pijn te behandelen. OIH kan zich uiten als verhoogde pijn niveaus, meer gegeneraliseerde pijn (d.w.z. minder focale) of pijn door gewone (d.w.z. pijnloze) stimuli (allodynie) zonder bewijs van ziekteprogressie. Wanneer OIH wordt vermoed, moet de dosis opioïden verminderd of afgebouwd worden, indien mogelijk.

- Hulpstof met bekend effect

1 ml Fentanyl-Piramal bevat 3.54 mg van natrium Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Pediatrische patiënten

- Analgesie-technieken mogen bij een spontaan ademend kind als onderdeel van een anesthesietechniek of als onderdeel van een sedatie/analgesie-techniek alleen worden toegepast door ervaren personeel in een omgeving waar een plotse spierrigiditeit (die intubatie vereist) of apnoe (die beademing vereist) behandeld kan worden.

- Neonataal opioïdontwenningssyndroom (NOWS)

Pasgeborenen hebben een redelijke kans om ontwenningssverschijnselen te ontwikkelen na meer dan 5 dagen behandeling met fentanyl of een totale dosis van >1,6 mg/kg (iatrogene blootstelling), of wanneer vrouwen tijdens de zwangerschap chronisch opioïden nemen (maternele blootstelling). Zie rubriek 4.6 en 4.8.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op Fentanyl-Piramal

Centraal zenuwstelsel (CZS)-depressiva: Middelen zoals barbituraten, benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen, neuroleptica, algemene anesthetica, gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline), en andere middelen met een niet-selectieve onderdrukkende activiteit op het CZS (bijv. alcohol) kunnen de ademhalingsdepressie van opioïden potentiëren.

Bij patiënten die dergelijke CZS onderdrukkende middelen hebben gekregen, kan de vereiste dosis Fentanyl-Piramal lager zijn dan normaal. Het gelijktijdig gebruik ervan met Fentanyl-Piramal bij patiënten die spontaan ademen kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden verhogen (zie rubriek 4.4).

Inhibitoren van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4): Fentanyl-Piramal is een geneesmiddel met een hoge klaring en wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4. Wanneer Fentanyl-Piramal wordt gebruikt, kan gelijktijdig gebruik ervan met een CYP3A4-inhibitor resulteren in een verminderde klaring van fentanyl. Bij toediening van een enkele dosis Fentanyl-Piramal kan de periode van risico op ademhalingsdepressie worden verlengd, wat mogelijk speciale zorg voor en langere observatie van de patiënt vereist. Bij toediening van meervoudige doses Fentanyl-Piramal kan het risico op een acute en/of uitgestelde ademhalingsdepressie verhoogd zijn en een verlaging van de dosis Fentanyl-Piramal kan dan noodzakelijk zijn om accumulatie van fentanyl te vermijden. Orale toediening van ritonavir (een krachtige CYP3A4-inhibitor) verminderde de klaring van een enkele dosis intraveneus toegediende Fentanyl-Piramal met tweederde, maar dit had geen invloed op de piekplasmaconcentraties van fentanyl. Echter, itraconazol (een andere krachtige CYP3A4-inhibitor) bij een orale dosis van 200 mg per dag gedurende 4 dagen had geen significant effect op de farmacokinetische eigenschappen van een enkele dosis intraveneus toegediend Fentanyl-Piramal. De gelijktijdige toediening van andere krachtige of minder krachtige CYP3A4-inhibitoren, zoals voriconazol of fluconazol, en Fentanyl-Piramal kan ook tot een toegenomen en/of verlengde blootstelling aan fentanyl leiden.

MAO-inhibitoren: Doorgaans wordt aanbevolen de toediening van MAO- inhibitoren 2 weken voor een chirurgische of anesthesische procedure stop te zetten. Er zijn evenwel verschillende meldingen van het probleemloze gebruik van Fentanyl-Piramal tijdens chirurgische of anesthesische procedures bij patiënten behandeld met MAO-inhibitoren.

Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening van fentanyl met een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropname-inhibitor (SSRI) of een serotonine-noradrenalineheropname-inhibitor (SNRI), of een monoamine-oxidase-inhibitor (MAO-inhibitor) kan het risico op een serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende toestand, verhogen.

Effect van Fentanyl-Piramal op andere geneesmiddelen

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

Plasmaconcentraties van etomidat waren aanzienlijk verhoogd (met een factor 2 tot 3) bij gelijktijdig gebruik van fentanyl. Bij toediening met fentanyl worden de totale plasmaklaring en het distributievolume van etomidat met een factor 2 tot 3 verlaagd zonder wijziging van de halfwaardetijd. Gelijktijdige toediening van Fentanyl-Piramal en intraveneus midazolam leidt tot een toename van de terminale plasmahalfwaardetijd en een daling van de plasmaklaring van midazolam. Als deze middelen samen met fentanyl worden toegediend, kan het nodig zijn de dosis te verlagen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische interactiestudies uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens beschikbaar over het gebruik van Fentanyl-Piramal bij zwangere vrouwen. Fentanyl kan in de vroege zwangerschap door de placenta dringen. Uit onderzoek bij dieren is enige reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Langdurig gebruik van opioïde analgetica tijdens de zwangerschap voor medische of niet-medische

doeleinden kan kort na de geboorte leiden tot lichamelijke afhankelijkheid bij de neonat en het neonataal opioïdontwenningssyndroom (NOWS). Als het gebruik van opioïden bij een zwangere vrouw gedurende een lange periode vereist is, moet de patiënt geïnformeerd worden over het risico op neonataal ontwenningssyndroom en moet een geschikte behandeling beschikbaar zijn. Zie rubriek 4.4 en 4.8.

Gebruik (I.M., I.V. of periduraal) bij de bevalling (sectio inbegrepen) wordt niet aanbevolen omdat fentanyl doorheen de placenta gaat en spontane ademhaling kan onderdrukken in de periode net na de geboorte en omdat het ademhalingscentrum van de foetus in het bijzonder gevoelig is voor opioïden. Indien Fentanyl-Piramal toegediend wordt, zelfs verschillende uren voor de bevalling, moet er beademingsapparatuur onmiddellijk voorhanden zijn voor de moeder en het kind om zo nodig te gebruiken. Men dient steeds een opioïd antagonist voor het kind bij de hand te hebben.

Borstvoeding

Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het effect van fentanyl op pasgeborenen, na toediening van Fentanyl-Piramal aan de moeder, is onbekend.

Borstvoeding of het gebruik van afgekolfde melk wordt niet aanbevolen tot 24 uur na de toediening van Fentanyl-Piramal. Men dient de risico's tegen de voordelen van borstvoeding af te wegen na toediening van Fentanyl-Piramal.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid bij de man of vrouw. In dieronderzoek toonden sommige testen met ratten een verminderde vruchtbaarheid bij vrouwelijke dieren bij maternaal toxische dosissen (zie rubriek 5.3).

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

Slechts voldoende tijd (minstens 24 uur) na het toedienen van Fentanyl-Piramal zal het besturen van voertuigen of het gebruik van machines overwogen worden. De individuele reacties zijn sterk verschillend.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Fentanyl-Piramal werd geëvalueerd bij 376 deelnemers van 20 klinische studies die het gebruik van Fentanyl-Piramal als anaestheticum evalueren. Deze deelnemers kregen ten minste 1 dosis Fentanyl-Piramal en dit leverde veiligheidsgegevens op. Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies, waren de vaakst gemelde (incidentie $\geq 5\%$) bijwerkingen (met % incidentie): misselijkheid (26,1); braken (18,6); spierrigiditeit (10,4); hypotensie (8,8); hypertensie (8,8); bradycardie (6,1) en sedatie (5,3).

De volgende tabel toont de bijwerkingen gemeld bij gebruik van Fentanyl-Piramal in zowel klinische studies als postmarketing-ervaring, inclusief de hoger genoemde bijwerkingen.

De getoonde frequentie categorieën zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare klinische studiegegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Frequentiecategorie			
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid (zoals anafylactische shock, anafylactische reactie, urticaria)
Psychische stoornissen			Euforische stemming	Delirium
Zenuwstelselaandoeningen		Dyskinesie; sedatie; duizeligheid	Hoofdpijn	Convulsies; bewustzijnsverlies; myoclonus
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen		
Hartaandoeningen		Bradycardie; tachycardie; aritmie		Hartstilstand
Bloedvataandoeningen		Hypotensie; hypertensie; veneuze pijn	Flebitis; bloeddruk-schommeling	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Larynxspasme; bronchospasme; apneu	Hyperventilatie; Hikken	Ademhalingsdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid; Braken		Dysfagie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis		Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierrigiditeit			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Rillingen; hypothermie	Geneesmiddelontwenningssyndroom (zie rubriek 4.4)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Postoperatieve verwardheid; neurologische complicatie van de anesthesie	Luchtwegcomplicatie van de anesthesie; postoperatieve agitatie; complicatie van de procedure	

Pediatrie patiënten

Bewegingsstoornissen, verhoogde gevoeligheid en ontwenningssyndromen van opioïden zijn waargenomen bij kinderen die gedurende lange tijd met fentanyl zijn geïnfundeerd.

Neonataal opioïdontwenningssyndroom (NOWS)

Neonataal opioïdontwenningssyndroom kan zich presenteren als prikkelbaarheid, hyperactiviteit en abnormaal slaappatroon, ademnood, geeuwen, niezen, hoge kreten, tremor, braken, diarree en niet aankomen. Het begin, de duur en de ernst van het neonatale opioïdontwenningssyndroom variëren op basis van het specifieke opioïde dat wordt gebruikt, de duur van het gebruik, het tijdstip en de hoeveelheid van het laatste gebruik door de moeder en de snelheid waarmee het geneesmiddel door de pasgeborene wordt geëlimineerd. De aanvang van de symptomen varieert van kort na de geboorte tot een leeftijd van 2 weken, hoewel de meeste symptomen binnen 72 uur optreden. Sommige symptomen kunnen 3 maanden of langer aanhouden. Observeer pasgeborenen op symptomen van neonataal opioïdontwenningssyndroom en behandel dienovereenkomstig. Zie rubriek 4.4 en 4.6.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en aanwijzingen:

Een overdosering met Fentanyl-Piramal manifesteert zich als een versterking van z'n farmacologische acties. Ademhalingsdepressie kan voorkomen, variërend in ernst van bradypnoe tot apnoe.

Behandeling:

Bij hypoventilatie of apnoe moet zuurstof worden toegediend en moet de ademhaling worden ondersteund of gecontroleerd zoals aangewezen. Een specifieke opioïd antagonist moet worden gebruikt zoals aangewezen om de ademhalingsdepressie onder controle te houden. Dit sluit het nemen van meer directe tegenmaatregelen niet uit. De ademhalingsdepressie kan langer duren dan het effect van de antagonist, waardoor bijkomende doses van deze laatste nodig kunnen zijn.

Als de ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierstijfheid, kan een I.V. spierrelaxans nodig zijn om de ventilatietechnieken te vergemakkelijken.

De patiënt moet van dichtbij worden gevolgd. De lichaamstemperatuur moet behouden blijven en de vochttoevoer moet toereikend zijn. Bij ernstige of aanhoudende hypotensie moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hypovolemie en moet desnoods aanvullend parenterale vochttoediening worden verstrekt.

N.B.: Sterke miosis is een pathognomonisch teken van overdosering. Bij langdurige hypoxie slaat miosis om in mydriasis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anestetica, ATC-code: N01AH01

Analgesie:

Fentanyl-Piramal is een opiaat of centraal analgeticum, dat behoort tot de 4-anilinopiperidines. De zeer krachtige analgetische werking (1 mg morfine komt overeen met 0,008 mg fentanyl) berust op een interactie met de opiaatreceptoren.

Inhibitie van stressreacties:

De brede veiligheidsmarge van Fentanyl maakt het mogelijk het mechanisme te inhiberen dat ter hoogte van de thalamus en hypothalamus de reacties van het lichaam op pijn en "stress" induceert. Zo is een dosis van 0,002 tot 0,008 mg/kg (3 tot 12 ml/volw. I.V.) in staat de pijnsensatie te neutraliseren, maar is 0,010 tot 0,050 mg/kg (14 tot 70 ml/volw. I.V.) nodig om een min of meer volledige inhibitie te bekomen van overmatige reactionele stijgingen van ACTH, oxytocine,

antidiuretisch hormoon, prolactine, cortisol, aldosteron, catecholaminen, glucagon, thyroxine, renine e.a. en van dalingen van o.a. insuline en testosteron.

Ademhalingsdepressie:

De ademhalingsonderdrukkende activiteit bestaat uit een daling van de ademhalingsfrequentie en de gevoeligheid voor CO₂. Het ademminuutvolume wordt zelden klinisch belangrijk verminderd bij plasmaconcentraties lager dan 3 ng/ml (na toediening van ± 0,0025 mg/kg of 3 à 4 ml fentanyl aan een volwassene). Die doses zijn gemiddelden en kunnen individueel verschillen. Naarmate de doses belangrijker worden kan een diepere en langdurigere ademhalingsdepressie optreden.

Miosis:

Voor dit effect wordt geen tolerantie beschreven. Het kan dus steeds gelden als een pathonomisch teken van de impregnatie van fentanyl.

Nausea en braken:

Door prikkeling van de chemoreceptor-triggerzone kunnen nausea en braken uitgelokt worden. Bij hogere doses werd bij proefdieren een anti-emetisch effect waargenomen. Zo voorkomt 0,010 mg/kg fentanyl de maagrelaxatie en het braken die worden uitgelokt door 0,03 mg/kg apomorfine S.C. bij de hond. Dit effect werd bij de mens niet systematisch bestudeerd.

Andere centrale effecten:

Bij eerder hoge doses kan spierstijfheid optreden, waarschijnlijk als gevolg van de werking ter hoogte van de substantia nigra en het corpus striatum. Het voorkomen ervan is afhankelijk van de dosis en de snelheid van inspuiten. Zo kan het snel intraveneus toedienen van 5 ml spierrigiditeit veroorzaken. De hypnotische activiteit kan door EEG-veranderingen aangetoond worden. De euforiserende en hoestonderdrukkende werking van fentanyl zijn weinig relevant.

Gastro-intestinale effecten:

Die zijn samen te vatten in een daling van de propulsieve motiliteit, een secretievermindering en een verhoging van de tonus (gaande tot spasmen) van de sfincters van het maagdarmkanaal.

Cardiovasculaire effecten:

Een vermoedelijk vagale (cholinergische) activiteit bij lage doses veroorzaakt een lichte bradycardie en een lichte vermindering van de systemische vasculaire weerstand, zonder dat een significante bloeddrukdaling optreedt.

De cardiovasculaire stabiliteit is voorts het gevolg van minieme effecten op de cardiale "preload", "output" en O₂-consumptie. Directe effecten op de hartspierfunctie werden niet waargenomen. Fentanyl maakt geen histamine vrij (in tegenstelling tot morfine en pethidine).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fentanyl is een synthetisch opiaat met een μ -agonistisch farmacologisch effect.

Distributie

Na intraveneuze injectie dalen de plasmaconcentraties van fentanyl snel, met sequentiële distributiehelfwaardetijden van ongeveer 1 minuut en 18 minuten en een terminale eliminatiehelfwaardetijd van 475 minuten. Fentanyl heeft een V_c (distributievolume van het centrale compartiment) van 13 l en een totale V_{dss} (distributievolume bij steady-state) van 339 l. De plasma-eiwitbinding van Fentanyl is ongeveer 84%.

Biotransformatie

Fentanyl wordt hoofdzakelijk in de lever snel gemetaboliseerd door CYP3A4. De belangrijkste metaboliet is norfentanyl. De klaring van Fentanyl is 574 ml/min.

Eliminatie

Ongeveer 75% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden en slechts 10% van de in de urine geëlimineerde dosis is als onveranderd middel aanwezig.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Ongeveer 62% van fentanyl bindt bij pasgeborenen aan plasma-eiwitten, wat lager is dan bij volwassenen. De klaring en het distributievolume zijn hoger bij zuigelingen en bij kinderen. Daardoor kan een hogere dosis Fentanyl-Piramal vereist zijn.

Nierinsufficiëntie

Gegevens afkomstig van een studie waarin I.V. fentanyl werd toegediend aan patiënten die een niertransplantatie ondergaan, suggereren dat de klaring van fentanyl gereduceerd kan zijn in deze patiëntenpopulatie. Als patiënten met nierinsufficiëntie Fentanyl-Piramal toegediend krijgen, dienen ze zorgvuldig te worden gecontroleerd op fentanyltoxiciteit en moet zo nodig de dosis worden gereduceerd (zie rubriek 4.2).

Volwassen patiënten met brandwonden

Een toename van de klaring tot 44% samen met een groter distributievolume leidt tot lagere plasmaconcentraties van fentanyl. Daardoor kan een hogere dosis Fentanyl-Piramal vereist zijn.

Obese patiënten

Een toename van de klaring van fentanyl is waargenomen bij toegenomen lichaamsgewicht. De toename van de klaring van fentanyl is proportioneel met de *Lean Body Mass* (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Fentanyl heeft een brede veiligheidsmarge. In ratten bedraagt de LD₅₀/ED₅₀ ratio voor het laagste analgesieniveau 281,8 vergeleken met 69,5 en 4,8 voor respectievelijk morfine en pethidine.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Zoals andere opiaatanalgetica vertoonde fentanyl *in vitro* alleen bij cytotoxische concentraties en samen met metabole activatie mutagene effecten in een zoogdiercelkweek. Fentanyl vertoonde in *in vivo* testen met knaagdieren en in bacteriële onderzoeken geen tekenen van mutageniciteit. In een twee jaar durende carcinogeniciteitsstudie bij ratten leidde fentanyl niet tot een toegenomen incidentie van tumoren bij subcutane dosissen tot 33 mcg/kg/dag bij mannelijke dieren of 100 mcg/kg/dag bij vrouwelijke dieren. Deze dosissen worden als maximaal getolereerde dosissen beschouwd voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke dieren.

Reproductietoxiciteit

Vruchtbaarheid

Sommige testen met vrouwelijke ratten toonden een verminderde fertiliteit evenals een embryonale mortaliteit. Deze bevindingen hielden verband met de maternale toxiciteit en waren niet een rechtstreeks effect van het geneesmiddel op het ontwikkelende embryo. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride en water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De oplossing voor injectie mag niet gemengd worden met andere produkten.

Indien gewenst, kan Fentanyl-Piramal verdund worden met een oplossing van natriumchloride of glucose voor intraveneuze perfusie. Deze verdunningen zijn verenigbaar met plasticen perfusiesets en moeten binnen de 24 uren na bereiding worden gebruikt.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampul in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van 2 ml (0,1 mg fentanyl) of 10 ml (0,5 mg fentanyl) met een isotone oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 5, 30, 50 ampullen van 2 ml; verpakkingen met 1 of 5 ampullen van 10 ml en kliniekverpakking met 50 (10 dozen van 5) ampullen van 10 ml.

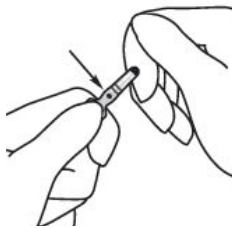
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

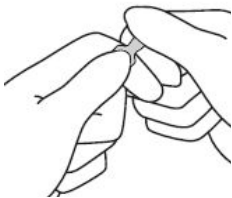
Draag handschoenen tijdens het openen van de ampul.



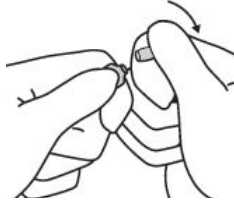
1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger zodat de punt van de ampul vrij is.



2. Neem met uw andere hand de punt van de ampul vast met uw wijsvinger tegen de hals van de ampul en uw duim op de gekleurde stip, parallel met de gekleurde ring(en).



3. Houd uw duim op de stip en breek de punt van de ampul scherp af terwijl u de rest van de ampul stevig in uw andere hand houdt.



Bij accidentele blootstelling van de huid, dient de getroffen zone te worden gespoeld met water. Vermijd het gebruik van zeep, alcohol en andere reinigende materialen die chemische of fysische huidletsels kunnen veroorzaken.

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

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

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32,
2252TR, Voorschoten,
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

2 ml ampullen: BE 091996
10 ml ampullen: BE 115412

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Fentanyl-Piramal 2 ml ampullen: 1/11/1974
Fentanyl-Piramal 10 ml ampullen: 1/08/1980

Datum van laatste verlenging : 11/01/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024