# Samenvatting van de productkenmerken

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl CF 12 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
Fentanyl CF 25 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
Fentanyl CF 50 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
Fentanyl CF 75 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
Fentanyl CF 100 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Fentanyl CF 12 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 3,75 $cm^2$ actieve oppervlakte bevat 2,063 mg fentanyl met een afgifte van 12 microgram fentanyl per uur.

*Fentanyl CF 25 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 7,5 $cm^2$ actieve oppervlakte bevat 4,125 mg fentanyl met een afgifte van 25 microgram fentanyl per uur.

*Fentanyl CF 50 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 15 $cm^2$ actieve oppervlakte bevat 8,25 mg fentanyl met een afgifte van 50 microgram fentanyl per uur.

*Fentanyl CF 75 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 22,5 $cm^2$ actieve oppervlakte bevat 12,375 mg fentanyl met een afgifte van 75 microgram fentanyl per uur.

*Fentanyl CF 100 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 30 $cm^2$ actieve oppervlakte bevat 16,5 mg fentanyl met een afgifte van 100 microgram fentanyl per uur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

*Fentanyl CF 12 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Transparante, kleurloze pleister met blauwe opdruk: “Fentanyl 12 µg/h”.

*Fentanyl CF 25 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Transparante, kleurloze pleister met blauwe opdruk: “Fentanyl 25 µg/h”.

*Fentanyl CF 50 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Transparante, kleurloze pleister met blauwe opdruk: “Fentanyl 50 µg/h”.

*Fentanyl CF 75 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Transparante, kleurloze pleister met blauwe opdruk: “Fentanyl 75 µg/h”.

*Fentanyl CF 100 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik*
Transparante, kleurloze pleister met blauwe opdruk: “Fentanyl 100 µg/h”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen
Fentanyl CF is geïndiceerd voor de bestrijding van ernstige chronische pijn waarbij langdurige toediening van opioïden vereist is.

Kinderen
Langdurige bestrijding van ernstige chronische pijn bij kinderen vanaf twee jaar die worden behandeld met opioïden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Transdermale fentanyl doses moeten individueel worden bepaald op basis van de status van de patiënt en moeten na toediening regelmatig worden geëvalueerd. De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt. De pleisters zijn ontworpen om ongeveer 12, 25, 50, 75 en 100 µg/uur fentanyl af te geven aan de systemische circulatie. Dit komt neer op respectievelijk ongeveer 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 en 2,4 mg per dag.

*Selectie eerste dosering*
De geschikte eerste dosis transdermale fentanyl moet worden gebaseerd op het huidige gebruik van opioïden door de patiënt. Aanbevolen wordt om transdermale fentanyl te gebruiken bij patiënten van wie reeds is aangetoond dat zij opioïden kunnen verdragen. Andere factoren waarmee rekening moet worden gehouden zijn de huidige algemene toestand en medische status van de patiënt, inclusief lichaamsgewicht, leeftijd en de mate van verzwakking, evenals de mate van opioïdtolerantie.

Volwassenen

*Opioïdtolerante patiënten*
Voor het overschakelen van opioïdtolerante patiënten van orale of parenterale opioïden naar transdermale fentanyl wordt verwezen naar de onderstaande conversietabel voor equianalgetische potentie. De dosering kan vervolgens omhoog of omlaag worden getitreerd, indien nodig, in stappen van 12 of 25 µg/uur om zo de laagste gepaste dosering fentanyl te bereiken, afhankelijk van de respons en aanvullende analgetische vereisten.

*Opioïdnaïeve patiënten*
Over het algemeen wordt transdermale toediening niet aanbevolen bij opioïdnaïeve patiënten. Alternatieve toedieningsmethodes (oraal, parenteraal) moeten worden overwogen. Ter voorkoming van overdosering wordt aanbevolen om opioïdnaïeve patiënten lage doses opioïden met onmiddellijke afgifte

toe te dienen (bijv. morfine, hydromorfon, oxycodon, tramadol en codeïne), die worden getitreerd totdat een analgetische dosering is bereikt die equivalent is aan transdermale fentanyl met een afgiftesnelheid van 12 µg/uur of 25 µg/uur. Patiënten kunnen vervolgens overstappen op Fentanyl CF.

Wanneer starten met het toedienen van orale opioïden niet mogelijk wordt geacht en transdermale fentanyl wordt beschouwd als de enige geschikte behandelmethode voor opioïdnaïeve patiënten, dan mag alleen de laagste begindosis (te weten 12 µg/uur) worden overwogen. In deze gevallen moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Het risico op ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is aanwezig, zelfs wanneer de laagste dosis transdermale fentanyl wordt gebruikt bij het opstarten van de behandeling bij opioïdnaïeve patiënten (zie rubriek 4.4 en 4.9).

*Equianalgetische potentieconversie*
Bij patiënten die op dit moment opioïde analgetica toegediend krijgen, moet de begindosis van transdermale fentanyl worden gebaseerd op de dagelijkse dosis van het eerder toegediende opioïd. Volg de onderstaande stappen voor het berekenen van de geschikte begindosis transdermale fentanyl.

1. Bereken de 24-uursdosis (mg/dag) van het opioïd dat momenteel wordt gebruikt.
2. Reken deze hoeveelheid met behulp van de vermenigvuldigingsfactoren in tabel 1 om naar de equianalgetische 24-uurs orale morfinedosis voor de betreffende toedieningsmethode.
3. Voor het afleiden van de transdermale fentanyl-dosering die overeenkomt met de berekende equianalgetische 24-uurs morfinedosis gebruikt u de doseringsconversietabel 2 of 3 als volgt:
   a. Tabel 2 is voor volwassen patiënten voor wie afwisseling van opioïden noodzakelijk is, of die klinisch minder stabiel zijn (conversieverhouding van orale morfine naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 150:1).
   b. Tabel 3 is voor volwassen patiënten die stabiel zijn ingesteld op een opioïdregime en die dit goed verdragen (conversieverhouding van orale morfine naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 100:1).

Tabel 1: Conversietabel – Vermenigvuldigingsfactoren voor het omrekenen van de dagelijkse dosis van eerdere opioïden naar de equianalgetische orale 24-uurs morfinedosis (mg/dag eerder opioïd x factor = equianalgetische orale 24-uurs morfinedosis)

| **Eerder opioïd** | **Toedieningsweg** | **Vermenigvuldigingsfactor** |
|---|---|---|
| **morfine** | oraal | 1[a] |
| | parenteraal | 3 |
| **buprenorfine** | sublinguaal | 75 |
| | parenteraal | 100 |
| **codeïne** | oraal | 0,15 |
| | parenteraal | 0,23[b] |
| **diamorfine** | oraal | 0,5 |
| | parenteraal | 6[b] |
| **fentanyl** | oraal | - |
| | parenteraal | 300 |
| **hydromorfon** | oraal | 4 |
| | parenteraal | 20[b] |
| **ketobemidon** | oraal | 1 |
| | parenteraal | 3 |
| **levorfanol** | oraal | 7,5 |
| | parenteraal | 15[b] |
| **methadon** | oraal | 1,5 |

| | | |
|---|---|---|
| | parenteraal | 3[b] |
| **oxycodon** | oraal | 1,5 |
| | parenteraal | 3 |
| **oxymorfon** | rectaal | 3 |
| | parenteraal | 30[b] |
| **pethidine** | oraal | - |
| | parenteraal | 0,4[b] |
| **tapentadol** | oraal | 0,4 |
| | parenteraal | - |
| **tramadol** | oraal | 0,25 |
| | parenteraal | 0,3 |

[a] De orale/i.m. potentie voor morfine is gebaseerd op de klinische ervaring bij patiënten met chronische pijn.
[b] Op basis van onderzoeken naar enkelvoudige doses waarbij een i.m. dosis van elke werkzame stof uit bovenstaande lijst is vergeleken met morfine om de relatieve potentie vast te stellen. Orale doses zijn deze die worden aanbevolen bij de overstap van een parenterale naar een orale toedieningsweg.

Referentie: Naar 1) Foley KM. *The treatment of cancer pain*. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 en
2) McPherson ML. *Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing*. Bethesda, MD: *American Society of Health-System Pharmacists*; 2010:1–15.

Tabel 2: Aanbevolen startdosering van transdermale fentanyl op basis van dagelijkse orale morfinedosis (voor patiënten die behoefte hebben aan afwisseling van opioïden of voor klinisch minder-stabiele patiënten: conversieverhouding van orale morfine naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 150:1)[1]

| **Orale 24-uursmorfine (mg/dag)** | **Transdermale fentanyl-dosering (µg/uur)** |
|---|---|
| <90 | 12 |
| 90-134 | 25 |
| 135-224 | 50 |
| 225-314 | 75 |
| 315-404 | 100 |
| 405-494 | 125 |
| 495-584 | 150 |
| 585-674 | 175 |
| 675-764 | 200 |
| 765-854 | 225 |
| 855-944 | 250 |
| 945-1034 | 275 |
| 1035-1124 | 300 |

[1] In klinisch onderzoek zijn deze doseringslimieten voor dagelijkse orale morfinedoses gebruikt als basis voor de conversie naar transdermale fentanyl.

Tabel 3: Aanbevolen startdosering van transdermale fentanyl op basis van dagelijkse orale morfinedosering (voor patiënten die stabiel zijn ingesteld en opioïdebehandeling goed verdragen: conversieverhouding van orale morfine naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 100:1)

| **Orale 24-uursmorfine** | **Transdermale fentanyl-** |
|---|---|

| **(mg/dag)** | **dosering (µg/uur)** |
|---|---|
| ≤44 | 12 |
| 45-89 | 25 |
| 90-149 | 50 |
| 150-209 | 75 |
| 210-269 | 100 |
| 270-329 | 125 |
| 330-389 | 150 |
| 390-449 | 175 |
| 450-509 | 200 |
| 510-569 | 225 |
| 570-629 | 250 |
| 630-689 | 275 |
| 690-749 | 300 |

Een eerste evaluatie van het maximale analgetische effect van transdermale fentanyl kan pas plaatsvinden als de pleister 24 uur is gedragen. Deze vertraging is het gevolg van de geleidelijke opbouw van de concentratie fentanyl in het serum in de 24 uur nadat de eerste pleister is aangebracht.

Eerdere analgetische behandeling moet daarom geleidelijk worden afgebouwd nadat de eerste dosis is gegeven, totdat de analgetische doeltreffendheid met transdermale fentanyl is bereikt.

*Dosistitratie en onderhoudstherapie*
De Fentanyl CF-pleister moet om de 72 uur worden vervangen.

De dosis moet individueel worden getitreerd op basis van het gemiddelde dagelijkse gebruik van aanvullende pijnstilling totdat er een balans tussen analgetische doeltreffendheid en verdraagbaarheid is bereikt. Doseringstitratie moet normaal gesproken worden uitgevoerd in stappen van 12 µg/uur of 25 µg/uur, hoewel er ook rekening moet worden gehouden met de behoefte aan aanvullende pijnstilling (orale morfine 45/90 mg/dag ≈ transdermale fentanyl 12/25 µg/uur) en de pijnstatus van de patiënt. Na een verhoging van de dosis kan het tot zes dagen duren totdat de patiënt weer stabiel is op het nieuwe dosisniveau. Daarom moeten patiënten na een dosisverhoging de pleister met hogere dosering gedurende twee gebruiksperiodes van 72 uur dragen voordat de dosis verder mag worden verhoogd.

Bij doses hoger dan 100 µg/uur kan meer dan één Fentanyl CF-pleister worden gebruikt. In sommige gevallen hebben patiënten een aanvullende dosis van een kortwerkende pijnstiller nodig ter bestrijding van zogenaamde 'doorbraakpijn'. Sommige patiënten hebben aanvullende of alternatieve methodes voor de toediening van opioïden nodig wanneer de dosis fentanyl hoger is dan 300 µg/uur.

Als de pijnstilling alleen tijdens de eerste toediening niet voldoende is, kan ofwel de Fentanyl CF-pleister na 48 uur worden vervangen door een pleister van dezelfde dosis, ofwel de dosis na 72 uur worden verhoogd.

Als de pleister moet worden vervangen (bijvoorbeeld wanneer deze loslaat) voordat de 72 uur zijn verstreken, dan moet er een andere pleister van dezelfde dosering worden aangebracht op een andere plek op de huid. Dit kan leiden tot verhoogde serumconcentraties (zie rubriek 5.2) en de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd.

*Duur en doelen van de behandeling*
Voor aanvang van de behandeling met Fentanyl CF dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

*Stopzetting van Fentanyl CF*
Als stopzetting van de behandeling met Fentanyl CF noodzakelijk is, dan moet de vervanging door andere opioïden geleidelijk plaatsvinden, te beginnen met een lage dosis die langzaam wordt verhoogd. Dit is omdat de concentratie fentanyl geleidelijk afneemt nadat de Fentanyl CF-pleister wordt verwijderd. Het kan 20 uur of langer duren voordat de fentanyl serumconcentraties met 50% zijn gedaald. Over het algemeen moeten opioïde pijnstillers geleidelijk worden gestaakt, om ontwenningsverschijnselen te voorkomen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er zijn meldingen geweest dat snelle stopzetting van opioïde analgetica bij patiënten die lichamelijk afhankelijk zijn van opioïden, heeft geleid tot ernstige ontwenningsverschijnselen en pijn die niet onder controle is. Het afbouwen dient te worden gebaseerd op de individuele dosis, de duur van de behandeling en de respons van de patiënt wat betreft pijn en ontwenningsverschijnselen. Bij patiënten die langdurig worden behandeld moet de dosis mogelijk meer geleidelijk worden afgebouwd. Voor patiënten die kortdurend zijn behandeld, kan een schema met snellere vermindering worden overwogen.

Bij sommige patiënten kunnen ontwenningsverschijnselen van opioïdgebruik optreden na het overstappen op andere medicatie of het aanpassen van de dosering.

Tabel 1, 2 en 3 mogen uitsluitend worden gebruikt voor het omrekenen van andere opioïden naar transdermale fentanyl, niet van transdermale fentanyl naar andere behandelvormen; zo wordt voorkomen dat de nieuwe pijnstillende dosis wordt overschat en mogelijk overdosering wordt veroorzaakt.

*Speciale populaties*

*Ouderen*
Oudere patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd en de dosis moet individueel worden bepaald op basis van de status van de patiënt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij opioïdnaïeve oudere patiënten mag behandeling uitsluitend worden overwogen wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In dergelijke gevallen mag als aanvangsbehandeling uitsluitend een dosis van Fentanyl CF 12 µg/uur worden overwogen.

*Nier- en leverinsufficiëntie*
Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden geobserveerd en de dosis moet individueel worden bepaald op basis van de status van de patiënt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij opioïdnaïeve patiënten met nier- of leverinsufficiëntie mag behandeling uitsluitend worden overwogen wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In dergelijke gevallen mag als aanvangsbehandeling uitsluitend een dosis van Fentanyl CF12 µg/uur worden overwogen.

*Pediatrische patiënten*

*Kinderen van 16 jaar en ouder*
Volg de dosering voor volwassenen.

*Kinderen tussen 2 en 16 jaar*
Fentanyl CF mag uitsluitend worden gebruikt bij die opioïdtolerante pediatrische patiënten (2 tot 16 jaar oud) die reeds dagelijks ten minste een equivalente dosis van 30 mg orale morfine toegediend krijgen. Raadpleeg voor het overschakelen van pediatrische patiënten van orale of parenterale opioïden naar transdermale fentanyl de equianalgetische potentieconversie (tabel 1) en de aanbevolen transdermale fentanyl dosering gebaseerd op dagelijkse orale morfinedosis (tabel 4).

Tabel 4: Aanbevolen transdermale fentanyl dosering voor pediatrische patiënten[1] gebaseerd op dagelijkse orale morfinedosis[2]

| Orale 24-uursmorfine (mg/dag) | Transdermale fentanyl dosering (µg/uur) |
|---|---|
| 30-44 | 12 |
| 45-134 | 25 |

[1] Conversie naar transdermale fentanyl doseringen hoger dan 25 µg/uur is hetzelfde voor pediatrische patiënten als voor volwassen patiënten (zie tabel 2).
[2] In klinisch onderzoek zijn deze doseringslimieten voor dagelijkse orale morfinedoses gebruikt als basis voor de conversie naar transdermale fentanyl.

In twee pediatrische onderzoeken werd de vereiste dosering van de transdermale fentanylpleister behoudend berekend:
30 mg tot 44 mg orale morfine per dag of de equivalente opioïddosis werd vervangen door één transdermale fentanylpleister met een dosis van 12 µg/uur. NB: dit conversieschema voor kinderen is uitsluitend van toepassing op de overstap van orale morfine (of een equivalent hiervan) naar transdermale fentanylpleisters. Het conversieschema mag niet worden gebruikt voor het omrekenen van transdermale fentanyl naar andere opioïden, aangezien dit kan leiden tot overdosering.

Het pijnstillende effect van de eerste dosis transdermale fentanylpleisters zal niet optimaal zijn in de eerste 24 uur. Daarom moet de patiënt tijdens de eerste 12 uur na de overstap naar transdermale fentanyl worden doorbehandeld met de eerdere reguliere dosis pijnstillers. In de 12 uur daarna dienen deze pijnstillers te worden toegediend op basis van klinische behoefte.

Controle van de patiënt op bijwerkingen, waaronder mogelijk hypoventilatie, wordt aanbevolen gedurende ten minste 48 uur na aanvang van de behandeling met transdermale fentanyl of het omhoog titreren van de dosis (zie rubriek 4.4).

Fentanyl mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

*Dosistitratie en onderhoudsbehandeling bij kinderen*
De Fentanyl CF pleister moet om de 72 uur worden vervangen. De dosis moet individueel worden getitreerd totdat er een balans tussen analgetische doeltreffendheid en verdraagbaarheid is bereikt. De dosering mag niet worden verhoogd met tussenpozen van minder dan 72 uur. Als het pijnstillende effect van Fentanyl CF onvoldoende is, dient aanvullende morfine of een andere kortwerkend opioïd te worden toegediend. Afhankelijk van de aanvullende pijnstillingsbehoefte en de pijnstatus van het kind kan worden besloten om de dosis te verhogen. Aanpassingen in de dosis moeten telkens plaatsvinden in stappen van 12 µg/uur.

Wijze van toediening
Fentanyl CF is voor transdermaal gebruik.
Fentanyl CF moet worden aangebracht op niet-geïrriteerde en niet-bestraalde huid, op een vlak gedeelte van het bovenlichaam of de bovenarmen.

Bij jonge kinderen moet de pleister bij voorkeur worden aangebracht op het bovenste deel van de rug, om zo de kans dat het kind de pleister zelf verwijdert tot een minimum te beperken.

Haar op de plaats waar de pleister wordt aangebracht (een niet-behaard gedeelte heeft de voorkeur) moet worden weggeknipt (niet geschoren) voordat de pleister wordt aangebracht. Als de plaats van de Fentanyl CF pleister moet worden gereinigd voordat de pleister wordt aangebracht, moet dit worden gedaan met schoon water. Zeep, olie, lotion of andere middelen die de huid kunnen irriteren of aantasten, mogen niet worden gebruikt. De huid moet volledig droog zijn voordat de pleister wordt aangebracht. Pleisters moeten voor gebruik worden geïnspecteerd. Pleisters die zijn geknipt, verdeeld of op enige wijze zijn beschadigd, mogen niet worden gebruikt.

*Alleen van toepassing op sachets met voorgesneden inkepingen:*
Transdermale fentanylpleisters moeten onmiddellijk na het verwijderen uit de verzegelde verpakking worden aangebracht. Zoek voor het verwijderen van de pleister uit het beschermende sachet de kleine inkepingen aan de randen van de verzegeling. Scheur het sachet voorzichtig van de ene inkeping naar de andere inkeping. Open het sachet ook aan de aangrenzende kant, vouw het sachet open. De beschermlaag van de pleister bestaat uit twee delen. Verwijder voorzichtig een helft van de beschermlaag. Raak de kleefzijde van de pleister niet aan. Druk de kleefzijde van de pleister op de huid. Verwijder de andere helft van de beschermlaag. Breng de pleister op de huid aan door ongeveer 30 seconden lichte druk uit te oefenen met de palm van de hand. Zorg ervoor dat de randen van de pleister goed hechten op de huid. Was daarna de handen met schoon water.

*Alleen van toepassing op kindveilige sachets zonder voorgesneden inkepingen:*
Transdermale fentanylpleisters moeten onmiddellijk na het verwijderen uit de verzegelde verpakking worden aangebracht. Maak voor het verwijderen van de pleister uit het beschermende sachet inkepingen op de met een pijl aangegeven plaatsen aan de rand van de verzegeling. Scheur, beginnend bij de inkepingen, voorzichtig beide randen van het sachet af. Open het sachet verder aan beide kanten, vouw het sachet open. De beschermlaag van de pleister bestaat uit twee delen. Verwijder voorzichtig een helft van de beschermlaag. Raak de kleefzijde van de pleister niet aan. Druk de kleefzijde van de pleister op de huid. Verwijder de andere helft van de beschermlaag. Breng de pleister op de huid aan door ongeveer 30 seconden lichte druk uit te oefenen met de palm van de hand. Zorg ervoor dat de randen van de pleister goed hechten op de huid. Was daarna de handen met schoon water.

Transdermale fentanylpleisters kunnen gedurende een periode van 72 uur continu worden gedragen. Na het verwijderen van de vorige pleister voor transdermaal gebruik moet een nieuwe pleister worden aangebracht op een andere plaats op de huid. Er moeten verschillende dagen verstrijken voordat een nieuwe pleister kan worden aangebracht op hetzelfde deel van de huid.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute of postoperatieve pijn aangezien er geen mogelijkheid bestaat voor dosistitratie tijdens kortdurend gebruik en omdat hierdoor ernstige of levensbedreigende hypoventilatie kan ontstaan.

- Ernstige ademhalingsdepressie.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten die ernstige ongewenste voorvallen hebben meegemaakt, moeten ten minste 24 uur na verwijdering van de transdermale fentanylpleister, of langer, uitgaande van de klinische symptomen, worden gecontroleerd, aangezien de serumconcentraties fentanyl geleidelijk afnemen en 20–27 uur later met ongeveer 50% zijn gedaald.

Patiënten en hun verzorgers moeten worden ingelicht dat transdermale fentanylpleisters een werkzame stof bevatten in een hoeveelheid die fataal kan zijn, vooral bij een kind. Daarom dienen alle pleisters buiten het zicht en bereik van kinderen gehouden te worden, zowel voor als na gebruik.

Vanwege de risico's, waaronder een fatale afloop, die in verband worden gebracht met onbedoelde inname, verkeerd gebruik en misbruik, moet patiënten en hun verzorgers worden geadviseerd transdermale fentanylpleisters te bewaren op een veilige en beveiligde plaats die niet toegankelijk is voor anderen.

*Opioïdnaïeve en niet-opioïdtolerante toestand*
Het gebruik van transdermale fentanylpleisters bij opioïdnaïeve patiënten wordt in zeer zeldzame gevallen in verband gebracht met aanzienlijke ademhalingsdepressie en/of overlijden indien gebruikt als eerste opioïde therapie, met name bij patiënten die voor niet-maligne pijn worden behandeld. Het risico op ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is aanwezig, zelfs wanneer de laagste dosis fentanyl wordt gebruikt bij het opstarten van de behandeling bij opioïdnaïeve patiënten, vooral bij ouderen of patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De aanleg van tolerantie kan individueel sterk verschillen. Aanbevolen wordt om transdermale fentanylpleisters te gebruiken bij patiënten van wie reeds is aangetoond dat zij opioïden kunnen verdragen (zie rubriek 4.2).

*Ademhalingsdepressie*
Sommige patiënten kunnen aanzienlijke ademhalingsdepressie ervaren bij gebruik van transdermale fentanylpleisters; er moet worden geobserveerd of patiënten deze effecten vertonen. Ademhalingsdepressie kan ook na de verwijdering van de transdermale fentanylpleister voortduren. De incidentie van ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de fentanyl dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.9).

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxie. Gebruik van opioïden vergroot op een dosisafhankelijke wijze het risico op CSA. Overweeg de totale dosis opioïden te verlagen bij patiënten die zich presenteren met CSA.

*Risico van het gelijktijdige gebruik van middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, met in begrip van sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen, alcohol en CZS-onderdukkende narcotica*
Het gelijktijdige gebruik van fentanyl en sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen, alcohol of CZS-onderdrukkende narcotica kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa te worden voorbehouden voor patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn. Indien besloten wordt om fentanyl samen met sedativa voor te schrijven, dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

*Chronische longaandoeningen*
Fentanyl kan meer ernstige ongewenste effecten hebben bij patiënten met chronische obstructieve of andere longaandoeningen. Bij dergelijke patiënten kunnen opioïden de ademhalingsfunctie verminderen en de luchtwegweerstand vergroten.

*Behandeleffecten op lange termijn en tolerantie*
Bij alle patiënten kan bij herhaalde toediening van opioïden tolerantie voor de analgetische effecten, hyperalgesie, lichamelijke afhankelijkheid en psychische afhankelijkheid optreden, terwijl voor sommige bijwerkingen zoals door opioïden geïnduceerde obstipatie een onvolledige tolerantie wordt ontwikkeld. Met name bij patiënten met chronische, niet-kankergerelateerde pijn werd gemeld dat op lange termijn mogelijk geen betekenisvolle vermindering van de pijnintensiteit optreedt bij continue behandeling met opioïden. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet (zie rubriek 4.2). Wanneer wordt geconcludeerd dat voortzetting geen voordeel biedt, moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd in verband met ontwenningsverschijnselen.

Staak de behandeling met transdermale fentanylpleisters niet abrupt bij een patiënt die lichamelijk afhankelijk is van opioïden. Bij abrupte stopzetting van de behandeling of abrupte dosisverlaging kan geneesmiddelontwenningssyndroom optreden.
Er is melding gemaakt van gevallen waaruit bleek dat de snelle afbouw van transdermale fentanylpleisters bij een patiënt die lichamelijk afhankelijk is van opioïden, kan leiden tot ernstige ontwenningsverschijnselen en ongecontroleerde pijn (zie de rubrieken 4.2 en 4.8). Wanneer een patiënt de behandeling niet langer nodig heeft, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om de ontwenningsverschijnselen tot een minimum te beperken. Het geleidelijk afbouwen van een hoge dosis kan weken tot maanden in beslag nemen.
Het opioïdenontwenningssyndroom wordt gekenmerkt door een of meer van de volgende symptomen: rusteloosheid, traanvorming, rinorroe, geeuwen, transpiratie, koude rillingen, myalgie, mydriase en hartkloppingen. Er kunnen ook andere symptomen optreden, waaronder prikkelbaarheid, agitatie, angst, hyperkinesie, tremor, zwakte, slapeloosheid, anorexie, buikkrampen, misselijkheid, braken, diarree, verhoogde bloeddruk, verhoogde ademhalingsfrequentie of verhoogde hartslag.

*Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)*
Herhaald gebruik van fentanyl kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (‘opioid use disorder’, OUD). Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van fentanyl kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers en bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).
Voor aanvang van de behandeling met transdermale fentanylpleisters en tijdens de behandeling dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).
Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico’s en tekenen van OUD. Als deze tekenen optreden, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten die met opioïde geneesmiddelen worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op tekenen van OUD, zoals geneesmiddelenzoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om herhaalvoorschriften), met name bij patiënten met een verhoogd risico. Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig toegediende opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet een consult met een verslavingsspecialist worden overwogen, als de behandeling met opioïden moet worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

*Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, inclusief verhoogde intracraniële druk*
Fentanyl dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van $CO_2$-retentie, zoals patiënten met tekenen van verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma. Fentanyl moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hersentumoren.

*Hartziekten*
Fentanyl kan bradycardie veroorzaken en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bradyaritmieën.

*Hypotensie*
Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, met name bij patiënten met acute hypovolemie. Onderliggende, symptomatische hypotensie en/of hypovolemie moeten worden gecorrigeerd voordat behandeling met transdermale fentanylpleisters kan worden opgestart.

*Leverinsufficiëntie*
Omdat fentanyl wordt gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten in de lever, kan leverinsufficiëntie leiden tot een vertraagde eliminatie. Als patiënten met leverinsufficiëntie worden behandeld met fentanyl, moeten zij nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosis fentanyl indien nodig worden verminderd (zie rubriek 5.2).

*Nierinsufficiëntie*
Hoewel niet wordt verwacht dat nierinsufficiëntie in een klinisch relevante mate invloed heeft op de eliminatie van fentanyl, is voorzichtigheid toch geboden omdat de farmacokinetiek van fentanyl niet is geëvalueerd in deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2). Behandeling dient alleen te worden overwogen indien de voordelen opwegen tegen de risico's. Als patiënten met nierinsufficiëntie worden behandeld met fentanyl, dan moeten zij nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosis fentanyl indien nodig worden verminderd. Voor opioïdnaïeve patiënten met nierinsufficiëntie gelden aanvullende beperkingen (zie rubriek 4.2).

*Koorts/toepassing van externe warmtebronnen*
Fentanylconcentraties kunnen toenemen wanneer de huidtemperatuur stijgt (zie rubriek 5.2). Daarom moeten patiënten met koorts nauwlettend worden gecontroleerd op ongewenste effecten van opioïdgebruik en moet de fentanyl dosis indien nodig worden aangepast. Er bestaat een mogelijkheid van een temperatuur-afhankelijke verhoging van de afgifte van fentanyl door het systeem, wat kan leiden tot mogelijke overdosis en overlijden.

Alle patiënten moet worden geadviseerd om de blootstelling van de locatie waar de transdermale fentanylpleister is aangebracht aan bronnen van rechtstreekse externe warmte te vermijden, zoals warmtekussens, elektrische dekens, verwarmde waterbedden, warmte- of zonnebanklampen, zonnebaden, warmwaterkruiken, langdurige warme baden, sauna's en warme bubbelbaden.

*Serotoninesyndroom*
Voorzichtigheid is geboden wanneer fentanyl wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die van invloed zijn op de serotonerge neurotransmittersystemen.

De ontwikkeling van een mogelijk levensbedreigend serotoninesyndroom kan voorkomen bij het gelijktijdige gebruik van serotonerge werkzame stoffen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRIs), en met werkzame stoffen die het metabolisme van serotonine verminderen (inclusief monoamine-oxidaseremmers [MAO-remmers]). Dit kan plaatsvinden bij de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom kan bestaan uit veranderingen in de psychische toestand (bijvoorbeeld onrust, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijvoorbeeld tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijvoorbeeld hyperreflexie, gebrek aan coördinatie, stijfheid), en/of maag-/darmsymptomen (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree).

Wanneer het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet de behandeling met fentanyl worden stopgezet.

*Interacties met andere geneesmiddelen*
*CYP3A4-remmers*
Het gelijktijdige gebruik van fentanyl en cytochroom-P450-3A4-remmers (CYP3A4-remmers) kan leiden tot een stijging in de fentanylplasmaconcentratie, wat kan zorgen voor een toename of verlenging van zowel de therapeutische als ongewenste effecten, en kan zorgen voor ernstige ademhalingsdepressie. Daarom wordt het gelijktijdige gebruik van fentanyl en CYP3A4-remmers niet aanbevolen, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op ongewenste effecten. Over het algemeen moet een patiënt twee dagen wachten na het stopzetten van de behandeling met een CYP3A4-remmer voordat de eerste transdermale fentanylpleister wordt aangebracht. De duur van de remming varieert echter, en bij sommige CYP3A4-remmers met een lange eliminatiehalfwaardetijd, zoals amiodaron, of voor tijdsafhankelijke remmers zoals erytromycine, idelalisib, nicardipine en ritonavir, moet deze periode mogelijk langer zijn. Daarom moet eerst de productinformatie van de CYP3A4-remmer worden geraadpleegd voor de halfwaardetijd en de duur van het remmende effect van de werkzame stof, voordat de eerste transdermale fentanylpleister wordt aangebracht. Een patiënt die wordt behandeld met fentanyl moet ten minste 1 week wachten na verwijdering van de laatste pleister voordat de behandeling met een CYP3A4-remmer kan worden opgestart. Als gelijktijdig gebruik van fentanyl en een CYP3A4-remmer niet kan worden vermeden, dan moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op klachten of symptomen van verhoogde of langdurige therapeutische en ongewenste effecten van fentanyl (met name ademhalingsdepressie), en moet de fentanyl dosering worden verlaagd of onderbroken wanneer dat noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.5).

*Onopzettelijke blootstelling bij overdracht van pleisters*
Onopzettelijke blootstelling van een fentanylpleister aan de huid van een persoon die geen pleister draagt (met name bij kinderen) wanneer een bed wordt gedeeld of wanneer nauw fysiek contact bestaat met iemand die een pleister draagt, kan leiden tot een opioïdoverdosis voor de persoon die de pleister niet draagt. Patiënten moeten worden ingelicht dat de pleister onmiddellijk moet worden verwijderd van de huid van de persoon die geen pleister draagt indien onopzettelijke overdracht van een pleister plaatsvindt (zie rubriek 4.9).

*Gebruik bij oudere patiënten*
Gegevens uit intraveneus onderzoek naar fentanyl suggereren dat bij oudere patiënten de klaring verminderd kan zijn en de halfwaardetijd langer kan zijn; ook kunnen zij gevoeliger zijn voor de werkzame

stof dan jongere patiënten. Als oudere patiënten worden behandeld met fentanyl, dan moeten zij nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosis indien nodig worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

*Maag-darmkanaal*
Opioïden verhogen de spanning en verminderen de propulsieve samentrekkingen van de gladde spier van het maag-darmkanaal. De hieruit voortkomende verlenging van de gastro-intestinale passagetijd kan de reden zijn dat fentanyl een constiperend effect heeft. Patiënten moeten worden ingelicht over maatregelen ter preventie van constipatie en het gebruik van profylactische laxeermiddelen moet worden overwogen. Bij patiënten met chronische constipatie is extra waakzaamheid geboden. Wanneer er sprake is van paralytische ileus, of indien dit wordt vermoed, moet de behandeling met fentanyl worden stopgezet.

*Patiënten met myasthenia gravis*
Niet-epileptische (myo)klonische reacties kunnen zich voordoen. Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met myasthenia gravis.

*Gelijktijdig gebruik van gemengde opioïdagonisten/-antagonisten*
Het gelijktijdige gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

*Pediatrische patiënten*
Fentanyl mag niet worden gebruikt bij opioïdnaïeve pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2). De mogelijkheid van ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is altijd aanwezig, ongeacht de dosis fentanyl die transdermaal wordt toegediend.

Transdermale fentanylpleisters zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 2 jaar. Transdermale fentanylpleisters mogen uitsluitend worden gebruikt bij opioïdtolerante kinderen van 2 jaar of ouder (zie rubriek 4.2).

Ter voorkoming van onopzettelijk inslikken door kinderen moet de locatie van de transdermale fenatnylpleister met zorg worden gekozen (zie rubriek 4.2 en 6.6) en moet de hechting van de pleister regelmatig worden gecontroleerd.

*Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie*
Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een paradoxale reactie op een opioïde waarbij er een toename is in de pijnperceptie ondanks stabiele of toegenomen blootstelling aan opioïden. Het is anders dan tolerantie, waarbij hogere opioïdendoses nodig zijn om hetzelfde analgetische effect te bereiken of terugkerende pijn te behandelen. OIH kan zich manifesteren als verhoogde pijnniveaus, meer gegeneraliseerde pijn (d.w.z. minder plaatselijk) of pijn veroorzaakt door gewone (d.w.z. niet-pijnlijke) stimuli (allodynie) zonder bewijs voor ziekteprogressie. Als OIH wordt vermoed, dient de opioïdendosis te worden verlaagd of afgebouwd, indien mogelijk.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

*Centraal werkende geneesmiddelen/middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, met inbegrip van alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica*

Het gelijktijdige gebruik van Fentanyl CF met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (inclusief benzodiazepinen en andere sedativa/hypnotica, opioïden, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmerende middelen, sederende antihistaminica, alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica), spierverslappers en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Het gelijktijdig voorschrijven van CZS-onderdrukkende middelen en fentanyl dient te worden voorbehouden voor patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn. Het gelijktijdige gebruik van deze geneesmiddelen met fentanyl vereist nauwlettende controle en observatie. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

*Monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers):*
Fentanyl wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die gelijktijdige toediening van een MAO-remmer nodig hebben. Ernstige en onvoorspelbare interacties met MAO-remmers, waarbij de opioïde effecten of serotonerge effecten worden versterkt, zijn gemeld. Daarom mag fentanyl niet worden gebruikt binnen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met MAO-remmers.

*Serotonerge geneesmiddelen*
Gezamenlijke toediening van fentanyl en serotonerge geneesmiddellen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of een serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) kan het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen. Wees voorzichtig bij gelijktijdig gebruik. Observeer de patiënt zorgvuldig, in het bijzonder tijdens het opstarten van de behandeling en het aanpassen van de dosis (zie rubriek 4.4).

*Gelijktijdig gebruik van gemengde opioïdagonisten/-antagonisten*
Het gelijktijdige gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aangeraden. Deze middelen hebben een sterke affiniteit voor opioïdreceptoren met een relatief lage intrinsieke activiteit, en werken daardoor deels antagonist op het analgetische effect van fentanyl, waardoor ze ontwenningsverschijnselen kunnen veroorzaken bij opioïdafhankelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

*Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers*
Fentanyl, een werkzame stof met een hoge klaring, wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP3A4.

Het gelijktijdige gebruik van fentanyl en cytochroom-P450-3A4-remmers (CYP3A4- remmers) kan leiden tot een stijging in de fentanylplasmaconcentratie, wat kan zorgen voor een stijging of verlenging van zowel de therapeutische als ongewenste effecten, en kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. De mate van interactie met sterke CYP3A4-remmers is naar verwachting groter dan met zwakke of matige CYP3A4-remmers.

Er zijn gevallen gemeld van ernstige ademhalingsdepressie na de gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers en transdermaal fentanyl, inclusief één sterfgeval na gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4-remmer. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-remmers en fentanyl wordt niet aanbevolen, tenzij de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Voorbeelden van werkzame stoffen die de concentratie fentanyl in het bloed kunnen verhogen zijn onder andere: amiodaron, cimetidine, claritromycine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir, verapamil en voriconazol (deze lijst is niet volledig). Na gezamenlijke toediening van zwakke, matige of

sterke CYP3A4-remmers en kortdurende intraveneuze toediening van fentanyl, bedroeg de daling in de fentanylklaring gemiddeld ≤ 25%; bij het gebruik in combinatie met ritonavir (een sterke CYP3A4-remmer) nam de fentanylklaring echter gemiddeld met 67% af. De mate van de interacties tussen CYP3A4-remmers en transdermale fentanyltoediening op lange termijn is onbekend, maar kan groter zijn dan het geval is bij kortdurende intraveneuze toediening.

*Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-inductoren*
Het gelijktijdige gebruik van transdermaal fentanyl en CYP3A4-inductoren kan leiden tot een daling in de fentanylconcentraties in het plasma en een verminderd therapeutisch effect. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren en fentanyl. De fentanyl dosis moet mogelijk worden verhoogd of mogelijk moet worden overgestapt naar een andere analgetisch werkzame stof. Verlaging van de dosis fentanyl en zorgvuldige controle is gerechtvaardigd in afwachting van staken van de gelijktijdige behandeling met een CYP3A4-inductor. De effecten van de inductor nemen geleidelijk af en dit kan leiden tot een stijging in de fentanylplasmaconcentraties, wat kan zorgen voor een toename of verlenging van zowel de therapeutische als ongewenste effecten, en kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. De patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd totdat de effecten van het geneesmiddel gestabiliseerd zijn. Voorbeelden van werkzame stoffen die kunnen leiden tot een daling in de fentanylplasmaconcentraties zijn onder andere carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine (deze lijst is niet volledig).

*Pediatrische patiënten*
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is enige mate van reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend, hoewel bekend is dat fentanyl als intraveneus anestheticum bij menselijke zwangerschappen door de placenta gaat. Bij pasgeborenen waarbij de moeder fentanyl chronisch heeft gebruikt tijdens de zwangerschap is het neonataal abstinentiesyndroom gemeld. Fentanyl mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Het gebruik van fentanyl tijdens de bevalling wordt niet aangeraden omdat het middel niet mag worden gebruikt voor de behandeling van acute of postoperatieve pijn (zie rubriek 4.3). Aangezien fentanyl de placenta passeert, kan het gebruik van fentanyl tijdens de bevalling bovendien resulteren in ademhalingsdepressie bij het pasgeboren kind.

Borstvoeding
Fentanyl wordt uitgescheiden in moedermelk en kan sedatie/ademhalingsdepressie veroorzaken bij een pasgeborene die borstvoeding krijgt. Borstvoeding moet daarom worden gestaakt tijdens behandeling met fentanyl en gedurende ten minste 72 uur nadat de pleister is verwijderd.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid. Onderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat er sprake is van verminderde vruchtbaarheid en verhoogde sterfte van embryo's bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (zie rubriek 5.3).

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

Fentanyl kan het mentale en/of fysieke vermogen dat nodig is voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals rijden of het bedienen van machines, aantasten.

### 4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fentanyl is geëvalueerd in 1.565 volwassen en 289 pediatrische proefpersonen die hebben deelgenomen aan 11 klinische onderzoeken (1 dubbelblind, placebogecontroleerd; 7 open-label, actief-gecontroleerd; 3 open-label, ongecontroleerd) en waarbij het middel is gebruikt voor de behandeling van chronische maligne of niet-maligne pijn. Deze proefpersonen kregen minste één dosis fentanyl en hebben veiligheidsgegevens verstrekt. Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische onderzoeken waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen (d.w.z. ≥10% incidentie): nausea (35,7%), braken (23,2%), constipatie (23,1%), somnolentie (15,0%), duizeligheid (13,1%) en hoofdpijn (11,8%).

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij het gebruik van fentanyl in deze klinische onderzoeken, inclusief de bovengenoemde bijwerkingen, en uit post-marketingervaringen, staan hieronder vermeld in tabel 5.

De weergegeven frequentiecategorieën gebruiken de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare klinische gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse weergegeven en in volgorde van afnemende ernst binnen elke frequentiecategorie.

Tabel 5: Bijwerkingen bij volwassen en pediatrische patiënten

| **Systeem/ orgaanklasse** | **Frequentiecategorie** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
| **Immuunsysteem-aandoeningen** | | Overgevoelig-heid | | | Anafylac-tische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie |
| **Endocriene aandoeningen** | | | | | Androgeen-deficiëntie |
| **Voedings- en stofwisselings-stoornissen** | | Anorexie | | | |
| **Psychische stoornissen** | | Insomnia, depressie, angst, verwarde staat, hallucinatie | Agitatie, desoriëntatie, euforische stemming | | Delirium, afhankelijkheid |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Zenuwstelsel-aandoeningen** | Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn | Tremor, paresthesie | Hypo-esthesie, convulsie (inclusief klonische convulsies en grand mal convulsies), amnesie, verminderd bewustzijn, bewustzijns-verlies | | |
| **Oogaandoeningen** | | | Gezichtsvermogen wazig | Miose | |
| **Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen** | | Vertigo | | | |
| **Hartaandoeningen** | | Hartkloppingen, tachycardie | Bradycardie, cyanose | | |
| **Bloedvat-aandoeningen** | | Hypertensie | Hypotensie | | |
| **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen** | | Dyspneu | Ademhalings-depressie, ademnood | Apneu, hypo-ventilatie | Bradypneu |
| **Maag-darmstelsel-aandoeningen** | Nausea, braken, constipatie | Diarree, droge mond, abdominale pijn, bovenbuikpijn, dyspepsie | Ileus | Subileus | |
| **Huid- en onderhuid-aandoeningen** | | Hyperhidrose, pruritus, rash, erytheem | Eczeem, dermatitis allergisch, huidaandoening, dermatitis, contact-dermatitis | | |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen** | | Spierspasmen | Spiertrekkingen | | |
| **Nier- en urineweg-aandoeningen** | | Urineretentie | | | |
| **Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen** | | | Erectiele disfunctie, seksuele disfunctie | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen** | | Vermoeidheid, oedeem perifeer, asthenie, malaise, het koud hebben | Aanbrengings-plaatsreactie, influenza-achtige ziekte, gevoel van verandering in lichaams-temperatuur, overgevoeligheid op de aanbrengings-plaats, geneesmiddel-ontwennings-verschijnselen-syndroom, pyrexie* | Toedienings-plaatsderma-titis, eczeem op de toedienings-plaats | Genees-middel-tolerantie |

*De vastgestelde frequentie (soms) is gebaseerd op analyses van de incidentie, bij uitsluitend volwassen en pediatrische proefpersonen in klinisch onderzoek met niet-maligne pijn.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van transdermale fentanylpleisters is geëvalueerd bij 289 pediatrische proefpersonen (<18 jaar) die hebben deelgenomen aan drie klinische onderzoeken voor de behandeling van chronische of voortdurende pijn, van maligne of niet-maligne oorsprong. Deze proefpersonen kregen ten minste één dosis fentanyl en hebben veiligheidsgegevens verstrekt (zie rubriek 5.1).

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die zijn behandeld met transdermale fentanylpleisters kwam overeen met dat wat is waargenomen bij volwassenen. Er is geen risico geïdentificeerd bij pediatrische patiënten buiten de risico's die kunnen worden verwacht bij het gebruik van opioïden voor pijnverlichting bij ernstige ziekte, en er lijkt geen specifiek risico voor pediatrische patiënten te zijn verbonden aan het gebruik van transdermale fentanylpleisters bij kinderen van 2 jaar indien gebruikt volgens de voorschriften.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze 3 klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten zijn de vaakst gerapporteerde bijwerkingen (d.w.z. ≥10% incidentie): braken (33,9%), nausea (23,5%), hoofdpijn (16,3%), constipatie (13,5%), diarree (12,8%) en pruritus (12,8%).

Tolerantie
Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

Geneesmiddelafhankelijkheid
Herhaald gebruik van transdermale fentanylpleisters kan zelfs bij therapeutische doses tot geneesmiddelafhankelijkheid leiden. Het risico op geneesmiddelafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Opioïdontwenningsverschijnselen (zoals nausea, braken, diarree, angst en rillingen) kunnen voorkomen bij sommige patiënten na de overstap van een eerdere opioïde pijnstiller naar fentanyl, of wanneer de behandeling plotseling wordt stopgezet (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd waarbij pasgeborenen het neonataal abstinentiesyndroom kregen wanneer moeders chronisch fentanyl hadden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Gevallen van serotoninesyndroom zijn gerapporteerd wanneer fentanyl gelijktijdig is gebruikt met sterk serotonerge geneesmiddelen (zie rubriek 4.4. en 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

### 4.9 Overdosering

Klachten en symptomen
De tekenen van overdosering met fentanyl liggen in het verlengde van de farmacologische werking ervan, waarbij ademhalingsdepressie het ernstigste effect is. Toxische leuko-encefalopathie is ook waargenomen bij overdosering met fentanyl.

Behandeling
Voor de behandeling van ademhalingsdepressie moeten er onmiddellijk tegenmaatregelen worden genomen, inclusief het verwijderen van de transdermale fentanylpleister en het fysiek of verbaal stimuleren van de patiënt. Deze handelingen kunnen worden gevolgd door de toediening van een specifieke opioïdantagonist, zoals naloxon. Ademhalingsdepressie na overdosering kan langer aanhouden dan de duur van de werking van de opioïdantagonist. Het interval tussen de intraveneuze doses antagonist moet zorgvuldig worden bepaald, aangezien het risico bestaat op hernarcotisering nadat de pleister is verwijderd; herhaaldelijke toediening of een continu infuus met naloxon kan noodzakelijk zijn. Omkering van het narcotische effect kan leiden tot een acute terugkeer van de pijn en de afgifte van catecholaminen.

Als de klinische situatie hierom vraagt, moet een vrije luchtweg worden gecreëerd en onderhouden, mogelijk met een orofaryngeale of endotracheale tube, en zuurstof moet worden toegediend en de ademhaling ondersteund of gereguleerd, naar behoefte. De juiste lichaamstemperatuur en vloeistofinname moeten in stand worden gehouden.

In het geval van een ernstige of aanhoudende hypotensie, moet worden gedacht aan hypovolemie en moet de aandoening worden aangepakt met de geschikte parenterale vloeistoftoediening.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, fenylpiperidinederivaten,
ATC-code: N02AB03

Werkingsmechanisme
Fentanyl is een opioïde analgeticum dat vooral interactie heeft met de µ-opioïdreceptor. De primaire therapeutische werking is pijnstilling en sedatie.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van transdermale fentanylpleisters is geëvalueerd tijdens drie open-label onderzoeken onder 289 pediatrische patiënten met chronische pijn, in de leeftijd van 2 tot en met 17 jaar. Tachtig van deze kinderen waren in de leeftijd van 2 tot en met 6 jaar. Van de 289 proefpersonen in deze drie onderzoeken begonnen 110 een behandeling met transdermale fentanylpleisters met een dosering van 12 µg/uur. Van deze 110 proefpersonen hadden 23 (20,9%) eerder <30 mg orale morfine-equivalenten per dag gehad, 66 (60,0%) 30 tot 44 mg orale morfine-equivalenten per dag en 12 (10,9%) ten minste 45 mg orale morfine-equivalenten per dag (voor 9 proefpersonen [8,2%] zijn geen gegevens bekend). Startdoseringen van 25 µg/uur en hoger werden gebruikt door de resterende 179 proefpersonen, waarbij 174 (97,2%) eerder een opioïddosis hadden gebruikt van ten minste 45 mg orale morfine-equivalenten per dag. Onder de resterende 5 proefpersonen met een startdosering van ten minste 25 µg/uur bij wie de eerdere opioïddoses <45 mg orale morfine-equivalenten per dag bedroegen, had er 1 (0,6%) eerder <30 mg orale morfine-equivalenten per dag ontvangen en 4 (2,2%) hadden 30 tot 44 mg orale morfine-equivalenten per dag gekregen (zie rubriek 4.8).

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie
Transdermale fentanylpleisters bieden een voortdurende systemische levering van fentanyl gedurende de periode van 72 uur waarin de pleister is aangebracht. Na aanbrengen van de transdermale fentanylpleister absorbeert de huid onder het systeem de fentanyl en ontstaat er een depot van fentanylconcentraat in de bovenste huidlagen. Fentanyl wordt zo beschikbaar voor de systemische circulatie. De polymeermatrix en de verspreiding van fentanyl in de huidlagen zorgen ervoor dat de afgiftesnelheid relatief constant is. De concentratiegradiënt tussen het systeem en de lagere concentratie in de huid zorgt voor de afgifte van het geneesmiddel. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van fentanyl na het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik is 92%.

Na de eerste keer aanbrengen van een transdermale fentanylpleister zal de fentanylserumconcentratie geleidelijk stijgen; meestal stabiliseert deze zich binnen 12 tot 24 uur en blijft deze relatief constant gedurende de rest van de periode van 72 uur waarin de pleister is aangebracht. Aan het einde van de tweede periode van 72 uur wordt een steady-state serumconcentratie bereikt en deze blijft behouden tijdens het aanbrengen van volgende pleisters van dezelfde grootte. Als gevolg van accumulatie liggen de AUC- en $C_{max}$-waarden voor een doseringsinterval in steady state ongeveer 40% hoger dan na één keer aanbrengen. Patiënten bereiken en behouden een steady-state serumconcentratie die wordt bepaald door individuele variaties in de permeabiliteit van de huid en de klaring van fentanyl door het lichaam. Er is een hoge mate van individuele variatie in plasmaconcentraties waargenomen.

Uit een farmacokinetisch model valt af te leiden dat de fentanylserumconcentraties kunnen stijgen met 14% (bereik 0-26%) als een nieuwe pleister wordt aangebracht na 24 uur in plaats van na de aanbevolen periode van 72 uur.

Een stijging in de huidtemperatuur kan de absorptie van transdermaal fentanyl versterken (zie rubriek 4.4). Een stijging in de huidtemperatuur als gevolg van het aanbrengen van een warmtekussen op een lage stand op de plaats waar de transdermale fentanylpleister is aangebracht tijdens de eerste tien uur van één keer aanbrengen verhoogde de gemiddelde AUC-waarde van fentanyl met 2,2 keer en de gemiddelde concentratie aan het einde van de warmteapplicatie met 61%.

Distributie

Fentanyl wordt snel verspreid naar verschillende weefsels en organen, zoals blijkt uit het grote distributievolume (3 tot 10 l/kg na intraveneuze toediening bij patiënten). Fentanyl accumuleert zich in skeletspieren en vet, en wordt langzaam afgegeven in het bloed.

In een onderzoek bij kankerpatiënten die werden behandeld met transdermaal fentanyl was de plasmaproteïnebinding gemiddeld 95% (bereik 77–100%). Fentanyl passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Het passeert tevens de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie
Fentanyl is een werkzame stof met een hoge klaring en wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4 in de lever. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, en andere metabolieten zijn inactief. De huid lijkt fentanyl dat transdermaal wordt toegediend, niet te metaboliseren. Dit is vastgesteld in een assay met menselijke keratinocyten en in klinische onderzoeken waarbij 92% van de dosis afgegeven door het systeem als onveranderd fentanyl werd aangetroffen in de systemische circulatie.

Eliminatie
Nadat een pleister 72 uur is aangebracht varieert de gemiddelde halfwaardetijd van fentanyl van 20 tot 27 uur. Als gevolg van de doorgaande absorptie van fentanyl uit het huiddepot na verwijdering van de pleister, is de halfwaardetijd van fentanyl na transdermale toediening 2 tot 3 keer langer dan bij intraveneuze toediening.

Na intraveneuze toediening varieert de gemiddelde totale klaring van fentanyl in de verschillende onderzoeken over het algemeen tussen de 34 en 66 l/uur.

Binnen 72 uur na intraveneuze toediening van fentanyl is ongeveer 75% van de dosis uitgescheiden in de urine en ongeveer 9% in de feces. Excretie vindt hoofdzakelijk plaats in de vorm van metabolieten, met minder dan 10% van de dosis als ongewijzigde werkzame stof.

Lineariteit/non-lineariteit
De fentanylserumconcentraties die zijn bereikt, zijn evenredig met de grootte van de transdermale fentanylpleister. De farmacokinetiek van transdermaal fentanyl verandert niet bij herhaald aanbrengen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties
Er is een hoge variabiliteit tussen de proefpersonen voor wat betreft de farmacokinetiek van fentanyl, de relaties tussen fentanylconcentraties, therapeutische en ongewenste effecten en de tolerantie voor opioïden. De minimale effectieve fentanylconcentratie is afhankelijk van de pijnintensiteit en het eerdere gebruik van opioïden. Zowel de minimaal effectieve concentratie als de toxische concentratie stijgen wanneer de tolerantie toeneemt. Het is daarom niet mogelijk om een optimaal therapeutisch concentratiebereik voor fentanyl vast te stellen. Aanpassing van de individuele fentanyldosis moet worden gebaseerd op de respons en mate van tolerantie van de patiënt. Er moet rekening worden gehouden met een wachttijd van 12 tot 24 uur na het aanbrengen van de eerste pleister en na een dosisverhoging.

Speciale populaties

*Ouderen*
Gegevens uit onderzoek met intraveneus fentanyl wijzen erop dat bij oudere patiënten de klaring verminderd kan zijn en de halfwaardetijd langer kan zijn; ook kunnen zij gevoeliger zijn voor het

geneesmiddel dan jongere patiënten. In een onderzoek met fentanyl was de farmacokinetiek van fentanyl bij gezonde oudere patiënten niet significant afwijkend van die bij gezonde jongere proefpersonen, hoewel piekserumconcentraties meestal lager waren en de gemiddelde halfwaardetijd verlengd was naar ongeveer 34 uur. Oudere patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en zo nodig moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

*Nierinsufficiëntie*
De invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van fentanyl is naar verwachting beperkt omdat de uitscheiding van onveranderde fentanyl via de urine minder dan 10% bedraagt en er geen bekende actieve metabolieten worden uitgescheiden door de nieren. Aangezien de invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van fentanyl echter niet is onderzocht, is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

*Leverinsufficiëntie*
Patiënten met leverinsufficiëntie moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en de dosis fentanyl moet indien nodig worden verlaagd (zie rubriek 4.4). Gegevens van proefpersonen met cirrose en gesimuleerde gegevens van proefpersonen met verschillende gradaties van leverfalen die zijn behandeld met transdermaal fentanyl suggereren dat fentanylconcentraties hoger kunnen zijn en de fentanylklaring lager dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De simulaties suggereren dat de steady-state AUC van patiënten met een leverziekte Child-Pugh graad B (Child-Pugh-score = 8) ongeveer 1,36 keer groter zou zijn dan bij patiënten met een normale leverfunctie (graad A; Child-Pugh-score = 5,5). Bij patiënten met een leverziekte graad C (Child-Pugh-score = 12,5) duiden de resultaten erop dat de fentanylconcentratie zich bij elke toediening ophoopt, waardoor deze patiënten in steady state een AUC hebben die ongeveer 3,72 keer groter is.

*Pediatrische patiënten*
Fentanylconcentraties werden gemeten bij meer dan 250 kinderen tussen de 2 en 17 jaar die fentanylpleisters kregen in een dosisbereik van 12,5 tot 300 µg/uur. Rekening houdend met lichaamsgewicht lijkt de klaring (l/uur/kg) gemiddeld 80% hoger te zijn bij kinderen van 2 tot 5 jaar en 25% hoger bij kinderen van 6 tot 10 jaar, in vergelijking met kinderen van 11 tot 16 jaar, die naar verwachting een vergelijkbare klaring hebben als volwassenen. Met deze bevindingen is rekening gehouden bij het bepalen van de aanbevolen doseringen voor pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Standaard onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit zijn uitgevoerd aan de hand van parenterale toediening van fentanyl. Bij een onderzoek bij ratten had fentanyl geen invloed op de vruchtbaarheid van de mannetjes. Bij sommige onderzoeken met vrouwtjesratten kwam een verminderde fertiliteit en verhoogde embryomortaliteit naar voren.

Effecten op het embryo waren het gevolg van maternale toxiciteit en niet het gevolg van directe effecten van de stof op het embryo in ontwikkeling. In de onderzoeken bij twee soorten (ratten en konijnen) was er geen indicatie van teratogene effecten. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bleek de overlevingskans van nageslacht aanzienlijk te zijn gedaald bij doses waarbij het gewicht van het moederdier licht daalde. Dit effect kan het gevolg zijn van een verandering in de moederzorg, of een

rechtstreeks effect van fentanyl op de jongen. Effecten op somatische ontwikkeling en gedrag van het nageslacht zijn niet waargenomen.

Onderzoek naar mutageen potentieel bij bacteriën en knaagdieren leverden negatieve resultaten op. Fentanyl had mutagene effecten in zoogdiercellen in vitro, vergelijkbaar met andere opioïde analgetica. Een mutageen risico bij het gebruik van therapeutische doses lijkt onwaarschijnlijk, aangezien de effecten uitsluitend voorkwamen bij hoge concentraties.

Een carcinogeniciteitsonderzoek (dagelijkse subcutane injecties met fentanylhydrochloride gedurende twee jaar bij Sprague Dawley-ratten) heeft geen bevindingen opgeleverd die duiden op een oncogeen potentieel.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Kleeflaag*
Polyacrylaat kleeflaag

*Dragerfilm*
Polypropyleenfolie
Blauwe drukinkt

*Afgiftelaag*
Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke transdermale pleister is verpakt in een aparte sachet.

*Alleen van toepassing op sachets met voorgesneden inkepingen:*
Sachets gemaakt van samengesteld folie, van buiten naar binnen bestaande uit de volgende lagen: gecoat Kraft-papier, low density polyethyleenfolie, aluminiumfolie, thermoplastisch ethyleen-methacrylzuur copolymeer.

*Allen van toepassing op kindveilige sachets zonder voorgesneden inkepingen:*

Kinderveilige sachets gemaakt van samengesteld folie, van buiten naar binnen bestaande uit de volgende lagen: PET folie, kleeflaag, aluminiumfolie, kleeflaag, ionomeer-coex folie.

Eén verpakking bevat 1, 3, 4, 5, 8, 10, 16 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen

Zie rubriek 4.2 voor instructies voor het aanbrengen van de pleister. Er zijn geen veiligheidsgegevens of farmacokinetische gegevens beschikbaar voor andere toepassingslocaties.

Instructies voor verwijderen:
Zelfs na gebruik blijven aanzienlijke hoeveelheden fentanyl achter in de transdermale pleister. Gebruikte pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen worden gevouwen, terug worden gestopt in de oorspronkelijke sachet en dan veilig worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 105070 Fentanyl CF 12 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 105082 Fentanyl CF 25 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 105084 Fentanyl CF 50 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 105085 Fentanyl CF 75 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 105086 Fentanyl CF 100 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2009
Datum van verlenging van de vergunning: 29 november 2010

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 7 juni 2023