

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Recivit 67 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Recivit 133 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Recivit 267 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Recivit 400 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Recivit 533 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Recivit 800 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Recivit 67 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik:  
Elke tablet bevat 110 microgram fentanylcitraat, wat overeenkomt met 67 microgram fentanyl.

Recivit 133 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik:  
Elke tablet bevat 210 microgram fentanylcitraat, wat overeenkomt met 133 microgram fentanyl.

Recivit 267 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik:  
Elke tablet bevat 420 microgram fentanylcitraat, wat overeenkomt met 267 microgram fentanyl.

Recivit 400 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik:  
Elke tablet bevat 630 microgram fentanylcitraat, wat overeenkomt met 400 microgram fentanyl.

Recivit 533 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik:  
Elke tablet bevat 840 microgram fentanylcitraat, wat overeenkomt met 533 microgram fentanyl.

Recivit 800 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik:  
Elke tablet bevat 1260 microgram fentanylcitraat, wat overeenkomt met 800 microgram fentanyl.

Hulpstof met bekend effect:  
Elke tablet bevat 0,651 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

Recivit 67 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik: Dit geneesmiddel is een witte, bolle, driehoekige tablet met een dikte van 5,6 mm, op één zijde bedrukt met '0' in zwarte inkt.

Recivit 133 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik: Dit geneesmiddel is een witte, bolle, driehoekige tablet met een dikte van 5,6 mm, op één zijde bedrukt met '1' in zwarte inkt.

Recivit 267 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik: Dit geneesmiddel is een witte, bolle, driehoekige tablet met een dikte van 5,6 mm, op één zijde bedrukt met '2' in zwarte inkt.

Recivit 400 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik: Dit geneesmiddel is een witte, bolle, driehoekige tablet met een dikte van 5,6 mm, op één zijde bedrukt met '4' in zwarte inkt.

Recivit 533 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik: Dit geneesmiddel is een witte, bolle, driehoekige tablet met een dikte van 5,6 mm, op één zijde bedrukt met '5' in zwarte inkt.

Recivit 800 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik: Dit geneesmiddel is een witte, bolle, driehoekige tablet met een dikte van 5,6 mm, op één zijde bedrukt met '8' in zwarte inkt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Recivit is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen met kanker die al een onderhoudsbehandeling met een opiaat krijgen voor chronische kankerpijn.

Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, anderszins onder controle gebrachte pijn.

Patiënten die onderhoudstherapie met een opiaat krijgen, gebruiken ten minste 60 mg oraal morfine per dag, ten minste 25 microgram transdermaal fentanyl per uur, ten minste 30 mg oxycodon per dag, ten minste 8 mg oraal hydromorfon per dag of een equi-analgetische dosis van een opiaat gedurende een week of langer.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door en voortgezet onder leiding van een arts met ervaring met de behandeling met opioïden bij kankerpatiënten. Artsen moeten rekening houden met het potentiële misbruik van fentanyl. Patiënten moeten worden geïnstrueerd voor de behandeling van doorbraakpijn niet tegelijk twee verschillende formuleringen van fentanyl te gebruiken en bij het overstappen op Recivit elk ander voor doorbraakpijn voorgeschreven middel met fentanyl weg te gooien. Het aantal tabletsterkten dat voor patiënten op een willekeurig moment beschikbaar is, moet worden beperkt om verwarring en potentiële overdosering te voorkomen.

Recivit moet direct op het diepste deel onder de tong worden toegediend.

Recivit mag niet worden doorgeslikt; men moet het middel zonder te kauwen of te zuigen volledig laten oplossen in de sublinguale ruimte. De patiënt moet worden aangeraden niets te eten of te drinken tot de tablet voor sublinguaal gebruik volledig is opgelost.

Als er na 30 minuten nog resten van de Recivit-tablet aanwezig zijn, mogen deze worden doorgeslikt.

Patiënten met een droge mond mogen water gebruiken om het mondslijmvlies te bevochtigen voordat Recivit wordt ingenomen.

Na uitnemen van de tablet uit de blisterverpakking mag deze niet worden bewaard aangezien de integriteit van de tablet niet kan worden gegarandeerd en er een risico bestaat van accidentele blootstelling aan een tablet (zie ook rubriek 4.4 voor waarschuwingen bij kinderen).

Patiënten moeten worden geadviseerd Recivit te bewaren op een afgesloten plaats.

#### Dosistitratie

Vóór patiënten met Recivit worden getitreerd, wordt verwacht dat hun bestaande aanhoudende pijn met een opiaat onder controle wordt gebracht en dat zich doorgaans niet meer dan 4 episoden van doorbraakpijn per dag voordoen.

Het doel van dosistitratie is het bepalen van een optimale onderhoudsdosis voor aanhoudende behandeling van episoden van doorbraakpijn. Deze optimale dosis moet de pijn voldoende verlichten zonder dat de bijwerkingen onaanvaardbaar ernstig worden.

De optimale dosis Recivit wordt voor elke individuele patiënt door optitratie bepaald. Voor gebruik tijdens de dosistitratiefase zijn verscheidene sterkten beschikbaar. De gebruikte aanvangsdosis van Recivit moet 133 microgram bedragen, met waar nodig ophoging van de dosis met de reeks beschikbare sterkten.

De patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd tot een optimale dosis is bereikt.

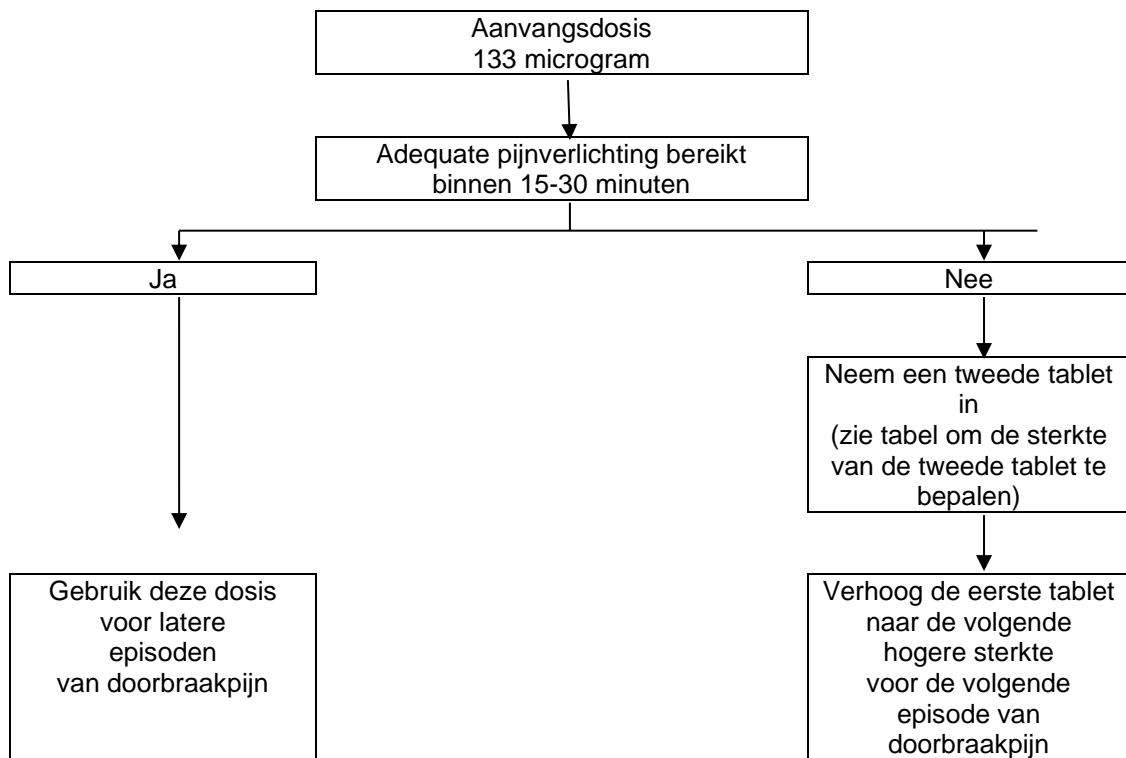
Indien de pijn onvoldoende onder controle is, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van een onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Overstappen van andere fentanylbevattende middelen op Recivit mag vanwege verschillende absorptieprofielen niet gebeuren in een verhouding van 1:1. Als patiënten overstappen van een ander fentanylbevattend middel, is een nieuwe dosistitratie met Recivit noodzakelijk.

Voor titratie wordt het volgende doseringsschema aanbevolen, hoewel de arts in alle gevallen rekening moet houden met de klinische behoefte van de patiënt, de leeftijd en gelijktijdig bestaande ziekte.

Alle patiënten moeten de behandeling beginnen met één enkele tablet voor sublinguaal gebruik van 133 microgram. Als binnen 15-30 minuten na toediening van één enkele tablet geen adequate pijnstilling wordt verkregen, kan een extra (tweede) tablet van 133 microgram worden toegediend. Als voor de behandeling van doorbraakpijn meer dan één doseereenheid noodzakelijk is, kan ophoging van de dosis tot de volgende hogere beschikbare sterkte worden overwogen (zie onderstaande afbeelding). De dosisophoging moet stapsgewijs worden voortgezet tot adequate pijnstilling wordt bereikt. Bij doses van 533 microgram moet de dosissterkte voor de extra (tweede) tablet worden verhoogd van 133 naar 267 microgram. Dit wordt weergegeven in onderstaand schema. Voor een enkele episode van doorbraakpijn tijdens deze titratiefase mogen niet meer dan twee (2) tabletten worden toegediend.

**Titratieproces voor Recivit**



Sterkte (microgram) van de eerste tablet van de eerste tablet per episode van doorbraakpijn	Sterkte (microgram) van de extra (tweede) tablet in te nemen 15-30 minuten na de eerste tablet, indien nodig
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Als met de hogere dosis adequate pijnverlichting wordt bereikt, maar de bijwerkingen onaanvaardbaar worden geacht, kan een tussenliggende dosis (met de tablet van 67 of 133 microgram) worden toegediend.

Doses hoger dan 800 microgram zijn niet in klinische onderzoeken beoordeeld.

Om het risico op opioïd gerelateerde bijwerkingen te minimaliseren en om de juiste dosis vast te stellen moet de patiënt tijdens het titratieproces nauwgezet door zorgverleners worden gecontroleerd.

#### Onderhoudsbehandeling

Zodra de juiste dosis is vastgesteld, die uit meer dan één tablet kan bestaan, moet de patiënt deze dosis aanhouden en het gebruik beperken tot maximaal vier doses Recivit per dag.

#### Aanpassing van de dosis

Indien de respons (pijnstilling of bijwerkingen) op de getitreerde dosis Recivit merkbaar verandert, kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn om een optimale dosis te behouden.

Als zich elke dag meer dan vier episoden van doorbraakpijn voordoen, moet de dosis van het langwerkende opiaat dat wordt gebruikt voor aanhoudende pijn, opnieuw worden beoordeeld. Als het langwerkende opiaat of de dosis van het langwerkende opiaat wordt veranderd, moet de dosis Recivit opnieuw worden beoordeeld en zo nodig opnieuw getitreerd opdat de patiënt een optimale dosis gebruikt.

Het is noodzakelijk dat elke hertitratie van een dosis van een analgeticum door een zorgverlener wordt gecontroleerd.

Voor aanvang van de behandeling met Recivit 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). Recivit mag niet langer dan nodig worden gebruikt.

Stopzetten van de behandeling Recivit dient onmiddellijk te worden stopgezet als de patiënt geen last meer heeft van episodes van doorbraakpijn. De behandeling voor de persisterende achtergrondpijn dient te worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Als stopzetting van alle opioïde therapie noodzakelijk is, moet de patiënt door de arts nauwlettend worden gevolgd om het risico op plotselinge onthoudingseffecten te beheersen.

#### Gebruik bij oudere patiënten

De dosistitratie moet bijzonder voorzichtig gebeuren en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit (zie rubriek 4.4).

#### Gebruik bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis moeten tijdens de titratiefase van Recivit zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Recivit is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wegens het ontbreken van gegevens inzake veiligheid en werkzaamheid (zie ook rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten zonder onderhoudsbehandeling met een opiaat (zie rubriek 4.1) aangezien er een verhoogd risico op ademhalingsdepressie bestaat.
- Gelijktijdig gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 2 weken na stopzetting van het gebruik van MAO-remmers.
- Ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.
- Behandeling van acute pijn anders dan doorbraakpijn.
- Patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die natriumoxybaat bevatten.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Vanwege de risico's, waaronder een fatale afloop, die gepaard gaan met onbedoelde blootstelling, verkeerd gebruik en misbruik, moeten patiënten en hun verzorgers worden geadviseerd Recivit te bewaren op een veilige en afgesloten plaats die niet toegankelijk is voor anderen.

Patiënten en hun verzorgers moeten worden geïnformeerd dat Recivit een werkzaam bestanddeel bevat in een hoeveelheid die voor een kind dodelijk kan zijn; daarom moeten alle tabletten altijd buiten het zicht en bereik van kinderen en niet-patiënten worden bewaard.

Om het risico op opioïd gerelateerde bijwerkingen te minimaliseren en om de effectieve dosis vast te stellen is het noodzakelijk dat de patiënt tijdens het titratieproces nauwlettend door zorgverleners worden gecontroleerd.

Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole *na* een verhoogde dosis fentanyl rekening worden gehouden met de mogelijkheid van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie. Het kan aangewezen zijn om de dosis fentanyl te verlagen of de behandeling met fentanyl stop te zetten of te herzien.

Voordat een behandeling met Recivit wordt gestart, is het belangrijk dat de behandeling van de patiënt met het langwerkende opiaat voor de verlichting van zijn/haar aanhoudende pijn gestabiliseerd is en dat de behandeling met het langwerkende opiaat tijdens het gebruik van Recivit wordt voortgezet.

Zoals geldt voor alle opioïden bestaat er een risico op klinisch significante ademhalingsdepressie gerelateerd aan het gebruik van fentanyl. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van Recivit bij patiënten met niet-ernstige chronische obstructieve longziekte of andere medische aandoeningen die predisponeren voor ademhalingsdepressie, aangezien zelfs normale therapeutische doses Recivit de ademhalingsprikkel verder kunnen onderdrukken tot het punt van respiratoire insufficiëntie.

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen om de totale dosis opioïden te verlagen.

#### Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen

Gelijktijdig gebruik van Recivit en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om Recivit gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet een verlaging van de dosis van een of beide middelen worden overwogen en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Recivit aan patiënten die mogelijk bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van CO<sub>2</sub>-retentie, zoals degenen die tekenen vertonen van verhoogde intracraniale druk of verlaagd bewustzijn. Opioïden kunnen bij patiënten met hoofdletsel het klinische beeld maskeren en dienen alleen te worden gebruikt als dit klinisch gerechtvaardigd is.

#### Hartaandoening

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of reeds bestaande bradyaritmieën.

Daarnaast moet Recivit met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. De invloed van een lever- of nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van het

geneesmiddel is niet beoordeeld, maar aangetoond is dat bij intraveneuze toediening de klaring van fentanyl in geval van een lever- of nierfunctiestoornis gewijzigd is door veranderingen in de metabole klaring en plasma-eiwitten. Na toediening van Recivit kunnen zowel de lever- als nierfunctie de biologische beschikbaarheid van ingeslikt fentanyl verhogen en de systemische klaring ervan verlagen; dit zou kunnen leiden tot toegenomen en verlengde opioïdeffecten. Daarom moet tijdens het titratieproces extra zorgvuldigheid worden betracht bij patiënten met matige of ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

Grote voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met hypovolemie en hypotensie.

Recivit is niet onderzocht bij patiënten met wonden in de mond of met mucositis. Er bestaat bij deze patiënten een risico op verhoogde systemische blootstelling aan het geneesmiddel en daarom wordt tijdens dosistitratie extra voorzichtigheid aanbevolen.

Na herhaalde toediening van opioïden als fentanyl kunnen er tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijk optreden.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Herhaald gebruik van Recivit kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïdverslaving). Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op opioïdverslaving verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [fentanyl-bevattend product] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van een opioïdverslaving is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruik (waaronder alcoholmisbruik), bij rokers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. ernstige depressies, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor aanvang van de behandeling met Recivit 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 opioïdverslaving. Als deze tekenen optreden, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroeg vragen om een nieuwe dosis). Dit is ook van toepassing op het beoordelen van gelijktijdig gebruik van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opioïdverslaving moet overleg met een verslavingsdeskundige worden overwogen.

#### Serotonine syndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Recivit gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

De ontwikkeling van een potentiële levensbedreigend serotoninesyndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), en geneesmiddelen die de metabolisatie van serotonine verstoren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAO remmers]). Dit kan optreden binnen de aanbevolen dosering.

Het serotoninesyndroom kan zich voordoen in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijvoorbeeld agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijvoorbeeld tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijvoorbeeld hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro intestinale symptomen (bijvoorbeeld nausea, braken, diarree).

Indien een serotoninesyndroom wordt vermoed, dient de behandeling met Recivit stopgezet te worden. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen "natriumvrij".

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

### Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van fentanyl en een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAO remmer) kan het risico van serotoninesyndroom, een potentiële levensbedreigende aandoening, verhogen.

Recivit is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten die binnen 14 dagen met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) zijn behandeld aangezien ernstige en onvoorspelbare potentiëring door MAO-remmers is gemeld in combinatie met opioïde analgetica.

Fentanyl wordt gemetaboliseerd door het iso-enzym CYP3A4 in de lever en het darmslijmvlies. Remmers van CYP3A4 als:

- macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine, telitromycine),
- azol-antimycotica (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol en fluconazol),
- bepaalde proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir),
- calciumantagonisten (bijvoorbeeld diltiazem of verapamil),
- anti-emetica (bijvoorbeeld aprepitant of dronabinol),
- antidepressiva (bijvoorbeeld fluoxetine),
- antacida (bijvoorbeeld cimetidine)

of alcohol kunnen de biologische beschikbaarheid van ingeslikt fentanyl verhogen en ook de systemische klaring ervan verlagen, wat kan leiden tot toegenomen en verlengde opioïde effecten en potentieel fatale ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Soortgelijke effecten konden worden waargenomen na gelijktijdige inname van grapefruitsap, waarvan bekend is dat het CYP3A4 remt. Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd als fentanyl gelijktijdig met CYP3A4-remmers wordt toegediend. Patiënten die Recivit krijgen en beginnen met een behandeling met CYP3A4-remmers, of bij wie de dosis ervan wordt verhoogd, moeten gedurende lange tijd nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van opioïdtoxiciteit.

Het gelijktijdige gebruik van Recivit met sterke CYP3A4-inductoren als

- barbituraten en andere sedativa (bijvoorbeeld fenobarbital),
- anti-epileptica (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, oxcarbazepine),
- bepaalde antivirale middelen (bijvoorbeeld efavirenz, nevirapine),
- ontstekingsremmers of immunosuppressiva (bijvoorbeeld glucocorticosteroïden),
- antidiabetica (bijvoorbeeld pioglitazon),
- antibiotica voor de behandeling van tuberculose (bijvoorbeeld rifabutine, rifampine),
- psychotrope stoffen (bijvoorbeeld modafinil),
- antidepressiva (bijvoorbeeld Sint-Janskruid),

kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van fentanyl, wat de werkzaamheid van Recivit zou kunnen verminderen. Patiënten die Recivit krijgen toegediend en die de behandeling met CYP3A4-inductoren stopzetten, of de dosis ervan verlagen, moeten worden gecontroleerd op tekenen van versterkte werking, of toxiciteit, van Recivit en de dosis van Recivit moet overeenkomstig worden aangepast.

Het gelijktijdige gebruik van andere centraal zenuwstelsel onderdrukkende middelen, waaronder andere opioïden of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazinen, anxiolytica, skeletspierrelaxantia, sederende antihistaminica en alcohol kunnen extra onderdrukkende effecten veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die natriumoxybaat en fentanyl bevatten is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De behandeling met natriumoxybaat moet worden gestaakt vóór aanvang van de behandeling met Recivit.

### Kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen

Het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. De dosis van Recivit en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdige gebruik van partiële opioïde agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt afgeraden. Deze hebben een hoge affiniteit met opioïde receptoren met relatief

lage intrinsieke activiteit en neutraliseren derhalve gedeeltelijk het pijnstillende effect van fentanyl en kunnen bij opioïdeafhankelijke patiënten onthoudingsverschijnselen teweegbrengen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Recivit mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer dit strikt noodzakelijk is.

Na langdurige behandeling kan fentanyl ontweningsverschijnselen veroorzaken bij het pasgeboren kind.

Geadviseerd wordt fentanyl niet te gebruiken tijdens de weeën en de bevalling (met inbegrip van een keizersnede) omdat fentanyl de placenta passeert en ademhalingsdepressie bij de foetus of het pasgeboren kind kan veroorzaken. Als Recivit wordt toegediend, moet er een antidotum voor het kind voorhanden zijn.

##### Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het borstgevoede kind verdoving en onderdrukking van de ademhaling veroorzaken. Fentanyl mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven en de borstvoeding mag niet opnieuw worden gestart tot ten minste vijf dagen na de laatste toediening van fentanyl.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het is echter bekend dat opioïde analgetica de geestelijke en/of lichamelijke vaardigheid om potentieel gevaarlijke taken uit te voeren (bijv. autorijden of machines bedienen) nadelig beïnvloeden. Patiënten moeten het advies krijgen tijdens het gebruik van Recivit geen voertuig te besturen of machines te bedienen als ze duizelig of slaperig worden, of problemen met het gezichtsvermogen krijgen en geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot ze weten hoe ze reageren.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bij gebruik van Recivit kunnen typische bijwerkingen van opioïden worden verwacht. Vaak verdwijnen deze of ze nemen in intensiteit af bij voortgezet gebruik van het middel, aangezien de patiënt wordt getitreerd tot de meest geschikte dosis. De ernstigste bijwerkingen zijn echter ademhalingsdepressie (potentieel leidend tot apneu of ademhalingsstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock en alle patiënten moeten hierop nauwlettend worden gecontroleerd.

De meest waargenomen bijwerkingen zijn onder meer misselijkheid, braken, obstipatie, hoofdpijn, slaperigheid/vermoeidheid en duizeligheid.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Recivit **en/of andere fentanylbevattende geneesmiddelen** in klinische onderzoeken en tijdens postmarketingervaring in de dagelijkse praktijk bij gelijktijdige behandeling met een opiaat. Het is daarom niet mogelijk om de effecten van alleen fentanyl met zekerheid te onderscheiden.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven per MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1000$ ), zeer zelden ( $<1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie	



<b>Psychische stoornissen</b>		Verwardheid, angstgevoelens, hallucinaties, abnormaal denken	Abnormale dromen, depersonalisatie, depressie, emotionele labiliteit, euforie	Slapeloosheid, Geneesmiddel afhankelijkheid (verslaving) Geneesmiddel -misbruik delirium
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Slaperigheid, sedatie, duizeligheid	Bewustzijnsverlies, vertigo, hoofdpijn, myoclonus, smaakstoornis	Coma, convulsie, paresthesie (waaronder hyperesthesie/circumorale paresthesie), abnormale gang/coördinatiestoornissen	
<b>Oogaandoeningen</b>			Abnormale visus (wazig zien, dubbelzien)	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypotensie		Roodheid van de huid en opvliegers
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>			Dyspneu, ademhalingsdepressie	
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid, obstipatie	Braken, droge mond, buikpijn, dyspepsie,	Ileus, flatulentie, opgezette buik, tandcariës	Diarree, uitval gebits-elementen, tandvlees-terugtrekking
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Pruritus, zweten	Huiduitslag	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Urineretentie	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen</b>		Asthenie	Malaise	Vermoeidheid, perifeer oedeem, onthoudings-syndroom, pyrexie, Neonataal abstinentiesyn droom, geneesmiddel-tolerantie
<b>Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Accidenteel letsel (bijvoorbeeld valincidenten)		

Met transmucosale fentanyl zijn onthoudingsverschijnselen m.b.t. opiaten waargenomen zoals misselijkheid, braken, diarree, angst, rillingen, tremor en zweten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Tolerantie

Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

#### Geneesmiddelafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Recivit 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).

#### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

De symptomen van fentanyloverdosering zijn naar verwachting gelijk aan die van intraveneus fentanyl en andere opioïden, en liggen in het verlengde van de farmacologische werking van het middel, met als ernstigste significante effecten veranderingen van de geestelijke toestand, bewustzijnsverlies, coma, cardiorespiratoire stilstand, ademhalingsdepressie, respiratoire distress en ademhalingsinsufficiëntie, die tot overlijden hebben geleid.

Gevallen van Cheynes-Stokes-ademhaling zijn waargenomen bij overdosering van fentanyl, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

Toxische leuko-encefalopathie is ook waargenomen bij overdosering met fentanyl.

De onmiddellijke maatregelen bij opioïdoverdosering omvatten onder meer verwijdering van eventueel overgebleven Recivit-tabletten uit de mond, vrijmaken van de luchtweg, lichamelijke en verbale stimulering van de patiënt, beoordeling van het bewustzijnsniveau, de status van de ademhaling en circulatie en zo nodig kunstmatige beademing.

Voor de behandeling van overdosering (accidentele inname) bij opioïdnaïeve personen moet een intraveneuze toegang worden gecreëerd en moeten naloxon of andere opioïdantagonisten worden gebruikt zoals klinisch geïndiceerd. De ademhalingsdepressie na een overdosis kan langer duren dan de effecten van de opioïdantagonist (zo ligt de halfwaardetijd van naloxon tussen 30 en 81 minuten) en herhaalde toediening kan noodzakelijk zijn. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van de specifieke opioïdantagonist voor bijzonderheden betreffende een dergelijk gebruik.

Voor de behandeling van een overdosering bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden krijgen, dient een intraveneuze toegang te worden gecreëerd. Voorzichtig gebruik van naloxon of een andere opioïdantagonist is in bepaalde gevallen mogelijk gerechtvaardigd, al gaat dit gepaard met het risico op een acuut ontwenningssyndroom.

In geval van ernstige of aanhoudende hypotensie moet hypovolemie worden overwogen en deze toestand moet worden behandeld met een geschikte parenterale vloeistoftherapie.

Spierstijfheid die interfereert met de ademhaling is gemeld voor fentanyl en andere opioïden. In deze situatie kan endotracheale intubatie, kunstmatige beademing en toediening van zowel opioïdantagonisten als spierrelaxantia noodzakelijk zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Fenylpiperidinederivaten.

ATC-code: N02AB03

Fentanyl is een opioïdanalgeticum dat overwegend een interactie aangaat met de  $\mu$ -opioïdreceptor. De primaire therapeutische effecten zijn analgesie en sedatie. Secundaire farmacologische effecten zijn ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, obstipatie, miose, lichamelijke afhankelijkheid en euforie.

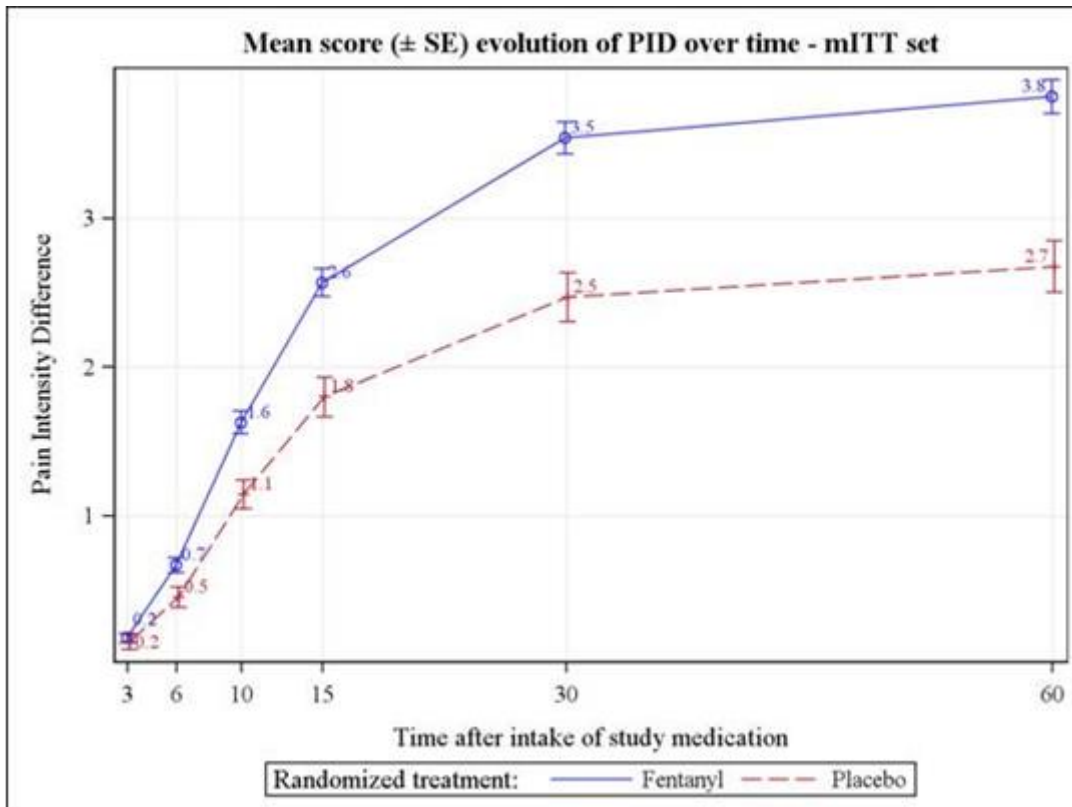
De analgetische effecten van fentanyl zijn gerelateerd aan de plasmaspiegel. In het algemeen nemen de effectieve concentratie en de concentratie waarbij toxiciteit optreedt toe met toenemende tolerantie voor opioïden. De snelheid van het optreden van tolerantie varieert sterk per persoon. Daarom moet de dosis van Recivit individueel worden getitreerd om het gewenste effect te bereiken (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid en veiligheid van Recivit is beoordeeld in een dubbelblinde gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, cross-over studie in 91 met opioïd-behandelde volwassen kankerpatiënten, die 1 tot 4 episodes van doorbraakpijn per dag ervaarden. Het primaire eindpunt was de som van het verschil in pijnintensiteit 30 minuten (SPID30) na toediening, wat statistisch significant was vergeleken met placebo ( $p < 0,0001$ ).

De som van het verschil in pijnintensiteit vanaf 6 minuten na toediening en tot aan 60 minuten was ook significant vergeleken met placebo (respectievelijk  $p = 0,02$  na 6 minuten en  $p < 0,0001$  na 60 minuten).

De tweede uitkomstparameter gemiddeld verschil in pijnintensiteit (PID) was significant hoger voor de episodes van doorbraakpijn behandeld met fentanyl dan welke behandeld met placebo, vanaf 6 minuten na toediening en tot aan 60 minuten (respectievelijk  $p = 0,003$  en  $p < 0,0001$ ) (zie figuur hieronder).

Bovendien was de gemiddelde pijnverlichting significant hoger voor de episodes van doorbraakpijn behandeld met fentanyl dan welke behandeld met placebo, vanaf 6 minuten na toediening en tot aan 60 minuten. Het verschil in gemiddelde pijnverlichting tussen actieve behandeling en placebo was 0,1 (op een 5-punten Numeric Rating Scale) bij 6 minuten ( $p = 0,002$ ), 0,4 bij 10 minuten, 0,5 bij 15 minuten, 0,7 bij 30 minuten en 0,7 bij 60 minuten ( $p < 0,0001$ ).



Alle  $\mu$ -opioïdreceptoragonisten, waaronder fentanyl, veroorzaken dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Het risico op ademhalingsdepressie is lager bij patiënten die langdurig met een opioïd worden behandeld, aangezien deze patiënten tolerant worden voor de ademhalingsonderdrukkende effecten.

Hoewel opioïden in het algemeen de tonus van het gladde spierweefsel in de urinewegen verhogen, is het netto-effect eerder variabel, met in sommige gevallen aandrang tot urinelozing en in andere gevallen mictieproblemen.

Opioïden verhogen de tonus en verlagen de propulsieve contracties van het gladde spierweefsel van het maag-darmkanaal. Dit leidt tot een langere gastro-intestinale verblijftijd, wat verantwoordelijk kan zijn voor het obstiperende effect van fentanyl.

Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of -gonadenas beïnvloeden. Sommige veranderingen die mogelijk zijn, zijn een verhoging in serumprolactine en verlagingen in de plasmaspiegel van cortisol en testosteron. Als gevolg van deze hormonale veranderingen kunnen zich klinische klachten en symptomen manifesteren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fentanyl is sterk lipofiel en kan zeer snel worden opgenomen door het mondlijmvlies en langzamer via het maag-darmkanaal. Oraal toegediend fentanyl ondergaat uitgesproken hepatische en intestinale first-pass-effecten en de metabolieten dragen niet bij aan de therapeutische effecten van fentanyl.

Recivit maakt gebruik van een technologie die snelle afgifte van fentanyl mogelijk maakt en de snelheid en mate van de absorptie van fentanyl via het mondslijmvlies versterkt. De absolute biologische beschikbaarheid van Recivit is niet vastgesteld maar wordt op ongeveer 70% geschat.

#### Absorptie

De gemiddelde maximale plasmaconcentraties variëren van 360 tot 2070 picogram/ml (na toediening van 133 tot 800 microgram Recivit) en worden binnen 50 tot 90 minuten bereikt.

#### Distributie

Fentanyl is sterk lipofiel en wordt goed verder dan het vaatstelsel gedistribueerd, met een schijnbaar groot verdelingsvolume. Na sublinguale toediening van Recivit ondergaat fentanyl een initiële snelle distributie die een evenwicht van fentanyl weergeeft tussen plasma en de sterk doorbloede weefsels (hersenen, hart en longen). Vervolgens wordt fentanyl verdeeld tussen het diepe weefselcompartiment (spier- en vetweefsel) en het plasma.

De plasma-eiwitbinding van fentanyl is 80% tot 85%. Het voornaamste bindingseiwit is alfa-1-zuur glycoproteïne, maar zowel albumine als lipoproteïnen dragen er in zekere mate aan bij. De vrije fractie van fentanyl neemt toe met de graad van acidose.

#### Biotransformatie en eliminatie

Fentanyl wordt in de lever en het darmslijmvlies gemetaboliseerd tot norfentanyl door de iso-vorm CYP3A4. Norfentanyl is in experimenteel onderzoek bij dieren niet farmacologisch werkzaam. Meer dan 90% van de toegediende dosis van fentanyl wordt geëlimineerd door biotransformatie tot N-gedealkyleerde en gehydroxyleerde onwerkzame metabolieten.

Na intraveneuze toediening van fentanyl wordt minder dan 7% van de toegediende dosis onveranderd uitgescheiden in de urine en slechts ongeveer 1% onveranderd in de feces. De metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden, terwijl de fecale uitscheiding minder belangrijk is.

De terminale eliminatiefase van fentanyl is het resultaat van de herverdeling tussen plasma en een diepe weefselcompartiment. Na toediening van Recivit is de terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 12 uur.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Van 133 microgram tot 800 microgram is dosisevenredigheid aangetoond.

#### Nier-/leverfunctiestoornis

Een lever- of nierfunctiestoornis kan verhoogde serumconcentraties veroorzaken. Ouderen, cachetische of in het algemeen verzwakte patiënten kunnen een lagere fentanylklaring hebben, wat kan leiden tot een langere terminale halfwaardetijd van de verbinding (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 gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

Embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen hebben geen door de verbinding geïnduceerde misvormingen of ontwikkelingsverschillen aangetoond bij toediening tijdens de periode van organogenese.

In een vruchtbaarheidsonderzoek en een vroeg-embryonaal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd bij hoge doses (300 mcg/kg/dag, s.c.) een mannelijk gemedieerd effect waargenomen en dit komt overeen met de sedatieve effecten van fentanyl in experimenteel onderzoek bij dieren.

In onderzoeken naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten was het overlevingspercentage van de nakomelingen significant verlaagd bij doses die ernstige maternale toxiciteit veroorzaakten. Verdere bevindingen bij matернаal toxische doses bij F1-jongen waren vertraagde lichamelijke ontwikkeling, zintuiglijke functies, reflexen en gedrag. Deze effecten zouden indirecte effecten kunnen zijn door veranderingen in de maternale zorg en/of verminderde lactatiesnelheid of een direct effect van fentanyl op de jongen.

Carcinogeniteitsonderzoeken (26 weken durende dermale alternatieve bioassay bij Tg.AC transgene muizen; twee jaar durend subcutaan carcinogeniteitsonderzoek bij ratten) met fentanyl leverden geen bevindingen op die duiden op een oncogenetisch effect. Bij de beoordeling van coupes van hersenen in carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werden laesies gevonden in hersenen van dieren die hoge doses

fentanylcitraat toegediend hadden gekregen. Het is niet bekend wat de relevantie van deze bevindingen is voor mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Microkristallijne cellulose  
Dinatriumfosfaat, watervrij  
Hypromellose  
Macrogol  
Magnesiumstearaat  
Maltodextrine  
Titaandioxide (E171)  
Triacetine  
Drukinkt [schellak, zwart ijzeroxide (E172)]

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Afpeelbare kindvertragende blisterverpakking:

- Polyamide-aluminium-PVC/aluminiumfolieblisterverpakking, verpakt in een kartonnen buitenverpakking.
- Polyamide-aluminium-PVC/aluminium-PET-folieblisterverpakking, verpakt in een kartonnen buitenverpakking.

Verpakkingsgroottes: 3, 4, 15 of 30 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Tabletten voor sublinguaal gebruik met resten van de werkzame stof mogen niet met het huishoudafval worden weggegooid.

Al het afvalmateriaal dient veilig te worden vernietigd. Patiënten/verzorgers moeten worden aangespoord alle ongebruikte geneesmiddelen weg te gooien overeenkomstig nationale en lokale voorschriften.

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

Grünenthal B.V.  
De Corridor 21K  
3621 ZA Breukelen  
Nederland

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

Recivit 67 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik:                   RVG 110886

Recivit 133 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik:	RVG 110887
Recivit 267 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik:	RVG 110890
Recivit 400 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik:	RVG 110888
Recivit 533 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik:	RVG 110891
Recivit 800 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik:	RVG 110889

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 april 2013.

Datum van laatste verlenging: 21 januari 2018

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 4.9: 11 april 2024.