

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl CF 200 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Fentanyl CF 400 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Fentanyl CF 600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Fentanyl CF 800 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Fentanyl CF 1200 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fentanyl CF 200 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Eén zuigtablett bevat 200 microgram fentanyl (als citraat).

Fentanyl CF 400 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Eén zuigtablett bevat 400 microgram fentanyl (als citraat).

Fentanyl CF 600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Eén zuigtablett bevat 600 microgram fentanyl (als citraat).

Fentanyl CF 800 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Eén zuigtablett bevat 800 microgram fentanyl (als citraat).

Fentanyl CF 1200 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Eén zuigtablett bevat 1200 microgram fentanyl (als citraat).

Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
 Eén zuigtablett bevat 1600 microgram fentanyl (als citraat).

Hulpstof met bekend effect:
 Eén zuigtablett bevat 1,89 gram glucose (als gehydrateerde dextraten).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zuigtablett.

Fentanyl CF is een witte of enigszins geelachtige cilindrische zuigtablett met een dikte van 17 – 20 mm en een diameter van 11 – 12 mm, waarop de respectievelijke doseringssterkte is gedrukt, bevestigd aan een plastic applicator waarop aan het andere uiteinde ook de doseringssterkte is vermeld. De zuigtabletten kunnen tijdens de opslag bruine vlekken krijgen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fentanyl CF is geïndiceerd voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïde tegen chronische kankerpijn ontvangen. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande chronische pijn die reeds gecontroleerd wordt door andere middelen.

Onder patiënten met een onderhouds-opioïdebehandeling wordt verstaan patiënten die ten minste 60 mg oraal morfine per dag nemen, ten minste 25 microgram transdermaal fentanyl per uur nemen, ten minste 30 mg oxycodon per dag nemen, ten minste 8 mg oraal hydromorfon per dag nemen of een equi-analgetische dosering van een ander opioïde gedurende een week of langer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om het risico op bijwerkingen gerelateerd aan opioïden tot een minimum te beperken en om de optimale dosis te bepalen, is het essentieel dat de patiënt tijdens het titratieproces of een dosisaanpassing nauwkeurig door een medische staf wordt gemonitord.

Fentanyl CF is niet door andere kortwerkende fentanylproducten, die geïndiceerd zijn voor gebruik bij doorbraak kankerpijn, te vervangen op een microgram per microgram basis, omdat de farmacokinetische profielen en/of doseringsschema's voor deze producten significant verschillen. Patiënten moet worden verteld niet meer dan één kortwerkend fentanylproduct tegelijkertijd te gebruiken voor de behandeling van doorbraak kankerpijn en bij overstappen naar Fentanyl CF alle andere fentanyl-bevattende middelen voorgeschreven voor doorbraakpijn weg te doen. Het aantal sterktes Fentanyl CF dat de patiënt op enig moment ter beschikking heeft, dient zo laag mogelijk te zijn om vergissing of mogelijke overdosering te voorkomen.

Eventueel ongebruikte Fentanyl CF tabletten die de patiënt niet meer nodig heeft, moeten op verantwoorde wijze worden vernietigd. De patiënt moet erop worden gewezen dat Fentanyl CF buiten het bereik van kinderen moet worden bewaard.

Volwassenen

Dosistitratie en onderhoudstherapie

Fentanyl CF moet individueel worden getitreerd tot de optimale dosis is bepaald, waarmee afdoende analgesie wordt bereikt en de bijwerkingen zo gering mogelijk zijn. Bij klinisch onderzoek kon de optimale dosis fentanyl voor doorbraakpijn niet worden voorspeld op basis van de dagelijkse onderhoudsdosering opioïde.

a) Titratie

Voordat de dosis Fentanyl CF bij patiënten wordt getitreerd, verwacht men dat hun chronische achtergrondpijn wordt beheerst met behulp van opiaattherapie en dat er gewoonlijk niet meer dan 4 episoden van doorbraakpijn per dag optreden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

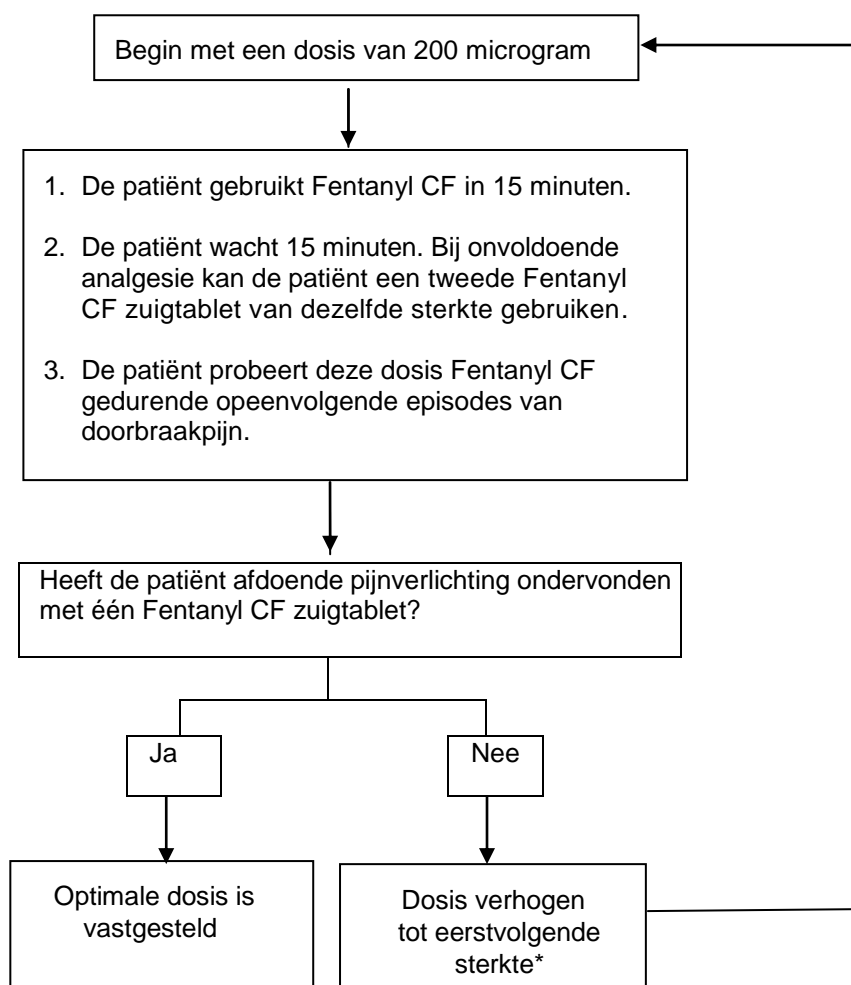
Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

De aanvangsdosis Fentanyl CF bedraagt 200 microgram. Indien nodig kan deze dosis naar boven worden getitreerd via de reeks verkrijgbare dosissterkten (200, 400, 600, 800, 1200 en 1600 microgram). De patiënt moet zorgvuldig worden gemonitord totdat een dosis wordt bereikt die voor afdoende analgesie zorgt, met een aanvaardbaar niveau van bijwerkingen, en die verkregen wordt met één enkele tablet per episode van doorbraakpijn. Dit wordt gedefinieerd als de optimale dosis.

Als de patiënt tijdens de titratie niet binnen 30 minuten na aanvang van gebruik van de eerste tablet (d.w.z. 15 minuten nadat de patiënt één enkele Fentanyl CF zuigtablet volledig heeft gebruikt) afdoende analgesie ondervindt, mag een tweede Fentanyl CF zuigtablet van dezelfde sterkte worden gebruikt. Voor de behandeling van één enkele pijnepisode mogen niet meer dan twee Fentanyl CF zuigtabletten worden gebruikt. Bij 1600 microgram is een tweede dosis waarschijnlijk enkel vereist bij een minderheid van de patiënten.

Als de behandeling van verscheidene opeenvolgende episodes van doorbraakpijn meer dan één zuigtablet per episode vereist, moet een dosisverhoging naar de eerstvolgende sterkte worden overwogen.

Fentanyl CF titratieproces



Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

*De verkrijgbare dosissterkten zijn: 200, 400, 600, 800, 1200 en 1600 microgram.

b) Aan te houden dosering

Eens de optimale dosis is vastgesteld (d.w.z. een episode wordt doorgaans effectief bestreden met één enkele zuigtablet), moeten patiënten deze dosis aanhouden en het gebruik beperken tot maximaal vier Fentanyl CF zuigtabletten per dag.

De patiënt moet door een zorgverlener worden gemonitord, die erop toeziet dat het gebruik van maximaal vier Fentanyl CF zuigtabletten per dag niet wordt overschreden.

Heraanpassing van de dosis

De onderhoudsdosis Fentanyl CF moet worden verhoogd, indien een episode niet effectief behandeld wordt door een enkele zuigtablet voor een aantal opeenvolgende episoden van doorbraakpijn. Dosisaanpassing wordt op dezelfde wijze ingesteld als dosistitratie (zie hierboven).

Als meer dan vier episodes van doorbraakpijn per dag worden ervaren, moet de dosering van het langwerkende opioïde voor chronische pijn opnieuw bepaald worden. Als de dosering van het langwerkende opioïde verhoogd wordt, is het mogelijk dat de dosis Fentanyl CF voor de behandeling van doorbraakpijn moet herzien worden.

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).

Het is essentieel dat elke dosisaanpassing van welke willekeurig analgeticum door een arts wordt gemonitord.

Stopzetting van de therapie

Fentanyl CF 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.

Gebbruik bij ouderen

Er is gebleken dat oudere patiënten gevoeliger zijn voor de effecten van fentanyl wanneer dit intraveneus wordt toegediend. De dosistitratie moet derhalve met extra zorg worden uitgevoerd. Bij ouderen gebeurt de eliminatie van fentanyl trager en is de terminale eliminatie-halfwaardetijd langer, wat kan resulteren in een accumulatie van de werkzame stof en in een groter risico op bijwerkingen.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken met Fentanyl CF uitgevoerd bij oudere patiënten. Bij klinische onderzoeken is echter gebleken dat patiënten ouder dan 65 jaar een lagere dosis Fentanyl CF nodig hadden voor een succesvolle verlichting van doorbraakpijn.

Gebbruik bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

De dosistitratie bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie moet uiterst voorzichtig worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Jongeren van 16 jaar en ouder:

Volg de dosering voor volwassenen

Kinderen van 2 tot 16 jaar oud:

Er is beperkte ervaring uit klinische studies betreffende het gebruik van Fentanyl CF bij pediatrische patiënten die al een opioïde-onderhoudstherapie ontvangen (zie rubrieken 5.1 en 5.2). De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten onder de 16 jaar is niet vastgelegd. Gebruik bij deze patiëntengroep wordt daarom ook niet aangeraden.

Wijze van toediening

Fentanyl CF is voor oromucosaal gebruik en moet derhalve in de mondholte tegen de wang worden geplaatst. Het moet met behulp van de applicator langs de wand van de mondholte worden verplaatst om een maximale mucosale blootstelling aan het product te bereiken. Er mag op Fentanyl CF worden gezogen, maar niet gekauwd, omdat absorptie van fentanyl via het buccale slijmvlies snel verloopt ten opzichte van de systemische absorptie via het maag-darmkanaal. Bij patiënten met een droge mond mag het mondslijmvlies met water worden bevochtigd.

Een Fentanyl CF zuigtablet moet over een periode van 15 minuten worden gebruikt. Als er tekenen van ernstige opioïdebijwerkingen optreden voordat de Fentanyl CF zuigtablet volledig is gebruikt, dan moet deze onmiddellijk uit de mond worden genomen en moet worden overwogen om toekomstige doses te verlagen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie (zie rubriek 4.4) omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.
- Behandeling van een acute pijn anders dan een doorbraakpijn (bijv. postoperatieve pijn, hoofdpijn, migraine).
- Gelijktijdig gebruik met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), of gebruik tijdens de 2 weken na het stopzetten van het gebruik van MAO-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Accidenteel gebruik bij kinderen

Patiënten en hun verzorgers moeten worden ingelicht over het feit dat Fentanyl CF een hoeveelheid werkzame stof bevat die fataal kan zijn voor een kind. Overlijden is gemeld bij kinderen die per ongeluk Fentanyl CF hebben ingeslikt.

Patiënten en hun verzorgers moeten worden geïnstrueerd alle eenheden buiten zicht en bereik van kinderen te houden, en geopende en ongeopende eenheden op de juiste manier weg te gooien. Bij elke ambulante patiënt dient geëvalueerd te worden of er een risico bestaat dat kinderen per ongeluk aan het geneesmiddel kunnen worden blootgesteld.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Onderhouds-opioïdebehandeling

Het product moet niet gegeven worden aan patiënten zonder onderhouds-opioïdebehandeling, aangezien er een verhoogd risico is op ademhalingsdepressie en dood. Het is belangrijk dat de onderhouds-opioïdebehandeling, gebruikt om de chronische pijn van de patiënt te behandelen, gestabiliseerd is, voordat de Fentanyl CF-therapie begint en dat de patiënt door blijft gaan met de onderhoudsbehandeling naast het gebruiken van Fentanyl CF.

Tolerantie, afhankelijkheid en misbruik

Zoals bij alle opioïden kan tolerantie, fysieke en/of psychologische afhankelijkheid en misbruik van fentanyl plaatsvinden. Er zijn echter voorvallen van iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden bekend.

Het risico wordt als laag beschouwd bij patiënten met kanker met doorbraakpijn, maar kan hoger zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik en alcoholafhankelijkheid.

Alle patiënten behandeld met opioïden dienen nauwkeurig gemonitord te worden op tekenen van misbruik en verslaving.

Bijnierinsufficiëntie

Bij sommige patiënten die langer dan een maand opioïden gebruikten (waaronder fentanyl zuigtabletten) is bijnierinsufficiëntie gemeld. Laat de patiënt afbouwen met het gebruik van het opioïd om de bijnierfunctie te laten herstellen en zet corticosteroïdbehandeling voort totdat de bijnierfunctie hersteld is (zie rubriek 4.8).

Ademhalingsdepressie

Zoals bij alle opioïden is er bij gebruik van Fentanyl CF risico op een klinisch significante ademhalingsdepressie, daarom moeten patiënten gemonitord worden. Voorzichtigheid is geboden bij de dosistitratie van Fentanyl CF bij patiënten met niet-ernstige COPD (chronic obstructive pulmonary disease) of andere medische aandoeningen die predisponeren tot ademhalingsdepressie, aangezien zelfs een normale therapeutische dosis Fentanyl CF de ademhalingsprikkel verder kan onderdrukken tot het stadium van respiratoir falen.

Alcohol

Het gelijktijdige gebruik van alcohol met fentanyl kan een toegenomen dempende werking hebben, hetgeen kan resulteren in een fatale afloop (zie rubriek 4.5).

Intracraniale effecten van CO₂-retentie, verzwakt bewustzijn, hoofdletsel

Fentanyl CF mag enkel met uiterste voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die mogelijk bijzonder ontvankelijk zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, bijvoorbeeld patiënten met aanwijzingen voor een verhoogde intracraniale druk of een verzwakt bewustzijn. Opioïden kunnen het klinisch verloop bij een patiënt met hoofdletsel versluieren en mogen alleen worden toegepast als dit klinisch verantwoord is.

Bradycardie

Intraveneus toegediende fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl CF dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaande bradycardie.

Lever- of nierinsufficiëntie

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Daarnaast moet Fentanyl CF met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met lever- of nierdisfunctie. De invloed van lever- en nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van het geneesmiddel werd niet onderzocht, hoewel er werd aangetoond dat, wanneer intraveneus toegediend, de klaring van fentanyl wijzigt bij lever- en nieraandoeningen ten gevolge van wijzigingen in metabole klaring en plasmaeiwitten. Na toediening van Fentanyl CF kunnen lever- en nierinsufficiëntie de biologische beschikbaarheid van ingeslikt fentanyl verhogen en de systemische klaring verminderen, wat kan leiden tot toegenomen en verlengde opioïde-effecten. Om deze reden moet de dosistitratie bij patiënten met matige of ernstige lever- of nieraandoeningen met speciale zorg worden uitgevoerd.

Hypovolemie, hypotensie

Er moet bijzondere aandacht geschonken worden aan patiënten met hypovolemie en hypotensie.

Diabetespatiënten

Diabetespatiënten moeten ervan op de hoogte gebracht worden dat het geneesmiddel dextransen bevat (dextransen bestaan uit 93% dextrosemonohydraat en 7% maltodextrine. Het totale glucosegehalte per zuigtablet bedraagt ongeveer 1,89 gram).

Tandbederf

Een goede mondhygiëne wordt aanbevolen om mogelijke schade aan de tanden te beperken. Fentanyl CF bevat circa 2 gram suiker, en veelvuldig gebruik verhoogt daarom de kans op tandbederf. Dit risico kan worden versterkt door een droge mond, als gevolg van het gebruik van opioïdemedicatie.

Serotoninesyndroom

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

Ontwikkeling van een in potentie 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.

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree).

Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met Fentanyl CF te worden gestaakt.

Hyperalgesie

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

Anafylaxie, overgevoeligheid

Anafylaxie en overgevoeligheid zijn gemeld in verband met het gebruik van orale transmucosale fentanylproducten (zie rubriek 4.8).

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Fentanyl CF en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen deze sedatieve geneesmiddelen alleen gelijktijdig met fentanyl te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Fentanyl CF samen met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dan 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 ademhalingsdepressie 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).

Pediatrische patiënten

Fentanyl CF wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 16 jaar vanwege het gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zuigtablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat glucose (als gehydrateerde dextraten). Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden

CYP3A4-remmers

Fentanyl wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4 iso-enzym in de lever en de intestinale mucosa. Sterke remmers van CYP3A4 zoals macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine), azool-antimycotica (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol en fluconazol) en bepaalde proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir) kunnen de biologische beschikbaarheid van ingeslikt fentanyl verhogen en kunnen ook de systemische klaring ervan doen afnemen, wat kan resulteren in toegenomen of verlengde opioïde-effecten. Vergelijkbare effecten zijn mogelijk bij het gelijktijdig nuttigen van grapefruitsap, waarvan bekend is dat het cytochroom CYP3A4 remt. Vandaar dat voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer fentanyl gelijktijdig met remmers van CYP3A4 wordt gegeven.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening met middelen die 3A4-activiteit induceren kunnen de werking van Fentanyl CF verminderen.

Geneesmiddelen die een toegenomen dempende werking kunnen hebben op het CZS

Gelijktijdige toediening van fentanyl met andere middelen die het centraal zenuwstelsel dempen, waaronder andere opioïden, sedativa of hypnotica, algehele anestetica, fenothiazinen, tranquillizers, skeletspierrelaxantia, sedatieve antihistaminica en alcohol, kan resulteren in additieve dempende effecten, hetgeen kan resulteren in een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Partiële opiaat agonisten/antagonisten

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.

Serotonerge middelen

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 in potentie levensbedreigende aandoening, verhogen (zie rubriek 4.3).

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte hoeveelheden gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Fentanyl CF mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij langdurig gebruik van fentanyl tijdens de zwangerschap bestaat er een risico op neonataal abstinentiesyndroom voor opioïden dat levensbedreigend kan zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Het moet worden behandeld volgens de protocollen ontwikkeld door experts in de neonatologie. Als bij een zwangere vrouw langdurig gebruik van opioïden noodzakelijk is, adviseer de patiënt dan over het risico van neonataal abstinentiesyndroom voor opioïden en zorg ervoor dat geschikte behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.8).

Het wordt aangeraden om fentanyl niet te gebruiken tijdens de bevalling (ook niet bij een keizersnede) omdat fentanyl door de placenta diffundeert en ademhalingsdepressie kan veroorzaken bij de foetus. Als Fentanyl CF wordt toegediend, moet een antidotum voor het kind direct beschikbaar zijn.

Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het borstgevoede kind verdooving 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.

Vruchtbaarheid

Met betrekking tot mensen zijn er geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar. In dieronderzoek was de mannelijke vruchtbaarheid verminderd (zie rubriek 5.3).

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Opioiden analgetica kunnen echter het geestelijk en/of lichamelijk vermogen verminderen om potentieel gevaarlijke taken uit te voeren (bijvoorbeeld autorijden of machines bedienen). Men moet de patiënten erop wijzen dat zij niet mogen autorijden of machines bedienen als zij tijdens het gebruik van Fentanyl CF slaperig of duizelig zijn of wazig of dubbel zien.

4.8 Bijwerkingen

Met het gebruik van Fentanyl CF kan men karakteristieke opiaat-bijwerkingen verwachten. Vaak verdwijnen deze bijwerkingen of nemen zij in intensiteit af als de behandeling met het product wordt voortgezet en als de patiënt naar de meest geschikte dosis wordt getitreerd. De meest ernstige bijwerkingen zijn echter ademhalingsdepressie (mogelijk leidend tot apneu of ademstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord voor deze bijwerkingen.

Reacties op de toedieningsplaats, zoals bloeding van het tandvlees, irritatie, pijn en zweren werden bij post-marketinggebruik gemeld.

Omdat de klinische onderzoeken naar Fentanyl CF waren opgezet om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van doorbraakpijn te beoordelen, namen alle patiënten gelijktijdig opioïden in voor de behandeling van hun chronische pijn, zoals morfine met verlengde afgifte of transdermaal fentanyl. Het is daarom niet mogelijk om de bijwerkingen van Fentanyl CF alleen, op een nauwkeurige manier te onderscheiden.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Fentanyl CF gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen. Bijwerkingen worden per orgaansysteem (MedDRA) genoemd en de frequentie is als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklas se	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie, tongoedeem, lipoedeem
Endocriene aandoeningen				bijnierinsufficiëntie, androgeendeficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie		
Psychische stoornissen		verwarring, angst, hallucinaties, depressie, emotionele labiliteit	abnormale dromen, depersonalisatie, abnormaal denken, euforie	slapeloosheid, delirium

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Fentanyl CF 200 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 400 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 600 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 800 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 1200 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 1600 microgram,</i> zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Systeem/orgaanklas se	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Zenuwstelsel- aandoeningen	somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	verlies van bewustzijn, convulsies, vertigo, myoclonus, sedatie, paresthesie (met inbegrip van hyperesthesie/ circumorale paresthesie), loopstoornis/ incoördinatie, smaakvervorming	coma, met een dikke tong praten ("slepende spraak")	
Oogaandoeningen		afwijkend gezichtsvermogen (wazig zien, dubbel zien)		
Bloedvat- aandoeningen			vasodilatatie	roodheid van de huid en opvliegers
Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinum- aandoeningen	dyspneu			farynxoedeem, ademhalings- depressie
Maagdarmstelsel- aandoeningen	misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn	droge mond, dyspepsie, stomatitis, tongaandoening (bijvoorbeeld branderig gevoel, ulceraties), flatulentie, opgezette buik	ileus, mondulcera, tandcariës, tandvleesbloeding	verlies van tanden, terugtrekkend tandvlees, gingivitis, diarree
Huid- en onderhuid- aandoeningen		pruritus, zweten, huiduitslag	urticaria	
Nier- en urineweg- aandoeningen		urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	asthenie	bijwerkingen op de plaats van toediening, irritatie, pijn en zweren, malaise		vermoeidheid, perifeer oedeem, pyrexie, abstinentie- syndroom*, neonataal abstinentiesyndroom, geneesmiddel- afhankelijkheid (verslaving), geneesmiddel- misbruik

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Onderzoeken		afgenomen gewicht		
Letsels, intoxicaties en verrichtingen-complicaties		ongevallenletsel (bijvoorbeeld vallen)		

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

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

Symptomen

De symptomen van overdosis met fentanyl zijn naar verwachting vergelijkbaar in aard met die van intraveneuze fentanyl en andere opioïden en zijn het gevolg van de farmacologische werking van fentanyl. De meest ernstige significante effecten zijn veranderde mentale status, bewustzijnsverlies, coma, cardiorespiratoire stilstand, ademhalingsdepressie, ademhalingsproblemen en respiratoir falen, wat tot de dood kan leiden.

Behandeling

De onmiddellijke maatregelen bij een opiaatoverdosis omvatten onder meer verwijdering, indien nog in de mond aanwezig, van de Fentanyl CF zuigtablet aan de hand van de applicator, waarbij wordt gezorgd voor doorgankelijke luchtwegen, fysieke en verbale stimulatie van de patiënt, beoordeling van het bewustzijnsniveau en de status van de ademhaling en circulatie, naast eventuele kunstmatige beademing als dat noodzakelijk is.

Overdosis (accidentele ingestie) bij een persoon die niet eerder met opioïden is behandeld

Voor de behandeling van een overdosis (onbedoelde inname) bij iemand die niet eerder opioïden heeft gebruikt, dient een intraveneuze toegang te worden gecreëerd. Naloxon of andere opiaatantagonisten dienen toegediend te worden al naargelang dit klinisch noodzakelijk wordt geacht. De ademhalingsdepressie na een overdosis kan langer duren dan de effecten van de opiaatantagonist (bijvoorbeeld de halfwaardetijd van naloxon ligt tussen 30 en 81 minuten) waardoor herhaalde toediening noodzakelijk kan zijn. Raadpleeg de "Samenvatting van de productkenmerken" van de specifieke opiaatantagonist, voor bijzonderheden betreffende dergelijk gebruik.

Overdosis bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ondergaan

Voor de behandeling van een overdosis bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen, dient een intraveneuze toegang te worden gecreëerd. Oordeelkundig gebruik van naloxon of een andere opiaatantagonist is in bepaalde gevallen mogelijk gerechtvaardigd, al draagt dit het risico van een acuut abstinentiesyndroom.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

Hoewel na gebruik van Fentanyl CF geen spierrigiditeit is waargenomen die de ademhaling verstoort, is dit met fentanyl en andere opiaten wel mogelijk. Mocht dit het geval zijn, dan bestaat de behandeling uit kunstmatige beademing, toediening van een opiaatantagonist en, als laatste mogelijkheid, de toediening van een neuromusculaire blokker.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde analgetica, fenylnpiperidonderivaat.
ATC-code: N02A B03.

Werkingsmechanisme

Fentanyl, een zuivere opiaatagonist, werkt hoofdzakelijk via interactie met μ -opiaatreceptoren in de hersenen, het ruggenmerg en in glad spierweefsel. De voornaamste plaats waar fentanyl therapeutisch werkzaam is, is het centrale zenuwstelsel (CZS). Het klinisch meest nuttige farmacologische effect van de interactie van fentanyl met μ -opiaatreceptoren is analgesie. De analgetische effecten van fentanyl zijn gerelateerd aan de bloedspiegel van de werkzame stof, als men rekening houdt met de vertraging bij het binnen komen en bij het verlaten van het CZS (een proces met een halfwaardetijd van 3-5 minuten). Bij personen die nooit eerder opioïden hebben ingenomen treedt analgesie op bij een bloedspiegel van 1 tot 2 ng/ml, terwijl een bloedspiegel van 10-20 ng/ml chirurgische anesthesie en diepe ademhalingsdepressie tot gevolg zou hebben.

Bij patiënten met chronische pijn ten gevolge van kanker die regelmatig een vaste opiaatdosis innemen om hun chronische pijn te beheersen, gaf fentanyl significant grotere verlichting van doorbraakpijn vergeleken met placebo, 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening.

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.

Farmacodynamische effecten

Andere secundaire werkingen zijn onder meer een toename in de tonus en een afname in de contracties van het gladde spierweefsel van het maagdarmkanaal. Dit resulteert in een vertraagde maagdarmpassage en verklaart mogelijk de obstiperende effecten van opioïden.

Hoewel opioïden in het algemeen de tonus van het gladde spierweefsel van de urinewegen verhogen, kan het globale effect variëren van een drang tot urineren in bepaalde gevallen, tot moeilijkheden bij het urineren in andere gevallen.

Alle μ -receptor-opiaatagonisten, inclusief fentanyl, veroorzaken een dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Het risico van ademhalingsdepressie is kleiner bij patiënten die pijn ervaren en die chronische opiaattherapie ontvangen, waardoor zij tolerantie voor ademhalingsdepressie en andere opiaateffecten ontwikkelen. Bij niet-tolerante personen zijn de typische ademhalingsdepressie-effecten doorgaans 15 tot 30 minuten na toediening van fentanyl maximaal en kunnen verscheidene uren aanhouden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

Miose moet worden toegevoegd aan de lijst van secundaire farmacologische effecten.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring betreffende het gebruik van Fentanyl CF bij pediatrische patiënten jonger dan 16 jaar. In een klinische studie werden 15 (van de 38) pediatrische patiënten variërend in de leeftijd van 5 tot en met 15 jaar, die al een opioïde-onderhoudstherapie ontvingen en doorbraakpijn ondervonden, behandeld met een vergelijkbaar product. De studie was te klein om conclusies te kunnen trekken over veiligheid en werkzaamheid bij deze patiëntengroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene inleiding

Fentanyl is sterk lipofiel en kan zeer snel geabsorbeerd worden door de orale mucosa en langzamer via de klassieke gastro-intestinale weg. Het wordt first-pass gemetaboliseerd door de lever en darmen, en de metabolieten dragen niet bij tot de therapeutische effecten van fentanyl.

Absorptie

De absorptiefarmacokinetiek van fentanyl afkomstig van Fentanyl CF, is een combinatie van snelle oromucosale absorptie en langzamere gastro-intestinale absorptie van ingeslikte fentanyl. Ongeveer 25% van de totale dosis Fentanyl CF wordt snel geabsorbeerd via de buccale mucosa. De overblijvende 75% van de dosis wordt ingeslikt en vervolgens langzaam via het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Ongeveer 1/3 deel hiervan (25% van de totale dosis) valt buiten de first-pass-eliminatie via de lever en darmen en is systemisch beschikbaar. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 50% vergeleken met intraveneuze fentanyl, gelijk verdeeld tussen snelle oromucosale absorptie en langzamere absorptie via het maagdarmkanaal. De C_{max} bedraagt 0,39 tot 2,51 ng/ml na het gebruik van Fentanyl CF (200 microgram tot en met 1600 microgram). De t_{max} bedraagt ongeveer 20 tot 40 minuten na het gebruik van een zuigtablet Fentanyl CF (bereik 20 - 480 minuten).

Distributie

Dierproeven tonen aan dat fentanyl snel wordt gedistribueerd naar de hersenen, het hart, de longen, nieren en milt, gevolgd door een langzamere redistributie naar spier- en vetweefsel. Fentanyl wordt voor 80-85% door plasma-eiwitten gebonden. Het belangrijkste bindingseiwit is alfa-1-zure-glycoproteïne, maar zowel albumine als lipoproteïnen dragen in zekere mate bij. De vrije fentanylfractie neemt toe met de graad van acidose. Het gemiddelde distributievolume in steady state (V_{ss}) bedraagt 4 l/kg.

Biotransformatie

Fentanyl wordt in de lever en in de darmmucosa door de CYP3A4-isovorm gemetaboliseerd tot norfentanyl. Norfentanyl is farmacologisch niet actief in dierstudies. Meer dan 90% van de toegediende dosis fentanyl wordt geëlimineerd door biotransformatie naar N-gedealkyleerde en gehydroxyleerde inactieve metabolieten.

Eliminatie

Minder dan 7% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden en slechts ongeveer 1% wordt onveranderd in de feces uitgescheiden. De metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden; fecale uitscheiding is minder belangrijk. De totale plasmaklaring van fentanyl bedraagt 0,5 l/uur/kg (bereik 0,3-0,7 l/uur/kg). De terminale eliminatiehalfwaardetijd na toediening van Fentanyl CF bedraagt ongeveer 7 uur.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fentanyl CF 200 microgram, Fentanyl CF 400 microgram, Fentanyl CF 600 microgram, Fentanyl CF 800 microgram, Fentanyl CF 1200 microgram, Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

Lineariteit/non-lineariteit

Het is aangetoond dat, binnen de reeks van beschikbare dosissterkten (200 microgram tot en met 1600 microgram), de kinetiek evenredig is met de dosis.

Pediatrische patiënten

In een klinische studie werden 15 pediatrie patiënten, variërend in leeftijd van 5 tot en met 15 jaar, die al een opioïde-onderhoudstherapie ontvingen en doorbraakpijn ondervonden, behandeld met een gelijkwaardig product met doses variërend van 200 microgram tot en met 600 microgram. AUC-waarden, gebaseerd op waargenomen concentraties, waren 2 maal hoger bij jongere kinderen dan bij adolescenten (respectievelijk 5,25 versus 2,65 ng.uur/ml) en 4 maal hoger bij jongere kinderen dan bij volwassenen (5,25 versus 1,20 ng.uur/ml). Op gewichtgecorrigeerde basis waren de waarden voor de klaring en het distributievolume gelijk over het leeftijdsbereik.

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 veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

Toxiciteitsstudies naar embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen lieten geen stof-geïnduceerde misvormingen zien of veranderde ontwikkeling, bij toedienen tijdens de organogenese.

Bij ratten werd bij een studie naar vruchtbaarheid en vroeg embryonale ontwikkeling een via de mannetjes gemedieerd effect gezien bij hoge doseringen (300 mcg/kg/dag, s.c.), in lijn met de sedatieve effecten van fentanyl uit dierstudies.

In onderzoeken naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten was het overlevingspercentage van de nakomelingen significant lager bij doses die ernstige maternale toxiciteit veroorzaakten. Verdere bevindingen bij maternale toxische doses bij F1-pups waren vertraagde fysieke ontwikkeling, zintuiglijke functies, reflexen en gedrag. Deze effecten kunnen een indirect gevolg zijn van gewijzigde maternale zorg en/of verminderde lactatiesnelheid of een direct effect van fentanyl op de pups.

Carcinogeniciteitsstudies (een 26 weken durende dermale alternatieve bioassay in Tg.AC transgene muizen; een 2-jarige subcutane carcinogeniciteitsstudie bij ratten) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Bij de beoordeling van coupes van hersenen in het carcinogeniciteitsonderzoek 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

Zuigtablet:

Gehydrateerde dextraten
Watervrij citroenzuur
Watervrije dinatriumfosfaat
Magnesiumstearaat

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Fentanyl CF 200 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 400 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 600 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 800 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 1200 microgram,</i> <i>Fentanyl CF 1600 microgram,</i> zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik	RVG 121055 RVG 121056 RVG 121057 RVG 121058 RVG 121059 RVG 121060	
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

Kunstmatige bessensmaakstof (hoofdbestanddelen: tapiocazetmeel, Arabische gom (E414) en triacetine)

Eetbare lijm gebruikt om de zuigtablet aan de applicator te bevestigen:

Gehydrateerde dextraten

Maïszetmeel

Gezuiverd water

Drukinkt:

Ethanol

Water

Schellak (E904)

Aceton

Briljantblauw FCF (E133)

Ammoniumhydroxide (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke Fentanyl CF doseereenheid is verpakt in een opaak PVC-PCTFE-PVdC-PVC/Al blisterverpakking en wordt geleverd in kartonnen verpakkingen van 1, 3, 15 of 30 individuele eenheden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zuigtabletten met een resterende hoeveelheid werkzame stof mogen nooit zomaar weggeworpen of misplaatst worden.

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.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Fentanyl CF 200 microgram,</i>	RVG 121055	
<i>Fentanyl CF 400 microgram,</i>	RVG 121056	
<i>Fentanyl CF 600 microgram,</i>	RVG 121057	
<i>Fentanyl CF 800 microgram,</i>	RVG 121058	
<i>Fentanyl CF 1200 microgram,</i>	RVG 121059	
<i>Fentanyl CF 1600 microgram,</i>	RVG 121060	
zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik		
Fentanyl citrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-17

Nederland

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

RVG 121055 Fentanyl CF 200 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 121056 Fentanyl CF 400 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 121057 Fentanyl CF 600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 121058 Fentanyl CF 800 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 121059 Fentanyl CF 1200 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 121060 Fentanyl CF 1600 microgram, zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 3 juni 2019

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2019	Authorisation	Disk: JW190018	Rev. 2.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------