


Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 1 van 23

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl Aurobindo 100 microgram, buccale tabletten
Fentanyl Aurobindo 200 microgram, buccale tabletten
Fentanyl Aurobindo 400 microgram, buccale tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fentanyl Aurobindo 100 microgram, buccale tabletten
Elke buccale tablet bevat 100 microgram fentanyl (als citraat).
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 67,1 mg sorbitol.

Fentanyl Aurobindo 200 microgram, buccale tabletten
Elke buccale tablet bevat 200 microgram fentanyl (als citraat).
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 67,1 mg sorbitol.

Fentanyl Aurobindo 400 microgram, buccale tabletten
Elke buccale tablet bevat 400 microgram fentanyl (als citraat).
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 67,1 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Buccale tablet.

Fentanyl Aurobindo 100 microgram, buccale tabletten
De buccale tabletten zijn witte, ronde, afgeschuinde tabletten met aan één zijde de inscriptie '1'.

Fentanyl Aurobindo 200 microgram, buccale tabletten
De buccale tabletten zijn witte, ronde, afgeschuinde tabletten met aan één zijde de inscriptie '2'.


Fentanyl Aurobindo 400 microgram, buccale tabletten
De buccale tabletten zijn witte, ronde, afgeschuinde tabletten met aan één zijde de inscriptie '4'.

Elke tablet heeft een diameter van ongeveer 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fentanyl Aurobindo is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen met kanker die voor chronische kankerpijn al onderhoudstherapie met opioïden ontvangen.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 2 van 23

Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bij overigens gecontroleerde persisterende pijn.

Patiënten die onderhoudstherapie met opioïden ontvangen, zijn diegenen die gedurende een week of langer minimaal 60 mg morfine per dag oraal gebruiken, of minimaal 25 microgram fentanyl per uur transdermaal, of minimaal 30 mg oxycodon per dag, of minimaal 8 mg hydromorfon per dag oraal of een equivalent analgetische dosis van een ander opioïd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. Artsen dienen rekening te houden met de mogelijkheid van misbruik van fentanyl. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om niet gelijktijdig twee verschillende formuleringen van fentanyl te gebruiken voor de behandeling van doorbraakpijnen, en om andere voorgeschreven fentanyl producten tegen doorbraakpijn weg te gooien indien op Fentanyl Aurobindo wordt overgegaan. Het aantal tabletsterktes dat de patiënt op een willekeurig moment tot zijn beschikking heeft, dient tot een minimum beperkt te worden om verwarring en mogelijke overdosering te voorkomen.

Dosering

Dosistitratie

Fentanyl Aurobindo tabletten moeten individueel worden getitreerd tot een 'effectieve' dosis die adequate analgesie biedt en waarmee de bijwerkingen tot een minimum worden beperkt. In klinisch onderzoek was de effectieve dosis Fentanyl Aurobindo voor doorbraakpijn niet voorspelbaar aan de hand van de dagelijkse onderhoudsdosis opioïde.

Totdat een effectieve dosis is bereikt, moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt.

Titratie bij patiënten die niet overstappen vanaf andere fentanylbevattende producten

De initiële dosis Fentanyl Aurobindo moet 100 microgram zijn, en wordt naar behoefte naar boven toe getitreerd via de reeks beschikbare tabletsterktes (100, 200, 400 microgram).


Titratie bij patiënten die overstappen vanaf andere fentanylbevattende producten

Gezien de verschillende absorptieprofielen mag het overstappen niet geschieden op basis van een 1:1 ratio. Als wordt overgestapt van een ander oraal product met fentanylcitraat dan is onafhankelijke dosistitratie met Fentanyl Aurobindo nodig omdat de biologische beschikbaarheid van product tot product aanzienlijk verschilt. Bij deze patiënten kan een aanvangsdosis hoger dan 100 microgram worden overwogen.

Titratiemethode

Als tijdens de titratie niet binnen 30 minuten na aanvang van de toediening van een enkele tablet een adequate analgesie is bereikt, mag een tweede tablet Fentanyl-buccale tabletten van dezelfde sterkte worden gebruikt.

Als voor de behandeling van een episode van doorbraakpijn meer dan één tablet noodzakelijk is, kan voor het behandelen van de volgende episode van doorbraakpijn een verhoging van de dosis naar de volgende hogere beschikbare sterkte worden overwogen.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 3 van 23

Tijdens titratie kunnen meerdere tabletten worden gebruikt: tijdens de dosistitratie kunnen overeenkomstig het volgende schema voor de behandeling van een enkele episode van doorbraakpijn maximaal vier tabletten van 100 microgram of maximaal vier tabletten van 200 microgram worden gebruikt:

- Als het aanvankelijke tablet van 100 microgram niet afdoende is, kan de patiënt worden geïnstrueerd de volgende episode van doorbraakpijn te behandelen met twee tabletten van 100 microgram. Het verdient aanbeveling aan elke kant van de mond één tablet te plaatsen. Als deze dosis als effectieve dosis wordt beschouwd, kan de behandeling van volgende episodes van doorbraakpijn worden voortgezet met een enkele tablet Fentanyl Aurobindo van 200 microgram.
- Als een enkele tablet van 200 microgram Fentanyl Aurobindo (of twee tabletten van 100 microgram) niet als afdoende wordt beschouwd, kan de patiënt worden geïnstrueerd om voor de behandeling van de volgende episode van doorbraakpijn twee tabletten van 200 microgram te gebruiken (of vier tabletten van 100 microgram). Het verdient aanbeveling aan elke kant van de mond twee tabletten te plaatsen. Als deze dosis als effectieve dosis wordt beschouwd, kan de behandeling van volgende episodes doorbraakpijn worden voortgezet met een enkel tablet Fentanyl Aurobindo van 400 microgram.

Doses hoger dan 800 microgram werden in klinisch onderzoek niet onderzocht.

Voor de behandeling van een individuele episode van doorbraakpijn mogen niet meer dan twee tabletten worden gebruikt, behalve bij titratie met gebruik van maximaal vier tabletten zoals hierboven is beschreven.

De patiënt moet minimaal 4 uur wachten voordat tijdens titratie een volgende episode van doorbraakpijn met Fentanyl Aurobindo wordt behandeld.

Onderhoudstherapie

Zodra tijdens de titratie een effectieve dosis is vastgesteld, moet de patiënt doorgaan met het gebruik van deze dosis in de vorm van één tablet van die bepaalde sterkte. Doorbraakpijnepisodes kunnen variëren in intensiteit en de benodigde Fentanyl Aurobindo-dosis zou kunnen toenemen in de tijd door progressie van de onderliggende kanker. In deze gevallen kan een tweede tablet met dezelfde sterkte worden gebruikt. Indien een tweede tablet Fentanyl Aurobindo nodig is gedurende opeenvolgende episodes, dient de gebruikelijke onderhoudsdosis aangepast te worden (zie onder). Patiënten dienen ten minste 4 uur te wachten voordat tijdens onderhoudstherapie een volgende episode van doorbraakpijn met Fentanyl Aurobindo wordt behandeld.


Dosisaanpassing

De onderhoudsdosis van Fentanyl Aurobindo moet worden verhoogd wanneer een patiënt per episode van doorbraakpijn meer dan een tablet nodig heeft voor verscheidene opeenvolgende episodes van doorbraakpijn. Voor het opnieuw aanpassen van de dosis gelden dezelfde principes als beschreven onder *dosistitratie* (zie hierboven).

Het opnieuw aanpassen van de onderhoudstherapie dosering met opioïden kan noodzakelijk zijn als de patiënt zich consistent presenteert met meer dan vier episodes van doorbraakpijn per 24 uur.

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).

Duur en doelen van de behandeling

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 4 van 23

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

Staken van de behandeling

De behandeling met Fentanyl Aurobindo dient onmiddellijk te worden stopgezet als de patiënt geen doorbraakpijnepisodes meer heeft. De behandeling voor de persisterende achtergrondpijn moet worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Als alle therapie met opioïden moet worden stopgezet, moet de arts de patiënt nauwgezet controleren om het risico op plotselinge ontwenningseffecten te beheersen.

Lever- of nierfunctiestoornis

Fentanyl Aurobindo moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een matige of ernstige lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een droge mond

Patiënten die last hebben van een droge mond wordt geadviseerd om voorafgaand aan de toediening van Fentanyl Aurobindo ter bevochtiging van de mondholte water te drinken. Als de bruistablet bij deze aanbeveling niet voldoende oplost, is wellicht een verandering van therapie aan te raden.

Gebruik bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

In klinisch onderzoek bleek dat bij patiënten die ouder waren dan 65 jaar over het algemeen werd getitreerd naar een lagere effectieve dosis dan bij jongere patiënten. Het verdient aanbeveling om bij het titreren van de dosis Fentanyl Aurobindo bij oudere patiënten extra voorzichtig te zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fentanyl Aurobindo bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening


Patiënten moeten worden geïnstrueerd het blistervakje pas te openen als hij/zij klaar is voor plaatsing van de tablet in de buccale holte.

Openen van de blisterverpakking

Aan patiënten moet worden geïnstrueerd dat zij NIET proberen de tablet door het blistervakje heen naar buiten te duwen, omdat hierdoor het buccale tablet beschadigd kan raken. De juiste methode om de tablet uit de blisterverpakking te halen is:

Een van de blistervakjes moet van de blisterverpakking worden losgehaald door deze bij de perforaties los te scheuren. Het blistervakje moet dan op de lijn die op de folie aan de onderkant is afgedrukt op de aangegeven plaats worden omgebogen. De folie aan de onderkant moet worden losgetrokken zodat de tablet vrijkomt.

De patiënt moet worden geïnstrueerd dat de tablet niet mag worden verkruid of gebroken.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 5 van 23

Nadat de tablet uit de blisterverpakking is verwijderd, mag de tablet niet worden bewaard omdat de integriteit van de tablet niet kan worden gegarandeerd en vanwege het risico van accidentele blootstelling aan een tablet.

Toediening van de tablet

De patiënt moet de tablet uit het blistervakje verwijderen en de Fentanyl Aurobindo-tablet onmiddellijk in zijn geheel in de buccale holte plaatsen (dichtbij een achterste molaar tussen de wang en het tandvlees).

Op de tablet Fentanyl Aurobindo mag niet worden gezogen, niet worden gekauwd en het mag niet worden doorgeslikt, omdat dit resulteert in lagere plasmaconcentraties dan wanneer het op de voorgeschreven wijze wordt gebruikt.

Fentanyl Aurobindo moet in de buccale holte worden geplaatst en daar net zo lang worden gehouden totdat de tablet uiteenvalt, wat gewoonlijk ongeveer 30 minuten duurt.

Als alternatief kan de tablet sublinguaal geplaatst worden (zie rubriek 5.2)

Indien na 30 minuten restanten van de tablet Fentanyl Aurobindo achterblijven, mogen deze met een glas water worden doorgeslikt.

De tijdsduur die na oromucosale toediening nodig is voor het volledig uiteenvallen van de tablet lijkt geen invloed hebben op de vroege systemische blootstelling aan fentanyl.

Patiënten mogen niets eten of drinken terwijl er een tablet in de buccale holte zit.


In geval van buccale slijmvliesirritatie verdient het aanbeveling binnen de buccale holte een andere plaats voor de tablet te kiezen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.
- Een ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.
- Behandeling van een acute pijn anders dan een 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, moet patiënten en hun verzorgers worden geadviseerd Fentanyl Aurobindo te bewaren op een veilige en afgesloten plaats die niet toegankelijk is voor anderen.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 6 van 23

Accidenteel gebruik bij kinderen

Patiënten en degenen die hen verzorgen moeten worden geïnstrueerd dat Fentanyl Aurobindo-tablet een werkzaam bestanddeel bevat in een hoeveelheid die dodelijk kan zijn, met name voor kinderen. Daarom moeten alle tabletten buiten het zicht en bereik van kinderen worden gehouden.

Monitoring

Om de risico's van opioïdgerelateerde bijwerkingen te minimaliseren en om de effectieve dosis vast te stellen is het van belang dat de patiënt tijdens het titratieproces nauwkeurig wordt gecontroleerd.

Onderhoudsbehandeling met opioïden

Het is belangrijk dat de onderhoudsbehandeling met opioïden, die voor de aanhoudende pijn worden gebruikt, is gestabiliseerd voordat met de behandeling met Fentanyl Aurobindo wordt begonnen en dat de patiënt doorgaat met de onderhoudsbehandeling met opioïden terwijl Fentanyl Aurobindo wordt gebruikt. Het product mag niet worden gegeven aan patiënten die geen onderhoudsbehandeling met opioïden krijgen, aangezien het risico op admehalingsdepressie en overlijden dan verhoogd is.

Ademhalingsdepressie

Net als bij andere opioïden bestaat het risico van een klinisch significante ademhalingsdepressie die samenhangt met het gebruik van fentanyl. Onjuiste selectie van patiënten (bijvoorbeeld patiënten zonder onderhoudstherapie met opioïden) en/of onjuiste dosering hebben geresulteerd in een fatale afloop, zowel bij Fentanyl Aurobindo als ook bij andere fentanylproducten. Fentanyl Aurobindo mag alleen gebruikt worden onder voorwaarden die beschreven staan in rubriek 4.1.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Extra voorzichtigheid moet worden betracht bij het titreren van Fentanyl Aurobindo bij patiënten met niet ernstige COPD (chronic obstructive pulmonary disease) of een andere medische aandoening waardoor zij gepredisponeerd kunnen zijn voor een ademhalingsdepressie, omdat zelfs bij normale therapeutische doses Fentanyl Aurobindo de aansturing van de ademhaling nog meer kan afnemen, zelfs tot aan ademhalingsinsufficiëntie.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen


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

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).

Risico's van gelijktijdige toediening met benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder Fentanyl Aurobindo, met benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen kan leiden tot diepe sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen opioïden en benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen alleen gelijktijdig te worden voorgeschreven aan patiënten voor wie andere behandelopties niet toereikend zijn.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 7 van 23

Als er een beslissing is genomen om Fentanyl Aurobindo gelijktijdig met benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen voor te schrijven, dienen de laagste effectieve doseringen en de minimale duur van gelijktijdig gebruik te worden gekozen. Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord ter controle op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie (zie rubriek 4.5).

Verhoogde intracranieële druk, bewustzijnsstoornis

Fentanyl Aurobindo mag alleen met uiterste voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracranieële effecten van CO₂-retentie, zoals patiënten bij wie aanwijzingen bestaan voor een verhoogde intracranieële druk of bewustzijnsstoornissen. Opioiden kunnen het klinisch verloop van een patiënt met hoofdletsel maskeren en mogen alleen worden gebruikt als dit klinisch gerechtvaardigd is.

Brady-aritmieën

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaande bradyaritmieën.

Lever- of nierfunctiestoornis

Bovendien moet voorzichtigheid worden betracht bij de toediening van Fentanyl Aurobindo bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. De invloed van lever- en nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van het geneesmiddel is niet onderzocht. Bij intraveneuze toediening is echter aangetoond dat de klaring van fentanyl door lever- en nierinsufficiëntie als gevolg van veranderingen in de metabole klaring en plasma-eiwitten wordt gewijzigd. Na toediening van Fentanyl Aurobindo kunnen een gestoorde lever- en nierfunctie allebei de biologische beschikbaarheid van ingeslikte fentanyl verhogen en de systemische klaring verlagen, wat kan leiden tot sterkere en langere opioïde effecten. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden tijdens het titratieproces bij patiënten met een matige of ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met hypovolemie en hypotensie is een zorgvuldige afweging op zijn plaats.


Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Fentanyl Aurobindo 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. nausea, braken, diarree).

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

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 8 van 23

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

Tolerantie, fysieke afhankelijkheid en psychische afhankelijkheid kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden.

Misbruik van fentanyl kan voorkomen, vergelijkbaar met misbruik van andere opioïden. Alle patiënten die met opioïden worden behandeld, dienen te worden gemonitord ter controle op tekenen van misbruik en verslaving.

Herhaald gebruik van **fentanyl** 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** 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 Fentanyl Aurobindo 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

Endocriene effecten

Opioïden kunnen invloed hebben op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of op de hypothalamushypofyse-gonaden-as. Wijzigingen die onder andere kunnen voorkomen, zijn een verhoging van serumprolactine en een afname van plasmacortisol en plasmatestosteron. Als gevolg van deze hormonale veranderingen kunnen klinische tekenen en symptomen optreden

Hyperalgesie


Zoals ook bij 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.

Anafylaxie en overgevoeligheid

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 67,1 mg sorbitol in elke buccale tablet.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 9 van 23

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden

Fentanyl wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humane cytochroom P450 3A4-isoenzymstelsel (CYP3A4), daarom kunnen mogelijk interacties optreden wanneer Fentanyl Aurobindo gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de 3A4-activiteit induceren, kunnen de werkzaamheid van Fentanyl Aurobindo reduceren.

CYP3A4-remmers

Het gelijktijdig gebruik van Fentanyl Aurobindo met sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matig sterke CYP3A4-remmers (zoals amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, grapefruitsap en verapamil) kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van fentanyl, die een mogelijk ernstige geneesmiddelreactie kan veroorzaken, inclusief een fatale ademhalingsdepressie. Patiënten die Fentanyl Aurobindo gelijktijdig met matig sterke of sterke CYP3A4-remmers ontvangen, moeten gedurende langere tijd zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij een verhoging van de dosis moet de benodigde voorzichtigheid worden betracht.

Geneesmiddelen die een toegenomen dempende werking kunnen hebben op het CZS

Gelijktijdige toediening van fentanyl met andere depressoren van het centrale zenuwstelsel, inclusief andere opioïden, sedativa of hypnotica (waaronder benzodiazepinen), algemene anesthetica, fenothiazines, kalmerende middelen, relaxantia van de skeletmusculatuur, sederende antihistaminen, gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) **en alcohol** kan een extra dempende werking hebben, hetgeen kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of een fatale afloop (zie, rubriek 4.4).


Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen verhoogt het risico van sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden, vanwege een additief CZS-onderdrukkend effect. De dosis en de duur van het gelijktijdige gebruik dienen beperkt te worden (zie rubriek 4.4).

Partiële opiaat agonisten/antagonisten

Het gelijktijdig gebruik met partiële opiaat agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt niet aanbevolen. Deze stoffen hebben een hoge affiniteit voor opiaatreceptoren met een relatief lage intrinsieke activiteit waardoor ten dele het analgetisch effect van fentanyl geantagoniseerd wordt en dat kan leiden tot ontwenningverschijnselen in opiaat afhankelijke patiënten.

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. Fentanyl Aurobindo wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die in de afgelopen 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt omdat bij gebruik van opioïde analgetica ernstige en onvoorspelbare potentiëring door MAO-remmers is gemeld

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 10 van 23

Natriumoxybaat

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die natriumoxybaat en fentanyl bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De behandeling met natriumoxybaat moet worden stopgezet voordat de behandeling met Fentanyl Aurobindo wordt gestart.

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. Fentanyl Aurobindo dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij langdurig gebruik van fentanyl tijdens de zwangerschap is er een risico op neonataal ontweningsverschijnselen-syndroom 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 ontweningsverschijnselen-syndroom voor opioïden en zorg ervoor dat geschikte behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.8).

Het verdient aanbeveling fentanyl niet te gebruiken tijdens de bevalling (ook niet bij een keizersnede) omdat fentanyl de placenta passeert en bij de foetus een ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Indien Fentanyl Aurobindo wordt toegediend, moet voor het kind een antidotum voorhanden zijn.

Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het kind dat borstvoeding krijgt sedatie en een ademhalingsdepressie veroorzaken. Fentanyl mag niet door vrouwen die borstvoeding geven, worden gebruikt en borstvoeding mag niet opnieuw gestart worden tot minimaal 5 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).

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. Opioïde analgetica verstoren echter het mentale en/of fysieke vermogen dat nodig is voor het uitvoeren van potentieel gevaarlijke taken (zoals het besturen van een voertuig en het bedienen van machines). Aan patiënten moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen als zij bij het gebruik van Fentanyl Aurobindo last hebben van slaperigheid, duizeligheid of visusstoornissen en zij mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat ze weten hoe ze op het middel reageren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De voor opioïden typerende bijwerkingen kunnen bij gebruik van Fentanyl Aurobindo worden verwacht. In veel gevallen zullen deze stoppen of in intensiteit afnemen bij voortgezet gebruik van het geneesmiddel, naarmate de patiënt naar de best passende dosis wordt getitreerd. De ernstigste bijwerkingen zijn echter ademhalingsdepressie (wat potentieel kan leiden tot apnoe of tot ademhalingsstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock en alle patiënten moeten hierop nauwkeurig worden gecontroleerd.

De klinische onderzoeken met Fentanyl Aurobindo werden opgezet om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van doorbraakpijn te evalueren en alle patiënten gebruikten gelijktijdig opioïden, zoals morfine met vertraagde afgifte of transdermale fentanyl, voor hun persisterende pijn. Daarom is het niet mogelijk om de bijwerkingen van alleen Fentanyl Aurobindo duidelijk te scheiden van de bijwerkingen van de andere middelen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Fentanyl Aurobindo en/of andere fentanylbevattende verbindingen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen. De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens MedDRA terminologie, systeemorgaanklasse en frequentie (frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), niet bekend (geen schatting mogelijk op basis van bestaande gegevens)); binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt:

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis	Faryngitis	Orale pustel	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Neutropenie	Trombocytopenie		
Immuunsysteem - aandoeningen				Overgevoeligheid*	
Endocriene aandoeningen				Hypogonadisme	Bijnierinsufficiëntie Androgeen-deficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie			
Psychische stoornissen		Depressie Angst Verwardheid Slapeloosheid	Euforische stemming Nervositeit Hallucinaties Visuele hallucinatie Veranderde		Geneesmiddelfhankelijkheid (verslaving) Geneesmiddelmisbruik (zie rubriek 4.4), Delirium

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten
 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089



Module 1 Administrative information and prescribing information

1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken

Rev.nr.2603 Pag. 12 van 23

			geestestoestand Desoriëntatie		
Zenuwstelselaandoening en	Duizeligheid Hoofdpijn	Dysgeusie Slaperigheid Lethargie Tremor Sedatie Hypo-esthesie Migraine	Verlaagd bewustzijnsniveau Aandachtsstoornis Evenwichtsstoornis Dysartrie	Cognitieve aandoening Motorische disfunctie	Bewusteloosheid* Convulsie
Oogaandoening en			Visusstoornis Rode ogen Wazig zien Verminderde gezichtsscherpte	Vreemd gevoel in het oog Fotopsie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo Tinnitus Oorklachten		
Hartaandoening en		Tachycardie	Bradycardie		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Hypertensie	Roodheid van de huid Opvliegers		

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe Faryngolaryngeale pijn	Ademhalingsdepressie Slaapapnoesyndroom		Ademhalingsstilstand*

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten
 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089




Module 1 Administrative information and prescribing information

1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken

Rev.nr.2603 Pag. 13 van 23

Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken	Obstipatie Stomatitis Droge mond Diarree Buikpijn Gastrooesofageale refluxziekte Maagklachten Dyspepsie Kiespijn	Ileus Mondzweren Orale hypoesthesie Mondklachten Verkleuring van het mondslijmvlies Afwijkingen van de weke delen van de mond Glossodynïe Blaarvorming van de tong Pijn aan het tandvlees Ulceratie van de tong Afwijkingen van de tong Oesofagitis Kloofjes in de lippen Tandafwijkingen	Blaarvorming van het mondslijmvlies Droge lippen	Dysfagie
Lever- en galaandoeningen			Dilatatie van de galwegen		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Jeuk Hyperhidrose Uitslag	Koud zweet Gezwellen gezicht Gegeneraliseerde pruritus Alopecia	Onychorhexis	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie Rugpijn	Spiertrekkingen Spierzwakte		
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 14 van 23

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaatsreacties, inclusief bloedingen, pijn, ulcus, irritatie, paresthesie, anesthesie, erythem, oedeem, zwellingen en blaasjes	Perifeer oedeem Vermoeidheid Asthenie Ontwenning verschijnselen* Rillingen	Malaise Traagheid Borstklachten Zich vreemd voelen Zenuwachtigheid Dorst Koudegevoel Warmtegevoel		Pyrexie Neonataal ontwenningssyndroom (zie rubriek 4.6) Geneesmiddeltolerantie
Onderzoeken		Gewichtsafname	Verlaagd aantal trombocyten Snellere hartslag Lagere hematocrietwaarde Lagere hemoglobinewaarde		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen			

* Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tolerantie


Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

Geneesmiddelafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Fentanyl Aurobindo 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).

Opioïdontwenningssyndromen als misselijkheid, overgeven, diarree, angst, rillingen, tremor en zweten zijn waargenomen met transmucosaal fentanyl.

Verlies van bewustzijn en ademhalingsstilstand zijn waargenomen in relatie met een overdosering (zie rubriek 4.9).

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 15 van 23

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld tijdens de postmarketingfase, waaronder huiduitslag, erytheem, zwelling van lippen en gezicht, en urticaria (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).

4.9 Overdosering

Symptomen

Naar verwachting zijn de symptomen van een overdosis fentanyl in aard gelijk aan die van intraveneus fentanyl en ander opioïden, en zijn deze een uitbreiding van de farmacologische werking, met als ernstigste significante bijwerkingen veranderde geestestoestand, bewusteloosheid, coma, hypotensie, ademhalingsdepressie, ademnood en ademhalingsinsufficiëntie, die tot de dood 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.

Behandeling

Onmiddellijke behandeling van een overdosis opioïden omvat onder meer het verwijderen van de Fentanyl Aurobindo buccale tablet, als dit zich nog steeds in de mond bevindt, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de luchtwegen open zijn, fysieke en verbale stimulatie van de patiënt, beoordeling van het bewustzijnsniveau, van de status van de ademhaling en van de bloedsomloop, en indien nodig ondersteuning van de ademhaling.


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

Voor behandeling van een overdosis (accidentele ingestie) bij een persoon die niet eerder met opioïden is behandeld, moet intraveneuze toegang worden verkregen en moet indien klinisch geïndiceerd naloxon of een andere opioïdantagonist worden toegediend. De duur van de ademhalingsdepressie na een overdosis kan langer zijn dan de effecten van de werking van de opioïdantagonist (de halfwaardetijd van naloxon varieert bijvoorbeeld van 30 tot 81 minuten) en herhaalde toediening kan noodzakelijk zijn. Raadpleeg voor gegevens over de betreffende opioïdantagonist de daarbij horende samenvatting van de productkenmerken.

Overdosis bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ondergaan

Voor behandeling van een overdosis bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ondergaan, moet intraveneuze toegang worden verkregen. Een verstandig gebruik van naloxon of van een andere opioïdantagonist kan in sommige gevallen gerechtvaardigd zijn, maar dit gaat gepaard met het risico van het versnellen van een acuut onthoudingssyndroom.

Hoewel na het gebruik van Fentanyl Aurobindo geen spierrigiditeit is waargenomen die de ademhaling belemmert, is dit bij het gebruik van fentanyl en andere opioïden wel mogelijk. Als dit optreedt, moet dit worden behandeld door ondersteuning van de ademhaling, door toediening van een opioïdantagonist, en als laatste alternatief door gebruik van een neuromusculaire blokker.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 16 van 23

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica; opioïden, ATC-code N02AB03.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Fentanyl is een opioïde analgeticum waarbij voornamelijk een interactie plaatsvindt met de μ -receptor van het opioïd. De primaire therapeutische werking is analgesie en sedatie. De secundaire farmacologische effecten zijn ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, obstipatie, miosis, fysieke afhankelijkheid en euforie.

Het analgetische effect van fentanyl is gerelateerd aan de plasmaspiegel. Over het algemeen nemen de effectieve concentratie en de concentratie waarbij toxiciteit optreedt toe bij het toenemen van de tolerantie voor opioïden. De snelheid waarmee de tolerantie ontstaat, is van persoon tot persoon zeer verschillend. Als gevolg hiervan moet de dosis Fentanyl Aurobindo per persoon worden getitreerd om het gewenste effect te bereiken (zie rubriek 4.2).

Alle opioïde μ -receptoragonisten, inclusief fentanyl, veroorzaken een dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Het risico van ademhalingsdepressie neemt af bij patiënten die chronisch met opioïden worden behandeld, omdat deze patiënten een tolerantie ontwikkelen voor ademhalingsdepressie-effecten.

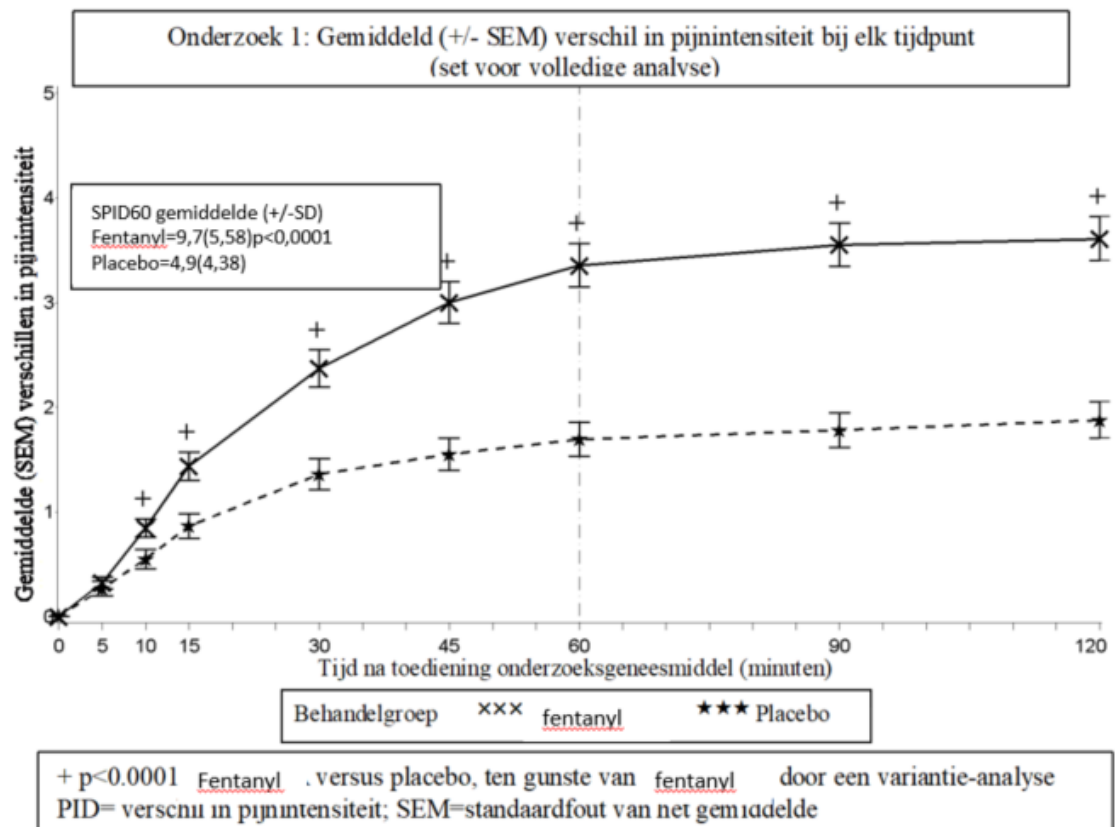
Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en –gonadenas beïnvloeden. Enkele veranderingen die te zien kunnen zijn, zijn onder andere een verhoging van prolactine in serum en dalingen van cortisol en testosteron in plasma. Klinische verschijnselen en symptomen kunnen zich manifesteren als gevolg van deze hormonale veranderingen (zie ook rubriek 4.8).

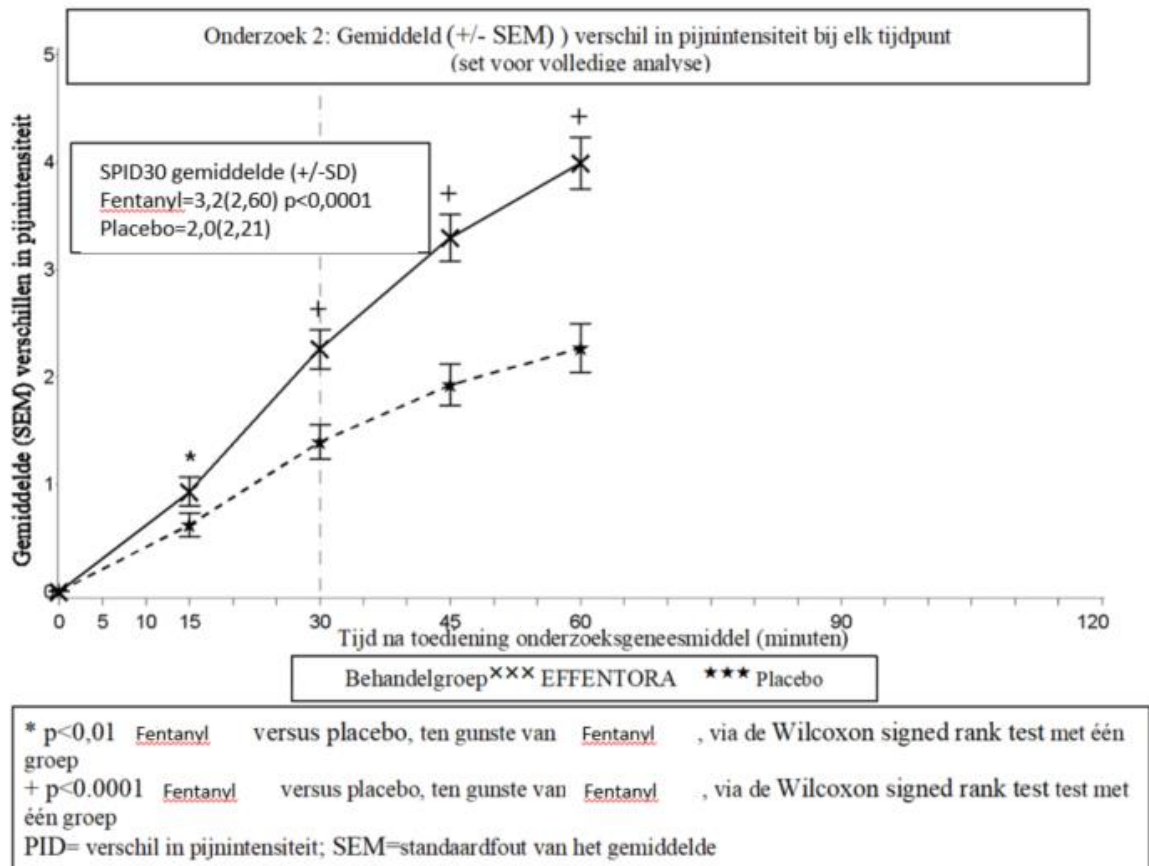
Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Fentanyl Aurobindo zijn beoordeeld bij patiënten die het geneesmiddel gebruiken bij de aanvang van de episode van doorbraakpijn. Preventief gebruik van Fentanyl Aurobindo voor voorspelbare pijnepisodes is niet in de klinische trials onderzocht. Er zijn twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, cross-over-onderzoeken verricht waarbij in totaal 248 patiënten met doorbraakpijn en kanker werden opgenomen die gemiddeld 1 tot 4 episodes doorbraakpijn per dag ervoeren, terwijl zij onderhoudstherapie met opioïden ontvingen. Tijdens een initiële open-label-fase werden patiënten getitreerd naar een effectieve dosis Fentanyl Aurobindo. Patiënten bij wie een effectieve dosis werd vastgesteld mochten aan de dubbelblinde fase van het onderzoek deelnemen. De primaire variabele voor werkzaamheid was de beoordeling van de pijnintensiteit door de patiënt. De patiënten beoordeelden de pijnintensiteit op een 11-puntsschaal. Voor elke episode van doorbraakpijn werd de pijnintensiteit voorafgaand aan en op verschillende tijdstippen na de behandeling beoordeeld.

Bij 67 procent van de patiënten was titratie naar een effectieve dosis mogelijk.

In het pivotale klinische onderzoek (onderzoek 1) was het primaire eindpunt de gemiddelde som van de verschillen in pijnintensiteitscores vanaf het moment van dosering tot 60 minuten later, inclusief (SPID60), wat statistisch significant was in vergelijking met een placebo ($p < 0,0001$).





In het tweede pivotale onderzoek (onderzoek 2) was het primaire eindpunt SPID30, dat ook statistisch significant was in vergelijking met een placebo ($p < 0,0001$).


Statistisch significante verbetering in het verschil in de pijnintensiteit werd in onderzoek 1 al binnen 10 minuten en in onderzoek 2 al binnen 15 minuten (vroegste gemeten tijdpunt) waargenomen bij Fentanyl Aurobindo versus placebo. In elk van de onderzoeken bleven de verschillen op elk volgend tijdpunt significant.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene introductie

Fentanyl is in hoge mate lipofiel en kan zeer snel worden geabsorbeerd via de orale mucosa en langzamer via de conventionele gastrointestinale route. Het ondergaat first-pass metabolisering in de lever en de darmen en de metabolieten dragen niet bij aan de therapeutische werking van fentanyl.

Verblijfstijd (gedefinieerd als tijdsduur die de tablet nodig heeft om volledig te desintegreren na buccale toediening), heeft geen invloed op de vroege systemische blootstelling aan fentanyl. Een vergelijkende studie met één tablet Fentanyl Aurobindo van 400 microgram fentanyl buccaal toegediend (bijv. tussen de wang en het tandvlees) of sublinguaal toegediend voldeed aan de criteria voor bio-equivalentie.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 19 van 23

De effecten van nier- of leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van Fentanyl Aurobindo zijn niet bestudeerd.

Absorptie:

Na oromucosale toediening van Fentanyl Aurobindo wordt fentanyl snel geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid van 65%. Het absorptieprofiel van Fentanyl Aurobindo is grotendeels het gevolg van een snelle initiële absorptie vanuit de buccale mucosa, met piekplasmaconcentraties na veneuze monsterneming die gewoonlijk binnen een uur na oromucosale toediening werden verkregen. Ongeveer 50% van de totale toegediende dosis wordt transmucosaal snel geabsorbeerd en komt systemisch beschikbaar. De resterende helft van de totale dosis wordt ingeslikt en langzaam vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Ongeveer 30% van de ingeslikte hoeveelheid (50% van de totale dosis) ontsnapt aan de first-pass eliminatie door de lever en de darmen en komt systemisch beschikbaar.

De belangrijkste farmacokinetische parameters worden in de tabel hieronder aangegeven.

Farmacokinetische parameters* bij volwassen proefpersonen die Fentanyl Aurobindo ontvangen

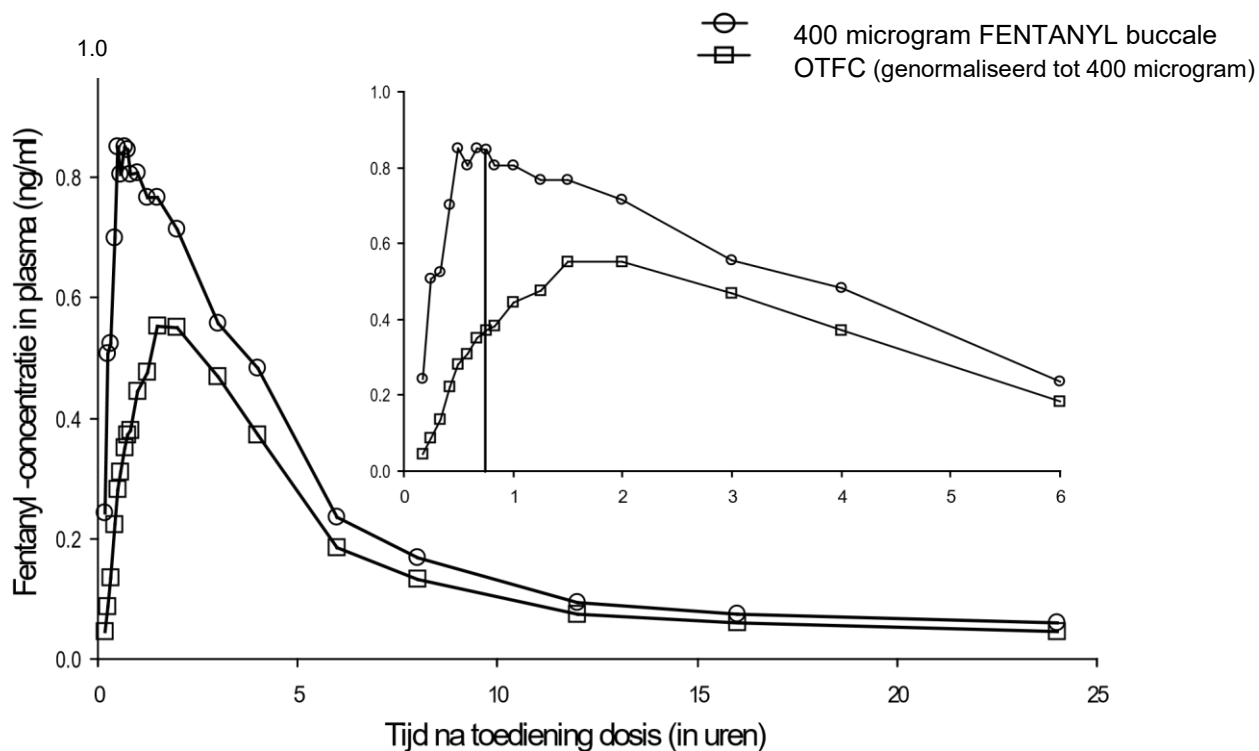
Farmacokinetische parameter (gemiddeld)	Fentanyl Aurobindo 400 microgram
Absolute biologische beschikbaarheid	65% (±20%)
Transmucosaal geabsorbeerde fractie	48% (±31,8%)
T_{max} (minuut) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng.uur/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng.uur/ml)	6,48 (± 2,98)

* Op basis van veneuze bloedmonsters (plasma). Fentanylconcentraties in serum waren hoger dan die in plasma: de AUC en C_{max} in serum waren respectievelijk circa 20% en 30% hoger dan de AUC en C_{max} in plasma. DE oorzaak van dit verschil is niet bekend. **Gegevens voor T_{max} gepresenteerd als mediaan (bereik).


In farmacokinetisch onderzoek waarin de absolute en relatieve biologische beschikbaarheid van Fentanyl Aurobindo en orale transmucosale fentanyl (OTFC) met elkaar werden vergeleken, vertoonde de snelheid en mate van absorptie van fentanyl in Fentanyl Aurobindo een blootstelling die 30% tot 50% hoger was dan die voor orale transmucosale fentanylcitraat. Als wordt overgestapt van een ander oraal product met fentanylcitraat dan is onafhankelijke dosistitratie met fentanyl buccale tabletten nodig omdat de biologische beschikbaarheid van product tot product aanzienlijk verschilt. Bij deze patiënten kan een aanvangsdosis hoger dan 100 microgram worden overwogen.

Gemiddelde plasmaconcentratie versus tijd

Profielen na enkele doses van FENTANYL en OTFC bij gezonde proefpersonen



OTFC-gegevens werden aangepast (800 microgram tot 400 microgram)

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 21 van 23

Verschillen in blootstelling met fentanyl werden waargenomen in een klinisch onderzoek bij patiënten met graad-1-mucositis. De C_{max} en AUC_{0-8} waren respectievelijk 1% en 25% hoger bij patiënten met mucositis ten opzichte van patiënten zonder mucositis. De waargenomen veranderingen waren niet klinisch significant.

Distributie

Fentanyl is in hoge mate lipofiel en wordt goed verdeeld voorbij het vasculaire systeem, met een groot klaarblijkelijk verdelingsvolume. Na buccale toediening van Fentanyl Aurobindo ondergaat fentanyl een snelle initiële distributie die een evenwichtige verdeling van fentanyl aangeeft tussen het plasma en het in hoge mate doorbloede weefsels (hersenen, hart en longen). Als gevolg hiervan wordt fentanyl opnieuw gedistribueerd tussen de diepe weefselcompartimenten (spieren en vet) en het plasma.

De plasma-eiwitbinding van fentanyl is 80% tot 85%. Het belangrijkste bindende eiwit is alfa-1-zuur glycoproteïne, maar zowel albumine als lipoproteïnen dragen hier in zekere mate aan bij. Bij acidose neemt de vrije fractie van fentanyl toe.

Biotransformatie

De metabole route na buccale toediening van Fentanyl Aurobindo is niet in klinisch onderzoek gekarakteriseerd. Fentanyl wordt door het CYP3A4-isoform in de lever en in het darmslijmvlies gemetaboliseerd tot norfentanyl. In experimenteel onderzoek bij dieren is norfentanyl niet farmacologisch actief. Meer dan 90% van de toegediende doses fentanyl wordt geëlimineerd via biotransformatie van N-gedealkyleerde en gehydroxyleerde inactieve metabolieten.

Eliminatie

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

Na toediening van Fentanyl Aurobindo is de terminale eliminatiefase van fentanyl het gevolg van de redistributie tussen plasma en een diep weefselcompartiment. Deze fase van de eliminatie gaat langzaam, en resulteert in een mediane terminale halfwaardetijd $t_{1/2}$ van ongeveer 22 uur na buccale toediening van de schuimvormende samenstelling en ongeveer 18 uur na intraveneuze toediening. De totale plasmaklaring van fentanyl na intraveneuze toediening is ongeveer 42 l/uur.


Lineariteit/non-lineariteit

Dosisproportionaliteit van 100 microgram naar 1000 microgram is aangetoond.

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.

Onderzoek naar toxiciteit voor embryofoetale ontwikkeling uitgevoerd bij ratten en konijnen toonde geen door de verbinding geïnduceerde misvormingen of variaties in de ontwikkeling bij toediening gedurende de periode van organogenese.

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 22 van 23

In een onderzoek naar fertiliteit en vroegembryonale ontwikkeling bij ratten werd een door mannetjes gemedieerd effect waargenomen bij hoge doseringen (300 microgram/kg/dag s.c.) en dit wordt beschouwd als een secundair effect van het sedatieve effect van fentanyl in experimenteel onderzoek bij dieren.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, was het overlevingspercentage van de nakomelingen significant lager bij doses die ernstige maternale toxiciteit veroorzaakten. Andere bevindingen bij maternale toxische doseringen in F1-pups waren vertraagde lichamelijke ontwikkeling, sensorische functies, reflexen en gedrag. Deze effecten konden zowel een indirect gevolg zijn van een veranderde moederlijke verzorging en/of door verlaagde lactatiesnelheid of een direct gevolg van de 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

Mannitol
Sorbitol
Citroenzuur
Macrogol
L-Arginine
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.


6.3 Houdbaarheid

100, 200, 400: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30 ° C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fentanyl Aurobindo 100, 200, 400 microgram, buccale tabletten 100 mcg: RVG 126087; 200 mcg: RVG 126088; 400 mcg: RVG 126089	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken	Rev.nr.2603 Pag. 23 van 23

Met aluminium gelamineerde blisterverpakking van PVC/Al-folie/polyamide/PVC met papieren/polyester afsluitfolie.

De blisterverpakkingen worden geleverd in dozen van 4 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Fentanyl Aurobindo 100 microgram, buccale tabletten RVG126087
Fentanyl Aurobindo 200 microgram, buccale tabletten RVG126088
Fentanyl Aurobindo 400 microgram, buccale tabletten RVG126089

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2020
Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1, 4.4, 4.5, 4.8 en 8: 5 april 2026