

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl 1A Pharma 100 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Fentanyl 1A Pharma 200 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Fentanyl 1A Pharma 300 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Fentanyl 1A Pharma 400 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Fentanyl 1A Pharma 600 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Fentanyl 1A Pharma 800 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 100 microgram fentanyl (als citraat)  
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 200 microgram fentanyl (als citraat)  
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 300 microgram fentanyl (als citraat)  
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 400 microgram fentanyl (als citraat)  
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 600 microgram fentanyl (als citraat)  
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 800 microgram fentanyl (als citraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

100 microgram tablet voor sublinguaal gebruik is een 6 mm, witte, ronde tablet  
200 microgram tablet voor sublinguaal gebruik is een 7 x 4,5 mm, witte, ovale tablet  
300 microgram tablet voor sublinguaal gebruik is een 6,2 x 6,2 mm, witte, driehoekige tablet  
400 microgram tablet voor sublinguaal gebruik is een 8,5 x 6,5 mm, witte, diamantvormige tablet  
600 microgram tablet voor sublinguaal gebruik is een 8,5 x 6 mm, witte, "D"-vormige tablet  
800 microgram tablet voor sublinguaal gebruik is een 10 x 6 mm, witte, capsulevormige tablet

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Beheersing van doorbraakpijn bij volwassen patiënten die al een behandeling met opioïden voor chronische kankerpijn ontvangen.

Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn bovenop chronische achtergrondpijn die reeds gecontroleerd wordt.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Fentanyl 1A Pharma mag alleen toegediend worden aan patiënten die als tolerant beschouwd worden voor hun behandeling met opioïden voor aanhoudende kankerpijn. Patiënten worden als opioïd-tolerant beschouwd als ze minstens 60 mg orale morfine per dag innemen, minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equi-analgetische dosis van een ander opioïd gedurende een week of langer.

#### Wijze van toediening:

Fentanyl 1A Pharma tabletten voor sublinguaal gebruik moeten direct onder de tong op het diepste

deel toegediend worden. Fentanyl 1A Pharma tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet ingeslikt worden, maar moet men volledig laten oplossen in de sublinguale ruimte zonder te kauwen of te zuigen. De patiënten moet worden aangeraden om niets te eten of te drinken tot de tablet voor sublinguaal gebruik volledig is opgelost.

Patiënten met een droge mond kunnen water gebruiken om de buccale mucosa te bevochtigen voordat ze Fentanyl 1A Pharma innemen.

### Dosering

#### *Dosistitratie:*

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

De optimale dosis Fentanyl 1A Pharma moet voor elke individuele patiënt worden vastgesteld door titratie naar boven. Verscheidene sterktes zijn beschikbaar voor gebruik tijdens de dosistitratiefase. De gebruikte aanvangsdosis Fentanyl 1A Pharma moet 100 microgram zijn, met waar nodig verhoging van de dosis met de reeks beschikbare sterktes.

De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tot een optimale dosis is bereikt.

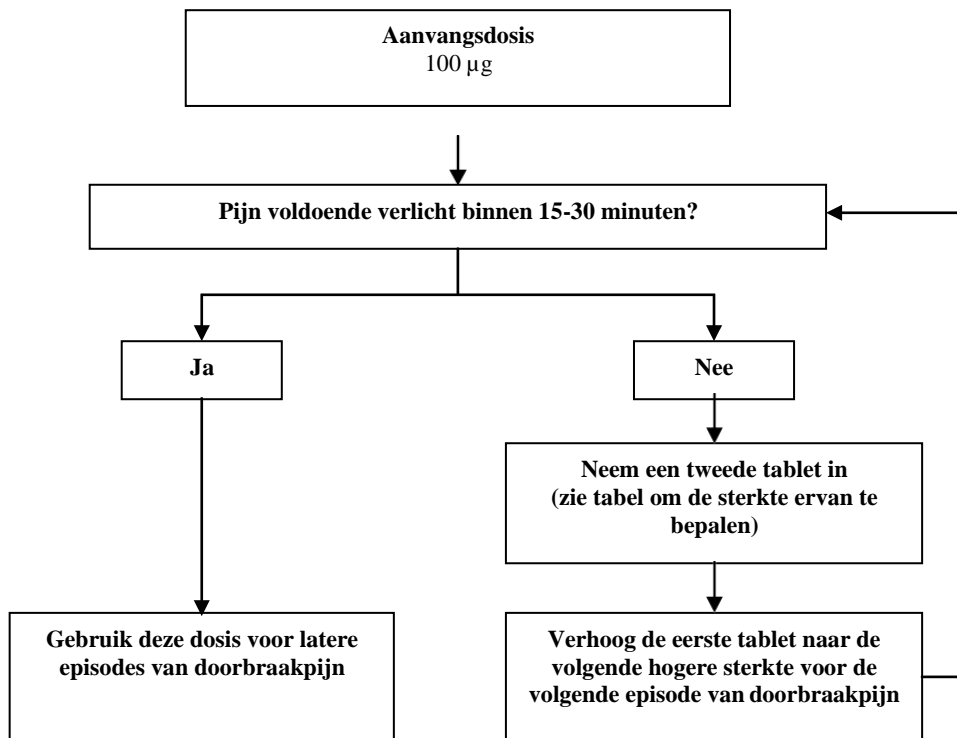
Overschakelen van andere producten met fentanyl naar Fentanyl 1A Pharma mag niet in een 1:1 verhouding gebeuren vanwege de verschillende absorptieprofielen. Als de patiënt overschakelt van een ander product met fentanyl, is een nieuwe dosistitratie met Fentanyl 1A Pharma noodzakelijk.

Het volgende doseringsschema wordt aanbevolen voor titratie, hoewel de arts in alle gevallen rekening moet houden met de klinische behoefte van de patiënt, de leeftijd en de begeleidende ziekte.

Bij alle patiënten moet de behandeling beginnen met één enkele 100 microgram tablet voor sublinguaal gebruik. Als geen adequate pijnstilling verkregen wordt binnen 15-30 minuten na toediening van één enkele tablet voor sublinguaal gebruik, kan een extra (tweede) 100 microgram tablet voor sublinguaal gebruik toegediend worden. Als de pijn niet voldoende wordt verlicht binnen 15-30 minuten na de eerste dosis, moet men voor de volgende episode van doorbraakpijn een dosisverhoging naar de volgende hogere tabletsterkte overwegen (zie afbeelding hierna).

De dosisescalatie moet stapsgewijs worden voortgezet tot een adequate pijnstilling met verdraagbare bijwerkingen wordt bereikt. De dosering voor de aanvullende (tweede) tablet voor sublinguaal gebruik moet verhoogd worden van 100 tot 200 microgram bij doses van 400 microgram en hoger. Dit wordt in het schema hieronder getoond. Voor een enkele episode van doorbraakpijn tijdens deze titratiefase mogen niet meer dan twee (2) doses toegediend worden.

### **FENTANYL 1A PHARMA TITRATIEPROCES**



Sterkte (microgram) van de eerste tablet voor sublinguaal gebruik per episode van doorbraakpijn	Sterkte (microgram) van de aanvullende (tweede) tablet voor sublinguaal gebruik in te nemen 15-30 minuten na de eerste tablet, indien nodig
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Indien adequate verlichting van de pijn wordt verkregen met de hogere dosis, maar de bijwerkingen onaanvaardbaar worden geacht, kan een tussenliggende dosis (zo nodig met gebruik van de tablet voor sublinguaal gebruik van 100 microgram) toegediend worden.

Tijdens het titratieproces kunnen patiënten opgedragen worden om meerdere tabletten van 100 microgram en/of 200 microgram in te nemen per dosis. Er mogen niet meer dan vier (4) tabletten gebruikt worden per keer.

De werkzaamheid en veiligheid van doses hoger dan 800 microgram zijn niet geëvalueerd in klinische studies bij patiënten.

Om het risico op opioïd-gerelateerde bijwerkingen te minimaliseren, en om de juiste dosis vast te stellen, is het noodzakelijk dat de patiënten tijdens het titratieproces nauwgezet worden gecontroleerd door zorgverleners.

Tijdens het titratieproces dienen patiënten minstens 2 uur te wachten voordat een volgende episode van doorbraakpijn behandeld kan worden met Fentanyl 1A Pharma.

#### *Onderhoudsbehandeling*

Zodra de juiste dosis is bepaald, die kan bestaan uit meer dan één tablet, moeten de patiënten deze dosis aanhouden en het verbruik beperken tot maximaal vier doses Fentanyl 1A Pharma per dag.

Tijdens de onderhoudsperiode dienen patiënten minstens 2 uur te wachten voordat een volgende episode van doorbraakpijn behandeld kan worden met Fentanyl 1A Pharma.

#### *Aanpassen van de dosis*

Indien de respons (pijnstilling of bijwerkingen) op de getitreerde Fentanyl 1A Pharma dosis merkbaar verandert, kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn om een optimale dosis te behouden.

Als men meer dan vier episodes van doorbraakpijn per dag ondervindt tijdens een periode van meer dan vier opeenvolgende dagen, moet de dosis van het langwerkende opioïd die wordt gebruikt voor aanhoudende pijn opnieuw worden geëvalueerd. Als het langwerkende opioïd of de dosis van het langwerkende opioïd veranderd wordt, moet de dosis Fentanyl 1A Pharma opnieuw worden geëvalueerd, en waar nodig getitreerd opdat de patiënt een optimale dosis heeft.

Het is noodzakelijk dat een zorgverlener elke hertrinitatie van een dosis voor elke pijnstillers controleert.

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).

#### *Stopzetten van de behandeling*

Fentanyl 1A Pharma 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.

#### *Pediatrische patiënten*

Fentanyl 1A Pharma mag niet gebruikt worden bij patiënten jonger dan 18 jaar oud vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### *Ouderen*

De dosistitratie moet bijzonder voorzichtig gebeuren en de patiënten moeten onder zorgvuldig toezicht staan voor wat betreft tekenen van fentanyltoxiciteit (zie rubriek 4.4).

#### *Gebruik bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie*

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie moeten onder zorgvuldig toezicht staan voor wat betreft tekenen van fentanyltoxiciteit tijdens de Fentanyl 1A Pharma titratiefase (zie rubriek 4.4).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.

Ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

Patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die natriumoxybaat bevatten.

Behandeling van een acute pijn anders dan een doorbraakpijn.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten en hun verzorgers moeten ingelicht worden dat Fentanyl 1A Pharma een werkzaam bestanddeel bevat in een hoeveelheid die voor een kind fataal kan zijn, en daarom moeten alle tabletten buiten bereik en uit het zicht van kinderen bewaard worden.

Vanwege de mogelijk ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij toepassing van een opioïdbehandeling zoals Fentanyl 1A Pharma, moeten de patiënten en hun verzorgers zich volledig bewust zijn van het belang om Fentanyl 1A Pharma correct in te nemen, en welke actie te ondernemen bij symptomen van een overdosis.

Voordat men met een Fentanyl 1A Pharma behandeling begint, is het belangrijk dat de behandeling van de patiënt met langwerkend opioïd voor het beheersen van hun aanhoudende pijn is gestabiliseerd.

Net zoals bij alle opioïden bestaat het risico op klinisch significante ademhalingsdepressie gerelateerd aan het gebruik van fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van Fentanyl 1A Pharma bij patiënten met chronische obstructieve longziekten of andere medische aandoeningen die kunnen leiden tot ademhalingsdepressie (bijv. myasthenia gravis) vanwege het risico op verdere ademhalingsdepressie, die kan leiden tot respiratoire insufficiëntie.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, aan patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de intracraniale effecten van hypercapnie, zoals zij die tekenen vertonen van een verhoogde intracraniale druk, verlaagd bewustzijn, coma of hersentumoren. Bij patiënten met hoofddletsels kan het klinische verloop gemaskeerd zijn door het gebruik van opioïden. In een dergelijk geval dienen opioïden alleen te worden gebruikt indien absoluut noodzakelijk.

#### Hyperalgesie

Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole *na* een verhoogde dosis fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, 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.

### Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaaldelijke toediening van opioïden zoals fentanyl kan een tolerantie en fysieke en/of psychologische gewenning optreden. Er zijn echter voorvallen van iatrogene addictie na therapeutisch gebruik van opioïden bekend.

Herhaald gebruik van Fentanyl 1A Pharma kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïdverslaving). Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Fentanyl 1A Pharma 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).

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.

### Hartaandoening

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

Gegevens uit intraveneuze studies met fentanyl suggereren dat oudere patiënten een verlaagde klaring en een verlengde halfwaardetijd kunnen hebben, en dus gevoeliger kunnen zijn voor het werkzame bestanddeel dan jongere patiënten. Op ouderen, cachectische, of verzwakte patiënten dient zorgvuldig toezicht te worden gehouden voor wat betreft tekenen van fentanyltoxiciteit, en indien nodig dient de dosis te worden verlaagd.

Fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, in het bijzonder tijdens de titratiefase. Het gebruik van tabletten voor sublinguaal gebruik bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie kan de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen en de systemische klaring verlagen, wat kan leiden tot accumulatie en toegenomen en verlengde opioïd- effecten.

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met hypovolemie en hypotensie.

Fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, is niet bestudeerd bij patiënten met wonden in de mond of met mucositis. Bij deze patiënten kan het risico op verhoogde systemische blootstelling aan geneesmiddelen voorkomen, en daarom wordt extra waakzaamheid tijdens de dosistitratie aanbevolen.

Er zijn normaal geen merkbare effecten bij het stopzetten van de behandeling met fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, maar mogelijke ontwenningssymptomen zijn angst, tremor, zweten, bleekheid, misselijkheid en overgeven.

### 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.

### Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, 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 1A Pharma te worden gestaakt.

### Risico van gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Fentanyl 1A Pharma en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om Fentanyl 1A Pharma gelijktijdig met sederende geneesmiddelen toe te dienen, moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt het ten zeerste aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

### Fentanyl 1A Pharma bevat natrium.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per elke tablet voor sublinguaal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

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 1A Pharma wordt gestart.

Fentanyl wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit remmen, zoals macrolide-antibiotica (bijv. erytromycine), azol-antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol) of bepaalde proteaseremmers (bijv. ritonavir) kunnen de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen door het verlagen van de systemische klaring ervan, wat mogelijk de opioïd-effecten versterkt of verlengt. Ook van grapefruitsap is bekend dat het CYP3A4 remt.

Gelijktijdige toediening met middelen die de CYP3A4-activiteit induceren, zoals antimycobacteriële

middelen (bijv. rifampicine, rifabutine), anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) en kruidengeneesmiddelen (bijv. sint-janskruid, *Hypericum perforatum*) kan de werkzaamheid van fentanyl verminderen. CYP3A4-inductoren oefenen hun effect op een tijdsafhankelijke manier uit en het kan ten minste 2 weken duren om na introductie een maximaal effect te bereiken. Bij stopzetting daarentegen, kan het ten minste 2 weken duren voordat de CYP3A4-inductie afneemt. Patiënten die fentanyl krijgen en die de behandeling met CYP3A4-inductoren staken of de dosis ervan verlagen, kunnen risico lopen op een verhoogde activiteit of toxiciteit van fentanyl. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het toedienen van Fentanyl aan patiënten tegelijk met CYP3A4-inhibitoren en/of -inductoren.

Gelijktijdig gebruik van andere centraal depressieve middelen, zoals andere morfinederivaten (pijnstillende en hoeststillende middelen), algemene anesthetica, spierrelaxantia, sedatieve antidepressiva, sedatieve H1-antihistaminica, barbituraten, anxiolytica (d.w.z. benzodiazepines), hypnotica, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen kunnen leiden tot toegenomen centraal depressieve effecten. Ademhalingsdepressie, hypotensie en diepe sedatie kunnen optreden.

Alcohol potentieert de sedatieve effecten van analgetica die van morfine zijn afgeleid, daarom wordt het gelijktijdig toedienen van Fentanyl 1A Pharma met alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten niet aanbevolen.

Fentanyl 1A Pharma wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die monoamine oxidase (MAO)-remmers hebben ontvangen in de afgelopen 14 dagen omdat ernstige en onvoorspelbare potentiatie door MAO-remmers gemeld zijn met opioïdanalgetica.

Het gelijktijdige gebruik van partiële opioïd-agonisten/opioïd-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 geneesmiddelen

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

#### Kalmeringsmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen.

Gelijktijdige toediening van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsproblemen, coma en overlijden vanwege het additieve onderdrukkende effect van het centrale zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moet daarom worden beperkt (zie rubriek 4.4)

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Fentanyl mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer dit strikt noodzakelijk is.

Langetermijnbehandeling tijdens de zwangerschap kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij het pasgeboren kind.



Fentanyl mag niet gebruikt worden tijdens de weeën en baring (met inbegrip van een keizersnede) aangezien fentanyl de placenta passeert en ademhalingsdepressie bij de foetus of bij het pasgeboren kind kan veroorzaken.

#### 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 gestart worden tot tenminste vijf dagen na de laatste toediening van fentanyl.

#### Vruchtbaarheid

Studies met dieren hebben reproductietoxiciteit met verminderde vruchtbaarheid aangetoond bij ratten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

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

Er is geen onderzoek verricht met Fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het is echter bekend dat opioïd-analgetica de mentale of fysieke vaardigheid om mogelijk gevaarlijke taken uit te voeren, zoals rijden of machines bedienen, nadelig beïnvloeden. Patiënten moeten het advies krijgen om niet te rijden of machines te bedienen als ze duizelig of slaperig worden, of onscherp of dubbel zien tijdens het gebruik van Fentanyl 1A Pharma.

### **4.8 Bijwerkingen**

Typische bijwerkingen van opioïden zijn te verwachten bij Fentanyl 1A Pharma; bij voortgezet gebruik hebben ze de neiging te dalen in intensiteit. De meest ernstige mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van opioïden zijn ademhalingsdepressie (wat kan leiden tot ademhalingsstilstand), hypotensie en shock.

De klinische studies met fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, zijn ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van kankerpatiënten met doorbraakpijn te beoordelen. Alle patiënten gebruikten gelijktijdig opioïden, zoals morfine met verlengde afgifte, oxycodon met verlengde afgifte of transdermale fentanyl, voor de behandeling van hun aanhoudende pijn. Het is daarom niet mogelijk om de bijwerkingen van fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, alleen met zekerheid te onderscheiden.

Bijwerkingen die het vaakst met fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, werden waargenomen, zijn onder meer typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen, zoals misselijkheid, constipatie, slaperigheid en hoofdpijn.

#### Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen met fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik en/of andere fentanylbevattende geneesmiddelen:

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik en/of andere fentanylbevattende geneesmiddelen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen. Deze zijn hieronder ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak  $\geq 1/10$ ; vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking naar frequentie			
	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, <1/100	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Overgevoeligheid	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Anorexie Verminderde eetlust	
<b>Psychische stoornissen</b>			Depressie Paranoia Verwarde toestand Desoriëntatie Psychische toestands- veranderingen Angst Euforische stemming Dysforie Emotionele labiliteit Stoornis van aandacht Insomnia	Hallucinatie Geneesmiddelfafhankelijkheid (verslaving) Geneesmiddelmisbruik delirium
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid Hoofdpijn Somnolentie	Amnesie Parosmie Dysgeusie Tremor Lethargie Hypo-esthesie Slaapstoornis	Convulsie Verminderd bewustzijn Verlies van bewustzijn
<b>Oogaandoeningen</b>			Gezichtsvermogen wazig	
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie Bradycardie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Hypotensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeninge n</b>		Dyspneu	Orofaryngeale pijn Keelbeklemming	Onderdrukte ademhaling
<b>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</b>	Nausea	Stomatitis Braken Constipatie Droge mond	Mondulceratie Tandvleesulcus Lipulceratie Verminderde maag- lediging Abdominale pijn Dyspepsie Maagongemak Tongaandoening Afteuze stomatitis	Gezwollen tong, diarree

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking naar frequentie			
	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, <1/100	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Hyperhidrose	Huidlaesie Huiduitslag Allergische Pruritus Nachtsweet Verhoogde neiging tot kneuzingen	Urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			Artralgie Skeletspierstijfheid Gewrichtsstijfheid	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			Erectiele disfunctie	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid	*Onthoudingssyndroom Asthenie Malaise	Overmatig blozen en opvliegers, perifeer oedeem Pyrexie Neonataal abstinentiesyndroom
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			Toevallige overdosis	Omvallen

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

De symptomen van een fentanyl overdosering liggen in het verlengde van de farmacologische werkingen, het meest ernstige effect is ademhalingsdepressie, wat kan leiden tot ademhalingsstilstand. Gevallen van Cheynes-Stokes-ademhaling zijn waargenomen bij overdosering van fentanyl, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Coma kan ook voorkomen.

### Behandeling

De onmiddellijke maatregelen bij een opioïd-overdosering omvatten het verwijderen van alle overblijvende Fentanyl 1A Pharma tabletten voor sublinguaal gebruik uit de mond, fysieke en verbale stimulering van de patiënt en een inschatting van het bewustzijnsniveau. De luchtwegen moeten toegankelijk worden gemaakt en gehouden. Indien nodig moet een orofaryngeale of endotracheale beademingsbuis ingebracht worden, zuurstof toegediend, en begonnen met mechanische ventilering, waar van toepassing. Adequate lichaamstemperatuur en parenterale vloeistofinname moet worden onderhouden.

Voor de behandeling van accidentele overdosering in opioïd-naïeve personen moeten naloxon of andere opioïd-antagonisten gebruikt worden zoals klinisch geïndiceerd is en in overeenstemming is

met de Samenvatting van de Productkenmerken ervan. Herhaalde toediening van de opioïd antagonist kan nodig zijn als de ademhalingsdepressie voortduurt.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van naloxon of andere opioïd-antagonisten om een overdosering bij patiënten met opioïd-onderhoudsbehandeling te behandelen, vanwege het risico een acuut ontweningsverschijnsel uit te lokken.

Als ernstige of aanhoudende hypotensie optreedt dient hypovolemie in overweging te worden genomen, en dient deze toestand met een geschikte parenterale vloeistoftherapie te worden behandeld.

Spiertijfheid die interfereert met de ademhaling is gemeld voor fentanyl en andere opioïden. In deze situatie kan endotracheale intubatie, kunstmatige beademing en het toedienen van zowel opioïd-antagonisten als spierrelaxantia nodig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica; Opioïden; Fenylnpiperidine-derivaten. ATC-code: N02AB03

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Fentanyl is een krachtig  $\mu$ -opioïd analgeticum met een snel intreden van de analgesie en een korte werkingsduur. Fentanyl is ongeveer 100 maal krachtiger dan morfine als analgeticum.

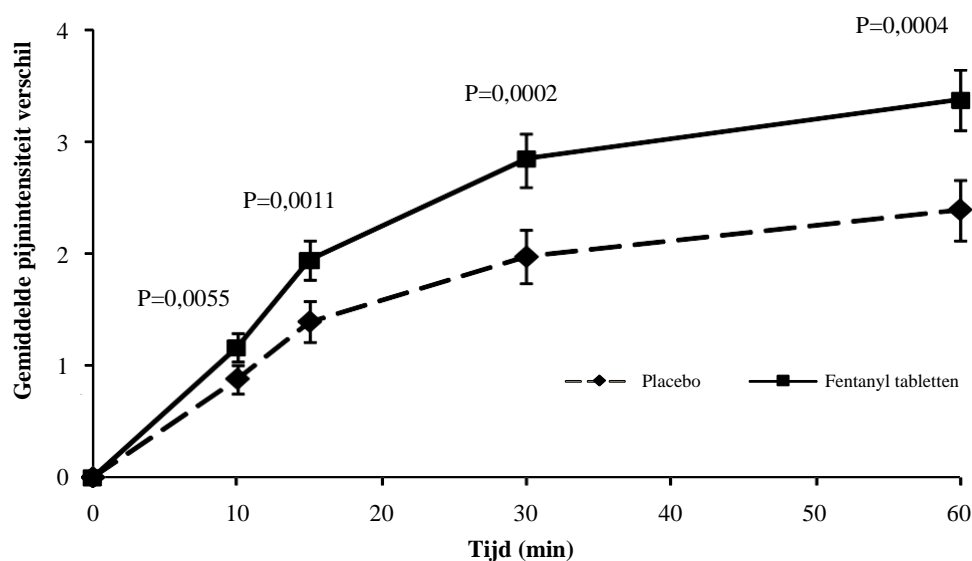
Secundaire effecten van fentanyl op het centraal zenuwstelsel (CZS), de ademhaling en de gastro-intestinale functie zijn kenmerkend voor opioïd-analgetica, en deze worden beschouwd als klasse-effecten. Deze kunnen bestaan uit ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, obstipatie, miosis, fysieke afhankelijkheid en euforie.

De analgetische effecten van fentanyl zijn gerelateerd aan de bloedspiegel van het werkzaam bestanddeel; in opioïd-naïeve patiënten liggen de minimum effectieve analgetische serumconcentraties van fentanyl tussen 0,3-1,2 ng/ml, terwijl een bloedspiegel van 10-20 ng/ml chirurgische anesthesie en diepe ademhalingsdepressie bewerkstelligt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met chronische kankerpijn op een stabiele onderhoudsdosering van opioïden is in vergelijking met placebo een statistisch significante verlichting van de intensiteit van de pijn gebleken vanaf 10 minuten na de toediening van fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik (zie figuur 1 hieronder), met een significant lagere behoefte aan analgetische rescue-therapie.

*Figuur 1 Gemiddelde verlichting van doorbraakpijn ten opzichte van baseline ( $\pm$  SE, standaardafwijking) voor Fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik vergeleken met placebo (gemeten op een Lickertschaal van 0 t/m 10)*



De veiligheid en werkzaamheid van fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, zijn geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel namen bij het opkomen van de episode van doorbraakpijn. Preventief gebruik van fentanyl tabletten voor sublinguaal gebruik, voor voorspelbare pijnepisodes is niet in de klinische onderzoeken onderzocht.

Fentanyl, net zoals alle  $\mu$ -opioïd receptor agonisten, bewerkstelligt een dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Dit risico is hoger bij opioïd-naïeve personen dan bij patiënten die ernstige pijn ervaren of die chronische opioïdtherapie ondergaan. Langetermijnbehandeling met opioïden leidt kenmerkend tot de ontwikkeling van tolerantie voor hun secundaire effecten.

Terwijl opioïden in het algemeen de tonus van de gladde spier van de urineweg verhogen, is het netto effect eerder variabel, in sommige gevallen produceert het urinaire aandrang, in andere gevallen moeilijkheden bij het urineren.

Opioïden verhogen de tonus en verlagen de propulsieve contracties van de gladde spier van het spijsverteringskanaal. Dit leidt tot een langere gastrointestinale verblijfstijd hetgeen verantwoordelijk kan zijn voor het constiperende effect van fentanyl.

Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of -gonadenas beïnvloeden. Sommige veranderingen die mogelijk zijn, zijn een verhoging in serumprolactine en verlagingen in de

plasmaspiegel van cortisol en testosteron. Als gevolg van deze hormonale veranderingen kunnen zich klinische klachten en symptomen manifesteren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fentanyl is een zeer lipofiel werkzame stof dat zeer snel geabsorbeerd wordt door de orale mucosa en trager door het spijsverteringskanaal. Oraal toegediende fentanyl ondergaat uitgesproken hepatische en intestinale first-pass-effecten.

### Absorptie

Fentanyl 1A Pharma is een snel oplossende tablet voor sublinguaal gebruik. Er is een snelle absorptie van fentanyl gedurende ongeveer 30 minuten na toediening van Fentanyl 1A Pharma. De absolute biologische beschikbaarheid van Fentanyl 1A Pharma is berekend op 54%. De gemiddelde maximale plasmaconcentraties van fentanyl liggen tussen 0,2 en 1,3 ng/ml (na toediening van 100 tot 800 microgram Fentanyl 1A Pharma) en worden bereikt binnen 22,5 tot 240 minuten.

### Distributie

Ongeveer 80-85% van fentanyl is gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk  $\alpha$ 1-glycoproteïne en in mindere mate albumine en lipoproteïne. Het verdeelvolumen van fentanyl bij steady state is ongeveer 3-6 l/kg.

### Biotransformatie

Fentanyl wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP3A4 tot een aantal farmacologisch inactieve metabolieten, met inbegrip van norfentanyl. Binnen 72 uur na intraveneuze toediening van fentanyl wordt ongeveer 75% van de dosis uitgescheiden in de urine, voornamelijk als metabolieten, met minder dan 10% als onveranderd geneesmiddel. Ongeveer 9% van de dosis wordt uitgescheiden in de feces, voornamelijk als metabolieten.

### Eliminatie

De totale plasmaklaring van fentanyl is ongeveer 0,5 l/h/kg. Na de toediening van Fentanyl 1A Pharma is de belangrijkste eliminatiehalfwaardetijd van fentanyl ongeveer 7 uur (tussen 3-12,5 uur), en de terminale halfwaardetijd is ongeveer 20 uur (tussen 11,5-25 uur).

### Lineariteit/non-lineariteit

Er is aangetoond dat de farmacokinetiek van Fentanyl 1A Pharma proportioneel is met de dosis binnen het dosisbereik van 100 tot 800 microgram. Farmacokinetisch onderzoek heeft aangetoond dat meerdere tabletten bio-equivalent zijn aan een enkele tablet van de equivalente dosis.

### Nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie

Nier- of leverinsufficiëntie kunnen verhoogde serumconcentraties veroorzaken. Oudere, cachectische, of verzwakte patiënten kunnen een lagere fentanylklaring hebben, hetgeen een langere terminale halfwaardetijd van de stof kan veroorzaken (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheidsfarmacologie en de toxiciteitsgegevens bij herhaalde dosis duiden niet op een speciaal risico voor mensen dat nog niet is besproken in andere rubrieken van deze Samenvatting van de Productkenmerken. Dierproeven hebben een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde mortaliteit bij de foetus van de rat aangetoond. Teratogene effecten zijn daarentegen niet aangetoond.

Mutageniciteitstesten op bacteriën en knaagdieren gaven negatieve resultaten. Net zoals andere

opioïden toonde fentanyl *in vitro* mutagene effecten op zoogdiercellen. Een mutageen risico bij het therapeutische gebruik lijkt zeer onwaarschijnlijk aangezien de effecten alleen werden geïnduceerd bij zeer hoge concentraties.

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 (E421)  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaar in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

De tabletten voor sublinguaal gebruik worden geleverd in geperforeerde, moeilijk te openen voor kinderen, Eenheids- Aflever blisterverpakkingen (PA/AL/PVC//AL/PET) en verpakt in een kartonnen doos.

#### Verpakkingsgrootten:

Fentanyl 1A Pharma 100, 200, 300 en 400 microgram: 10x1 en 30x1 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Fentanyl 1A Pharma 600 en 800 microgram: 10x1 en 30x1 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Afvalmateriaal moet veilig worden vernietigd. Patiënten/zorgverleners moet geadviseerd worden om

ongebruikt geneesmiddel te overhandigen aan de apotheek, waar het in overeenstemming met nationale en lokale voorschriften moet worden vernietigd. 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**

1 A Pharma GmbH  
Industriestrasse 18  
83607 Holzkirchen  
Duitsland

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

Fentanyl 1A Pharma 100 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 126423  
Fentanyl 1A Pharma 200 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 126424  
Fentanyl 1A Pharma 300 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 126425  
Fentanyl 1A Pharma 400 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 126426  
Fentanyl 1A Pharma 600 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 126427  
Fentanyl 1A Pharma 800 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 126428

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2021

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

Laatste gedeeltelijk wijziging betreft rubriek 7: 10 januari 2022.