

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl Glenmark 100 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik
Fentanyl Glenmark 200 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik
Fentanyl Glenmark 300 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik
Fentanyl Glenmark 400 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik
Fentanyl Glenmark 600 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik
Fentanyl Glenmark 800 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat:

100 microgram fentanyl (als citraat)
200 microgram fentanyl (als citraat)
300 microgram fentanyl (als citraat)
400 microgram fentanyl (als citraat)
600 microgram fentanyl (als citraat)
800 microgram fentanyl (als citraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

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

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 Glenmark 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 Glenmark tabletten voor sublinguaal gebruik moeten direct onder de tong op het diepste deel toegediend worden. Fentanyl Glenmark 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 Glenmark innemen.

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 Glenmark moet voor elke individuele patiënt worden vastgesteld door titratie naar boven. Verscheidene sterktes zijn beschikbaar voor gebruik tijdens de dosistitratiefase. De gebruikte aanvangsdosis Fentanyl Glenmark 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.

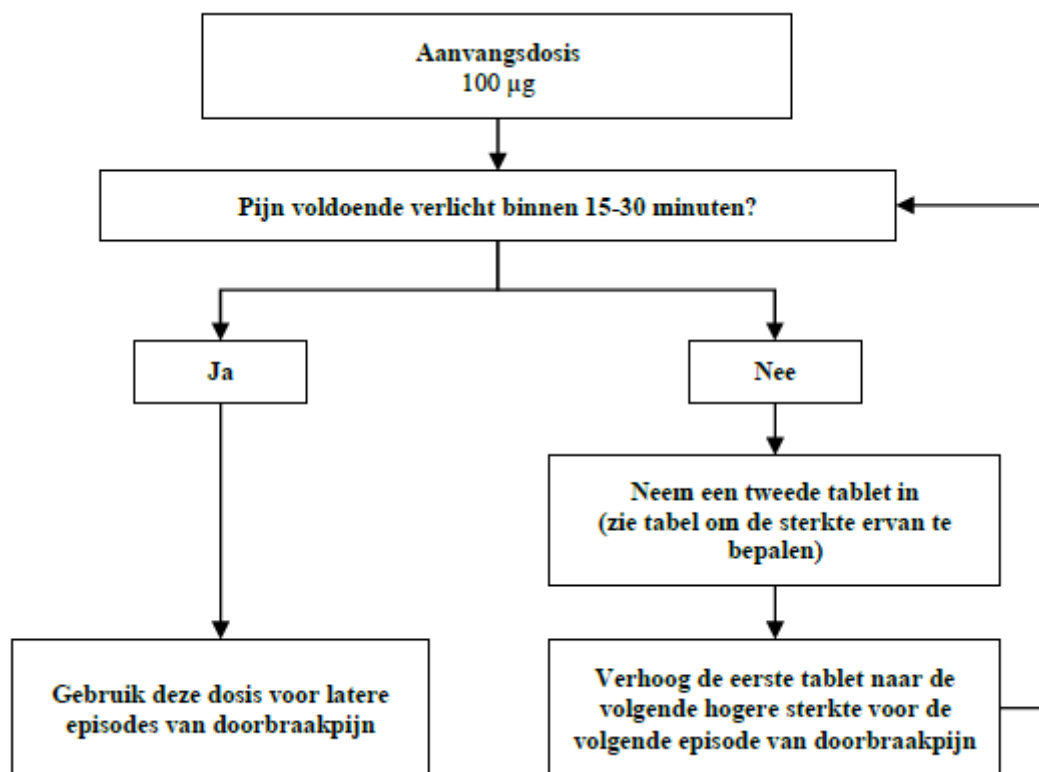
Overschakelen van andere producten met fentanyl naar Fentanyl Glenmark mag niet in een 1:1 verhouding gebeuren vanwege de verschillende absorptieprofielen. Als de patiënt overschakelt van een ander product met fentanyl, is een nieuwe dosistitratie met Fentanyl Glenmark noodzakelijk.

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 Glenmark 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 Glenmark.

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 Glenmark per dag.

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

Aanpassen van de dosis:

Indien de respons (pijnstilling of bijwerkingen) op de getitreerde Fentanyl Glenmark 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 Glenmark opnieuw worden geëvalueerd, en waar nodig getitreerd opdat de patiënt een optimale dosis heeft.

Het is noodzakelijk dat een zorgverlener elke hertritie van een dosis voor elke pijnstiller 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 Glenmark dient onmiddellijk te worden stopgezet als de patiënt geen last meer heeft van episodes van doorbraakpijn. De behandeling voor de persisterende achtergrondpijn dient te worden voortgezet zoals voorgeschreven.

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten:

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

Gebruik bij 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 Glenmark 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.

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

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.

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

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

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

Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals fentanyl kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid ontstaan. Het is bekend dat iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden voorkomt.

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

Net zoals bij alle opioïden bestaat het risico op klinisch significante ademhalingsdepressie gerelateerd aan het gebruik van Fentanyl Glenmark. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van Fentanyl Glenmark 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 Glenmark 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 hoofdletsels kan het klinische verloop gemaskeerd zijn door het gebruik van opioïden. In een dergelijk geval dienen opioïden alleen te worden gebruikt indien absoluut noodzakelijk.

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

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 oudere, 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 Glenmark moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, in het bijzonder tijdens de titratiefase. Het gebruik van Fentanyl Glenmark 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 Glenmark 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 Glenmark, maar mogelijke ontwenningssverschijnselen zijn angst, tremor, zweten, bleekheid, misselijkheid en overgeven.

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Fentanyl Glenmark 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 Glenmark te worden gestaakt.

Fentanyl Glenmark bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van fentanyl met geneesmiddelen die natriumoxybaat bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Een behandeling met natriumoxybaat moet worden stopgezet alvorens een behandeling met Fentanyl Glenmark te starten.

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 toegenomen centraal depressieve effecten veroorzaken. Ademhalingsdepressie, hypotensie en diepgaande sedatie kunnen optreden.

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

Fentanyl Glenmark 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, met een verminderde vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer dit strikt noodzakelijk is.

Langetermijnbehandeling tijdens de zwangerschap kan ontweningsverschijnselen 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.

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

Er is geen onderzoek verricht met Fentanyl Glenmark 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 Glenmark.

Dit geneesmiddel kan de cognitieve functie aantasten en het vermogen van een patiënt om veilig te rijden beïnvloeden. Deze klasse van geneesmiddelen staat op de lijst van geneesmiddelen die zijn opgenomen in de regelgeving onder artikel 5a van de Wegenverkeerswet 1988. Bij het voorschrijven van dit geneesmiddel moeten patiënten worden verteld:

- Dat het geneesmiddel waarschijnlijk invloed heeft op de rijvaardigheid
- Dat ze niet mogen rijden totdat ze weten welke invloed het geneesmiddel op ze heeft
- Dat het een overtreding is om onder invloed van dit geneesmiddel te rijden
- Dat ze echter geen strafbaar feit plegen ('wettelijke verdediging' genoemd) als:
 - Het geneesmiddel is voorgeschreven voor de behandeling van een medisch of tandheelkundig probleem en
 - De patiënt het heeft ingenomen volgens de instructies van de voorschrijver en in de informatie die bij het geneesmiddel is geleverd en
 - Het geen invloed op de rijvaardigheid had

4.8 Bijwerkingen

Typische bijwerkingen van opioïden zijn te verwachten bij Fentanyl Glenmark; 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 Glenmark 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 Glenmark alleen met zekerheid te onderscheiden.

Bijwerkingen die het vaakst met Fentanyl Glenmark werden waargenomen, zijn onder meer typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen, zoals misselijkheid, constipatie, slaperigheid en hoofdpijn.

Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen met Fentanyl Glenmark en/of andere fentanylbevattende verbindingen:

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Fentanyl Glenmark en/of andere fentanylbevattende verbindingen 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/orgaan klasse	Bijwerking naar 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)
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen			Depressie Paranoia Verwarde toestand Desoriëntatie	Hallucinatie Geneesmiddel-afhankelijkheid (verslaving) Geneesmiddel-misbruik Delirium

Systeem/orgaan klasse	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)
			Psychische toestandsveranderingen Angst Euforische stemming Dysforie Emotionele labiliteit Stoornis van aandacht Insomnia	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Somnolentie	Amnesie Parosmie Dysgeusie Tremor Lethargie Hypo-esthesie Slaapstoornis	Convulsie Verminderd bewustzijn, Verlies van bewustzijn
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen wazig	
Hartaandoeningen			Tachycardie Bradycardie	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Orofaryngeale pijn Keelbeklemming	Onderdrukte ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Stomatitis Braken Constipatie Droge mond	Mondulceratie Tandvleesulcus Lipulceratie Verminderde maaglediging Abdominale pijn Dyspepsie Maagongemak Tongaandoening Afteuze stomatitis	Gezwollen tong, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen		Hyperhidrose	Huidlaesie Huiduitslag Pruritus allergisch Pruritus Nachtsweet Verhoogde neiging tot kneuzingen	Urticaria

Systeem/orgaan klasse	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)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie Skeletspierstijfheid Gewrichtsstijfheid	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Erectiele disfunctie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	*Onthoudingsyndroom Asthenie Malaise	Overmatig blozen en opvliegers, Perifeer oedeem Pyrexie Neonataal abstinentiesyndroom
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Toevallige overdosis	Val

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

De onmiddellijke maatregelen bij een opioïd-overdosering omvatten het verwijderen van alle overblijvende Fentanyl Glenmark 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.

Spierstijfheid 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.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

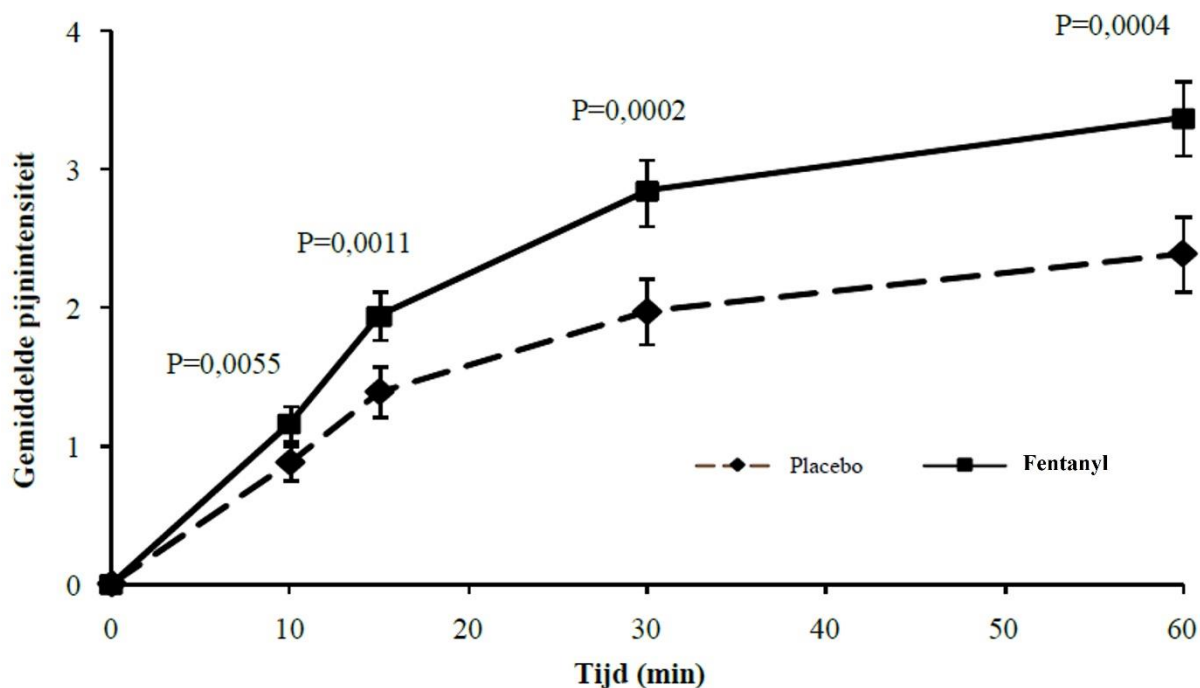
Secundaire effecten van fentanyl op het centraal zenuwstelsel (CZS), de ademhaling en de gastro-intestinale functie zijn kenmerkend voor opioïd-analgetica, en deze worden beschouwd als klasse-effecten. Deze kunnen bestaan uit ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, obstipatie, miosis, fysieke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

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.

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.

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 Glenmark (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 Glenmark vergeleken met placebo (gemeten op een Lickertschaal van 0 t/m 10)



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

Fentanyl, net zoals alle μ -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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fentanyl is een zeer lipofiel geneesmiddel 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.

Fentanyl Glenmark is een snel oplopende tablet voor sublinguaal gebruik. Er is een snelle absorptie van fentanyl gedurende ongeveer 30 minuten na toediening van Fentanyl Glenmark. De absolute biologische beschikbaarheid van Fentanyl Glenmark 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 Glenmark) en worden bereikt binnen 22,5 tot 240 minuten.

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

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 teruggevonden in de feces, hoofdzakelijk als metabolieten. De totale plasmaklaring van fentanyl is ongeveer 0,5 l/h/kg.

Na de toediening van Fentanyl Glenmark 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).

Er is aangetoond dat de farmacokinetiek van Fentanyl Glenmark 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.

Nier- 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.

Carcinogeniciteitstudies (een 26 weken durende dermale alternatieve bioassay in Tg.AC transgene muizen; een 2-jarige subcutane carcinogeniciteitstudie 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)

Verkiezelde microkristallijne cellulose (bestaat uit siliciumdioxide en microkristallijne cellulose)

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 of 30 Fentanyl Glenmark tabletten voor sublinguaal gebruik zijn verpakt in blisterverpakkingen, moeilijk te openen voor kinderen, bestaande uit een PA/aluminium/PVC blisterverpakking met een aluminium/PET afsluitfolie, verpakt in een kartonnen doos.

Verpakking: blisterverpakking

Materiaal: PA/Al/PVC

10 x 1 of 30 x 1 Fentanyl Glenmark tabletten voor sublinguaal gebruik zijn verpakt in geperforeerde Eenheids- Dosis Blisterverpakkingen, moeilijk te openen voor kinderen, bestaande uit een PA/aluminium/PVC blisterverpakking met een aluminium/PET afsluitfolie, verpakt in een kartonnen doos.

Verpakking: blisterverpakking

Materiaal: PA/Al/PVC

Fentanyl Glenmark 100, 200, 300 en 400 microgram tabletten zijn verkrijgbaar in dozen van 10 of 30 tabletten of in geperforeerde Eenheids- Dosis Blisterverpakkingen met 10 x 1 of 30 x 1 tabletten.

Fentanyl Glenmark 600 en 800 microgram tabletten zijn verkrijgbaar in dozen van 30 tabletten of in geperforeerde Eenheids- Dosis Blisterverpakkingen met 30 x 1 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Afvalstoffen dienen op een veilige manier te worden weggegooid. Patiënten/verzorgers moeten aangemoedigd worden om alle ongebruikte producten terug naar de apotheek te brengen, waar ze dienen te worden vernietigd overeenkomstig nationale en lokale voorschriften.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestrasse 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

Fentanyl Glenmark 100 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik RVG 127474

Fentanyl Glenmark 200 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruikRVG 127475

Fentanyl Glenmark 300 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruikRVG 127476

Fentanyl Glenmark 400 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruikRVG 127477

Fentanyl Glenmark 600 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruikRVG 127478

Fentanyl Glenmark 800 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruikRVG 127479

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.5: 15 februari 2024