

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actiq 200 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
Actiq 400 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
Actiq 600 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
Actiq 800 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actiq 200 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik.
Eén zuigtablet bevat 200 microgram fentanyl (als citraat).

Actiq 400 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik.
Eén zuigtablet bevat 400 microgram fentanyl (als citraat).

Actiq 600 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik.
Eén zuigtablet bevat 600 microgram fentanyl (als citraat).

Actiq 800 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik.
Eén zuigtablet bevat 800 microgram fentanyl (als citraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén zuigtablet bevat ongeveer 1,89 g glucose en 20-36 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zuigtablet met integrale applicator voor oromucosaal gebruik

Actiq bestaat uit een matrix van samengeperst wit tot gebroken wit poeder dat het geneesmiddel bevat, en is met behulp van een eetbare lijm gehecht aan een breukbestendige, radiopake plastic applicator. De dosissterkte is vermeld op de zuigtablet en op de integrale applicator.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Actiq is geïndiceerd voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïde tegen chronische kankerpijn ontvangen. Doorbraakpijn is een

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 2

tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande chronische pijn die reeds gecontroleerd wordt.

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Volwassenen

Dosistitratie en onderhoudstherapie

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

a) Titratie

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

De aanvangsdosis Actiq bedraagt 200 microgram. Indien nodig kan deze dosis naar boven worden getitreerd via de reeks verkrijgbare dosissterkten (200, 400, 600 en 800 microgram). De patiënt moet zorgvuldig worden gevolgd totdat een dosis wordt bereikt die voor afdoende analgesie zorgt, met een

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

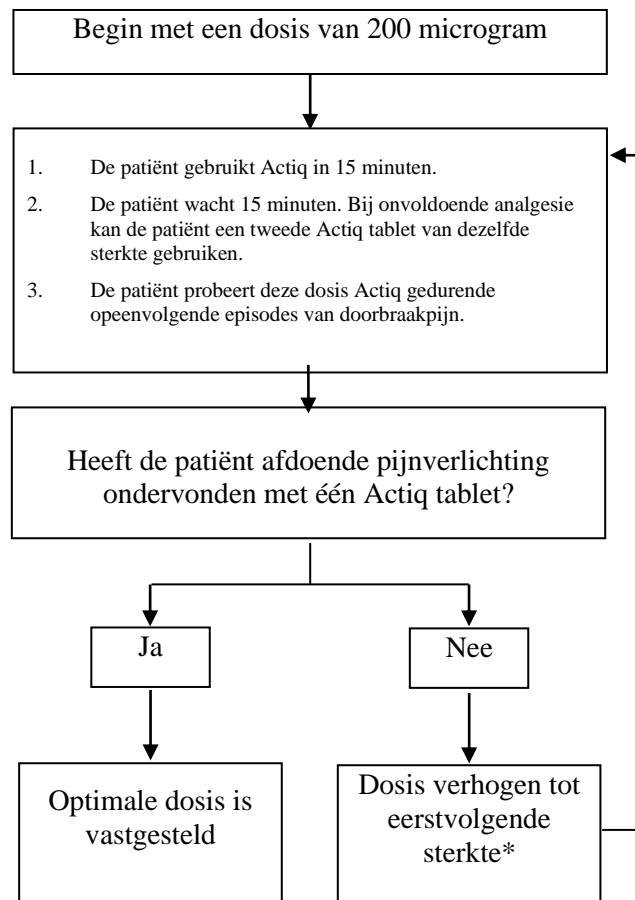
Bladzijde : 3

aanvaardbaar niveau van bijwerkingen, en die verkregen wordt met één enkele tablet per episode van doorbraakpijn. Dit wordt gedefinieerd als de optimale dosis.

Als de patiënt tijdens de titratie niet binnen 30 minuten na aanvang van gebruik van de eerste tablet (d.w.z. 15 minuten nadat de patiënt één enkele Actiq tablet volledig heeft gebruikt) afdoende analgesie ondervindt, mag een tweede Actiq tablet van dezelfde sterkte worden gebruikt. Voor de behandeling van één enkele pijnepisode mogen niet meer dan twee Actiq tabletten worden gebruikt.

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

Actiq® titratieproces



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

b) Aan te houden dosering

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 4

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

De patiënt moet door een zorgverlener worden opgevolgd, die erop toeziet dat het gebruik van maximaal vier Actiq tabletten per dag niet wordt overschreden.

Heraanpassing van de dosis

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

Als meer dan vier episoden van doorbraakpijn per dag worden ervaren, moet de dosis van de onderhouds-opioïdenbehandeling voor chronische pijn opnieuw bepaald worden. Als de dosis van de onderhouds-opioïdenbehandeling verhoogd wordt, is het mogelijk dat de dosis Actiq voor de behandeling van doorbraakpijn moet herzien worden.

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

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

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

Stopzetting van de therapie

Actiq dient onmiddellijk te worden stopgezet als de patiënt geen last meer heeft van episoden 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 ouderen

Er is gebleken dat oudere patiënten gevoeliger zijn voor de effecten van fentanyl wanneer dit intraveneus wordt toegediend. De dosistitratie moet derhalve met extra zorg worden uitgevoerd. Bij ouderen gebeurt de eliminatie van fentanyl trager en is de terminale eliminatie-halfwaardetijd langer,

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 5

wat kan resulteren in een accumulatie van het actief bestanddeel en in een groter risico op bijwerkingen.

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

Gebruik bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

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

Pediatrie patiënten

Jongeren van 16 jaar en ouder:

Volg de dosering voor volwassenen

Kinderen en adolescenten onder de 16 jaar:

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

Wijze van toediening

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

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

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie
- Behandeling van een acute pijn anders dan een doorbraakpijn.
- Gelijktijdig gebruik van mono-amine-oxidaseremmers (MAO-remmers), of gebruik tijdens de 2 weken na het stopzetten van het gebruik van MAO-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die natriumoxybaat bevatten.
- Ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 6

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 Actiq te bewaren op een veilige en afgesloten plaats die niet toegankelijk is voor anderen.

Accidenteel gebruik bij kinderen

Patiënten en hun verzorgers moeten worden ingelicht over het feit dat Actiq een hoeveelheid actief bestanddeel bevat die fataal kan zijn voor een kind. Overlijden is gemeld bij kinderen die per ongeluk Actiq hebben geslikt.

Patiënten en hun verzorgers moeten worden geïnstrueerd alle eenheden buiten zicht en bereik van kinderen te houden, en geopende en ongeopende eenheden op de juiste manier weg te gooien.

Bij elke ambulante patiënt dient geëvalueerd te worden of er een risico bestaat dat kinderen per ongeluk aan het geneesmiddel kunnen worden blootgesteld.

Onderhoudsopioïdebehandeling

Het product moet niet gegeven te worden aan patiënten zonder onderhouds-opioïdebehandeling, aangezien er een verhoogd risico is op ademhalingsdepressie en dood.

Het is belangrijk dat de onderhouds-opioïdebehandeling, gebruikt om de chronische pijn van de patiënt te behandelen, gestabiliseerd is, voordat de Actiq-therapie begint en dat de patiënt door blijft gaan met de onderhoudsbehandeling naast het gebruiken van Actiq.

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. Patiënten met een verhoogd risico op misbruik van opioïden kunnen wel met opioïden behandeld worden, maar deze patiënten dienen extra te worden gemonitord ter controle op tekenen van verkeerd gebruik, misbruik of verslaving.

Herhaald gebruik van Actiq 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 Actiq 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 Actiq en tijdens de behandeling dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzittingsplan 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

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 7

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.

Hyperalgesie

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.

Endocriene effecten

Opioïden kunnen invloed hebben op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of op de hypothalamus-hypofyse-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.

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

Ademhalingsdepressie

Zoals bij alle opioïden is er bij gebruik van Actiq risico op een klinisch significante ademhalingsdepressie, daarom moeten patiënten geobserveerd worden.

Voorzichtigheid is geboden bij de dosistitratie van Actiq bij patiënten met niet-ernstige COPD (chronic obstructive pulmonary disease) of andere medische aandoeningen die predisponeren tot ademhalingsdepressie, aangezien zelfs een normale therapeutische dosis Actiq de ademhalingsprikkel verder kan onderdrukken tot het stadium van respiratoir falen.

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).

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 8

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

Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder Actiq, 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.

Als er een beslissing is genomen om Actiq 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).

Intracraniale effecten van CO₂-retentie, verzwakt bewustzijn, hoofdletsel

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

Bradycardie

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

Lever- of nierinsufficiëntie

Daarnaast moet Actiq met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met lever- of nierdysfunctie. De invloed van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van het geneesmiddel werd niet onderzocht, hoewel er werd aangetoond dat, wanneer intraveneus toegediend, de klaring van fentanyl wijzigt bij lever- en nieraandoeningen tengevolge van wijzigingen in metabole klaring en plasma eiwitten. Na toediening van Actiq kunnen de lever- en nierfunctie de biologische beschikbaarheid van ingeslikt fentanyl doen stijgen en de systemische klaring doen afnemen, wat kan leiden tot toegenomen en verlengde opioïde effecten. Om deze reden moet de dosistitratie bij patiënten met matige of ernstige lever- of nieraandoeningen met speciale zorg worden uitgevoerd.

Hypovolemie, hypotensie

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

Tandbederf

Een goede mondhygiëne wordt aanbevolen om mogelijke schade aan de tanden te beperken. Actiq bevat circa 2 gram suiker, en veelvuldig gebruik verhoogt daarom de kans op tandbederf. Dit risico kan worden versterkt door een droge mond, als gevolg van het gebruik van opioïde medicatie. Tijdens de behandeling met Actiq worden regelmatige tandartsbezoeken geadviseerd.

Serotoninesyndroom

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

Gerenvoieerde versie

ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 9

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 mono-amine-oxidaseremmers [MAO-remmers]) (zie rubriek 4.3). 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 Actiq te worden gestaakt.

Anafylaxie, overgevoeligheid

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

Pediatrische patiënten

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

Hulpstoffen

Glucose

Bevat ongeveer 1,89 g glucose per dosis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus.

Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Kan schadelijk zijn voor de tanden.

Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Kan schadelijk zijn voor de tanden.

Natrium

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden

CYP3A4-remmers

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 10

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

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening met middelen die 3A4 activiteit induceren kunnen de werking van Actiq verminderen.

Geneesmiddelen die een toegenomen dempende werking kunnen hebben op het CZS

Gelijktijdige toediening van fentanyl met andere centraal werkende middelen, waaronder andere opioïden, sedativa of hypnotica (inclusief benzodiazepinen), algehele anaesthetica, fenothiazinen, tranquillizers, skeletspierrelaxantia, sedatieve antihistaminica, gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) en alcohol, kan resulteren in additieve depressieve effecten, 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 gelijktijdige gebruik van partiële opioïde agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt afgeraden. Deze hebben een hoge affiniteit met opioïde receptoren met relatief lage intrinsieke activiteit en neutraliseren derhalve gedeeltelijk het pijnstillende effect van fentanyl en kunnen bij opioïdeafhankelijke patiënten onthoudingsverschijnselen teweegbrengen.

Serotonerge middelen

Gelijktijdige toediening van fentanyl en een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een mono-amine-oxidaseremmer (MAO-remmer) kan het risico van serotoninesyndroom, een in potentie levensbedreigende aandoening, verhogen (zie rubriek 4.3).

Natriumoxybaat

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met natriumoxybaat en fentanyl is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Behandeling met natriumoxybaat dient te worden stopgezet voordat behandeling met Actiq wordt gestart.

ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 11

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Opioid analgetica kunnen neonatale ademhalingsdepressie veroorzaken. Bij langdurig gebruik tijdens de zwangerschap bestaat er een risico op neonataal abstinentiesyndroom voor opioïden dat levensbedreigend kan zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Het moet worden behandeld volgens de protocollen ontwikkeld door experts in de neonatologie. Actiq mag niet worden gebruikt bij zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk. Als bij een zwangere vrouw langdurig gebruik van opioïden noodzakelijk is, adviseer de patiënt dan over het risico van neonataal abstinentiesyndroom voor opioïden en zorg ervoor dat geschikte behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.8).

Het is aangeraden om fentanyl niet te gebruiken tijdens de bevalling (ook niet bij een keizersnede) omdat fentanyl door de placenta diffundeert en ademhalingsdepressie kan veroorzaken bij de foetus. De placentaire transfer ratio bedraagt 0,44 (foetus/moeder ratio 1,00/2,27).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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. Opioid analgetica kunnen echter het geestelijk en/of lichamelijk vermogen verminderen om potentieel gevaarlijke taken uit te voeren (bijvoorbeeld autorijden of machines bedienen). Men moet de patiënten erop wijzen dat zij niet mogen autorijden of machines bedienen als zij tijdens het gebruik van Actiq slaperig of duizelig zijn of wazig of dubbel zien.

4.8 Bijwerkingen

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

Gerenvooidere versie

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Datum : 2 april 2024****Bladzijde : 12**

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

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

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Actiq en/of andere fentanylbevattende verbindingen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen. Bijwerkingen worden per orgaansysteem (MedDRA) genoemd en de frequentie is als volgt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Orgaan systeem klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				anafylactische reactie, tongoedeem, lipoeedeem
Endocriene aandoeningen				bijnierinsufficiëntie, androgeendeficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie		
Psychische stoornissen		verwarring, angst, hallucinaties, depressie, emotionele labiliteit	abnormale dromen, depersonalisatie, abnormaal denken, euforie	slapeloosheid, geneesmiddelafhankelijkheid (verslaving), geneesmiddel misbruik (zie rubriek 4.4), delirium
Zenuwstelselaandoeningen	somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	verlies van bewustzijn, convulsies, vertigo, myoclonus, sedatie, paresthesie (met inbegrip van hyperesthesie/circumorale paresthesie), loopstoornis/incoördinatie, smaakvervorming	coma, met een dikke tong praten ("slurred speech")	
Oogaandoeningen		afwijkend gezichtsvermogen (wazig zien, dubbel zien)		
Bloedvataandoeningen			vasodilatatie	roodheid van de huid en opvliegers

Gerenvooidere versie

ACTIQ 200 MICROGRAM ACTIQ 400 MICROGRAM ACTIQ 600 MICROGRAM ACTIQ 800 MICROGRAM zuigtabletten	
MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 2 april 2024
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 13

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspnoe			farynxoedeem, ademhalingsdepressie, slaapapneusyndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	nausea, braken, constipatie, abdominale pijn	droge mond, dyspepsie, stomatitis, tongaandoening (bijvoorbeeld branderig gevoel, ulceraties), flatulentie, opgezette buik	ileus, mondulcera, tandbederf, tandvleesbloeding	verlies van tanden, terugtrekkend tandvlees, gingivitis, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, zweten, uitslag	urticaria	
Nier- en urinewegaandoeningen		urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	bijwerkingen op de plaats van toediening, irritatie, pijn en zweren, malaise		vermoeidheid, perifeer oedeem, pyrexie onthoudingssyndroom*, neonataal abstinentiesyndroom (zie rubriek 4.6), geneesmiddeltolerantie, bloeding op de plaats van toediening
Onderzoeken		afgenomen gewicht		
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties		ongevallenletsel (bijvoorbeeld vallen)		

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

Beschrijving van geselecteerde reacties

Tolerantie

Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

Geneesmiddelfafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Actiq kan zelfs bij therapeutische doses tot geneesmiddelfafhankelijkheid leiden. Het risico op geneesmiddelfafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9. Overdosering

Symptomen

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 14

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

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

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

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

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

Overdosis bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ondergaan

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde analgetica, fenylnaloxonium-derivaat ATC-code N02A B03

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 15

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrie patiënten

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Gerenvooidere versie

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 16

Algemene inleiding

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

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

Fentanyl wordt in de lever en in de darmmucosa door de CYP 3A4 isovorm gemetaboliseerd tot norfentanyl. Norfentanyl is farmacologisch niet actief in dierstudies. Meer dan 90% van de toegediende dosis fentanyl wordt geëlimineerd door biotransformatie naar N-gedealkyleerde en gehydroxyleerde inactieve metabolieten.

Eliminatie

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

Lineariteit/niet-lineariteit

Het is aangetoond dat, binnen de reeks van beschikbare dosissterkten (200 microgram tot 800 microgram), de kinetiek evenredig is met de dosis.

Pediatrie patiënten

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 17

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

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

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

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

Carcinogeniciteitsstudies (een 26 weken durende dermale alternatieve bioassay in Tg.AC transgene muizen; een 2-jarige subcutane carcinogeniciteitsstudie bij ratten) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Bij de beoordeling van coupes van hersenen in het carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werden laesies gevonden in hersenen van dieren die hoge doses fentanylcitraat toegediend hadden gekregen. Het is niet bekend wat de relevantie van deze bevindingen is voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Zuigtablet:

Dextraten, gehydrateerd (bevat glucose)

Citroenzuur

Dinatriumfosfaat

Gerenvoieerde versie

ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 18

Kunstmatige bessensmaakstof (maltodextrine (bevat glucose), propyleenglycol, kunstmatige smaakstoffen en triethylcitraat)
Magnesiumstearaat

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

Gemodificeerd zetmeel op maïsbasis geschikt voor voedingsmiddelen (E1450)
Banketbakkerssuiker (bevat sucrose en maïszetmeel)
Water, gezuiverd

Drukinkt:

Gedemineraliseerd water
Witte lak zonder was
Briljantblauw (E 133)
Ammoniumhydroxide (E527) voor pH aanpassing

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.
Bewaren in de beschermende blister tot klaar voor gebruik.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Elke doseereenheid Actiq is verpakt in een smeltgelaste blisterverpakking bestaande uit een deksel van papier/folielaminaat en een thermisch voorgevormde blister van PVC/Aclar, en wordt geleverd in verpakkingen van 3, 6, 15 of 30 individuele eenheden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zuigtabletten met een resterende hoeveelheid actief bestanddeel mogen nooit zomaar weggeworpen of misplaatst worden. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gerenvooidere versie

**ACTIQ 200 MICROGRAM
ACTIQ 400 MICROGRAM
ACTIQ 600 MICROGRAM
ACTIQ 800 MICROGRAM
zuigtabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 april 2024

Bladzijde : 19

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 26571, Actiq 200 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 26572, Actiq 400 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 26573, Actiq 600 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik
RVG 26574, Actiq 800 microgram zuigtabletten met integrale applicator voor oromucosaal gebruik

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2001
Datum van laatste verlenging: 8 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 4.9: 23 mei 2024

0424.21v.FN