

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl Matrix Sandoz 12,5 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik

Fentanyl Matrix Sandoz 25 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik

Fentanyl Matrix Sandoz 50 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik

Fentanyl Matrix Sandoz 75 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik

Fentanyl Matrix Sandoz 100 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*12,5 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik*

Elke transdermale pleister (5,25 cm<sup>2</sup> absorptieoppervlakte) bevat 2,89 mg fentanyl equivalent aan een afgiftesnelheid van 12,5 microgram werkzaam bestanddeel/uur.

Hulpstof met bekend effect:

Elke transdermale pleister bevat 2,89 mg geraffineerde sojaboonolie.

*25 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik*

Elke transdermale pleister (10,5 cm<sup>2</sup> absorptieoppervlakte) bevat 5,78 mg fentanyl equivalent aan een afgiftesnelheid van 25 microgram werkzaam bestanddeel/uur.

Hulpstof met bekend effect:

Elke transdermale pleister bevat 5,78 mg geraffineerde sojaboonolie.

*50 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik*

Elke transdermale pleister (21 cm<sup>2</sup> absorptieoppervlakte) bevat 11,56 mg fentanyl equivalent aan een afgiftesnelheid van 50 microgram werkzaam bestanddeel/uur.

Hulpstof met bekend effect:

Elke transdermale pleister bevat 11,56 mg geraffineerde sojaboonolie.

*75 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik*

Elke transdermale pleister (31,5 cm<sup>2</sup> absorptieoppervlakte) bevat 17,34 mg fentanyl equivalent aan een afgiftesnelheid van 75 microgram werkzaam bestanddeel/uur.

Hulpstof met bekend effect:

Elke transdermale pleister bevat 17,34 mg geraffineerde sojaboonolie.

*100 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik*

Elke transdermale pleister (42 cm<sup>2</sup> absorptieoppervlakte) bevat 23,12 mg fentanyl equivalent aan een afgiftesnelheid van 100 microgram werkzaam bestanddeel/uur.

Hulpstof met bekend effect:

Elke transdermale pleister bevat 23,12 mg geraffineerde sojaboonolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Transparante, afgeronde, langwerpige pleister voor transdermaal gebruik, bestaande uit een beschermende film (die dient te worden verwijderd voor aanbrengen van de pleister) en twee functionele lagen: een zelfklevende matrixlaag die fentanyl bevat, en een waterbestendige draagfilm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

Fentanyl Matrix Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn waarbij langdurige toediening van opioïden vereist is.

#### Kinderen

Langetermijnbehandeling van ernstige chronische pijn bij kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar die een behandeling met opiaten krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Doses fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik moeten individueel worden bepaald op basis van de status van de patiënt en moeten na toediening regelmatig worden geëvalueerd. De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt. De pleisters zijn ontworpen om ongeveer 12,5, 25, 50, 75 en 100 mcg/u fentanyl af te geven aan de systemische circulatie. Dit komt neer op respectievelijk ongeveer 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 en 2,4 mg per dag.

#### Selectie eerste dosering

De geschikte eerste dosis fentanyl pleisters moet worden gebaseerd op het huidige gebruik van opioïden door de patiënt. Aanbevolen wordt om fentanyl pleisters te gebruiken bij patiënten van wie reeds is aangetoond dat zij opioïden kunnen verdragen. Andere factoren waarmee rekening moet worden gehouden, zijn de huidige algemene toestand en medische status van de patiënt, inclusief lichaamsgewicht, leeftijd en de mate van verzwakking, evenals de mate van opioïdtolerantie.

#### Volwassenen

#### Opioïdtolerante patiënten

Voor het overschakelen van opioïdtolerante patiënten van orale of parenterale opioïden naar Fentanyl Matrix Sandoz wordt verwezen naar de onderstaande conversietabel voor equianalgetische potentie. De dosering kan vervolgens omhoog of omlaag worden getitreerd, indien nodig, in stappen van 12,5 of 25 mcg/u om zo de laagste gepaste dosering fentanyl pleisters te bereiken, afhankelijk van de respons en aanvullende analgetische vereisten.

#### Opioïdnaïeve patiënten

Over het algemeen wordt transdermale toediening niet aanbevolen bij opioïdnaïeve patiënten. Alternatieve toedieningsmethodes (oraal, parenteraal) moeten worden overwogen. Ter voorkoming van overdosering wordt aanbevolen opioïdnaïeve patiënten lage doses opioïden met onmiddellijke afgifte toe te dienen (bv. morfine, hydromorfon, oxycodon, tramadol en codeïne), die worden getitreerd totdat een analgetische dosering is bereikt die equivalent is aan fentanyl pleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 mcg/u of 25 mcg/u. Patiënten kunnen vervolgens overstappen op Fentanyl Matrix Sandoz.

Wanneer starten met het toedienen van orale opioïden niet mogelijk wordt geacht en fentanyl pleisters worden beschouwd als de enige geschikte behandelmethodes voor opioïdnaïeve patiënten, dan mag alleen de laagste aanvangsdosis (namelijk 12,5 mcg/u) worden overwogen. In deze gevallen moet de

patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Het risico op ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is aanwezig, zelfs wanneer de laagste dosis Fentanyl Matrix Sandoz wordt gebruikt bij het opstarten van de behandeling bij opioïdnaïeve patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

#### Equianalgetische potentieconversie

Bij patiënten die op dit moment opioïde analgetica toegediend krijgen, moet de aanvangsdosis van Fentanyl Matrix Sandoz worden gebaseerd op de dagelijkse dosis van het eerder toegediende opioïd. Volg de onderstaande stappen voor het berekenen van de geschikte aanvangsdosis Fentanyl Matrix Sandoz.

1. Bereken de 24-uursdosis (mg/dag) van het opioïd dat momenteel wordt gebruikt.
2. Reken deze hoeveelheid met behulp van de vermenigvuldigingsfactoren in tabel 1 om naar de equianalgetische 24-uurs orale morfinedosis voor de betreffende toedieningsmethode.
3. Voor het afleiden van de Fentanyl Matrix Sandoz dosis die overeenkomt met de berekende equianalgetische 24-uurs morfinedosis gebruikt u de doseringsconversietabel 2 of 3 als volgt:
  - a. Tabel 2 is voor volwassen patiënten voor wie afwisseling van opioïden noodzakelijk is, of die klinisch minder stabiel zijn (conversieverhouding van orale morfïne naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 150:1).
  - b. Tabel 3 is voor volwassen patiënten die stabiel zijn ingesteld op een opioïdregime en die dit goed verdragen (conversieverhouding van orale morfïne naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 100:1).

Tabel 1: Conversietabel – Vermenigvuldigingsfactoren voor het omrekenen van de dagelijkse dosis van eerdere opioïden naar de equianalgetische orale 24-uurs morfinedosis (mg/dag eerder opioïd x factor = equianalgetische orale 24-uurs morfinedosis)

Eerder opioïd	Wijze van toediening	Vermenigvuldigingsfactor
<b>morfine</b>	oraal	1 <sup>a</sup>
	parenteraal	3
<b>buprenorfine</b>	sublinguaal	75
	parenteraal	100
<b>codeïne</b>	oraal	0,15
	parenteraal	0,23 <sup>b</sup>
<b>diamorfine</b>	oraal	0,5
	parenteraal	6 <sup>b</sup>
<b>fentanyl</b>	oraal	-
	parenteraal	300
<b>hydromorfon</b>	oraal	4
	parenteraal	20 <sup>b</sup>
<b>ketobemidon</b>	oraal	1
	parenteraal	3
<b>levorfanol</b>	oraal	7,5
	parenteraal	15 <sup>b</sup>
<b>methadon</b>	oraal	1,5
	parenteraal	3 <sup>b</sup>
<b>oxycodon</b>	oraal	1,5
	parenteraal	3
<b>oxymorfon</b>	rectaal	3
	parenteraal	30 <sup>b</sup>
<b>pethidine</b>	oraal	-
	parenteraal	0,4 <sup>b</sup>
<b>tapentadol</b>	oraal	0,4
	parenteraal	-
<b>tramadol</b>	oraal	0,25

	parenteraal	0,3
--	-------------	-----

<sup>a</sup> De orale/i.m. potentie voor morfine is gebaseerd op de klinische ervaring bij patiënten met chronische pijn.

<sup>b</sup> Op basis van onderzoeken naar enkelvoudige doses waarbij een i.m. dosis van elke werkzame stof uit bovenstaande lijst is vergeleken met morfine om de relatieve potentie vast te stellen. Orale doses zijn de doses die worden aanbevolen bij de overstap van een parenterale naar een orale toedieningsweg.

Referentie: Naar 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 en 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1–15.

Tabel 2: Aanbevolen startdosis Fentanyl Matrix Sandoz op basis van dagelijkse orale morfinedosis (voor patiënten die behoefte hebben aan afwisseling van opioïden of voor klinisch minder stabiele patiënten: conversieverhouding van orale morfine naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 150:1)<sup>1</sup>

<b>Orale 24-uurs morfine (mg/dag)</b>	<b>Fentanyl Matrix Sandoz-dosis (mcg/u)</b>
<90	12,5
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

<sup>1</sup> In klinisch onderzoek zijn deze doseringslimieten voor dagelijkse orale morfinedoses gebruikt als basis voor de conversie naar fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik.

Tabel 3: Aanbevolen aanvangsdosis Fentanyl Matrix Sandoz op basis van dagelijkse orale morfinedosering (voor patiënten die stabiel zijn ingesteld en opioïdbehandeling goed verdragen: conversieverhouding van orale morfine naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 100:1)

<b>Orale 24-uurs morfine (mg/dag)</b>	<b>Fentanyl Matrix Sandoz dosis (mcg/u)</b>
≤ 44	12,5
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Een eerste evaluatie van het maximale analgetische effect van Fentanyl Matrix Sandoz kan pas plaatsvinden als de pleister 24 uur is gedragen. Deze vertraging is het gevolg van de geleidelijke opbouw van de concentratie fentanyl in het serum in de 24 uur nadat de eerste pleister is aangebracht.

Eerdere analgetische behandeling moet daarom geleidelijk worden afgebouwd nadat de eerste dosis is gegeven, totdat de analgetische doeltreffendheid met Fentanyl Matrix Sandoz is bereikt.

#### Dosistitratie en onderhoudstherapie

De Fentanyl Matrix Sandoz pleister moet om de 72 uur worden vervangen.

De dosis moet individueel worden getitreerd op basis van het gemiddelde dagelijkse gebruik van aanvullende pijnstilling totdat er een balans tussen analgetische doeltreffendheid en verdraagbaarheid is bereikt. Doseringstitratie moet normaal gesproken worden uitgevoerd in stappen van 12 mcg/u of 25 mcg/u, hoewel er ook rekening moet worden gehouden met de behoefte aan aanvullende pijnstilling (orale morfine 45/90 mg/dag  $\approx$  Fentanyl Matrix Sandoz 12,5/25 mcg/u) en de pijnstatus van de patiënt. Na een verhoging van de dosis kan het tot zes dagen duren totdat de patiënt weer stabiel is op het nieuwe dosisniveau. Daarom moeten patiënten na een dosisverhoging de pleister met hogere dosering gedurende twee gebruiksperiodes van 72 uur dragen voordat de dosis verder mag worden verhoogd.

Bij doses hoger dan 100 mcg/u kan meer dan één Fentanyl Matrix Sandoz pleister worden gebruikt. In sommige gevallen hebben patiënten een aanvullende dosis van een kortwerkende pijnstiller nodig ter bestrijding van zogenaamde 'doorbraakpijn'. Sommige patiënten hebben aanvullende of alternatieve methodes voor de toediening van opioïden nodig wanneer de dosis fentanyl pleister hoger is dan 300 mcg/u.

In afwezigheid van adequate pijncontrole, dient men rekening te houden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Als de pijnstilling alleen tijdens de eerste toediening niet voldoende is, kan ofwel de fentanyl pleister na 48 uur worden vervangen door een pleister van dezelfde dosis, ofwel de dosis na 72 uur worden verhoogd.

Als de pleister moet worden vervangen (bijvoorbeeld wanneer deze loslaat) voordat de 72 uur zijn verstreken, dan moet er een andere pleister van dezelfde dosering worden aangebracht op een andere plek op de huid. Dit kan leiden tot verhoogde serumconcentraties (zie rubriek 5.2) en de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd.

#### Duur en doelen van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Fentanyl Matrix Sandoz 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).

#### Stopzetting van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik

Als stopzetting van fentanyl pleisters noodzakelijk is, dan moet de vervanging door andere opioïden geleidelijk plaatsvinden, te beginnen met een lage dosis die langzaam wordt verhoogd. Dit is omdat de concentratie fentanyl geleidelijk afneemt nadat de fentanyl pleister wordt verwijderd. Het kan 20 uur of langer duren voordat de fentanyl serumconcentraties met 50% zijn gedaald. Over het algemeen moeten opioïde pijnstillers geleidelijk worden gestaakt, om ontwenningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest dat snelle stopzetting van opioïde analgetica bij patiënten

die lichamelijk afhankelijk zijn van opioïden, heeft geleid tot ernstige ontwenningsverschijnselen en pijn die niet onder controle is. Het afbouwen dient te worden gebaseerd op de individuele dosis, de duur van de behandeling en de respons van de patiënt wat betreft pijn en ontwenningsverschijnselen. Bij patiënten die langdurig worden behandeld moet de dosis mogelijk meer geleidelijk worden opgebouwd. Voor patiënten die kortdurend zijn behandeld, kan een schema met snellere vermindering worden overwogen.

Bij sommige patiënten zijn opioïde ontwenningsverschijnselen mogelijk na conversie of dosisaanpassing. Tabel 1, 2 en 3 mogen uitsluitend worden gebruikt voor het omrekenen van andere opioïden naar Fentanyl Matrix Sandoz, niet van Fentanyl Matrix Sandoz naar andere behandelvormen; zo wordt voorkomen dat de nieuwe pijnstillende dosis wordt overschat en mogelijk overdosering wordt veroorzaakt.

### Speciale populaties

#### *Oudere patiënten*

Oudere patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd en de dosis moet individueel worden bepaald op basis van de status van de patiënt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij opioïdnaïeve oudere patiënten mag behandeling uitsluitend worden overwogen wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In dergelijke gevallen mag als aanvangsbehandeling uitsluitend fentanyl pleisters met een dosis van 12,5 mcg/u worden overwogen.

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden geobserveerd en de dosis moet individueel worden bepaald op basis van de status van de patiënt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij opioïdnaïeve patiënten met nier- of leverinsufficiëntie mag behandeling uitsluitend worden overwogen wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In dergelijke gevallen mag als aanvangsbehandeling uitsluitend fentanyl pleisters met een dosis van 12,5 mcg/u worden overwogen.

#### Pediatrische patiënten

##### *Kinderen van 16 jaar en ouder*

Volg de dosering voor volwassenen.

##### *Kinderen tussen 2 en 16 jaar*

Fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik mogen uitsluitend worden gebruikt bij die opioïdtolerante pediatrische patiënten (2 tot 16 jaar oud) die reeds dagelijks ten minste een equivalente dosis van 30 mg orale morfine per dag toegediend krijgen. Raadpleeg voor het overschakelen van pediatrische patiënten van orale of parenterale opioïden naar fentanyl pleisters de equianalgetische potentieconversie (tabel 1) en de aanbevolen dosering van fentanyl pleisters gebaseerd op dagelijkse orale morfinedosis (tabel 4).

Tabel 4: Aanbevolen dosering van fentanyl pleisters voor pediatrische patiënten<sup>1</sup> gebaseerd op dagelijkse orale morfinedosis<sup>2</sup>

<b>Orale 24-uurs morfine (mg/dag)</b>	<b>Fentanyl Matrix Sandoz-dosis (mcg/u)</b>
30-44	12,5
45-134	25

<sup>1</sup> Conversie naar doses van fentanyl pleisters hoger dan 25 mcg/u is hetzelfde voor pediatrische patiënten als voor volwassen patiënten (zie tabel 2).

<sup>2</sup> In klinisch onderzoek zijn deze doseringlimieten voor dagelijkse orale morfinedoses gebruikt als basis voor de conversie naar fentanyl pleisters.

In twee pediatrische onderzoeken werd de vereiste dosis van de fentanyl pleister voor transdermaal gebruik behoudend berekend: 30 mg tot 44 mg orale morfine per dag of de equivalente opioïddosis

werd vervangen door één fentanyl pleister met een dosis van 12,5 mcg/u. Het dient opgemerkt te worden dat dit conversieschema voor kinderen uitsluitend van toepassing is op de overstap van orale morfine (of een equivalent hiervan) naar fentanyl pleisters. Het conversieschema mag niet worden gebruikt voor het omrekenen van Fentanyl Matrix Sandoz naar andere opioïden, aangezien dit kan leiden tot overdosering.

Het pijnstillende effect van de eerste dosis fentanyl pleisters zal niet optimaal zijn in de eerste 24 uur. Daarom moet de patiënt tijdens de eerste 12 uur na de overstap naar fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik worden doorbehandeld met de eerdere reguliere dosis pijnstillers. In de 12 uur daarna dienen deze pijnstillers te worden toegediend op basis van klinische behoefte.

Controle van de patiënt op bijwerkingen, waaronder mogelijk hypoventilatie, wordt aanbevolen gedurende ten minste 48 uur na aanvang van de behandeling met fentanyl pleisters of het omhoog titreren van de dosis (zie rubriek 4.4).

Fentanyl Matrix Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

#### *Dosistitratie en onderhoudsbehandeling bij kinderen*

De Fentanyl Matrix Sandoz pleister moet om de 72 uur worden vervangen. De dosis moet individueel worden getitreerd totdat er een evenwicht tussen analgetische doeltreffendheid en tolerantie is bereikt. De dosering mag niet worden verhoogd met tussenpozen van minder dan 72 uur. Als het pijnstillende effect van fentanyl pleisters onvoldoende is, dient aanvullende morfine of een andere kortwerkend opioïd te worden toegediend. Afhankelijk van de aanvullende pijnstillingsbehoefte en de pijnstatus van het kind kan worden besloten de dosis te verhogen. Aanpassingen in de dosis moeten telkens plaatsvinden in stappen van 12,5 mcg/u.

#### Wijze van toediening

Fentanyl Matrix Sandoz is voor transdermaal gebruik.

Fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik moet worden aangebracht op niet-geïrriteerde en niet-bestraalde huid, op een vlak gedeelte van het bovenlichaam of de bovenarmen.

Bij jonge kinderen moet de pleister bij voorkeur worden aangebracht op het bovenste deel van de rug, om zo de kans dat het kind de pleister zelf verwijdert tot een minimum te beperken.

Haar op de plaats waar de pleister wordt aangebracht (een niet-behaard gedeelte heeft de voorkeur) moet worden weggeknipt (niet geschoren) voordat de pleister wordt aangebracht. Als de plaats van de fentanyl pleister moet worden gereinigd voordat de pleister wordt aangebracht, moet dit worden gedaan met schoon water. Zeep, olie, lotion of andere middelen die de huid kunnen irriteren of aantasten, mogen niet worden gebruikt. De huid moet volledig droog zijn voordat de pleister wordt aangebracht. Pleisters moeten voor gebruik worden geïnspecteerd. Pleisters die zijn geknipt, verdeeld of op enige wijze zijn beschadigd, mogen niet worden gebruikt.

Fentanyl Matrix Sandoz moeten onmiddellijk na het verwijderen uit de verzegelde verpakking worden aangebracht. Zoek voor het verwijderen van de pleister uit het beschermende sachet de kleine inkeping aan de rand van de verzegeling. Scheur de rand van het sachet volledig af. Vouw het sachet bij de inkeping en scheur het sachet voorzichtig open. Open het sachet aan beide kanten verder, zoals bij een boek. De steunlaag van de pleister bestaat uit twee delen. Verwijder voorzichtig de ene helft van de steunlaag van de pleister; trek vanuit het midden van de pleister. Probeer de kleefzijde van de pleister niet aan te raken. Druk de kleefzijde van de pleister op de huid. Verwijder nu het andere deel van de steunlaag. Druk de hele pleister stevig op de huid, door met de palm van uw hand gedurende ten minste 30 seconden op de pleister te drukken. Zorg ervoor dat de randen van de pleister goed hechten op de huid. Was vervolgens uw handen met schoon water.

Een Fentanyl Matrix Sandoz pleister kan gedurende een periode van 72 uur continu worden gedragen. Na het verwijderen van de vorige pleister voor transdermaal gebruik moet een nieuwe

pleister op een ander deel van de huid worden aangebracht. Pas na enkele dagen mag er een nieuwe pleister weer op dezelfde plaats op de huid worden aangebracht.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor colofoniumhars (gehydrogeneerd), soja, pinda of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Acute of postoperatieve pijn aangezien een verhoging van de dosering niet mogelijk is tijdens een korte behandeling en omdat dat zou kunnen resulteren in een ernstige en levensbedreigende hypoventilatie.

Ernstige ademhalingsdepressie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die ernstige ongewenste voorvallen hebben meegemaakt, moeten ten minste 24 uur na verwijdering van de fentanyl pleister, of langer, uitgaande van de klinische symptomen, worden gecontroleerd, aangezien de serumconcentraties fentanyl geleidelijk afnemen en 20–27 uur later met ongeveer 50% zijn gedaald.

Patiënten en hun verzorgers moeten worden ingelicht dat Fentanyl Matrix Sandoz een werkzame stof bevat in een hoeveelheid die fataal kan zijn, vooral bij een kind. Daarom moeten alle pleisters buiten het zicht en bereik van kinderen worden bewaard, zowel voor als na gebruik.

Vanwege de risico's, waaronder een fatale afloop, die in verband worden gebracht met onbedoelde inname, verkeerd gebruik en misbruik, moet patiënten en hun verzorgers worden geadviseerd Fentanyl Matrix Sandoz te bewaren op een veilige en beveiligde plaats die niet toegankelijk is voor anderen.

#### Opioïdnaïeve en niet-opioïdtolerante toestand

Het gebruik van fentanyl pleisters bij opioïdnaïeve patiënten wordt in zeer zeldzame gevallen in verband gebracht met aanzienlijke ademhalingsdepressie en/of overlijden indien gebruikt als eerste opioïdtherapie, met name bij patiënten die voor niet-maligne pijn worden behandeld. Het risico op ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is aanwezig, zelfs wanneer de laagste dosis Fentanyl Matrix Sandoz wordt gebruikt bij het opstarten van de behandeling bij opioïdnaïeve patiënten, vooral bij ouderen of patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De aanleg van tolerantie kan individueel sterk verschillen. Aanbevolen wordt om fentanyl pleisters te gebruiken bij patiënten van wie reeds is aangetoond dat zij opioïden kunnen verdragen (zie rubriek 4.2).

#### Ademhalingsdepressie

Sommige patiënten kunnen aanzienlijke ademhalingsdepressie ervaren bij gebruik van fentanyl pleisters; er moet worden geobserveerd of patiënten deze effecten vertonen. Ademhalingsdepressie kan ook na de verwijdering van de fentanyl pleister voortduren. De incidentie van ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de dosis fentanyl pleisters wordt verhoogd (zie rubriek 4.9).

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxie. Gebruik van opioïden vergroot op een dosisafhankelijke wijze het risico op CSA. Overweeg de totale dosis opioïden te verlagen bij patiënten die zich presenteren met CSA.

#### Risico van gelijktijdig gebruik met middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, zoals benzodiazepines, met inbegrip van alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica

Het gelijktijdige gebruik van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik met CZS-onderdrukkende middelen, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, en met inbegrip van alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica, kan de bijwerkingen van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik doen



toenemen en kan derhalve resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Als gevolg van deze risico's moet gelijktijdig gebruik vermeden worden.

Als het gelijktijdige gebruik van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik met een CZS-onderdrukkend middel klinisch noodzakelijk is, moeten de laagste doeltreffende doses voor beide geneesmiddelen worden gebruikt, en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn. De patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aangeraden om patiënten en hun zorgverleners te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### Chronische longaandoeningen

Fentanyl pleisters kunnen meer ernstige bijwerkingen hebben bij patiënten met chronische obstructieve of andere longaandoeningen. Bij dergelijke patiënten kunnen opioïden de ademhalingsfunctie verminderen en de luchtwegweerstand vergroten.

#### Behandeleffecten op lange termijn en tolerantie

Bij alle patiënten kan bij herhaalde toediening van opioïden tolerantie voor de analgetische effecten, hyperalgesie, lichamelijke afhankelijkheid en psychische afhankelijkheid optreden, terwijl voor sommige bijwerkingen zoals door opioïden geïnduceerde obstipatie een onvolledige tolerantie wordt ontwikkeld. Met name bij patiënten met chronische, niet-kankergerelateerde pijn werd gemeld dat op lange termijn mogelijk geen betekenisvolle vermindering van de pijnintensiteit optreedt bij continue behandeling met opioïden. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet (zie rubriek 4.2). Wanneer wordt geconcludeerd dat voortzetting geen voordeel biedt, moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd in verband met ontwenningssverschijnselen.

Stak de behandeling met fentanyl pleister niet abrupt bij een patiënt die lichamelijk afhankelijk is van opioïden. Bij abrupte stopzetting van de behandeling of abrupte dosisverlaging kan geneesmiddelontwenningssyndroom optreden. Er is melding gemaakt van gevallen waaruit bleek dat snelle afbouw van fentanyl pleister bij een patiënt die lichamelijk afhankelijk is van opioïden, kan leiden tot ernstige ontwenningssverschijnselen en ongecontroleerde pijn (zie de rubrieken 4.2 en 4.8). Wanneer een patiënt de behandeling niet langer nodig heeft, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om de ontwenningssverschijnselen tot een minimum te beperken. Het geleidelijk afbouwen van een hoge dosis kan weken tot maanden in beslag nemen.

Het opioïdenontwenningssyndroom wordt gekenmerkt door een of meer van de volgende symptomen: rusteloosheid, traanvorming, rinorroe, geeuwen, transpiratie, koude rillingen, myalgie, mydriase en hartkloppingen. Er kunnen ook andere symptomen optreden, waaronder prikkelbaarheid, agitatie, angst, hyperkinesie, tremor, zwakte, slapeloosheid, anorexie, buikkrampen, misselijkheid, braken, diarree, verhoogde bloeddruk, verhoogde ademhalingsfrequentie of verhoogde hartslag.

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

Er kan zich gewenning, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen na herhaaldelijke toediening van opioïden.

Fentanyl kan net zoals andere opioïdagonisten worden misbruikt.

Herhaaldelijk gebruik van Fentanyl Matrix Sandoz kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden ('opioid use disorder', OUD). Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Fentanyl Matrix Sandoz kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers en bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen). Voor aanvang van de behandeling met Fentanyl Matrix Sandoz en tijdens de behandeling dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze tekenen optreden, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten die met opioïde geneesmiddelen worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op tekenen van OUD, zoals geneesmiddelenzoekend gedrag (bv. te vroege verzoeken om herhaalvoorschriften), met name bij patiënten met een verhoogd risico. Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig toegediende opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet een consult met een verslavingspecialist worden overwogen, als de behandeling met opioïden moet worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

#### Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, inclusief verhoogde intracraniale druk

Fentanyl pleisters moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van CO<sub>2</sub>-retentie, zoals patiënten met tekenen van verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma. Fentanyl pleisters moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor.

#### Hartziekten

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bradyaritmieën.

#### Hypotensie

Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, met name bij patiënten met acute hypovolemie. Onderliggende symptomatische hypotensie en/of hypovolemie moeten worden gecorrigeerd voordat behandeling met fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik kan worden opgestart.

#### Leverinsufficiëntie

Omdat fentanyl wordt gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten in de lever, kan leverinsufficiëntie leiden tot een vertraagde eliminatie. Als patiënten met leverinsufficiëntie worden behandeld met fentanyl pleisters, moeten zij nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosis fentanyl pleisters indien nodig worden verminderd (zie rubriek 5.2).

#### Nierinsufficiëntie

Hoewel er niet wordt verwacht dat nierinsufficiëntie in een klinisch relevante mate invloed heeft op de eliminatie van fentanyl, is voorzichtigheid toch geboden omdat de farmacokinetiek van fentanyl niet is geëvalueerd in deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2). Als patiënten met nierinsufficiëntie worden behandeld met fentanyl pleisters, dan moeten zij nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosis indien nodig worden verminderd. Voor opioïdnaïeve patiënten met nierinsufficiëntie gelden aanvullende beperkingen (zie rubriek 4.2).

#### Koorts/toepassing van externe warmte

Fentanylconcentraties kunnen toenemen wanneer de huidtemperatuur stijgt (zie rubriek 5.2). Daarom moeten patiënten met koorts nauwlettend worden gecontroleerd op ongewenste opioïde effecten en moet de dosis fentanyl pleisters indien nodig worden aangepast. Er bestaat een mogelijkheid van een temperatuurafhankelijke verhoging van de afgifte van fentanyl door het systeem, wat kan leiden tot mogelijke overdosis en overlijden.

Alle patiënten moet worden geadviseerd om blootstelling van de locatie waar de fentanyl pleister is aangebracht aan bronnen van rechtstreekse externe warmte te vermijden, zoals warmtekussens, elektrische dekens, verwarmde waterbedden, warmte- of zonnebanklampen, zonnebaden, warmwaterkruiken, langdurige warme baden, sauna's en warme bubbelbaden.

#### Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die van invloed zijn op de serotonerge neurotransmittersystemen.

#### Interacties met andere geneesmiddelen

De ontwikkeling van een mogelijk levensbedreigend serotoninesyndroom kan voorkomen bij het gelijktijdige gebruik van serotonerge werkzame stoffen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), en met werkzame stoffen die het metabolisme van serotonine verminderen (inclusief monoamine-oxidaseremmers [MAO-remmers]). Dit kan plaatsvinden bij de aanbevolen dosering.

Serotoninesyndroom kan bestaan uit veranderingen in de psychische toestand (bijvoorbeeld onrust, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijvoorbeeld tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijvoorbeeld hyperreflexie, gebrek aan coördinatie, stijfheid) en/of maag-darmsymptomen (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree).

Wanneer het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet de behandeling met Fentanyl Matrix Sandoz worden stopgezet.

#### CYP3A4-remmers

Het gelijktijdige gebruik van fentanyl pleisters en cytochroom-P450-3A4 (CYP3A4)-remmers kan leiden tot een stijging in de fentanylplasmaconcentratie, wat kan zorgen voor een toename of verlenging van zowel de therapeutische als ongewenste effecten, en kan zorgen voor ernstige ademhalingsdepressie. Daarom wordt het gelijktijdige gebruik van Fentanyl Matrix Sandoz en CYP3A4-remmers niet aanbevolen, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op ongewenste effecten. Over het algemeen moet een patiënt twee dagen wachten na het stopzetten van de behandeling met een CYP3A4-remmer voordat de eerste Fentanyl Matrix Sandoz pleister wordt aangebracht. De duur van de remming varieert echter, en bij sommige CYP3A4-remmers met een lange eliminatiehalfwaardetijd, zoals amiodaron, of voor tijdsafhankelijke remmers zoals erytromycine, idelalisib, nocardipine en ritonavir, moet deze periode mogelijk langer zijn. Daarom moet eerst de productinformatie van de CYP3A4-remmer worden geraadpleegd voor de halfwaardetijd en de duur van het remmende effect van de werkzame stof, voordat de eerste Fentanyl Matrix Sandoz pleister wordt aangebracht. Een patiënt die wordt behandeld met fentanyl pleisters moet ten minste 1 week wachten na verwijdering van de laatste pleister voordat de behandeling met een CYP3A4-remmer kan worden opgestart. Als gelijktijdig gebruik van fentanyl pleisters en een CYP3A4-remmer niet kan worden vermeden, dan moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op klachten of symptomen van verhoogde of langdurige therapeutische en ongewenste effecten van fentanyl (met name ademhalingsdepressie), en moet de dosering fentanyl pleisters worden verlaagd of onderbroken wanneer dat noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.5).

#### Gelijktijdig gebruik van gemengde opioïde agonisten/antagonisten

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

#### Onopzettelijke blootstelling bij overdracht van pleisters

Onopzettelijke blootstelling van een fentanyl pleister aan de huid van een persoon die geen pleister draagt (met name bij kinderen) wanneer een bed wordt gedeeld of wanneer nauw fysiek contact bestaat met iemand die een pleister draagt, kan leiden tot een opioïdoverdosis voor de persoon die de pleister niet draagt. Patiënten moeten worden ingelicht dat de pleister onmiddellijk moet worden verwijderd van de huid van de persoon die geen pleister draagt indien onopzettelijke overdracht van een pleister plaatsvindt (zie rubriek 4.9).

#### Gebruik bij oudere patiënten

Gegevens uit intraveneus onderzoek naar fentanyl wijzen erop dat bij oudere patiënten de klaring verminderd kan zijn en de halfwaardetijd langer kan zijn; ook kunnen zij gevoeliger zijn voor de werkzame stof dan jongere patiënten. Als oudere patiënten worden behandeld met fentanyl pleisters, dan moeten zij nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosis indien nodig worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

#### Maagdarmkanaal

Opioiden verhogen de spanning en verminderen de propulsieve samentrekkingen van de gladde spier van het maag-darmkanaal. De hieruit voortkomende verlenging van de gastro-intestinale passagetijd kan de reden zijn dat fentanyl een constiperend effect heeft. Patiënten moeten worden ingelicht over maatregelen ter preventie van constipatie en het gebruik van profylactische laxeremiddelen moet worden overwogen. Bij patiënten met chronische constipatie is extra waakzaamheid geboden. Wanneer er sprake is van paralytische ileus, of indien dit wordt vermoed, moet de behandeling met Fentanyl Matrix Sandoz worden stopgezet.

#### Patiënten met myasthenia gravis

Niet-epileptische (myo)klonische reacties kunnen zich voordoen. Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met myasthenia gravis.

#### Pediatrische patiënten

Fentanyl Matrix Sandoz mag niet worden gebruikt bij opioïdnaïeve pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2). De mogelijkheid van ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is altijd aanwezig, ongeacht de dosis fentanyl transdermaal die wordt toegediend.

Fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 2 jaar. Fentanyl Matrix Sandoz mag uitsluitend worden gebruikt bij opioïdtolerante kinderen van 2 jaar of ouder (zie rubriek 4.2).

Ter voorkoming van onopzettelijk inslikken door kinderen moet de locatie van de fentanyl pleister met zorg worden gekozen (zie rubriek 4.2 en 6.6) en moet de hechting van de pleister regelmatig worden gecontroleerd.

#### Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie

Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een paradoxale reactie op een opioïde waarbij er een toename is in de pijnperceptie ondanks stabiele of toegenomen blootstelling aan opioïden. Het is anders dan tolerantie, waarbij hogere opioïdendoses nodig zijn om hetzelfde analgetische effect te bereiken of terugkerende pijn te behandelen. OIH kan zich manifesteren als verhoogde pijnniveaus, meer gegeneraliseerde pijn (d.w.z. minder plaatselijk) of pijn veroorzaakt door gewone (d.w.z. niet-pijnlijke) stimuli (allodynie) zonder bewijs voor ziekteprogressie. Als OIH wordt vermoed, dient de opioïdendosis te worden verlaagd of afgebouwd, indien mogelijk.

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

#### Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

##### *Centraal werkende geneesmiddelen/middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, waaronder alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica*

Het gelijktijdige gebruik van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (inclusief benzodiazepines en andere sedativa/hypnotica, opioïden, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmeerremiddelen, sederende antihistaminica, alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica), spierverslappers en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan de CZS-onderdrukkende effecten buitensporig verhogen, zoals ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Daarom is bij het gelijktijdige gebruik van deze geneesmiddelen met Fentanyl Matrix Sandoz speciale zorg en observatie van de patiënt vereist. De dosis en duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

##### *Monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers)*

Fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik worden niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die gelijktijdige toediening van een MAO-remmer nodig hebben. Ernstige en onvoorspelbare interacties met MAO-remmers, waarbij de opioïde effecten of de serotonerge effecten worden versterkt, zijn gemeld. Daarom mag Fentanyl Matrix Sandoz niet worden gebruikt binnen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met MAO-remmers.

### Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van fentanyl en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) kan het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen (zie ook rubriek 4.4).

### Gelijktijdig gebruik van gemengde opioïdagonisten/-antagonisten

Het gelijktijdige gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aanbevolen. Deze middelen hebben een sterke affiniteit met opioïdreceptoren met een relatief lage intrinsieke activiteit, en werken daarom deels als antagonist op het analgetische effect van fentanyl, waardoor ze ontwenningverschijnselen kunnen veroorzaken bij opioïdafhankelijke patiënten (zie ook rubriek 4.4).

### Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

#### Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers

Fentanyl, een werkzame stof met een hoge klaring, wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP3A4.

Het gelijktijdige gebruik van fentanyl pleisters en cytochroom-P450-3A4 (CYP3A4)-remmers kan leiden tot een stijging in de fentanylplasmaconcentratie, wat kan zorgen voor een stijging of verlenging van zowel de therapeutische als ongewenste effecten, en ernstige ademhalingsdepressie kan veroorzaken. De mate van interactie met sterke CYP3A4-remmers is naar verwachting groter dan met zwakke of matige CYP3A4-remmers. Er zijn gevallen gemeld van ernstige ademhalingsdepressie na de gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers en transdermaal fentanyl, inclusief een sterfgeval na gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4-remmer. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-remmers en fentanyl pleisters wordt niet aanbevolen, tenzij de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Voorbeelden van werkzame stoffen die de concentratie fentanyl kunnen verhogen zijn onder andere: amiodaron, cimetidine, claritromycine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir, verapamil en voriconazol (deze lijst is niet volledig).

Na gezamenlijke toediening van zwakke, matige of sterke CYP3A4-remmers en kortdurende intraveneuze toediening van fentanyl, bedroeg de daling in de fentanylklaring gemiddeld  $\leq 25\%$ ; bij het gebruik in combinatie met ritonavir (een sterke CYP3A4-remmer) nam de fentanylklaring echter gemiddeld met 67% af. De mate van de interacties tussen CYP3A4-remmers en transdermale fentanyltoediening op lange termijn is onbekend, maar kan groter zijn dan het geval is bij kortdurende intraveneuze toediening (zie ook rubriek 4.4).

#### Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-inductoren

Het gelijktijdige gebruik van transdermaal fentanyl en CYP3A4-inductoren kan leiden tot een daling in de fentanylconcentraties in het plasma en een verminderd therapeutisch effect. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren en Fentanyl Matrix Sandoz. De dosis Fentanyl Matrix Sandoz moet mogelijk worden verhoogd of mogelijk moet er worden overgestapt naar een andere analgetisch werkzame stof. Verlaging van de dosis fentanyl en zorgvuldige controle is gerechtvaardigd in afwachting van staken van de gelijktijdige behandeling met een CYP3A4-inductor. De effecten van de inductor nemen geleidelijk af en dit kan leiden tot een stijging in de fentanylplasmaconcentraties, wat kan zorgen voor een toename of verlenging van zowel de therapeutische effecten als bijwerkingen, en kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. De patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd totdat de effecten van het geneesmiddel gestabiliseerd zijn. Voorbeelden van werkzame stoffen die kunnen leiden tot een daling in de fentanylplasmaconcentraties zijn onder andere: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine (deze lijst is niet volledig).

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend, hoewel bekend is dat fentanyl als intraveneus anestheticum bij menselijke zwangerschappen door de placenta gaat. Een neonataal ontwenningssyndroom werd gerapporteerd bij pasgeboren zuigelingen van wie de moeder chronisch fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik had gebruikt tijdens de zwangerschap. Fentanyl Matrix Sandoz mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Gebruik van Fentanyl Matrix Sandoz tijdens de bevalling wordt niet aanbevolen omdat het niet mag worden gebruikt bij de behandeling van acute of postoperatieve pijn (zie rubriek 4.3). Bovendien gaat fentanyl door de placenta; het gebruik van Fentanyl Matrix Sandoz tijdens de bevalling zou dan ook kunnen resulteren in een ademhalingsdepressie bij de pasgeboren zuigeling.

##### Borstvoeding

Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij de met moedermelk gevoede zuigeling. Daarom moet de borstvoeding worden onderbroken tijdens behandeling met Fentanyl Matrix Sandoz en gedurende minstens 72 uur na verwijdering van de pleister.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid. Sommige onderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat er sprake is van verminderde vruchtbaarheid en verhoogde sterfte van embryo's bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (zie rubriek 5.3).

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

Fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik kunnen het mentale en/of fysieke vermogen dat nodig is voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals rijden of het bedienen van machines, aantasten.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik is geëvalueerd bij 1.565 volwassen en 289 pediatrische proefpersonen die hebben deelgenomen aan 11 klinische onderzoeken (1 dubbelblind, placebogecontroleerd; 7 open-label, actief gecontroleerd; 3 open-label, ongecontroleerd) en waarbij het middel is gebruikt voor de behandeling van chronische maligne of niet-maligne pijn. Deze proefpersonen kregen minste één dosis fentanyl pleisters en hebben veiligheidsgegevens verstrekt.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische onderzoeken waren de vaakst gemelde bijwerkingen (d.w.z.  $\geq 10\%$  incidentie): nausea (35,7%), braken (23,2%), constipatie (23,1%), somnolentie (15,0%), duizeligheid (13,1%) en hoofdpijn (11,8%).

De bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van fentanyl pleisters in deze klinische onderzoeken, inclusief de bovengenoemde bijwerkingen, en uit postmarketingervaringen, staan hieronder vermeld in tabel 5.

De weergegeven frequentie categorieën gebruiken de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare klinische gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen

worden per systeem/orgaanklasse weergegeven en in volgorde van afnemende ernst binnen elke frequentie categorie.

<b>Tabel 5: Bijwerkingen bij volwassen en pediatrische patiënten</b>					
<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie categorie</b>				
	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Frequentie onbekend</b>
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheid			Anafylactische shock, Anafylactische reactie, Anafylactoïde reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>					Androgeen-deficiëntie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexie			
<b>Psychische stoornissen</b>		Insomnia, Depressie, Angst, Verwardheid, Hallucinatie	Agitatie, Desoriëntatie, Euforische stemming		Delirium, Geneesmiddelen-afhankelijkheid
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Slaperigheid, Duizeligheid, Hoofdpijn	Tremor, Paresthesie	Hypesthesie, Convulsie (met inbegrip van klonische convulsies en tonisch-klonische epilepsieaanval), Amnesie, Verminderd bewustzijn, Bewustzijnsverlies		
<b>Oogaandoeningen</b>			Wazig zien	Miose	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Vertigo			
<b>Hartaandoeningen</b>		Hartkloppingen, Tachycardie	Bradycardie, Cyanose		
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypertensie	Hypotensie		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Dyspneu	Ademhalings-depressie, Ademhalings-depressie	Apneu, Hypo-ventilatie	Bradypneu
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Nausea, Braken, Constipatie	Diarree, Droge mond, Buikpijn, Pijn in de bovenbuik, Dyspepsie	Ileus, Dysfagie	Subileus	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Hyperhidrose, Jeuk, Huiduitslag, Erytheem	Eczeem, Allergische dermatitis, Huidaandoening, Dermatitis,		

**Tabel 5: Bijwerkingen bij volwassen en pediatrie patiënten**

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
			Contactdermatitis		
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Spierspasmen	Spiertrekkingen		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Urineretentie			
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			Erectiestoornissen, Seksuele disfunctie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, Perifeer oedeem, Asthenie, Malaise, Koudegevoel	Reactie op de plaats van aanbrengen, Griepachtige ziekte, Gevoel van verandering van lichaamstemperatuur, Overgevoeligheid op de plaats van aanbrengen, Ontwenningssyndroom, Pyrexie*	Dermatitis op de plaats van aanbrengen, Eczeem op de plaats van aanbrengen	Geneesmiddelen-tolerantie

\* De vastgestelde frequentie (soms) is gebaseerd op analyses van de incidentie, bij uitsluitend volwassen en pediatrie proefpersonen in klinisch onderzoek met niet-maligne pijn.

#### Pediatrie patiënten

De veiligheid van fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik is geëvalueerd bij 289 pediatrie proefpersonen (<18 jaar) die hebben deelgenomen aan drie klinische onderzoeken voor de behandeling van chronische of voortdurende pijn, van maligne of niet-maligne oorsprong. Deze proefpersonen kregen minstens één dosis fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik en hebben veiligheidsgegevens verstrekt (zie rubriek 5.1).

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die zijn behandeld met fentanyl pleisters is gelijkaardig met dat wat is waargenomen bij volwassenen. Er is geen risico geïdentificeerd bij pediatrie patiënten buiten de risico's die kunnen worden verwacht bij het gebruik van opioïden voor pijnverlichting bij ernstige ziekte, en er lijkt geen specifiek risico voor pediatrie patiënten te zijn verbonden aan het gebruik van fentanyl pleisters bij kinderen vanaf 2 jaar indien gebruikt volgens de voorschriften.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze 3 klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten zijn de vaakst gerapporteerde bijwerkingen (d.w.z.  $\geq 10\%$  incidentie): braken (33,9%), nausea (23,5%), hoofdpijn (16,3%), constipatie (13,5%), diarree (12,8%) en pruritus (12,8%).

#### Tolerantie

Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

#### Geneesmiddelfafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Fentanyl Matrix Sandoz 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).



Opioidontweningsverschijnselen (zoals nausea, braken, diarree, angst en rillingen) kunnen voorkomen bij sommige patiënten na de overstap van een eerdere opioïde pijnstiller naar fentanyl pleisters, of wanneer de behandeling plotseling wordt stopgezet (zie rubriek 4.2).

Er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd waarbij pasgeborenen het neonataal abstinentiesyndroom kregen wanneer moeders chronisch fentanyl pleisters hadden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Gevalen van serotoninesyndroom zijn gerapporteerd wanneer fentanyl gelijktijdig is gebruikt met sterk serotonerge geneesmiddelen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

In zeer zeldzame gevallen kan geraffineerde sojaboonolie allergische reacties veroorzaken.

#### 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen en tekenen

De tekenen van overdosering met fentanyl liggen in het verlengde van de farmacologische werking ervan, waarbij ademhalingsdepressie het ernstigste effect is. Toxische leuko-encefalopathie is ook waargenomen bij overdosering met fentanyl.

### Behandeling

Om ademhalingsdepressie te behandelen, moeten onmiddellijk tegenmaatregelen worden genomen zoals verwijdering van de fentanyl pleister en lichamelijke of verbale stimulering van de patiënt. Die handelingen kunnen worden gevolgd door toediening van een specifieke opiaatantagonist zoals naloxon. De ademhalingsdepressie na een overdosering kan langer duren dan de werking van de opiaatantagonist. Het interval tussen IV doses van de antagonist moet zorgvuldig worden bepaald gezien de mogelijke hernarcotisering na verwijdering van de pleister; herhaalde toediening of een continu infuus van naloxon kan noodzakelijk zijn. Opheffing van het narcotische effect kan resulteren in een acute pijn en afgifte van catecholamines.

Als de klinische situatie dat vereist, moeten de luchtwegen vrij worden gemaakt en gehouden, mogelijk met een orofaryngeale of endotracheale tube. Tevens moet zuurstof worden toegediend en moet de ademhaling worden bijgestaan of gecontroleerd indien geïndiceerd. De lichaamstemperatuur en de vochtinname moeten op peil worden gehouden.

In geval van ernstige of persisterende hypotensie moet worden gedacht aan de mogelijkheid van hypovolemie en moet de conditie worden gecorrigeerd met een geschikte parenterale vochttherapie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: pijnstillers; opiaten; fenylnpiperidinederivaten, ATC-code: N02AB03

### Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde pijnstiller die overwegend inwerkt op de  $\mu$ -opiatreceptor. De belangrijkste therapeutische effecten zijn pijnstilling en sedatie.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van fentanyl pleisters is geëvalueerd tijdens drie open-label onderzoeken onder 289 pediatrische patiënten met chronische pijn, in de leeftijd van 2 tot en met 17 jaar. Tachtig van deze kinderen waren in de leeftijd van 2 tot en met 6 jaar. Van de 289 proefpersonen in deze drie onderzoeken begonnen 110 een behandeling met fentanyl pleisters met een dosering van 12,5 mcg/u. Van deze 110 proefpersonen hadden 23 (20,9%) eerder <30 mg orale morfine-equivalenten per dag gehad, 66 (60,0%) 30 tot 44 mg orale morfine-equivalenten per dag en 12 (10,9%) ten minste 45 mg orale morfine-equivalenten per dag (van 9 proefpersonen [8,2%] zijn geen gegevens bekend). Startdoseringen van 25 mcg/u en hoger werden gebruikt door de resterende 179 proefpersonen, waarbij 174 (97,2%) eerder een opioïddosis hadden gebruikt van ten minste 45 mg orale morfine-equivalenten per dag. Onder de resterende 5 proefpersonen met een startdosering van ten minste 25 mcg/u bij wie de eerdere opioïddoses <45 mg orale morfine-equivalenten per dag bedroegen, had er 1 (0,6%) eerder <30 mg orale morfine-equivalenten per dag ontvangen en 4 (2,2%) hadden 30 tot 44 mg orale morfine-equivalenten per dag gekregen (zie rubriek 4.8).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Fentanyl Matrix Sandoz biedt een voortdurende systemische levering van fentanyl gedurende de periode van 72 uur waarin de pleister is aangebracht. Na aanbrengen van de fentanyl pleister voor transdermaal gebruik absorbeert de huid onder het systeem de fentanyl en ontstaat er een depot van fentanylconcentraat in de bovenste huidlagen. Fentanyl wordt zo beschikbaar voor de systemische circulatie. De polymeermatrix en de verspreiding van fentanyl in de huidlagen zorgen ervoor dat de afgiftesnelheid relatief constant is. De concentratiegradiënt tussen het systeem en de lagere concentratie in de huid zorgt voor de afgifte van het geneesmiddel. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van fentanyl na het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik is 92%.

Na de eerste keer aanbrengen van de Fentanyl Matrix Sandoz pleister zal de fentanylserumconcentratie geleidelijk stijgen; meestal stabiliseert deze zich binnen 12 tot 24 uur en blijft deze relatief constant gedurende de rest van de periode van 72 uur waarin de pleister is aangebracht. Aan het einde van de tweede periode van 72 uur wordt een steady-state serumconcentratie bereikt en deze blijft behouden tijdens het aanbrengen van volgende pleisters van dezelfde grootte.

Als gevolg van accumulatie liggen de AUC- en  $C_{max}$ -waarden voor een doseringsinterval in steady state ongeveer 40% hoger dan na één keer aanbrengen. Patiënten bereiken en behouden een steady-state serumconcentratie die wordt bepaald door individuele variaties in de permeabiliteit van de huid en de klaring van fentanyl door het lichaam. Er is een hoge mate van individuele variatie in plasmaconcentraties waargenomen.

Uit een farmacokinetisch model valt af te leiden dat de fentanylserumconcentraties met 14% kunnen stijgen (bereik 0-26%) als een nieuwe pleister na 24 uur in plaats van na de aanbevolen periode van 72 uur wordt aangebracht.

Een stijging in de huidtemperatuur kan de absorptie van transdermaal fentanyl versterken (zie rubriek 4.4). Een stijging in de huidtemperatuur als gevolg van het aanbrengen van een warmtekussen op een lage stand op de plaats waar de fentanyl pleister is aangebracht tijdens de eerste tien uur van één keer aanbrengen verhoogde de gemiddelde AUC-waarde van fentanyl 2,2 keer en de gemiddelde concentratie aan het einde van de warmteapplicatie met 61%.

### Distributie

Fentanyl wordt snel verspreid naar verschillende weefsels en organen, zoals blijkt uit het grote distributievolume (3 tot 10 l/kg na intraveneuze toediening bij patiënten). Fentanyl accumuleert zich in skeletspieren en vet, en wordt langzaam afgegeven in het bloed.

In een onderzoek bij kankerpatiënten die werden behandeld met transdermaal fentanyl was de plasmaproteïnebinding gemiddeld 95% (bereik 77–100%). Fentanyl passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Het passeert tevens de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### Biotransformatie

Fentanyl is een werkzame stof met een hoge klaring en wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4 in de lever. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, en andere metabolieten zijn inactief. De huid lijkt fentanyl dat transdermaal wordt toegediend, niet te metaboliseren. Dit is vastgesteld in een onderzoek met menselijke keratinocyten en in klinische onderzoeken waarbij 92% van de dosis afgegeven door het systeem als onveranderd fentanyl werd aangetroffen in de systemische circulatie.

### Eliminatie

Nadat een pleister 72 uur is aangebracht varieert de gemiddelde halfwaardetijd van fentanyl van 20 tot 27 uur. Als gevolg van de doorgaande absorptie van fentanyl uit het huiddepot na verwijdering van de pleister, is de halfwaardetijd van fentanyl na transdermale toediening 2 tot 3 keer langer dan bij intraveneuze toediening.

Na intraveneuze toediening varieert de gemiddelde totale klaring van fentanyl in de verschillende onderzoeken over het algemeen tussen de 34 en 66 l/u.

Binnen 72 uur na intraveneuze toediening van fentanyl is ongeveer 75% van de dosis uitgescheiden in de urine en ongeveer 9% in de feces. Excretie vindt hoofdzakelijk plaats in de vorm van metabolieten, met minder dan 10% van de dosis als ongewijzigde werkzame stof.

### Lineariteit/non-lineariteit

De fentanylserumconcentraties die zijn bereikt, zijn evenredig met de grootte van de Fentanyl Matrix Sandoz pleister. De farmacokinetiek van transdermaal fentanyl verandert niet bij herhaald aanbrengen.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er is een hoge variabiliteit tussen de proefpersonen voor wat betreft de farmacokinetiek van fentanyl, de relaties tussen fentanylconcentraties, therapeutische en ongewenste effecten en de tolerantie voor opioïden. De minimale effectieve fentanylconcentratie is afhankelijk van de pijnintensiteit en het eerdere gebruik van opioïden. Zowel de minimaal effectieve concentratie als de toxische concentratie stijgen wanneer de tolerantie toeneemt. Het is daarom niet mogelijk een optimaal therapeutisch concentratiebereik voor fentanyl vast te stellen. Aanpassing van de individuele fentanyl dosis moet worden gebaseerd op de respons en mate van tolerantie van de patiënt. Er moet rekening worden gehouden met een wachttijd van 12 tot 24 uur na het aanbrengen van de eerste pleister en na een dosisverhoging.

### Speciale populaties

#### Ouderen

Gegevens uit onderzoek met intraveneus fentanyl wijzen erop dat bij oudere patiënten de klaring verminderd kan zijn en de halfwaardetijd langer kan zijn; ook kunnen zij gevoeliger zijn voor het geneesmiddel dan jongere patiënten. In een onderzoek met fentanyl pleisters was de farmacokinetiek van fentanyl bij gezonde oudere patiënten niet significant afwijkend van die bij gezonde jongere proefpersonen, hoewel piekserumconcentraties meestal lager waren en de gemiddelde halfwaardetijd verlengd was naar ongeveer 34 uur. Oudere patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en zo nodig moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

### *Nierinsufficiëntie*

De invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van fentanyl is naar verwachting beperkt omdat de uitscheiding van onveranderde fentanyl via de urine minder dan 10% bedraagt en er geen bekende actieve metabolieten worden uitgescheiden door de nieren. Aangezien de invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van fentanyl echter niet is onderzocht, is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### *Leverinsufficiëntie*

Patiënten met leverinsufficiëntie moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en de dosis Fentanyl Matrix Sandoz moet indien nodig worden verlaagd (zie rubriek 4.4). Gegevens van proefpersonen met cirrose en gesimuleerde gegevens van proefpersonen met verschillende gradaties van leverfalen die zijn behandeld met transdermaal fentanyl suggereren dat fentanylconcentraties hoger kunnen zijn en de fentanylklaring lager dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De simulaties wijzen erop dat de steady-state AUC van patiënten met een leverziekte Child-Pugh graad B (Child-Pugh-score = 8) ongeveer 1,36 keer groter zou zijn dan bij patiënten met een normale leverfunctie (graad A; Child-Pugh-score = 5,5). Bij patiënten met een leverziekte graad C (Child-Pugh-score = 12,5) duiden de resultaten erop dat de fentanylconcentratie zich bij elke toediening ophoopt, waardoor deze patiënten in steady state een AUC hebben die ongeveer 3,72 keer groter is.

### *Pediatrische patiënten*

Fentanylconcentraties werden gemeten bij meer dan 250 kinderen tussen de 2 en 17 jaar die fentanylpleisters kregen in een dosisbereik van 12,5 tot 300 mcg/u. Rekening houdend met lichaamsgewicht lijkt de klaring (l/u/kg) gemiddeld 80% hoger te zijn bij kinderen van 2 tot 5 jaar en 25% hoger bij kinderen van 6 tot 10 jaar, in vergelijking met kinderen van 11 tot 16 jaar, die naar verwachting een vergelijkbare klaring hebben als volwassenen. Bij het bepalen van de aanbevolen doseringen voor pediatrische patiënten is er met deze bevindingen rekening gehouden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

## **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 toxiciteit bij herhaalde dosering.

Standaardonderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit zijn uitgevoerd aan de hand van parenterale toediening van fentanyl. Bij een onderzoek bij ratten had fentanyl geen invloed op de vruchtbaarheid van de mannetjes. Bij sommige onderzoeken met vrouwtjesratten kwam een verminderde fertiliteit en verhoogde embryomortaliteit naar voren.

Effecten op het embryo waren het gevolg van maternale toxiciteit en niet het gevolg van directe effecten van de stof op het embryo in ontwikkeling. In de onderzoeken bij twee soorten (ratten en konijnen) was er geen indicatie van teratogene effecten. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bleek de overlevingskans van nageslacht aanzienlijk te zijn gedaald bij doses waarbij het gewicht van het moederdier licht daalde. Dit effect kan het gevolg zijn van een verandering in de moedersorg, of een rechtstreeks effect van fentanyl op de jongen. Effecten op somatische ontwikkeling en gedrag van het nageslacht zijn niet waargenomen.

Onderzoek naar mutageen potentieel bij bacteriën en knaagdieren leverden negatieve resultaten op. Fentanyl had mutagene effecten in zoogdiercellen *in vitro*, vergelijkbaar met andere opioïde analgetica. Een mutageen risico bij het gebruik van therapeutische doses lijkt onwaarschijnlijk, aangezien de effecten uitsluitend voorkwamen bij hoge concentraties.

Een carcinogeniciteitsonderzoek (dagelijkse subcutane injecties met fentanylhydrochloride gedurende twee jaar bij Sprague Dawley-ratten) heeft geen bevindingen opgeleverd die duiden op een oncogeen potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Beschermende film:

Poly(ethyleentereftalaat)folie, gesiliconiseerd

Zelfklevende matrixlaag:

Colofoniumhars (gehydrogeneerd)

Poly(2-ethylhexylacrylaat-covinylacetaat)

Sojaboonolie, geraffineerd

Waterondoorlaatbare dekfilm:

Poly(ethyleentereftalaat) folie

Drukinkt

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

De pleisters voor transdermaal gebruik zijn individueel verpakt in zakjes van papier/PE/Al/PE.

Verpakkingen met 3, 5, 7, 10, 14, 16 en 20 pleisters voor transdermaal gebruik

Ziekenhuisverpakkingen met 5 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Gebruikte pleisters moeten worden dichtgevouwen zodat de kleefzijde aan zichzelf kleeft. Vervolgens moeten de pleisters veilig worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

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

Fentanyl Matrix Sandoz 12,5 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik: BE294296

Fentanyl Matrix Sandoz 25 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik: BE294305

Fentanyl Matrix Sandoz 50 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik: BE294314

Fentanyl Matrix Sandoz 75 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik: BE294323

Fentanyl Matrix Sandoz 100 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik: BE294332

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2007

Datum van laatste verlenging: 22 juli 2011

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

05/2024

Goedkeuring: 05/2024