

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN HET DE
GENEESMIDDELLEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasiennaam) Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>	
Duitsland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland		Fentanyl- ratiopharm 25 µg/h TTS	25 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	4,125 mg/ 7,5 cm ² met een afgifte van 25 µg fentanyl per uur
Duitsland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland		Fentanyl- ratiopharm 50 µg/h TTS	50 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	8,25 mg/ 15 cm ² met een afgifte van 50 µg fentanyl per uur
Duitsland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland		Fentanyl- ratiopharm 75 µg/h TTS	75 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	12,375 mg/ 22,5 cm ² met een afgifte van 75 µg fentanyl per uur
Duitsland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland		Fentanyl- ratiopharm 100 µg/h TTS	100 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	16,5 mg/ 30 cm ² met een afgifte van 100 µg fentanyl per uur
Oostenrijk		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Wenen, Oostenrijk	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster	25 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	4,125 mg/ 7,5 cm ² met een afgifte van 25 µg fentanyl per uur
Oostenrijk		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Wenen, Oostenrijk	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster	50 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	8,25 mg/ 15 cm ² met een afgifte van 50 µg fentanyl per uur
Oostenrijk		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-	Fenturogenox 75 µg/h -	75 µg/uur	pleisters voor transdermaal	voor gebruik op de huid	12,375 mg/ 22,5 cm ² met een afgifte

	GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Wenen, Oostenrijk	transdermales Matrixpflaster		gebruik		van 75 µg fentanyl per uur
Oostenrijk	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Wenen, Oostenrijk	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster	100 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	16,5 mg/ 30 cm ² met een afgifte van 100 µg fentanyl per uur
Frankrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique	25 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	4,125 mg/ 7,5 cm ² met een afgifte van 25 µg fentanyl per uur
Frankrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique	50 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	8,25 mg/ 15 cm ² met een afgifte van 50 µg fentanyl per uur
Frankrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique	75 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	12,375 mg/ 22,5 cm ² met een afgifte van 75 µg fentanyl per uur
Frankrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique	100 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	16,5 mg/ 30 cm ² met een afgifte van 100 µg fentanyl per uur
Nederland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur	25 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	4,125 mg/ 7,5 cm ² met een afgifte van 25 µg fentanyl per uur
Nederland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3,	Fentanyl ratiopharm 50,	50 µg/uur	pleisters voor transdermaal	voor gebruik op de huid	8,25 mg/ 15 cm ² met een afgifte van

		89079 Ulm, Duitsland	pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur		gebruik		50 µg fentanyl per uur
Nederland		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur	75 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	12,375 mg/ 22,5 cm ² met een afgifte van 75 µg fentanyl per uur
Nederland		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur	100 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	16,5 mg/ 30 cm ² met een afgifte van 100 µg fentanyl per uur
Spanje	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanje		Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG	25 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	4,125 mg/ 7,5 cm ² met een afgifte van 25 µg fentanyl per uur
Spanje	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanje		Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG	50 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	8,25 mg/ 15 cm ² met een afgifte van 50 µg fentanyl per uur
Spanje	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanje		Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG	75 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	12,375 mg/ 22,5 cm ² met een afgifte van 75 µg fentanyl per uur

Spanje	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5° Planta, 28036 Madrid, Spanje	Fentanilo Matrix 100 ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG	100 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	16,5 mg/ 30 cm ² met een afgifte van 100 µg fentanyl per uur
Verenigd Koninkrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch (pending)	25 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	4,125 mg/ 7,5 cm ² met een afgifte van 25 µg fentanyl per uur
Verenigd Koninkrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch (pending)	50 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	8,25 mg/ 15 cm ² met een afgifte van 50 µg fentanyl per uur
Verenigd Koninkrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch (pending)	75 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	12,375 mg/ 22,5 cm ² met een afgifte van 75 µg fentanyl per uur
Verenigd Koninkrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Duitsland	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch (pending)	100 µg/uur	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid	16,5 mg/ 30 cm ² met een afgifte van 100 µg fentanyl per uur

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN FENTANYL RATIOPHARM EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

De controverses die aanleiding gaven tot deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4, van Verordening 2001/83/EC hielden verband met:

- 1- de uitbreiding van de therapeutische indicatie tot niet-kankerpatiënten die lijden aan ernstige chronische pijn;
- 2- de keuze van de conversietabellen die moeten worden opgenomen in de SPC;
- 3- de vraag of borstvoeding en gelijktijdige toediening van partiële opiaatagonisten gecontra-indiceerd zou moeten zijn;
- 4- de bio-equivalentiestudies die de equivalentie met het referentieproduct moesten aantonen.

Ten aanzien van de *therapeutische indicatie* heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een wetenschappelijke verklaring voorgelegd waarin de publicaties worden samengevat in verband met de behandeling van chronische, niet-kankergerelateerde pijn met sterke opiaten en meer in het bijzonder transdermaal fentanyl.

Afgezien van controversiële literatuurresultaten over de werkzaamheid en de veiligheid van transdermaal fentanyl bij chronische niet-kankergerelateerde pijn, erkende het CHMP dat sterke opiaten in bepaalde omstandigheden nuttig zouden kunnen zijn voor de behandeling van deze aandoening.

In deze context aanvaardde het CHMP de indicatie “ernstige chronische pijn die alleen met opioïde pijnstillers adequaat kan worden beheerst”.

Het CHMP raadde ook aan om de volgende vermelding op te nemen in rubriek 4.4 van de SPC:

“Bij chronische pijn die niet gerelateerd is aan kanker, kan het de voorkeur verdienen de behandeling te starten met sterke opiaten met onmiddellijke afgifte (bijv. morfine) en een fentanylpleister voor transdermaal gebruik voor te schrijven zodra de werkzaamheid en de optimale dosering van het sterke opiaat zijn bepaald.”

Ten aanzien van de *dosisconversietabellen* in de SPC bij overschakeling van oraal morfine naar transdermaal fentanyl is het CHMP op basis van de beschikbare gegevens van oordeel dat beide tabellen zouden moeten worden vermeld (rubriek 4.2): de conservatieve conversietabel (150:1) zoals beschreven in de huidige SPC van Fentanyl Ratiopharm voor patiënten die opiaatrotsatie nodig hebben en de conversietabel 100:1 (tabel van Donner) voor patiënten onder een stabiele en goed verdragen behandeling met opiaten.

Over *borstvoeding* vermeldt rubriek 4.6 van de voorgestelde SPC:

“Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij het kind dat borstvoeding krijgt. De borstvoeding moet dan ook onderbroken worden tot minstens 72 uur na verwijdering van de transdermale fentanylpleister.”

Dit betekent dat het mogelijk is om het product toe te dienen aan moeders die borstvoeding geven op voorwaarde dat de borstvoeding gestaakt wordt tijdens het gebruik van de fentanylpleisters en tot 72 uur nadat de pleister werd verwijderd.

Omwille van het belang van een adequate pijnbehandeling voor de moeder stemt het CHMP in overeenstemming met de ‘richtlijn voor de samenvatting van de productkenmerken’ er mee in dat de voorgestelde tekst blijft staan in 4.6 en niet moet worden opgenomen als een contra-indicatie.

Daarnaast raadt het CHMP aan om ook de volgende informatie op te nemen in rubriek 4.4 van de SPC:

....

Borstvoeding

Aangezien fentanyl overgaat in de moedermelk moet de borstvoeding gestaakt worden zolang de patiënt fentanyl krijgt toegediend (zie ook rubriek 4.6).

....

Betreffende de *gelijktijdige toediening van andere opiaten*, wordt erkend dat het risico van het combineren van fentanyl met een gemengde agonist/antagonist, zoals buprenorfine, nalbufine en pentazocine, tweeledig is: ten eerste een verminderde pijnbestrijding als gevolg van competitieve antagonistische effecten, en ten tweede het ontstaan van een onttrekkingssyndroom, wat eveneens een ernstige bedreiging voor de gezondheid is.

Vanuit klinisch standpunt vertegenwoordigt dit aspect echter een klein risico voor patiënten die een transdermale fentanylbehandeling in gemiddelde doses krijgen. Er zijn ook geen klinische gegevens beschikbaar die onthoudingsverschijnselen aantonen bij patiënten die behandeld worden met transdermaal fentanyl na injectie van buprenorfine.

Daarom raadde het CHMP aan dat, op basis van de hierboven vermelde richtlijn, dit aspect zou moeten worden vermeld in rubriek 4.5 van de SPC met verwijzing naar rubriek 4.4 “Concomitant gebruik niet aanbevolen” in plaats van als contra-indicatie.

Over het aantonen van *bio-equivalentie* ten slotte was er discussie over de afwijkingen van de richtlijn “Richtsnoer voor gereguleerde afgifte orale en transdermale toedieningsvormen: rubriek II: farmacokinetische en klinische evaluatie - (CPMP/EWP/280/96)”. Besproken werd of het noodzakelijk is een bio-equivalentiestudie met de hoogste dosis en een valide studie met replicaatopzet te verrichten.

Het bewijs van bio-equivalentie met de laagste dosis werd betwijfeld, omdat in de resultaten een hogere initiële input gesuggereerd werd voor de referentiepleister met reservoir (in vergelijking met de testpleister) en een lagere laatste input (aan het eind van de pleisterapplicatie) aangetoond is. De maximale fluctuaties van de plasmaconcentraties zijn groter met het referentieproduct maar niet omvangrijk.

Het CHMP is van oordeel dat aan de criteria van de richtsnoer over transdermale toedieningsvormen - CPMP/EWP/280/96 (dat wil zeggen de exacte proportionaliteit van de formulering en aanvaardbare *in vitro* afgiftetest) werd voldaan zowel met de Fentanyl Ratiopharm transdermale pleister als met het referentiegeneesmiddel.

Bovendien zou een studie met de hoogste dosis (100 µg/u.) alleen mogelijk zijn op een afdeling intensive care en onder gelijktijdige behandeling met opiaat-antagonisten (naltrexone) om levensbedreigende bijwerkingen te vermijden. Om redenen van ethiek en veiligheid zou het twijfelachtig zijn studies uit te voeren met de hoogste dosis wanneer alle noodzakelijke informatie kan worden afgeleid uit studies met minder sterke pleisters. Als algemene regel in de EU zou, als zo'n studie zou moeten worden uitgevoerd, de dosis van 50 µg/h moeten worden aanbevolen.

De biostatistische evaluatie van de bestaande studie met eenmalige toediening met replicaatopzet (maar waarbij de niet-bio-equivalentie aangetoond wordt) zou als geschikt kunnen worden beschouwd om intra-individuele variabiliteit te evalueren en om de invloed te bepalen van de biofarmaceutische prestaties in verhouding tot de verschillende afgiftemechanismen (reservoir versus matrix).

Het CHMP was ook van oordeel dat de bio-equivalentie tussen test- en referentiegeneesmiddel voldoende beschreven werd in 2 studies (met eenmalige en herhaalde dosis) met een kleinere pleister (7,5 cm²). De kleine verschillen die werden vastgesteld worden niet als klinisch relevant beschouwd en suggereren dat Fentanyl Ratiopharm een iets meer uitgesproken verlengde-afgifteprofiel heeft, zoals men ook zou verwachten voor een matrixpleister in vergelijking met een reservoirpleister.

Tot slot: aangezien Fentanyl Ratiopharm een matrixpleister is waarbij de afgifte in verhouding staat tot de oppervlakte, wordt proportionaliteit verwacht en wordt een bio-equivalentiestudie met de hoogste dosis niet nodig geacht, noch een bijkomende studie met replicaatopzet.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende

- dat de verwijzing de potentiële bezwaren betrof in verband met de volksgezondheid met betrekking tot de uitbreiding van de klinische indicatie;
- dat de bio-equivalentie met het referentieproduct is aangetoond;
- en gezien de harmonisering van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters,

adviseert het CHMP op basis van de documentatie voorgelegd door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

de toekenning van de vergunning(en) voor het in de handel brengen en de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters die beschreven worden in bijlage III voor Fentanyl-Ratiopharm en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per pleister: 7,5 cm² actieve oppervlakte bevat 4,125 mg fentanyl met een afgifte van 25 microgram fentanyl per uur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Transparante en kleurloze pleister met een blauwe opdruk op de achterzijde van de folie: 'fentanyl 25 µg/uur'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit product is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn die slechts met opioïde analgetica afdoende kan worden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is individueel en gebaseerd op de geschiedenis van opioïdegebruik van de patiënt en houdt rekening met:

- de mogelijke ontwikkeling van tolerantie,
- de huidige algemene conditie, de medische status van de patiënt, en
- de ernst van de aandoening.

De vereiste fentanyl dosering moet individueel worden ingesteld en dient na elke toediening regelmatig te worden beoordeeld.

Patiënten die voor het eerst met opioïden worden behandeld

Fentanylpleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en dienen voor de initiële dosering te worden gebruikt. Bij zeer oude patiënten of bij patiënten met een zwakke gezondheid wordt niet aangeraden om een opioïdebehandeling te starten met *Fentanyl-ratiopharm*, vanwege bekende gevoeligheid van ouderen voor behandeling met opioïden. In deze gevallen wordt aangeraden de behandeling te starten met een lage dosering met direct werkend morfine en pas na het vaststellen van de optimale dosering *Fentanyl-ratiopharm* voor te schrijven.

Overstappen vanaf een andere opioïdebehandeling

Wanneer wordt overgestapt van orale of parenterale opioïden naar behandeling met fentanyl, moet de startdosering als volgt worden berekend:

1. De hoeveelheid analgetica die de afgelopen 24 uur vereist was, dient vastgesteld te worden.
2. De verkregen som dient omgerekend te worden naar de overeenkomstige orale dosis morfine met behulp van Tabel 1.

3. De overeenkomstige dosering fentanyl dient als volgt vastgesteld te worden:
- met behulp van Tabel 2 voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 150:1)
 - met behulp van Tabel 3 voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 100:1)

Tabel 1: Omrekening naar equi-analgetische potentie

Alle doseringen in de tabel zijn gelijk aan het analgetische effect van 10 mg morfine parenteraal toegediend.

Werkzaam bestanddeel	Equi-analgetische dosis (mg)	
	Parenteraal (I.M.)	Oraal
Morfine	10	30-40
Hydromorfon	1.5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfine	1	10 (rectaal)
Diamorfine	5	60
Pethidine	75	-
Codeïne	-	200
Buprenorfine	0,4	0,8 (sublinguaal)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 44	12,5
45-134	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

Tabel 3: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 60	12,5
60-89	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

Door het combineren van verschillende transdermale pleisters, kunnen afgiftesnelheden van meer dan 100 microgram/uur fentanyl worden bereikt.

Het maximale analgetische effect van *Fentanyl-ratiopharm* kan niet worden geëvalueerd tot de pleister gedurende 24 uur is gedragen. Dat komt door de geleidelijke toename van de serumfentanylconcentratie gedurende de eerste 24 uur na de applicatie van de pleister. In de eerste 12 uur na de overstap op *Fentanyl-ratiopharm* dient de patiënt het eerder gebruikte analgeticum in de eerder gebruikte dosering te continueren; in de daaropvolgende 12 uur wordt dit analgeticum toegediend afhankelijk van de behoefte.

Dosistitratie en onderhoudstherapie

De pleister dient iedere 72 uur te worden vervangen. De dosering dient individueel te worden getitreerd tot analgetische effectiviteit is bereikt. Bij patiënten die een duidelijke afname van pijnstilling waarnemen in de periode van 48-72 uur na toediening, kan vervanging van de pleister na 48 uur noodzakelijk zijn.

Pleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en zijn geschikt voor de dosistitratie in een lager doseringsgebied. Als het analgetische effect onvoldoende is aan het eind van de eerste toedieningsperiode, mag na 3 dagen de dosering worden verhoogd tot het gewenste effect is bereikt voor de patiënt. Additionele dosisaanpassing dient gewoonlijk te worden uitgevoerd in stappen van 25 microgram/uur, maar er dient rekening te worden gehouden met de noodzaak voor aanvullende analgetische medicatie en de pijnbeleving van de patiënt.

Patiënten kunnen periodiek supplementaire doseringen van een kortwerkend analgeticum nodig hebben in geval van opleving van de pijn.

Additionele of alternatieve analgetische methoden dienen in overweging te worden genomen als de dosering van *Fentanyl-ratiopharm* boven 300 microgram/uur komt.

Ontwenningssverschijnselen zijn gerapporteerd bij het overzetten van patiënten van langdurige behandeling met morfine naar transdermale fentanyl, ondanks voldoende analgetische effectiviteit. In geval van ontwenningssverschijnselen wordt aanbevolen om deze met lage doses kortwerkende morfine te behandelen.

Overzetting of stoppen van de behandeling

Indien het stoppen van de behandeling met de pleister noodzakelijk is, moet iedere vervanging door andere opioïden geleidelijk gebeuren, te beginnen met een lage dosis die langzaam wordt verhoogd. De reden hiervoor is dat de fentanylspiegels geleidelijk dalen nadat de pleister is verwijderd; het duurt minstens 17 uur voordat de serumfentanylconcentraties tot 50% dalen. In het algemeen moet het stoppen van opioïde analgetica geleidelijk gebeuren om ontwenningssverschijnselen (misselijkheid, braken, diarree, angst en spiertremor) te voorkomen. Tabellen 2 en 3 mogen niet worden gebruikt voor het omzetten van behandeling met fentanylpleisters naar een behandeling met morfine.

Wijze van toediening

De pleister moet meteen na openen van de verpakking op een haarloze plaats op de huid van het bovenlichaam (borst, rug, bovenarm) worden aangebracht. Om haar te verwijderen dient een schaar in plaats van een scheerapparaat of scheermes te worden gebruikt.

Voorafgaande aan het aanbrengen van de pleister dient de huid voorzichtig met schoon water (zonder toevoeging van verzorgingsmiddelen) te worden gewassen en grondig te worden gedroogd. Daarna wordt de pleister voor transdermaal gebruik aangebracht door deze ongeveer 30 seconden onder lichte druk met de handpalm op de betreffende plaats te drukken. De huid waarop de pleister wordt aangebracht, dient vrij te zijn van microverwondingen (bijv. door straling of scheren) en huidirritaties. Aangezien de transdermale pleister aan de buitenzijde een waterafstotende folie bevat, kan deze ook tijdens het douchen worden gedragen.

Soms kan het nodig zijn de transdermale pleister extra vast te plakken.

Indien de dosis progressief wordt verhoogd, is het mogelijk dat het benodigde actieve oppervlakte een punt bereikt waarbij geen verdere toename mogelijk is.

Duur van de behandeling

De pleister dient na 72 uur te worden vervangen. Indien een eerdere vervanging in individuele gevallen noodzakelijk is, mag dat niet worden gedaan voordat 48 uur verstreken is, aangezien anders een toename in de gemiddelde fentanylconcentraties kan voorkomen. Voor elke toepassing dient een nieuwe plek op de huid te worden gebruikt. Pas na 7 dagen mag op dezelfde plek een nieuwe pleister worden toegepast. Het analgetische effect kan enige tijd aanhouden na het verwijderen van de transdermale pleister.

Indien sporen van de transdermale pleister achterblijven op de huid na verwijderen, kunnen deze met overvloedige hoeveelheden zeep en water worden schoongemaakt. Alcohol en andere oplosmiddelen mogen niet worden gebruikt, aangezien ze in de huid kunnen doordringen tengevolge van het effect van de pleister.

Gebruik bij kinderen

Er is beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar. *Fentanyl-ratiopharm* dient niet bij deze populatie te worden gebruikt.

Gebruik bij oudere patiënten

Oudere patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient, indien nodig, te worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Lever- en nierinsufficiëntie

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient mogelijk te worden verminderd (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.
- Acute of post-operatieve pijn, omdat dosistitratie niet mogelijk is tijdens kortdurend gebruik.
- Ernstig verminderd functioneren van het centraal zenuwstelsel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product dient alleen te worden gebruikt als onderdeel van een complete behandeling van pijn in gevallen waarbij de patiënt voldoende medisch, sociaal en psychologisch is onderzocht.

De behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* mag alleen gestart worden door een ervaren arts die bekend is met de farmacokinetische eigenschappen van fentanylpleister voor transdermaal gebruik en het risico op ernstige hypoventilatie.

Patiënten bij wie ernstige bijwerkingen zijn geconstateerd, moeten tot 24 uur na het verwijderen van de transdermale pleister worden gecontroleerd vanwege de halfwaardetijd van fentanyl (zie rubriek 5.2).

Bij chronische niet-kanker pijn wordt aanbevolen om de behandeling met sterke opioïden met onmiddellijke afgifte (bijv. morfïne) te starten en na de bepaling van de effectiviteit en de optimale dosis van de sterke opioïd een fentanyl transdermaal pleister voor te schrijven.

De transdermale pleister mag niet worden geknipt, aangezien geen informatie beschikbaar is over de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van een gedeelde pleister.

Indien doseringen groter dan 500 mg morfine-equivalent nodig zijn, wordt heroverweging van de opioïdebehandeling aangeraden.

De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van gebruikelijke doseringen zijn slaperigheid, verwarring, misselijkheid, braken en constipatie. De eerste hiervan zijn van voorbijgaande aard en de oorzaak ervan dient te worden onderzocht als de symptomen aanhouden. Constipatie verdwijnt echter niet bij voortzetting van de behandeling. Alle genoemde effecten zijn te verwachten en dienen te worden ondervangen om de behandeling te optimaliseren, dit geldt met name voor constipatie. Behandeling van deze bijwerkingen zal vaak gewenst zijn (zie rubriek 4.8).

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

Doorbraakpijn

Studies hebben aangetoond dat bijna alle patiënten, ondanks de behandeling met fentanylpleisters, aanvullende medicatie met sterke, snel-vrijkomende geneesmiddelen nodig hebben om doorbraakpijn te stoppen.

Ademhalingsdepressie

Net als met alle sterke opioïden kunnen sommige patiënten ademhalingsdepressie met *Fentanyl-ratiopharm* ervaren en patiënten dienen hiervoor geobserveerd te worden. De ademhalingsdepressie kan blijven bestaan na verwijdering van de pleister. De kans op ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de dosering fentanyl hoger is. Geneesmiddelen die het CZS beïnvloeden kunnen de ademhalingsdepressie verergeren (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met bestaande ademhalingsdepressie dient fentanyl alleen behoedzaam en in lagere doseringen te worden gebruikt.

Chronische longziekte

Bij patiënten die aan chronische obstructieve of andere longziekten lijden, kan de behandeling met fentanyl ernstigere bijwerkingen veroorzaken, zoals een verminderde ademhalingsfrequentie en een verhoogde luchtwegweerstand.

Afhankelijkheid van het geneesmiddel

Er kan tolerantie en fysieke en psychische afhankelijkheid ontstaan na herhaalde toediening van opioïden, maar bij de behandeling van pijn bij kanker komt dit zelden voor.

Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl-ratiopharm moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, zoals degenen die lijden aan een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Hartziekte

Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met hypotensie en/of patiënten met hypovolemie. Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. *Fentanyl-ratiopharm* moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met bradyaritmie.

Verminderde leverfunctie

Fentanyl wordt in de lever afgebroken tot inactieve metabolieten, dus kan bij patiënten met leverziekten de eliminatie vertraagd zijn. Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig geobserveerd worden, en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Verminderde nierfunctie

Minder dan 10% van de fentanyl wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden en er zijn, anders dan bij morfine, geen bekende actieve metabolieten die door de nieren worden geëlimineerd. Gegevens verkregen met intraveneuze toediening van fentanyl bij patiënten met nierfalen geven aan dat het distributievolume van fentanyl door dialyse kan veranderen. Dit kan invloed hebben op de serumconcentraties. Als patiënten met een nierfunctiestoornis transdermale fentanyl krijgen moeten ze zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosering zonodig worden verlaagd.

Patiënten met koorts/gebruik van externe warmtebronnen

Aanzienlijke verhoging van de lichaamstemperatuur kan de absorptiesnelheid van fentanyl verhogen. Daarom moeten patiënten die koorts krijgen gecontroleerd worden op bijwerkingen als gevolg van de opioïden. De plaats waar de pleister wordt toegepast mag niet aan uitwendige warmtebronnen worden blootgesteld, zoals bijv. een sauna.

Oudere patiënten

Gegevens uit onderzoek met intraveneuze toediening van fentanyl geven aan dat bij oudere patiënten de klaring verminderd en de halfwaardetijd verlengd kan zijn. Daarnaast kunnen oudere patiënten gevoeliger voor het middel zijn dan jongere patiënten. Onderzoek naar het gebruik van fentanyl transdermale pleisters bij oudere patiënten heeft echter aangetoond dat de farmacokinetiek van fentanyl bij hen niet significant verschilde van die bij jonge patiënten, hoewel er een neiging was naar hogere serumconcentraties. Oudere of cachectische patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

Vanwege beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar, dient *Fentanyl-ratiopharm* in deze leeftijdscategorie alleen te worden gebruikt na een zorgvuldige voordelen-risico analyse.

a) Borstvoeding

Aangezien fentanyl in de moedermelk wordt uitgescheiden, dient het geven van de borstvoeding tijdens de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* te worden gestopt (zie ook rubriek 4.6).

Patiënten met myasthenia gravis

Er kunnen niet-epileptische (myo)clone reacties optreden. Zorgvuldigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met myasthenia gravis.

b) Interacties

Combinaties met barbituurzuurderivaten, buprenorfine, nalbufine en pentazocine dienen in het algemeen te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van barbituurzuurderivaten dient vermeden te worden, aangezien fentanyl de ademhalingsdepressie kan doen toenemen.

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aanbevolen. Ze hebben hoog affiniteit voor opioïdereceptoren met relatief lage intrinsieke activiteit en daarom antagoneren ze gedeeltelijk het analgetische effect van fentanyl en kunnen ontwenningverschijnselen veroorzaken bij mensen die van opioïden afhankelijk zijn (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het CZS remmen kunnen een extra remmende werking hebben en hypoventilatie, hypotensie en een diepe sedatie of coma kunnen optreden. Bovengenoemde middelen die het CZS remmen bevatten:

- opioïden
- anxiolytica en tranquillizers

- slaapmiddelen
- algemene anesthetica
- fenothiazinen
- spierontspannende middelen
- kalmerende antihistaminica
- alcoholische dranken

Daarom moet de patiënt goed geobserveerd worden bij gelijktijdig gebruik van een van de hierboven genoemde geneesmiddelen en werkzame bestanddelen.

Het is gebleken dat MAO-remmers het effect van narcotische analgetica versterken, vooral bij patiënten met hartfalen. Daarom mag fentanyl niet binnen 14 dagen na staken van de behandeling met MAO-remmers worden gebruikt.

Fentanyl, een actief bestanddeel met een hoge klaring, wordt snel en in grote mate gemetaboliseerd, met name door CYP3A4.

Oraal toegediend itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer), 200 mg per dag gedurende 4 dagen, had geen significant effect op de farmacokinetiek van intraveneus fentanyl. Bij sommige patiënten werden echter verhoogde plasmaconcentraties waargenomen. Orale toediening van ritonavir (een van de meest krachtige CYP3A4-remmers) verminderde de klaring van intraveneus fentanyl met tweederde, en verdubbelde de halfwaardetijd. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir) en transdermaal fentanyl kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl. Hierdoor kunnen zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen toenemen of langer aanhouden; dit kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. In dergelijke gevallen moet de patiënt extra zorg krijgen en goed geobserveerd worden. Gelijktijdig gebruik van ritonavir of andere sterke CYP3A4-remmers met transdermale fentanyl wordt niet aanbevolen, tenzij de patiënt zorgvuldig wordt geobserveerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit strikt noodzakelijk is. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan bij het kind ontweningsverschijnselen veroorzaken.

Aanbevolen wordt geen fentanyl te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien fentanyl de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Fentanyl wordt in de moedermelk uitgescheiden en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Het geven van borstvoeding moet daarom tijdens de behandeling en ten minste tot 72 uur na verwijdering van *Fentanyl-ratiopharm* worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Dit effect is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij dosisverandering en in verband met alcohol of kalmeringsmiddelen. Patiënten die stabiel zijn bij een specifieke dosering hoeven niet perse beperkingen opgelegd te worden. Daarom dienen de patiënten met hun arts te overleggen of ze mogen autorijden of machines mogen gebruiken

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt bij de beschrijving van de bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen)

De meest ernstige bijwerking van fentanyl is ademhalingsdepressie.

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie, bradycardie.
Zelden: aritmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid.
Soms: tremor, paresthesie, spraakstoornis.
Zeer zelden: ataxie, epileptische aanvallen (waaronder clonische en grand-mal aanvallen).

Oogaandoeningen

Zeer zelden: amblyopie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe, hypoventilatie.
Zeer zelden: ademhalingsdepressie, apnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken, constipatie.
Vaak: xerostomie, dyspepsie.
Soms: diarree.
Zelden: hikken.
Zeer zelden: pijnlijke flatulentie, ileus.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie.
Zeer zelden: cystalgie, oligurie.

c) Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: transpireren, pruritus.
Vaak: huidreacties op de toedieningsplaats.
Soms: exantheem, erythema.
Rash, erytheem en pruritus verdwijnen meestal binnen 24 uur na verwijdering van de pleister.

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie, hypotensie.
Zelden: vasodilatatie.

d) Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: oedeem, gevoel van kou.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylaxie.

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slaperigheid.
Vaak: sedatie, zenuwachtigheid, verminderde eetlust.
Soms: euforie, amnesie, slapeloosheid, hallucinaties, agitatie.
Zeer zelden: waanideeën, opwinding, asthenie, depressie, angst, verwarring, stoornis in seksuele functie, onthoudingsverschijnselen.

e) Andere bijwerkingen

Niet bekend (kan niet achterhaald worden uit de beschikbare data): Langdurig gebruik van fentanyl kan leiden tot tolerantie en psychische en psychologische afhankelijkheid. Na het overstappen van een eerder voorgeschreven opioïd op *Fentanyl-ratiopharm* of abrupt stoppen met de behandeling kunnen bij patiënten ontwenningverschijnselen (zoals misselijkheid, braken, diarree, angst en rillerigheid) optreden.

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering van fentanyl zijn een versterking van de farmacologische werking, d.w.z. lethargie, coma, ademhalingsdepressie met Cheyne-Stokes ademhaling en/of cyanose. Andere symptomen kunnen zijn: hypothermie, verlaagde spiertonus, bradycardie, hypotensie. Symptomen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, toevallen en ademhalingsdepressie; de laatste is het belangrijkste symptoom.

Behandeling

Bij de behandeling van ademhalingsdepressie moeten onmiddellijk tegenmaatregelen genomen worden, inclusief het verwijderen van de pleister en het fysiek of verbaal stimuleren van de patiënt. Dit kan gevolgd worden door toediening van een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon.

Bij volwassenen wordt een aanvangsdosis van 0,4-2 mg intraveneus naloxonhydrochloride aanbevolen. Zonodig kan elke 2 of 3 minuten eenzelfde dosis worden gegeven, of een continue infusie van 2 mg in 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing. De infusiesnelheid dient aangepast te worden op grond van de eerdere bolusinjecties en de individuele respons van de patiënt. Als intraveneuze toediening niet mogelijk is kan naloxonhydrochloride ook intramusculair of subcutaan worden toegediend. Na intramusculaire of subcutane toediening treedt de werking langzamer in dan na intraveneuze toediening. Bij intramusculaire toediening duurt het effect langer dan bij intraveneuze toediening. De ademhalingsdepressie als gevolg van overdosering kan langer aanhouden dan het effect van de opioïdantagonist. Onderdrukking van het narcotische effect kan acute pijn en afgifte van catecholamines veroorzaken. Behandeling op de intensive care is belangrijk indien de klinische toestand van de patiënt dit vereist. Als er ernstige of aanhoudende hypotensie optreedt dient rekening te worden gehouden met hypovolemie, en moet de aangewezen parenterale vloeistoftoediening worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïden, Fenylpiperidinederivaten, ATC-code: N02AB03

Fentanyl is een opioïdanalgeticum dat vooral reageert met de μ -receptor. De belangrijkste therapeutische effecten zijn analgesie en sedatie. De serumconcentraties van fentanyl die een minimaal analgetisch effect veroorzaken bij opioïdnaïeve patiënten fluctueren tussen 0,3 – 1,5 ng/ml; bij serumconcentraties hoger dan 2 ng/ml wordt een verhoogde incidentie van bijwerkingen waargenomen.

Zowel de laagste effectieve fentanylconcentratie als de concentratie die bijwerkingen veroorzaakt nemen toe naarmate er een grotere tolerantie ontstaat. De neiging tot het ontwikkelen van tolerantie varieert aanzienlijk per individu.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van *Fentanyl-ratiopharm* wordt fentanyl continu door de huid geabsorbeerd gedurende een periode van 72 uur. Vanwege de polymeermatrix en de diffusie van fentanyl door de huidlagen blijft de afgiftesnelheid relatief constant.

Absorptie

Na de eerste toepassing van *Fentanyl-ratiopharm* nemen de fentanylconcentraties geleidelijk toe, vlakken ze gewoonlijk na 12 tot 24 uur af en blijven ze gedurende het restant van de 72-uursperiode

relatief constant. Het hangt af van de grootte van de fentanyl transdermale pleister welke fentanylconcentraties in het serum worden bereikt. Met de pleister voor de tweede periode van 72 uur wordt een steady-state serumconcentratie bereikt, die gehandhaafd blijft tijdens volgende toepassingen van een pleister van dezelfde grootte.

Distributie

De binding van fentanyl aan plasmaproteïnen is 84%.

Biotransformatie

Fentanyl wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is inactief.

Eliminatie

Als de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* wordt gestaakt nemen de fentanylconcentraties in het serum geleidelijk af; ze dalen ongeveer 50% in 13-22 uur bij volwassenen en in 22-25 uur bij kinderen. Door een voortgaande absorptie van fentanyl vanuit de huid is de verlaging van de serumconcentratie langzamer dan gemeten na intraveneuze infusie.

Ongeveer 75% van de fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, vooral als metabolieten, en minder dan 10% als onveranderde actieve substantie. Ongeveer 9 % van de dosis wordt in de feces aangetroffen, voornamelijk als metabolieten.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Bij oudere en verzwakte patiënten kan de klaring van fentanyl verminderd zijn, waardoor de terminale halfwaardetijd kan toenemen. Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie kan de klaring van fentanyl veranderd zijn als gevolg van veranderingen in de plasma-eiwitten en de metabole klaring, resulterend in hogere serumconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde doseringen en genotoxiciteit.

Dierproeven toonden een verminderde fertiliteit en een verhoogde foetale mortaliteit bij de rat aan. Er zijn echter geen teratogene effecten aangetoond.

Er is geen onderzoek gedaan naar carcinogeniciteit op de lange termijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kleeflaag

Polyacrylaat kleeflaag

Dragerfilm

Polypropyleenfolie

Blauwe drukinkt

Afgiftelaag

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke transdermale pleister is verpakt in een aparte sachet. De folie bevat de volgende lagen, van buiten naar binnen: gecoat Kraft-papier, low density polyethyleen folie, aluminiumfolie, Surlyn (thermoplastische ethyleen-methacrylzuur copolymeer).

Eén verpakking bevat 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik. Gebruikte transdermale pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen gevouwen worden en weggegooid worden bij het klein chemisch afval, of wanneer mogelijk, ingeleverd worden bij de apotheek. Een eventueel ongebruikt geneesmiddel dient te worden weggegooid of te worden geretourneerd bij de apotheek.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

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

{DD maand JJJJ}

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per pleister: 15 cm² actieve oppervlakte bevat 8,25 mg fentanyl met een afgifte van 50 microgram fentanyl per uur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Transparante en kleurloze pleister met een blauwe opdruk op de achterzijde van de folie: 'fentanyl 50 µg/uur'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit product is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn die slechts met opioïde analgetica afdoende kan worden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is individueel en gebaseerd op de geschiedenis van opioïdegebruik van de patiënt en houdt rekening met:

- de mogelijke ontwikkeling van tolerantie,
- de huidige algemene conditie, de medische status van de patiënt, en
- de ernst van de aandoening.

De vereiste fentanyl dosering moet individueel worden ingesteld en dient na elke toediening regelmatig te worden beoordeeld.

Patiënten die voor het eerst met opioïden worden behandeld

Fentanylpleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en dienen voor de initiële dosering te worden gebruikt. Bij zeer oude patiënten of bij patiënten met een zwakke gezondheid wordt niet aangeraden om een opioïdebehandeling te starten met *Fentanyl-ratiopharm*, vanwege bekende gevoeligheid van ouderen voor behandeling met opioïden. In deze gevallen wordt aangeraden de behandeling te starten met een lage dosering met direct werkend morfine en pas na het vaststellen van de optimale dosering *Fentanyl-ratiopharm* voor te schrijven.

Overstappen vanaf een andere opioïdebehandeling

Wanneer wordt overgestapt van orale of parenterale opioïden naar behandeling met fentanyl, moet de startdosering als volgt worden berekend:

1. De hoeveelheid analgetica die de afgelopen 24 uur vereist was, dient vastgesteld te worden.
2. De verkregen som dient omgerekend te worden naar de overeenkomstige orale dosis morfine met behulp van Tabel 1.

3. De overeenkomstige dosering fentanyl dient als volgt vastgesteld te worden:
- met behulp van Tabel 2 voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 150:1)
 - met behulp van Tabel 3 voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 100:1)

Tabel 1: Omrekening naar equi-analgetische potentie

Alle doseringen in de tabel zijn gelijk aan het analgetische effect van 10 mg morfine parenteraal toegediend.

Werkzaam bestanddeel	Equi-analgetische dosis (mg)	
	Parenteraal (I.M.)	Oraal
Morfine	10	30-40
Hydromorfon	1.5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfine	1	10 (rectaal)
Diamorfine	5	60
Pethidine	75	-
Codeïne	-	200
Buprenorfine	0,4	0,8 (sublinguaal)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 44	12,5
45-134	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

Tabel 3: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 60	12,5
60-89	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

Door het combineren van verschillende transdermale pleisters, kunnen afgiftesnelheden van meer dan 100 microgram/uur fentanyl worden bereikt.

Het maximale analgetische effect van *Fentanyl-ratiopharm* kan niet worden geëvalueerd tot de pleister gedurende 24 uur is gedragen. Dat komt door de geleidelijke toename van de serumfentanylconcentratie gedurende de eerste 24 uur na de applicatie van de pleister. In de eerste 12 uur na de overstap op *Fentanyl-ratiopharm* dient de patiënt het eerder gebruikte analgeticum in de eerder gebruikte dosering te continueren; in de daaropvolgende 12 uur wordt dit analgeticum toegediend afhankelijk van de behoefte.

Dosistitratie en onderhoudstherapie

De pleister dient iedere 72 uur te worden vervangen. De dosering dient individueel te worden getitreerd tot analgetische effectiviteit is bereikt. Bij patiënten die een duidelijke afname van pijnstilling waarnemen in de periode van 48-72 uur na toediening, kan vervanging van de pleister na 48 uur noodzakelijk zijn.

Pleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en zijn geschikt voor de dosistitratie in een lager doseringsgebied. Als het analgetische effect onvoldoende is aan het eind van de eerste toedieningsperiode, mag na 3 dagen de dosering worden verhoogd tot het gewenste effect is bereikt voor de patiënt. Additionele dosisaanpassing dient gewoonlijk te worden uitgevoerd in stappen van 25 microgram/uur, maar er dient rekening te worden gehouden met de noodzaak voor aanvullende analgetische medicatie en de pijnbeleving van de patiënt.

Patiënten kunnen periodiek supplementaire doseringen van een kortwerkend analgeticum nodig hebben in geval van opleving van de pijn.

Additionele of alternatieve analgetische methoden dienen in overweging te worden genomen als de dosering van *Fentanyl-ratiopharm* boven 300 microgram/uur komt.

Ontwenningssverschijnselen zijn gerapporteerd bij het overzetten van patiënten van langdurige behandeling met morfine naar transdermale fentanyl, ondanks voldoende analgetische effectiviteit. In geval van ontwenningssverschijnselen wordt aanbevolen om deze met lage doses kortwerkende morfine te behandelen.

Overzetting of stoppen van de behandeling

Indien het stoppen van de behandeling met de pleister noodzakelijk is, moet iedere vervanging door andere opioïden geleidelijk gebeuren, te beginnen met een lage dosis die langzaam wordt verhoogd. De reden hiervoor is dat de fentanylspiegels geleidelijk dalen nadat de pleister is verwijderd; het duurt minstens 17 uur voordat de serumfentanylconcentraties tot 50% dalen. In het algemeen moet het stoppen van opioïde analgetica geleidelijk gebeuren om ontwenningssverschijnselen (misselijkheid, braken, diarree, angst en spiertremor) te voorkomen. Tabellen 2 en 3 mogen niet worden gebruikt voor het omzetten van behandeling met fentanylpleisters naar een behandeling met morfine.

Wijze van toediening

De pleister moet meteen na openen van de verpakking op een haarloze plaats op de huid van het bovenlichaam (borst, rug, bovenarm) worden aangebracht. Om haar te verwijderen dient een schaar in plaats van een scheerapparaat of scheermes te worden gebruikt.

Voorafgaande aan het aanbrengen van de pleister dient de huid voorzichtig met schoon water (zonder toevoeging van verzorgingsmiddelen) te worden gewassen en grondig te worden gedroogd. Daarna wordt de pleister voor transdermaal gebruik aangebracht door deze ongeveer 30 seconden onder lichte druk met de handpalm op de betreffende plaats te drukken. De huid waarop de pleister wordt aangebracht, dient vrij te zijn van microverwondingen (bijv. door straling of scheren) en huidirritaties. Aangezien de transdermale pleister aan de buitenzijde een waterafstotende folie bevat, kan deze ook tijdens het douchen worden gedragen.

Soms kan het nodig zijn de transdermale pleister extra vast te plakken.

Indien de dosis progressief wordt verhoogd, is het mogelijk dat het benodigde actieve oppervlakte een punt bereikt waarbij geen verdere toename mogelijk is.

Duur van de behandeling

De pleister dient na 72 uur te worden vervangen. Indien een eerdere vervanging in individuele gevallen noodzakelijk is, mag dat niet worden gedaan voordat 48 uur verstreken is, aangezien anders een toename in de gemiddelde fentanylconcentraties kan voorkomen. Voor elke toepassing dient een nieuwe plek op de huid te worden gebruikt. Pas na 7 dagen mag op dezelfde plek een nieuwe pleister worden toegepast. Het analgetische effect kan enige tijd aanhouden na het verwijderen van de transdermale pleister.

Indien sporen van de transdermale pleister achterblijven op de huid na verwijderen, kunnen deze met overvloedige hoeveelheden zeep en water worden schoongemaakt. Alcohol en andere oplosmiddelen mogen niet worden gebruikt, aangezien ze in de huid kunnen doordringen tengevolge van het effect van de pleister.

Gebruik bij kinderen

Er is beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar. *Fentanyl-ratiopharm* dient niet bij deze populatie te worden gebruikt.

Gebruik bij oudere patiënten

Oudere patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient, indien nodig, te worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Lever- en nierinsufficiëntie

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient mogelijk te worden verminderd (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.
- Acute of post-operatieve pijn, omdat dosistitratie niet mogelijk is tijdens kortdurend gebruik.
- Ernstig verminderd functioneren van het centraal zenuwstelsel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product dient alleen te worden gebruikt als onderdeel van een complete behandeling van pijn in gevallen waarbij de patiënt voldoende medisch, sociaal en psychologisch is onderzocht.

De behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* mag alleen gestart worden door een ervaren arts die bekend is met de farmacokinetische eigenschappen van fentanylpleister voor transdermaal gebruik en het risico op ernstige hypoventilatie.

Patiënten bij wie ernstige bijwerkingen zijn geconstateerd, moeten tot 24 uur na het verwijderen van de transdermale pleister worden gecontroleerd vanwege de halfwaardetijd van fentanyl (zie rubriek 5.2).

Bij chronische niet-kanker pijn wordt aanbevolen om de behandeling met sterke opioïden met onmiddellijke afgifte (bijv. morfïne) te starten en na de bepaling van de effectiviteit en de optimale dosis van de sterke opioïd een fentanyl transdermaal pleister voor te schrijven.

De transdermale pleister mag niet worden geknipt, aangezien geen informatie beschikbaar is over de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van een gedeelde pleister.

Indien doseringen groter dan 500 mg morfine-equivalent nodig zijn, wordt heroverweging van de opioïdebehandeling aangeraden.

De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van gebruikelijke doseringen zijn slaperigheid, verwarring, misselijkheid, braken en constipatie. De eerste hiervan zijn van voorbijgaande aard en de oorzaak ervan dient te worden onderzocht als de symptomen aanhouden. Constipatie verdwijnt echter niet bij voortzetting van de behandeling. Alle genoemde effecten zijn te verwachten en dienen te worden ondervangen om de behandeling te optimaliseren, dit geldt met name voor constipatie. Behandeling van deze bijwerkingen zal vaak gewenst zijn (zie rubriek 4.8).

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

Doorbraakpijn

Studies hebben aangetoond dat bijna alle patiënten, ondanks de behandeling met fentanylpleisters, aanvullende medicatie met sterke, snel-vrijkomende geneesmiddelen nodig hebben om doorbraakpijn te stoppen.

Ademhalingsdepressie

Net als met alle sterke opioïden kunnen sommige patiënten ademhalingsdepressie met *Fentanyl-ratiopharm* ervaren en patiënten dienen hiervoor geobserveerd te worden. De ademhalingsdepressie kan blijven bestaan na verwijdering van de pleister. De kans op ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de dosering fentanyl hoger is. Geneesmiddelen die het CZS beïnvloeden kunnen de ademhalingsdepressie verergeren (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met bestaande ademhalingsdepressie dient fentanyl alleen behoedzaam en in lagere doseringen te worden gebruikt.

Chronische longziekte

Bij patiënten die aan chronische obstructieve of andere longziekten lijden, kan de behandeling met fentanyl ernstigere bijwerkingen veroorzaken, zoals een verminderde ademhalingsfrequentie en een verhoogde luchtwegweerstand.

Afhankelijkheid van het geneesmiddel

Er kan tolerantie en fysieke en psychische afhankelijkheid ontstaan na herhaalde toediening van opioïden, maar bij de behandeling van pijn bij kanker komt dit zelden voor.

Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl-ratiopharm moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, zoals degenen die lijden aan een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Hartziekte

Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met hypotensie en/of patiënten met hypovolemie. Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. *Fentanyl-ratiopharm* moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met bradyaritmie.

Verminderde leverfunctie

Fentanyl wordt in de lever afgebroken tot inactieve metabolieten, dus kan bij patiënten met leverziekten de eliminatie vertraagd zijn. Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig geobserveerd worden, en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Verminderde nierfunctie

Minder dan 10% van de fentanyl wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden en er zijn, anders dan bij morfine, geen bekende actieve metabolieten die door de nieren worden geëlimineerd. Gegevens verkregen met intraveneuze toediening van fentanyl bij patiënten met nierfalen geven aan dat het distributievolume van fentanyl door dialyse kan veranderen. Dit kan invloed hebben op de serumconcentraties. Als patiënten met een nierfunctiestoornis transdermale fentanyl krijgen moeten ze zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosering zonodig worden verlaagd.

Patiënten met koorts/gebruik van externe warmtebronnen

Aanzienlijke verhoging van de lichaamstemperatuur kan de absorptiesnelheid van fentanyl verhogen. Daarom moeten patiënten die koorts krijgen gecontroleerd worden op bijwerkingen als gevolg van de opioïden. De plaats waar de pleister wordt toegepast mag niet aan uitwendige warmtebronnen worden blootgesteld, zoals bijv. een sauna.

Oudere patiënten

Gegevens uit onderzoek met intraveneuze toediening van fentanyl geven aan dat bij oudere patiënten de klaring verminderd en de halfwaardetijd verlengd kan zijn. Daarnaast kunnen oudere patiënten gevoeliger voor het middel zijn dan jongere patiënten. Onderzoek naar het gebruik van fentanyl transdermale pleisters bij oudere patiënten heeft echter aangetoond dat de farmacokinetiek van fentanyl bij hen niet significant verschilde van die bij jonge patiënten, hoewel er een neiging was naar hogere serumconcentraties. Oudere of cachectische patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

Vanwege beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar, dient *Fentanyl-ratiopharm* in deze leeftijdscategorie alleen te worden gebruikt na een zorgvuldige voordelen-risico analyse.

Borstvoeding

Aangezien fentanyl in de moedermelk wordt uitgescheiden, dient het geven van de borstvoeding tijdens de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* te worden gestopt (zie ook rubriek 4.6).

Patiënten met myasthenia gravis

Er kunnen niet-epileptische (myo)clone reacties optreden. Zorgvuldigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met myasthenia gravis.

Interacties

Combinaties met barbituurzuurderivaten, buprenorfine, nalbufine en pentazocine dienen in het algemeen te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van barbituurzuurderivaten dient vermeden te worden, aangezien fentanyl de ademhalingsdepressie kan doen toenemen.

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aanbevolen. Ze hebben hoog affiniteit voor opioïdereceptoren met relatief lage intrinsieke activiteit en daarom antagoneren ze gedeeltelijk het analgetische effect van fentanyl en kunnen ontwenningverschijnselen veroorzaken bij mensen die van opioïden afhankelijk zijn (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het CZS remmen kunnen een extra remmende werking hebben en hypoventilatie, hypotensie en een diepe sedatie of coma kunnen optreden. Bovengenoemde middelen die het CZS remmen bevatten:

- opioïden
- anxiolytica en tranquillizers

- slaapmiddelen
- algemene anesthetica
- fenothiazinen
- spierontspannende middelen
- kalmerende antihistaminica
- alcoholische dranken

Daarom moet de patiënt goed geobserveerd worden bij gelijktijdig gebruik van een van de hierboven genoemde geneesmiddelen en werkzame bestanddelen.

Het is gebleken dat MAO-remmers het effect van narcotische analgetica versterken, vooral bij patiënten met hartfalen. Daarom mag fentanyl niet binnen 14 dagen na staken van de behandeling met MAO-remmers worden gebruikt.

Fentanyl, een actief bestanddeel met een hoge klaring, wordt snel en in grote mate gemetaboliseerd, met name door CYP3A4.

Oraal toegediend itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer), 200 mg per dag gedurende 4 dagen, had geen significant effect op de farmacokinetiek van intraveneus fentanyl. Bij sommige patiënten werden echter verhoogde plasmaconcentraties waargenomen. Orale toediening van ritonavir (een van de meest krachtige CYP3A4-remmers) verminderde de klaring van intraveneus fentanyl met tweederde, en verdubbelde de halfwaardetijd. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir) en transdermaal fentanyl kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl. Hierdoor kunnen zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen toenemen of langer aanhouden; dit kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. In dergelijke gevallen moet de patiënt extra zorg krijgen en goed geobserveerd worden. Gelijktijdig gebruik van ritonavir of andere sterke CYP3A4-remmers met transdermale fentanyl wordt niet aanbevolen, tenzij de patiënt zorgvuldig wordt geobserveerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit strikt noodzakelijk is. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan bij het kind ontweningsverschijnselen veroorzaken.

Aanbevolen wordt geen fentanyl te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien fentanyl de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Fentanyl wordt in de moedermelk uitgescheiden en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Het geven van borstvoeding moet daarom tijdens de behandeling en ten minste tot 72 uur na verwijdering van *Fentanyl-ratiopharm* worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Dit effect is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij dosisverandering en in verband met alcohol of kalmeringsmiddelen. Patiënten die stabiel zijn bij een specifieke dosering hoeven niet perse beperkingen opgelegd te worden. Daarom dienen de patiënten met hun arts te overleggen of ze mogen autorijden of machines mogen gebruiken

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt bij de beschrijving van de bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen)

De meest ernstige bijwerking van fentanyl is ademhalingsdepressie.

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie, bradycardie.
Zelden: aritmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid.
Soms: tremor, paresthesie, spraakstoornis.
Zeer zelden: ataxie, epileptische aanvallen (waaronder clonische en grand-mal aanvallen).

Oogaandoeningen

Zeer zelden: amblyopie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe, hypoventilatie.
Zeer zelden: ademhalingsdepressie, apnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken, constipatie.
Vaak: xerostomie, dyspepsie.
Soms: diarree.
Zelden: hikken.
Zeer zelden: pijnlijke flatulentie, ileus.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie.
Zeer zelden: cystalgie, oligurie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: transpireren, pruritus.
Vaak: huidreacties op de toedieningsplaats.
Soms: exantheem, erythema.
Rash, erytheem en pruritus verdwijnen meestal binnen 24 uur na verwijdering van de pleister.

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie, hypotensie.
Zelden: vasodilatatie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: oedeem, gevoel van kou.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylaxie.

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slaperigheid.
Vaak: sedatie, zenuwachtigheid, verminderde eetlust.
Soms: euforie, amnesie, slapeloosheid, hallucinaties, agitatie.
Zeer zelden: waanideeën, opwinding, asthenie, depressie, angst, verwarring, stoornis in seksuele functie, onthoudingsverschijnselen.

Andere bijwerkingen

Niet bekend (kan niet achterhaald worden uit de beschikbare data): Langdurig gebruik van fentanyl kan leiden tot tolerantie en psychische en psychologische afhankelijkheid. Na het overstappen van een eerder voorgeschreven opioïd op *Fentanyl-ratiopharm* of abrupt stoppen met de behandeling kunnen bij patiënten ontwenningverschijnselen (zoals misselijkheid, braken, diarree, angst en rillerigheid) optreden.

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering van fentanyl zijn een versterking van de farmacologische werking, d.w.z. lethargie, coma, ademhalingsdepressie met Cheyne-Stokes ademhaling en/of cyanose. Andere symptomen kunnen zijn: hypothermie, verlaagde spiertonus, bradycardie, hypotensie. Symptomen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, toevallen en ademhalingsdepressie; de laatste is het belangrijkste symptoom.

Behandeling

Bij de behandeling van ademhalingsdepressie moeten onmiddellijk tegenmaatregelen genomen worden, inclusief het verwijderen van de pleister en het fysiek of verbaal stimuleren van de patiënt. Dit kan gevolgd worden door toediening van een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon.

Bij volwassenen wordt een aanvangsdosis van 0,4-2 mg intraveneus naloxonhydrochloride aanbevolen. Zonodig kan elke 2 of 3 minuten eenzelfde dosis worden gegeven, of een continue infusie van 2 mg in 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing. De infusiesnelheid dient aangepast te worden op grond van de eerdere bolusinjecties en de individuele respons van de patiënt. Als intraveneuze toediening niet mogelijk is kan naloxonhydrochloride ook intramusculair of subcutaan worden toegediend. Na intramusculaire of subcutane toediening treedt de werking langzamer in dan na intraveneuze toediening. Bij intramusculaire toediening duurt het effect langer dan bij intraveneuze toediening. De ademhalingsdepressie als gevolg van overdosering kan langer aanhouden dan het effect van de opioïdantagonist. Onderdrukking van het narcotische effect kan acute pijn en afgifte van catecholamines veroorzaken. Behandeling op de intensive care is belangrijk indien de klinische toestand van de patiënt dit vereist. Als er ernstige of aanhoudende hypotensie optreedt dient rekening te worden gehouden met hypovolemie, en moet de aangewezen parenterale vloeistofoediening worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïden, Fenylpiperidinederivaten, ATC-code: N02AB03

Fentanyl is een opioïdanalgeticum dat vooral reageert met de μ -receptor. De belangrijkste therapeutische effecten zijn analgesie en sedatie. De serumconcentraties van fentanyl die een minimaal analgetisch effect veroorzaken bij opioïdnaïeve patiënten fluctueren tussen 0,3 – 1,5 ng/ml; bij serumconcentraties hoger dan 2 ng/ml wordt een verhoogde incidentie van bijwerkingen waargenomen.

Zowel de laagste effectieve fentanylconcentratie als de concentratie die bijwerkingen veroorzaakt nemen toe naarmate er een grotere tolerantie ontstaat. De neiging tot het ontwikkelen van tolerantie varieert aanzienlijk per individu.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van *Fentanyl-ratiopharm* wordt fentanyl continu door de huid geabsorbeerd gedurende een periode van 72 uur. Vanwege de polymeermatrix en de diffusie van fentanyl door de huidlagen blijft de afgiftesnelheid relatief constant.

Absorptie

Na de eerste toepassing van *Fentanyl-ratiopharm* nemen de fentanylconcentraties geleidelijk toe, vlakken ze gewoonlijk na 12 tot 24 uur af en blijven ze gedurende het restant van de 72-uursperiode

relatief constant. Het hangt af van de grootte van de fentanyl transdermale pleister welke fentanylconcentraties in het serum worden bereikt. Met de pleister voor de tweede periode van 72 uur wordt een steady-state serumconcentratie bereikt, die gehandhaafd blijft tijdens volgende toepassingen van een pleister van dezelfde grootte.

Distributie

De binding van fentanyl aan plasmaproteïnen is 84%.

Biotransformatie

Fentanyl wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is inactief.

Eliminatie

Als de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* wordt gestaakt nemen de fentanylconcentraties in het serum geleidelijk af; ze dalen ongeveer 50% in 13-22 uur bij volwassenen en in 22-25 uur bij kinderen. Door een voortgaande absorptie van fentanyl vanuit de huid is de verlaging van de serumconcentratie langzamer dan gemeten na intraveneuze infusie.

Ongeveer 75% van de fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, vooral als metabolieten, en minder dan 10% als onveranderde actieve substantie. Ongeveer 9 % van de dosis wordt in de feces aangetroffen, voornamelijk als metabolieten.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Bij oudere en verzwakte patiënten kan de klaring van fentanyl verminderd zijn, waardoor de terminale halfwaardetijd kan toenemen. Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie kan de klaring van fentanyl veranderd zijn als gevolg van veranderingen in de plasma-eiwitten en de metabole klaring, resulterend in hogere serumconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde doseringen en genotoxiciteit.

Dierproeven toonden een verminderde fertiliteit en een verhoogde foetale mortaliteit bij de rat aan. Er zijn echter geen teratogene effecten aangetoond.

Er is geen onderzoek gedaan naar carcinogeniciteit op de lange termijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kleeflaag

Polyacrylaat kleeflaag

Dragerfilm

Polypropyleenfolie

Blauwe drukinkt

Afgiftelaag

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke transdermale pleister is verpakt in een aparte sachet. De folie bevat de volgende lagen, van buiten naar binnen: gecoat Kraft-papier, low density polyethyleen folie, aluminiumfolie, Surlyn (thermoplastische ethyleen-methacrylzuur copolymeer).

Eén verpakking bevat 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik. Gebruikte transdermale pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen gevouwen worden en weggegooid worden bij het klein chemisch afval, of wanneer mogelijk, ingeleverd worden bij de apotheek. Een eventueel ongebruikt geneesmiddel dient te worden weggegooid of te worden geretourneerd bij de apotheek.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

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

{DD maand JJJJ}

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per pleister: 22,5 cm² actieve oppervlakte bevat 12,375 mg fentanyl met een afgifte van 75 microgram fentanyl per uur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Transparante en kleurloze pleister met een blauwe opdruk op de achterzijde van de folie: 'fentanyl 75 µg/uur'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit product is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn die slechts met opioïde analgetica afdoende kan worden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is individueel en gebaseerd op de geschiedenis van opioïdegebruik van de patiënt en houdt rekening met:

- de mogelijke ontwikkeling van tolerantie,
- de huidige algemene conditie, de medische status van de patiënt, en
- de ernst van de aandoening.

De vereiste fentanyl dosering moet individueel worden ingesteld en dient na elke toediening regelmatig te worden beoordeeld.

Patiënten die voor het eerst met opioïden worden behandeld

Fentanylpleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en dienen voor de initiële dosering te worden gebruikt. Bij zeer oude patiënten of bij patiënten met een zwakke gezondheid wordt niet aangeraden om een opioïdebehandeling te starten met *Fentanyl-ratiopharm*, vanwege bekende gevoeligheid van ouderen voor behandeling met opioïden. In deze gevallen wordt aangeraden de behandeling te starten met een lage dosering met direct werkend morfine en pas na het vaststellen van de optimale dosering *Fentanyl-ratiopharm* voor te schrijven.

Overstappen vanaf een andere opioïdebehandeling

Wanneer wordt overgestapt van orale of parenterale opioïden naar behandeling met fentanyl, moet de startdosering als volgt worden berekend:

1. De hoeveelheid analgetica die de afgelopen 24 uur vereist was, dient vastgesteld te worden.
2. De verkregen som dient omgerekend te worden naar de overeenkomstige orale dosis morfine met behulp van Tabel 1.

3. De overeenkomstige dosering fentanyl dient als volgt vastgesteld te worden:
- met behulp van Tabel 2 voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 150:1)
 - met behulp van Tabel 3 voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 100:1)

Tabel 1: Omrekening naar equi-analgetische potentie

Alle doseringen in de tabel zijn gelijk aan het analgetische effect van 10 mg morfine parenteraal toegediend.

Werkzaam bestanddeel	Equi-analgetische dosis (mg)	
	Parenteraal (I.M.)	Oraal
Morfine	10	30-40
Hydromorfon	1.5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfine	1	10 (rectaal)
Diamorfine	5	60
Pethidine	75	-
Codeïne	-	200
Buprenorfine	0,4	0,8 (sublinguaal)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 44	12,5
45-134	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

Tabel 3: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 60	12,5
60-89	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

Door het combineren van verschillende transdermale pleisters, kunnen afgiftesnelheden van meer dan 100 microgram/uur fentanyl worden bereikt.

Het maximale analgetische effect van *Fentanyl-ratiopharm* kan niet worden geëvalueerd tot de pleister gedurende 24 uur is gedragen. Dat komt door de geleidelijke toename van de serumfentanylconcentratie gedurende de eerste 24 uur na de applicatie van de pleister. In de eerste 12 uur na de overstap op *Fentanyl-ratiopharm* dient de patiënt het eerder gebruikte analgeticum in de eerder gebruikte dosering te continueren; in de daaropvolgende 12 uur wordt dit analgeticum toegediend afhankelijk van de behoefte.

Dosistitratie en onderhoudstherapie

De pleister dient iedere 72 uur te worden vervangen. De dosering dient individueel te worden getitreerd tot analgetische effectiviteit is bereikt. Bij patiënten die een duidelijke afname van pijnstilling waarnemen in de periode van 48-72 uur na toediening, kan vervanging van de pleister na 48 uur noodzakelijk zijn.

Pleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en zijn geschikt voor de dosistitratie in een lager doseringsgebied. Als het analgetische effect onvoldoende is aan het eind van de eerste toedieningsperiode, mag na 3 dagen de dosering worden verhoogd tot het gewenste effect is bereikt voor de patiënt. Additionele dosisaanpassing dient gewoonlijk te worden uitgevoerd in stappen van 25 microgram/uur, maar er dient rekening te worden gehouden met de noodzaak voor aanvullende analgetische medicatie en de pijnbeleving van de patiënt.

Patiënten kunnen periodiek supplementaire doseringen van een kortwerkend analgeticum nodig hebben in geval van opleving van de pijn.

Additionele of alternatieve analgetische methoden dienen in overweging te worden genomen als de dosering van *Fentanyl-ratiopharm* boven 300 microgram/uur komt.

Ontwenningssverschijnselen zijn gerapporteerd bij het overzetten van patiënten van langdurige behandeling met morfine naar transdermale fentanyl, ondanks voldoende analgetische effectiviteit. In geval van ontwenningssverschijnselen wordt aanbevolen om deze met lage doses kortwerkende morfine te behandelen.

Overzetting of stoppen van de behandeling

Indien het stoppen van de behandeling met de pleister noodzakelijk is, moet iedere vervanging door andere opioïden geleidelijk gebeuren, te beginnen met een lage dosis die langzaam wordt verhoogd. De reden hiervoor is dat de fentanylspiegels geleidelijk dalen nadat de pleister is verwijderd; het duurt minstens 17 uur voordat de serumfentanylconcentraties tot 50% dalen. In het algemeen moet het stoppen van opioïde analgetica geleidelijk gebeuren om ontwenningssverschijnselen (misselijkheid, braken, diarree, angst en spiertremor) te voorkomen. Tabellen 2 en 3 mogen niet worden gebruikt voor het omzetten van behandeling met fentanylpleisters naar een behandeling met morfine.

Wijze van toediening

De pleister moet meteen na openen van de verpakking op een haarloze plaats op de huid van het bovenlichaam (borst, rug, bovenarm) worden aangebracht. Om haar te verwijderen dient een schaar in plaats van een scheerapparaat of scheermes te worden gebruikt.

Voorafgaande aan het aanbrengen van de pleister dient de huid voorzichtig met schoon water (zonder toevoeging van verzorgingsmiddelen) te worden gewassen en grondig te worden gedroogd. Daarna wordt de pleister voor transdermaal gebruik aangebracht door deze ongeveer 30 seconden onder lichte druk met de handpalm op de betreffende plaats te drukken. De huid waarop de pleister wordt aangebracht, dient vrij te zijn van microverwondingen (bijv. door straling of scheren) en huidirritaties. Aangezien de transdermale pleister aan de buitenzijde een waterafstotende folie bevat, kan deze ook tijdens het douchen worden gedragen.

Soms kan het nodig zijn de transdermale pleister extra vast te plakken.

Indien de dosis progressief wordt verhoogd, is het mogelijk dat het benodigde actieve oppervlakte een punt bereikt waarbij geen verdere toename mogelijk is.

Duur van de behandeling

De pleister dient na 72 uur te worden vervangen. Indien een eerdere vervanging in individuele gevallen noodzakelijk is, mag dat niet worden gedaan voordat 48 uur verstreken is, aangezien anders een toename in de gemiddelde fentanylconcentraties kan voorkomen. Voor elke toepassing dient een nieuwe plek op de huid te worden gebruikt. Pas na 7 dagen mag op dezelfde plek een nieuwe pleister worden toegepast. Het analgetische effect kan enige tijd aanhouden na het verwijderen van de transdermale pleister.

Indien sporen van de transdermale pleister achterblijven op de huid na verwijderen, kunnen deze met overvloedige hoeveelheden zeep en water worden schoongemaakt. Alcohol en andere oplosmiddelen mogen niet worden gebruikt, aangezien ze in de huid kunnen doordringen tengevolge van het effect van de pleister.

Gebruik bij kinderen

Er is beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar. *Fentanyl-ratiopharm* dient niet bij deze populatie te worden gebruikt.

Gebruik bij oudere patiënten

Oudere patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient, indien nodig, te worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Lever- en nierinsufficiëntie

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient mogelijk te worden verminderd (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.
- Acute of post-operatieve pijn, omdat dosistitratie niet mogelijk is tijdens kortdurend gebruik.
- Ernstig verminderd functioneren van het centraal zenuwstelsel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product dient alleen te worden gebruikt als onderdeel van een complete behandeling van pijn in gevallen waarbij de patiënt voldoende medisch, sociaal en psychologisch is onderzocht.

De behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* mag alleen gestart worden door een ervaren arts die bekend is met de farmacokinetische eigenschappen van fentanylpleister voor transdermaal gebruik en het risico op ernstige hypoventilatie.

Patiënten bij wie ernstige bijwerkingen zijn geconstateerd, moeten tot 24 uur na het verwijderen van de transdermale pleister worden gecontroleerd vanwege de halfwaardetijd van fentanyl (zie rubriek 5.2).

Bij chronische niet-kanker pijn wordt aanbevolen om de behandeling met sterke opioïden met onmiddellijke afgifte (bijv. morfïne) te starten en na de bepaling van de effectiviteit en de optimale dosis van de sterke opioïd een fentanyl transdermaal pleister voor te schrijven.

De transdermale pleister mag niet worden geknipt, aangezien geen informatie beschikbaar is over de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van een gedeelde pleister.

Indien doseringen groter dan 500 mg morfine-equivalent nodig zijn, wordt heroverweging van de opioïdebehandeling aangeraden.

De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van gebruikelijke doseringen zijn slaperigheid, verwarring, misselijkheid, braken en constipatie. De eerste hiervan zijn van voorbijgaande aard en de oorzaak ervan dient te worden onderzocht als de symptomen aanhouden. Constipatie verdwijnt echter niet bij voortzetting van de behandeling. Alle genoemde effecten zijn te verwachten en dienen te worden ondervangen om de behandeling te optimaliseren, dit geldt met name voor constipatie. Behandeling van deze bijwerkingen zal vaak gewenst zijn (zie rubriek 4.8).

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

Doorbraakpijn

Studies hebben aangetoond dat bijna alle patiënten, ondanks de behandeling met fentanylpleisters, aanvullende medicatie met sterke, snel-vrijkomende geneesmiddelen nodig hebben om doorbraakpijn te stoppen.

Ademhalingsdepressie

Net als met alle sterke opioïden kunnen sommige patiënten ademhalingsdepressie met *Fentanyl-ratiopharm* ervaren en patiënten dienen hiervoor geobserveerd te worden. De ademhalingsdepressie kan blijven bestaan na verwijdering van de pleister. De kans op ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de dosering fentanyl hoger is. Geneesmiddelen die het CZS beïnvloeden kunnen de ademhalingsdepressie verergeren (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met bestaande ademhalingsdepressie dient fentanyl alleen behoedzaam en in lagere doseringen te worden gebruikt.

Chronische longziekte

Bij patiënten die aan chronische obstructieve of andere longziekten lijden, kan de behandeling met fentanyl ernstigere bijwerkingen veroorzaken, zoals een verminderde ademhalingsfrequentie en een verhoogde luchtwegweerstand.

Afhankelijkheid van het geneesmiddel

Er kan tolerantie en fysieke en psychische afhankelijkheid ontstaan na herhaalde toediening van opioïden, maar bij de behandeling van pijn bij kanker komt dit zelden voor.

Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl-ratiopharm moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, zoals degenen die lijden aan een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Hartziekte

Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met hypotensie en/of patiënten met hypovolemie. Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. *Fentanyl-ratiopharm* moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met bradyaritmie.

Verminderde leverfunctie

Fentanyl wordt in de lever afgebroken tot inactieve metabolieten, dus kan bij patiënten met leverziekten de eliminatie vertraagd zijn. Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig geobserveerd worden, en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Verminderde nierfunctie

Minder dan 10% van de fentanyl wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden en er zijn, anders dan bij morfine, geen bekende actieve metabolieten die door de nieren worden geëlimineerd. Gegevens verkregen met intraveneuze toediening van fentanyl bij patiënten met nierfalen geven aan dat het distributievolume van fentanyl door dialyse kan veranderen. Dit kan invloed hebben op de serumconcentraties. Als patiënten met een nierfunctiestoornis transdermale fentanyl krijgen moeten ze zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosering zonodig worden verlaagd.

Patiënten met koorts/gebruik van externe warmtebronnen

Aanzienlijke verhoging van de lichaamstemperatuur kan de absorptiesnelheid van fentanyl verhogen. Daarom moeten patiënten die koorts krijgen gecontroleerd worden op bijwerkingen als gevolg van de opioïden. De plaats waar de pleister wordt toegepast mag niet aan uitwendige warmtebronnen worden blootgesteld, zoals bijv. een sauna.

Oudere patiënten

Gegevens uit onderzoek met intraveneuze toediening van fentanyl geven aan dat bij oudere patiënten de klaring verminderd en de halfwaardetijd verlengd kan zijn. Daarnaast kunnen oudere patiënten gevoeliger voor het middel zijn dan jongere patiënten. Onderzoek naar het gebruik van fentanyl transdermale pleisters bij oudere patiënten heeft echter aangetoond dat de farmacokinetiek van fentanyl bij hen niet significant verschilde van die bij jonge patiënten, hoewel er een neiging was naar hogere serumconcentraties. Oudere of cachectische patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

Vanwege beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar, dient *Fentanyl-ratiopharm* in deze leeftijdscategorie alleen te worden gebruikt na een zorgvuldige voordelen-risico analyse.

Borstvoeding

Aangezien fentanyl in de moedermelk wordt uitgescheiden, dient het geven van de borstvoeding tijdens de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* te worden gestopt (zie ook rubriek 4.6).

Patiënten met myasthenia gravis

Er kunnen niet-epileptische (myo)clone reacties optreden. Zorgvuldigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met myasthenia gravis.

Interacties

Combinaties met barbituurzuurderivaten, buprenorfine, nalbufine en pentazocine dienen in het algemeen te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van barbituurzuurderivaten dient vermeden te worden, aangezien fentanyl de ademhalingsdepressie kan doen toenemen.

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aanbevolen. Ze hebben hoog affiniteit voor opioïdereceptoren met relatief lage intrinsieke activiteit en daarom antagoneren ze gedeeltelijk het analgetische effect van fentanyl en kunnen ontwenningverschijnselen veroorzaken bij mensen die van opioïden afhankelijk zijn (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het CZS remmen kunnen een extra remmende werking hebben en hypoventilatie, hypotensie en een diepe sedatie of coma kunnen optreden. Bovengenoemde middelen die het CZS remmen bevatten:

- opioïden
- anxiolytica en tranquillizers

- slaapmiddelen
- algemene anesthetica
- fenothiazinen
- spierontspannende middelen
- kalmerende antihistaminica
- alcoholische dranken

Daarom moet de patiënt goed geobserveerd worden bij gelijktijdig gebruik van een van de hierboven genoemde geneesmiddelen en werkzame bestanddelen.

Het is gebleken dat MAO-remmers het effect van narcotische analgetica versterken, vooral bij patiënten met hartfalen. Daarom mag fentanyl niet binnen 14 dagen na staken van de behandeling met MAO-remmers worden gebruikt.

Fentanyl, een actief bestanddeel met een hoge klaring, wordt snel en in grote mate gemetaboliseerd, met name door CYP3A4.

Oraal toegediend itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer), 200 mg per dag gedurende 4 dagen, had geen significant effect op de farmacokinetiek van intraveneus fentanyl. Bij sommige patiënten werden echter verhoogde plasmaconcentraties waargenomen. Orale toediening van ritonavir (een van de meest krachtige CYP3A4-remmers) verminderde de klaring van intraveneus fentanyl met tweederde, en verdubbelde de halfwaardetijd. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir) en transdermaal fentanyl kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl. Hierdoor kunnen zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen toenemen of langer aanhouden; dit kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. In dergelijke gevallen moet de patiënt extra zorg krijgen en goed geobserveerd worden. Gelijktijdig gebruik van ritonavir of andere sterke CYP3A4-remmers met transdermale fentanyl wordt niet aanbevolen, tenzij de patiënt zorgvuldig wordt geobserveerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit strikt noodzakelijk is. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan bij het kind ontweningsverschijnselen veroorzaken.

Aanbevolen wordt geen fentanyl te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien fentanyl de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Fentanyl wordt in de moedermelk uitgescheiden en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Het geven van borstvoeding moet daarom tijdens de behandeling en ten minste tot 72 uur na verwijdering van *Fentanyl-ratiopharm* worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Dit effect is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij dosisverandering en in verband met alcohol of kalmeringsmiddelen. Patiënten die stabiel zijn bij een specifieke dosering hoeven niet perse beperkingen opgelegd te worden. Daarom dienen de patiënten met hun arts te overleggen of ze mogen autorijden of machines mogen gebruiken

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt bij de beschrijving van de bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen)

De meest ernstige bijwerking van fentanyl is ademhalingsdepressie.

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie, bradycardie.
Zelden: aritmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid.
Soms: tremor, paresthesie, spraakstoornis.
Zeer zelden: ataxie, epileptische aanvallen (waaronder clonische en grand-mal aanvallen).

Oogaandoeningen

Zeer zelden: amblyopie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe, hypoventilatie.
Zeer zelden: ademhalingsdepressie, apnoe.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken, constipatie.
Vaak: xerostomie, dyspepsie.
Soms: diarree.
Zelden: hikken.
Zeer zelden: pijnlijke flatulentie, ileus.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie.
Zeer zelden: cystalgie, oligurie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: transpireren, pruritus.
Vaak: huidreacties op de toedieningsplaats.
Soms: exantheem, erythema.
Rash, erytheem en pruritus verdwijnen meestal binnen 24 uur na verwijdering van de pleister.

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie, hypotensie.
Zelden: vasodilatatie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: oedeem, gevoel van kou.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylaxie.

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slaperigheid.
Vaak: sedatie, zenuwachtigheid, verminderde eetlust.
Soms: euforie, amnesie, slapeloosheid, hallucinaties, agitatie.
Zeer zelden: waanideeën, opwinding, asthenie, depressie, angst, verwarring, stoornis in seksuele functie, onthoudingsverschijnselen.

Andere bijwerkingen

Niet bekend (kan niet achterhaald worden uit de beschikbare data): Langdurig gebruik van fentanyl kan leiden tot tolerantie en psychische en psychologische afhankelijkheid. Na het overstappen van een eerder voorgeschreven opioïd op *Fentanyl-ratiopharm* of abrupt stoppen met de behandeling kunnen bij patiënten ontwenningverschijnselen (zoals misselijkheid, braken, diarree, angst en rillerigheid) optreden.

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering van fentanyl zijn een versterking van de farmacologische werking, d.w.z. lethargie, coma, ademhalingsdepressie met Cheyne-Stokes ademhaling en/of cyanose. Andere symptomen kunnen zijn: hypothermie, verlaagde spiertonus, bradycardie, hypotensie. Symptomen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, toevallen en ademhalingsdepressie; de laatste is het belangrijkste symptoom.

Behandeling

Bij de behandeling van ademhalingsdepressie moeten onmiddellijk tegenmaatregelen genomen worden, inclusief het verwijderen van de pleister en het fysiek of verbaal stimuleren van de patiënt. Dit kan gevolgd worden door toediening van een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon.

Bij volwassenen wordt een aanvangsdosis van 0,4-2 mg intraveneus naloxonhydrochloride aanbevolen. Zonodig kan elke 2 of 3 minuten eenzelfde dosis worden gegeven, of een continue infusie van 2 mg in 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing. De infusiesnelheid dient aangepast te worden op grond van de eerdere bolusinjecties en de individuele respons van de patiënt. Als intraveneuze toediening niet mogelijk is kan naloxonhydrochloride ook intramusculair of subcutaan worden toegediend. Na intramusculaire of subcutane toediening treedt de werking langzamer in dan na intraveneuze toediening. Bij intramusculaire toediening duurt het effect langer dan bij intraveneuze toediening. De ademhalingsdepressie als gevolg van overdosering kan langer aanhouden dan het effect van de opioïdantagonist. Onderdrukking van het narcotische effect kan acute pijn en afgifte van catecholamines veroorzaken. Behandeling op de intensive care is belangrijk indien de klinische toestand van de patiënt dit vereist. Als er ernstige of aanhoudende hypotensie optreedt dient rekening te worden gehouden met hypovolemie, en moet de aangewezen parenterale vloeistofoediening worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïden, Fenylpiperidinederivaten, ATC-code: N02AB03

Fentanyl is een opioïdanalgeticum dat vooral reageert met de μ -receptor. De belangrijkste therapeutische effecten zijn analgesie en sedatie. De serumconcentraties van fentanyl die een minimaal analgetisch effect veroorzaken bij opioïdnaïeve patiënten fluctueren tussen 0,3 – 1,5 ng/ml; bij serumconcentraties hoger dan 2 ng/ml wordt een verhoogde incidentie van bijwerkingen waargenomen.

Zowel de laagste effectieve fentanylconcentratie als de concentratie die bijwerkingen veroorzaakt nemen toe naarmate er een grotere tolerantie ontstaat. De neiging tot het ontwikkelen van tolerantie varieert aanzienlijk per individu.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van *Fentanyl-ratiopharm* wordt fentanyl continu door de huid geabsorbeerd gedurende een periode van 72 uur. Vanwege de polymeermatrix en de diffusie van fentanyl door de huidlagen blijft de afgiftesnelheid relatief constant.

Absorptie

Na de eerste toepassing van *Fentanyl-ratiopharm* nemen de fentanylconcentraties geleidelijk toe, vlakken ze gewoonlijk na 12 tot 24 uur af en blijven ze gedurende het restant van de 72-uursperiode

relatief constant. Het hangt af van de grootte van de fentanyl transdermale pleister welke fentanylconcentraties in het serum worden bereikt. Met de pleister voor de tweede periode van 72 uur wordt een steady-state serumconcentratie bereikt, die gehandhaafd blijft tijdens volgende toepassingen van een pleister van dezelfde grootte.

Distributie

De binding van fentanyl aan plasmaproteïnen is 84%.

Biotransformatie

Fentanyl wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is inactief.

Eliminatie

Als de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* wordt gestaakt nemen de fentanylconcentraties in het serum geleidelijk af; ze dalen ongeveer 50% in 13-22 uur bij volwassenen en in 22-25 uur bij kinderen. Door een voortgaande absorptie van fentanyl vanuit de huid is de verlaging van de serumconcentratie langzamer dan gemeten na intraveneuze infusie.

Ongeveer 75% van de fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, vooral als metabolieten, en minder dan 10% als onveranderde actieve substantie. Ongeveer 9 % van de dosis wordt in de feces aangetroffen, voornamelijk als metabolieten.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Bij oudere en verzwakte patiënten kan de klaring van fentanyl verminderd zijn, waardoor de terminale halfwaardetijd kan toenemen. Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie kan de klaring van fentanyl veranderd zijn als gevolg van veranderingen in de plasma-eiwitten en de metabole klaring, resulterend in hogere serumconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde doseringen en genotoxiciteit.

Dierproeven toonden een verminderde fertiliteit en een verhoogde foetale mortaliteit bij de rat aan. Er zijn echter geen teratogene effecten aangetoond.

Er is geen onderzoek gedaan naar carcinogeniciteit op de lange termijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kleeflaag

Polyacrylaat kleeflaag

Dragerfilm

Polypropyleenfolie

Blauwe drukinkt

Afgiftelaag

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke transdermale pleister is verpakt in een aparte sachet. De folie bevat de volgende lagen, van buiten naar binnen: gecoat Kraft-papier, low density polyethyleen folie, aluminiumfolie, Surlyn (thermoplastische ethyleen-methacrylzuur copolymeer).

Eén verpakking bevat 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik. Gebruikte transdermale pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen gevouwen worden en weggegooid worden bij het klein chemisch afval, of wanneer mogelijk, ingeleverd worden bij de apotheek. Een eventueel ongebruikt geneesmiddel dient te worden weggegooid of te worden geretourneerd bij de apotheek.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

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

{DD maand JJJJ}

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per pleister: 30 cm² actieve oppervlakte bevat 16,5 mg fentanyl met een afgifte van 100 microgram fentanyl per uur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Transparante en kleurloze pleister met een blauwe opdruk op de achterzijde van de folie: 'fentanyl 100 µg/uur'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit product is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn die slechts met opioïde analgetica afdoende kan worden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is individueel en gebaseerd op de geschiedenis van opioïdegebruik van de patiënt en houdt rekening met:

- de mogelijke ontwikkeling van tolerantie,
- de huidige algemene conditie, de medische status van de patiënt, en
- de ernst van de aandoening.

De vereiste fentanyl dosering moet individueel worden ingesteld en dient na elke toediening regelmatig te worden beoordeeld.

Patiënten die voor het eerst met opioïden worden behandeld

Fentanylpleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en dienen voor de initiële dosering te worden gebruikt. Bij zeer oude patiënten of bij patiënten met een zwakke gezondheid wordt niet aangeraden om een opioïdebehandeling te starten met *Fentanyl-ratiopharm*, vanwege bekende gevoeligheid van ouderen voor behandeling met opioïden. In deze gevallen wordt aangeraden de behandeling te starten met een lage dosering met direct werkend morfine en pas na het vaststellen van de optimale dosering *Fentanyl-ratiopharm* voor te schrijven.

Overstappen vanaf een andere opioïdebehandeling

Wanneer wordt overgestapt van orale of parenterale opioïden naar behandeling met fentanyl, moet de startdosering als volgt worden berekend:

1. De hoeveelheid analgetica die de afgelopen 24 uur vereist was, dient vastgesteld te worden.
2. De verkregen som dient omgerekend te worden naar de overeenkomstige orale dosis morfine met behulp van Tabel 1.

3. De overeenkomstige dosering fentanyl dient als volgt vastgesteld te worden:
- met behulp van Tabel 2 voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 150:1)
 - met behulp van Tabel 3 voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling (conversie verhouding van oraal toegediende morfine naar transdermaal fentanyl is gelijk aan 100:1)

Tabel 1: Omrekening naar equi-analgetische potentie

Alle doseringen in de tabel zijn gelijk aan het analgetische effect van 10 mg morfine parenteraal toegediend.

Werkzaam bestanddeel	Equi-analgetische dosis (mg)	
	Parenteraal (I.M.)	Oraal
Morfine	10	30-40
Hydromorfon	1.5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfine	1	10 (rectaal)
Diamorfine	5	60
Pethidine	75	-
Codeïne	-	200
Buprenorfine	0,4	0,8 (sublinguaal)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten die behoefte aan opioïde-wisseling hebben)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 44	12,5
45-134	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

Tabel 3: Aanbevolen aanvangsdosering van transdermale fentanyl gebaseerd op het dagelijkse gebruik van oraal toegediende morfine

(voor patiënten op een stabiele en goed verdragen opioïdebehandeling)

Orale morfine dosering (mg/24 uur)	Transdermale fentanyl afgiftesnelheid (microgram/uur)
< 60	12,5
60-89	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

Door het combineren van verschillende transdermale pleisters, kunnen afgiftesnelheden van meer dan 100 microgram/uur fentanyl worden bereikt.

Het maximale analgetische effect van *Fentanyl-ratiopharm* kan niet worden geëvalueerd tot de pleister gedurende 24 uur is gedragen. Dat komt door de geleidelijke toename van de serumfentanylconcentratie gedurende de eerste 24 uur na de applicatie van de pleister. In de eerste 12 uur na de overstap op *Fentanyl-ratiopharm* dient de patiënt het eerder gebruikte analgeticum in de eerder gebruikte dosering te continueren; in de daaropvolgende 12 uur wordt dit analgeticum toegediend afhankelijk van de behoefte.

Dosistitratie en onderhoudstherapie

De pleister dient iedere 72 uur te worden vervangen. De dosering dient individueel te worden getitreerd tot analgetische effectiviteit is bereikt. Bij patiënten die een duidelijke afname van pijnstilling waarnemen in de periode van 48-72 uur na toediening, kan vervanging van de pleister na 48 uur noodzakelijk zijn.

Pleisters met een afgiftesnelheid van 12,5 microgram/uur zijn beschikbaar en zijn geschikt voor de dosistitratie in een lager doseringsgebied. Als het analgetische effect onvoldoende is aan het eind van de eerste toedieningsperiode, mag na 3 dagen de dosering worden verhoogd tot het gewenste effect is bereikt voor de patiënt. Additionele dosisaanpassing dient gewoonlijk te worden uitgevoerd in stappen van 25 microgram/uur, maar er dient rekening te worden gehouden met de noodzaak voor aanvullende analgetische medicatie en de pijnbeleving van de patiënt.

Patiënten kunnen periodiek supplementaire doseringen van een kortwerkend analgeticum nodig hebben in geval van opleving van de pijn.

Additionele of alternatieve analgetische methoden dienen in overweging te worden genomen als de dosering van *Fentanyl-ratiopharm* boven 300 microgram/uur komt.

Ontwenningssverschijnselen zijn gerapporteerd bij het overzetten van patiënten van langdurige behandeling met morfine naar transdermale fentanyl, ondanks voldoende analgetische effectiviteit. In geval van ontwenningssverschijnselen wordt aanbevolen om deze met lage doses kortwerkende morfine te behandelen.

Overzetting of stoppen van de behandeling

Indien het stoppen van de behandeling met de pleister noodzakelijk is, moet iedere vervanging door andere opioïden geleidelijk gebeuren, te beginnen met een lage dosis die langzaam wordt verhoogd. De reden hiervoor is dat de fentanylspiegels geleidelijk dalen nadat de pleister is verwijderd; het duurt minstens 17 uur voordat de serumfentanylconcentraties tot 50% dalen. In het algemeen moet het stoppen van opioïde analgetica geleidelijk gebeuren om ontwenningssverschijnselen (misselijkheid, braken, diarree, angst en spiertremor) te voorkomen. Tabellen 2 en 3 mogen niet worden gebruikt voor het omzetten van behandeling met fentanylpleisters naar een behandeling met morfine.

Wijze van toediening

De pleister moet meteen na openen van de verpakking op een haarloze plaats op de huid van het bovenlichaam (borst, rug, bovenarm) worden aangebracht. Om haar te verwijderen dient een schaar in plaats van een scheerapparaat of scheermes te worden gebruikt.

Voorafgaande aan het aanbrengen van de pleister dient de huid voorzichtig met schoon water (zonder toevoeging van verzorgingsmiddelen) te worden gewassen en grondig te worden gedroogd. Daarna wordt de pleister voor transdermaal gebruik aangebracht door deze ongeveer 30 seconden onder lichte druk met de handpalm op de betreffende plaats te drukken. De huid waarop de pleister wordt aangebracht, dient vrij te zijn van microverwondingen (bijv. door straling of scheren) en huidirritaties. Aangezien de transdermale pleister aan de buitenzijde een waterafstotende folie bevat, kan deze ook tijdens het douchen worden gedragen.

Soms kan het nodig zijn de transdermale pleister extra vast te plakken.

Indien de dosis progressief wordt verhoogd, is het mogelijk dat het benodigde actieve oppervlakte een punt bereikt waarbij geen verdere toename mogelijk is.

Duur van de behandeling

De pleister dient na 72 uur te worden vervangen. Indien een eerdere vervanging in individuele gevallen noodzakelijk is, mag dat niet worden gedaan voordat 48 uur verstreken is, aangezien anders een toename in de gemiddelde fentanylconcentraties kan voorkomen. Voor elke toepassing dient een nieuwe plek op de huid te worden gebruikt. Pas na 7 dagen mag op dezelfde plek een nieuwe pleister worden toegepast. Het analgetische effect kan enige tijd aanhouden na het verwijderen van de transdermale pleister.

Indien sporen van de transdermale pleister achterblijven op de huid na verwijderen, kunnen deze met overvloedige hoeveelheden zeep en water worden schoongemaakt. Alcohol en andere oplosmiddelen mogen niet worden gebruikt, aangezien ze in de huid kunnen doordringen tengevolge van het effect van de pleister.

Gebruik bij kinderen

Er is beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar. *Fentanyl-ratiopharm* dient niet bij deze populatie te worden gebruikt.

Gebruik bij oudere patiënten

Oudere patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient, indien nodig, te worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Lever- en nierinsufficiëntie

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en de dosering dient mogelijk te worden verminderd (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.
- Acute of post-operatieve pijn, omdat dosistitratie niet mogelijk is tijdens kortdurend gebruik.
- Ernstig verminderd functioneren van het centraal zenuwstelsel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product dient alleen te worden gebruikt als onderdeel van een complete behandeling van pijn in gevallen waarbij de patiënt voldoende medisch, sociaal en psychologisch is onderzocht.

De behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* mag alleen gestart worden door een ervaren arts die bekend is met de farmacokinetische eigenschappen van fentanylpleister voor transdermaal gebruik en het risico op ernstige hypoventilatie.

Patiënten bij wie ernstige bijwerkingen zijn geconstateerd, moeten tot 24 uur na het verwijderen van de transdermale pleister worden gecontroleerd vanwege de halfwaardetijd van fentanyl (zie rubriek 5.2).

Bij chronische niet-kanker pijn wordt aanbevolen om de behandeling met sterke opioïden met onmiddellijke afgifte (bijv. morfïne) te starten en na de bepaling van de effectiviteit en de optimale dosis van de sterke opioïd een fentanyl transdermaal pleister voor te schrijven.

De transdermale pleister mag niet worden geknipt, aangezien geen informatie beschikbaar is over de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van een gedeelde pleister.

Indien doseringen groter dan 500 mg morfine-equivalent nodig zijn, wordt heroverweging van de opioïdebehandeling aangeraden.

De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van gebruikelijke doseringen zijn slaperigheid, verwarring, misselijkheid, braken en constipatie. De eerste hiervan zijn van voorbijgaande aard en de oorzaak ervan dient te worden onderzocht als de symptomen aanhouden. Constipatie verdwijnt echter niet bij voortzetting van de behandeling. Alle genoemde effecten zijn te verwachten en dienen te worden ondervangen om de behandeling te optimaliseren, dit geldt met name voor constipatie. Behandeling van deze bijwerkingen zal vaak gewenst zijn (zie rubriek 4.8).

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

Doorbraakpijn

Studies hebben aangetoond dat bijna alle patiënten, ondanks de behandeling met fentanylpleisters, aanvullende medicatie met sterke, snel-vrijkomende geneesmiddelen nodig hebben om doorbraakpijn te stoppen.

Ademhalingsdepressie

Net als met alle sterke opioïden kunnen sommige patiënten ademhalingsdepressie met *Fentanyl-ratiopharm* ervaren en patiënten dienen hiervoor geobserveerd te worden. De ademhalingsdepressie kan blijven bestaan na verwijdering van de pleister. De kans op ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de dosering fentanyl hoger is. Geneesmiddelen die het CZS beïnvloeden kunnen de ademhalingsdepressie verergeren (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met bestaande ademhalingsdepressie dient fentanyl alleen behoedzaam en in lagere doseringen te worden gebruikt.

Chronische longziekte

Bij patiënten die aan chronische obstructieve of andere longziekten lijden, kan de behandeling met fentanyl ernstigere bijwerkingen veroorzaken, zoals een verminderde ademhalingsfrequentie en een verhoogde luchtwegweerstand.

Afhankelijkheid van het geneesmiddel

Er kan tolerantie en fysieke en psychische afhankelijkheid ontstaan na herhaalde toediening van opioïden, maar bij de behandeling van pijn bij kanker komt dit zelden voor.

Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl-ratiopharm moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, zoals degenen die lijden aan een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Hartziekte

Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met hypotensie en/of patiënten met hypovolemie. Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. *Fentanyl-ratiopharm* moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met bradyaritmie.

Verminderde leverfunctie

Fentanyl wordt in de lever afgebroken tot inactieve metabolieten, dus kan bij patiënten met leverziekten de eliminatie vertraagd zijn. Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig geobserveerd worden, en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Verminderde nierfunctie

Minder dan 10% van de fentanyl wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden en er zijn, anders dan bij morfine, geen bekende actieve metabolieten die door de nieren worden geëlimineerd. Gegevens verkregen met intraveneuze toediening van fentanyl bij patiënten met nierfalen geven aan dat het distributievolume van fentanyl door dialyse kan veranderen. Dit kan invloed hebben op de serumconcentraties. Als patiënten met een nierfunctiestoornis transdermale fentanyl krijgen moeten ze zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van fentanyltoxiciteit en moet de dosering zonodig worden verlaagd.

Patiënten met koorts/gebruik van externe warmtebronnen

Aanzienlijke verhoging van de lichaamstemperatuur kan de absorptiesnelheid van fentanyl verhogen. Daarom moeten patiënten die koorts krijgen gecontroleerd worden op bijwerkingen als gevolg van de opioïden. De plaats waar de pleister wordt toegepast mag niet aan uitwendige warmtebronnen worden blootgesteld, zoals bijv. een sauna.

Oudere patiënten

Gegevens uit onderzoek met intraveneuze toediening van fentanyl geven aan dat bij oudere patiënten de klaring verminderd en de halfwaardetijd verlengd kan zijn. Daarnaast kunnen oudere patiënten gevoeliger voor het middel zijn dan jongere patiënten. Onderzoek naar het gebruik van fentanyl transdermale pleisters bij oudere patiënten heeft echter aangetoond dat de farmacokinetiek van fentanyl bij hen niet significant verschilde van die bij jonge patiënten, hoewel er een neiging was naar hogere serumconcentraties. Oudere of cachectische patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden en zonodig moet de dosis worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

Vanwege beperkte ervaring bij kinderen jonger dan 12 jaar, dient *Fentanyl-ratiopharm* in deze leeftijdscategorie alleen te worden gebruikt na een zorgvuldige voordelen-risico analyse.

Borstvoeding

Aangezien fentanyl in de moedermelk wordt uitgescheiden, dient het geven van de borstvoeding tijdens de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* te worden gestopt (zie ook rubriek 4.6).

Patiënten met myasthenia gravis

Er kunnen niet-epileptische (myo)clone reacties optreden. Zorgvuldigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met myasthenia gravis.

Interacties

Combinaties met barbituurzuurderivaten, buprenorfine, nalbufine en pentazocine dienen in het algemeen te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van barbituurzuurderivaten dient vermeden te worden, aangezien fentanyl de ademhalingsdepressie kan doen toenemen.

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aanbevolen. Ze hebben hoog affiniteit voor opioïdereceptoren met relatief lage intrinsieke activiteit en daarom antagoneren ze gedeeltelijk het analgetische effect van fentanyl en kunnen ontwenningverschijnselen veroorzaken bij mensen die van opioïden afhankelijk zijn (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het CZS remmen kunnen een extra remmende werking hebben en hypoventilatie, hypotensie en een diepe sedatie of coma kunnen optreden. Bovengenoemde middelen die het CZS remmen bevatten:

- opioïden
- anxiolytica en tranquillizers

- slaapmiddelen
- algemene anesthetica
- fenothiazinen
- spierontspannende middelen
- kalmerende antihistaminica
- alcoholische dranken

Daarom moet de patiënt goed geobserveerd worden bij gelijktijdig gebruik van een van de hierboven genoemde geneesmiddelen en werkzame bestanddelen.

Het is gebleken dat MAO-remmers het effect van narcotische analgetica versterken, vooral bij patiënten met hartfalen. Daarom mag fentanyl niet binnen 14 dagen na staken van de behandeling met MAO-remmers worden gebruikt.

Fentanyl, een actief bestanddeel met een hoge klaring, wordt snel en in grote mate gemetaboliseerd, met name door CYP3A4.

Oraal toegediend itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer), 200 mg per dag gedurende 4 dagen, had geen significant effect op de farmacokinetiek van intraveneus fentanyl. Bij sommige patiënten werden echter verhoogde plasmaconcentraties waargenomen. Orale toediening van ritonavir (een van de meest krachtige CYP3A4-remmers) verminderde de klaring van intraveneus fentanyl met tweederde, en verdubbelde de halfwaardetijd. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir) en transdermaal fentanyl kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl. Hierdoor kunnen zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen toenemen of langer aanhouden; dit kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. In dergelijke gevallen moet de patiënt extra zorg krijgen en goed geobserveerd worden. Gelijktijdig gebruik van ritonavir of andere sterke CYP3A4-remmers met transdermale fentanyl wordt niet aanbevolen, tenzij de patiënt zorgvuldig wordt geobserveerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit strikt noodzakelijk is. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan bij het kind ontweningsverschijnselen veroorzaken.

Aanbevolen wordt geen fentanyl te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien fentanyl de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Fentanyl wordt in de moedermelk uitgescheiden en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Het geven van borstvoeding moet daarom tijdens de behandeling en ten minste tot 72 uur na verwijdering van *Fentanyl-ratiopharm* worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Dit effect is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij dosisverandering en in verband met alcohol of kalmeringsmiddelen. Patiënten die stabiel zijn bij een specifieke dosering hoeven niet perse beperkingen opgelegd te worden. Daarom dienen de patiënten met hun arts te overleggen of ze mogen autorijden of machines mogen gebruiken

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt bij de beschrijving van de bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen)

De meest ernstige bijwerking van fentanyl is ademhalingsdepressie.

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie, bradycardie.
Zelden: aritmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid.
Soms: tremor, paresthesie, spraakstoornis.
Zeer zelden: ataxie, epileptische aanvallen (waaronder clonische en grand-mal aanvallen).

Oogaandoeningen

Zeer zelden: amblyopie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe, hypoventilatie.
Zeer zelden: ademhalingsdepressie, apnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken, constipatie.
Vaak: xerostomie, dyspepsie.
Soms: diarree.
Zelden: hikken.
Zeer zelden: pijnlijke flatulentie, ileus.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie.
Zeer zelden: cystalgie, oligurie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: transpireren, pruritus.
Vaak: huidreacties op de toedieningsplaats.
Soms: exantheem, erythema.
Rash, erytheem en pruritus verdwijnen meestal binnen 24 uur na verwijdering van de pleister.

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie, hypotensie.
Zelden: vasodilatatie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: oedeem, gevoel van kou.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylaxie.

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slaperigheid.
Vaak: sedatie, zenuwachtigheid, verminderde eetlust.
Soms: euforie, amnesie, slapeloosheid, hallucinaties, agitatie.
Zeer zelden: waanideeën, opwinding, asthenie, depressie, angst, verwarring, stoornis in seksuele functie, onthoudingsverschijnselen.

Andere bijwerkingen

Niet bekend (kan niet achterhaald worden uit de beschikbare data): Langdurig gebruik van fentanyl kan leiden tot tolerantie en psychische en psychologische afhankelijkheid. Na het overstappen van een eerder voorgeschreven opioïd op *Fentanyl-ratiopharm* of abrupt stoppen met de behandeling kunnen bij patiënten ontwenningverschijnselen (zoals misselijkheid, braken, diarree, angst en rillerigheid) optreden.

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering van fentanyl zijn een versterking van de farmacologische werking, d.w.z. lethargie, coma, ademhalingsdepressie met Cheyne-Stokes ademhaling en/of cyanose. Andere symptomen kunnen zijn: hypothermie, verlaagde spiertonus, bradycardie, hypotensie. Symptomen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, toevallen en ademhalingsdepressie; de laatste is het belangrijkste symptoom.

Behandeling

Bij de behandeling van ademhalingsdepressie moeten onmiddellijk tegenmaatregelen genomen worden, inclusief het verwijderen van de pleister en het fysiek of verbaal stimuleren van de patiënt. Dit kan gevolgd worden door toediening van een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon.

Bij volwassenen wordt een aanvangsdosis van 0,4-2 mg intraveneus naloxonhydrochloride aanbevolen. Zonodig kan elke 2 of 3 minuten eenzelfde dosis worden gegeven, of een continue infusie van 2 mg in 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing. De infusiesnelheid dient aangepast te worden op grond van de eerdere bolusinjecties en de individuele respons van de patiënt. Als intraveneuze toediening niet mogelijk is kan naloxonhydrochloride ook intramusculair of subcutaan worden toegediend. Na intramusculaire of subcutane toediening treedt de werking langzamer in dan na intraveneuze toediening. Bij intramusculaire toediening duurt het effect langer dan bij intraveneuze toediening. De ademhalingsdepressie als gevolg van overdosering kan langer aanhouden dan het effect van de opioïdantagonist. Onderdrukking van het narcotische effect kan acute pijn en afgifte van catecholamines veroorzaken. Behandeling op de intensive care is belangrijk indien de klinische toestand van de patiënt dit vereist. Als er ernstige of aanhoudende hypotensie optreedt dient rekening te worden gehouden met hypovolemie, en moet de aangewezen parenterale vloeistofoediening worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïden, Fenylnpiperidinederivaten, ATC-code: N02AB03

Fentanyl is een opioïdanalgeticum dat vooral reageert met de μ -receptor. De belangrijkste therapeutische effecten zijn analgesie en sedatie. De serumconcentraties van fentanyl die een minimaal analgetisch effect veroorzaken bij opioïdnaïeve patiënten fluctueren tussen 0,3 – 1,5 ng/ml; bij serumconcentraties hoger dan 2 ng/ml wordt een verhoogde incidentie van bijwerkingen waargenomen.

Zowel de laagste effectieve fentanylconcentratie als de concentratie die bijwerkingen veroorzaakt nemen toe naarmate er een grotere tolerantie ontstaat. De neiging tot het ontwikkelen van tolerantie varieert aanzienlijk per individu.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van *Fentanyl-ratiopharm* wordt fentanyl continu door de huid geabsorbeerd gedurende een periode van 72 uur. Vanwege de polymeermatrix en de diffusie van fentanyl door de huidlagen blijft de afgiftesnelheid relatief constant.

Absorptie

Na de eerste toepassing van *Fentanyl-ratiopharm* nemen de fentanylconcentraties geleidelijk toe, vlakken ze gewoonlijk na 12 tot 24 uur af en blijven ze gedurende het restant van de 72-uursperiode

relatief constant. Het hangt af van de grootte van de fentanyl transdermale pleister welke fentanylconcentraties in het serum worden bereikt. Met de pleister voor de tweede periode van 72 uur wordt een steady-state serumconcentratie bereikt, die gehandhaafd blijft tijdens volgende toepassingen van een pleister van dezelfde grootte.

Distributie

De binding van fentanyl aan plasmaproteïnen is 84%.

Biotransformatie

Fentanyl wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is inactief.

Eliminatie

Als de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* wordt gestaakt nemen de fentanylconcentraties in het serum geleidelijk af; ze dalen ongeveer 50% in 13-22 uur bij volwassenen en in 22-25 uur bij kinderen. Door een voortgaande absorptie van fentanyl vanuit de huid is de verlaging van de serumconcentratie langzamer dan gemeten na intraveneuze infusie.

Ongeveer 75% van de fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, vooral als metabolieten, en minder dan 10% als onveranderde actieve substantie. Ongeveer 9 % van de dosis wordt in de feces aangetroffen, voornamelijk als metabolieten.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Bij oudere en verzwakte patiënten kan de klaring van fentanyl verminderd zijn, waardoor de terminale halfwaardetijd kan toenemen. Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie kan de klaring van fentanyl veranderd zijn als gevolg van veranderingen in de plasma-eiwitten en de metabole klaring, resulterend in hogere serumconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde doseringen en genotoxiciteit.

Dierproeven toonden een verminderde fertiliteit en een verhoogde foetale mortaliteit bij de rat aan. Er zijn echter geen teratogene effecten aangetoond.

Er is geen onderzoek gedaan naar carcinogeniciteit op de lange termijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kleeflaag

Polyacrylaat kleeflaag

Dragerfilm

Polypropyleenfolie

Blauwe drukinkt

Afgiftelaag

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke transdermale pleister is verpakt in een aparte sachet. De folie bevat de volgende lagen, van buiten naar binnen: gecoat Kraft-papier, low density polyethyleen folie, aluminiumfolie, Surlyn (thermoplastische ethyleen-methacrylzuur copolymeer).

Eén verpakking bevat 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik. Gebruikte transdermale pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen gevouwen worden en weggegooid worden bij het klein chemisch afval, of wanneer mogelijk, ingeleverd worden bij de apotheek. Een eventueel ongebruikt geneesmiddel dient te worden weggegooid of te worden geretourneerd bij de apotheek.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

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

{DD maand JJJJ}

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

{AARD/TYPE}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 7,5 cm² actieve oppervlakte bevat 4,125 mg fentanyl met een afgifte van 25 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 pleisters voor transdermaal gebruik

5 pleisters voor transdermaal gebruik

10 pleisters voor transdermaal gebruik

20 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Hier kunt u datum en tijd noteren waarop u de pleisters hebt aangebracht.

[3 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[5 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[10 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[20 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd	Datum	Tijd

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
SACHET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 7,5 cm² actieve oppervlakte bevat 4,125 mg fentanyl met een afgifte van 25 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 Pleister voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

{AARD/TYPE}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 15 cm² actieve oppervlakte bevat 8,25 mg fentanyl met een afgifte van 50 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 pleisters voor transdermaal gebruik

5 pleisters voor transdermaal gebruik

10 pleisters voor transdermaal gebruik

20 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Hier kunt u datum en tijd noteren waarop u de pleisters hebt aangebracht.

[3 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[5 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[10 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[20 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd	Datum	Tijd

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
SACHET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 15 cm² actieve oppervlakte bevat 8,25 mg fentanyl met een afgifte van 50 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 Pleister voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

{AARD/TYPE}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 22,5 cm² actieve oppervlakte bevat 12,375 mg fentanyl met een afgifte van 75 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 pleisters voor transdermaal gebruik

5 pleisters voor transdermaal gebruik

10 pleisters voor transdermaal gebruik

20 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Hier kunt u datum en tijd noteren waarop u de pleisters hebt aangebracht.

[3 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[5 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[10 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[20 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd	Datum	Tijd

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
SACHET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 22,5 cm² actieve oppervlakte bevat 12,375 mg fentanyl met een afgifte van 75 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 Pleister voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

{AARD/TYPE}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 30 cm² actieve oppervlakte bevat 16,5 mg fentanyl met een afgifte van 100 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 pleisters voor transdermaal gebruik

5 pleisters voor transdermaal gebruik

10 pleisters voor transdermaal gebruik

20 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Hier kunt u datum en tijd noteren waarop u de pleisters hebt aangebracht.

[3 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[5 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[10 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd

[20 pleisters voor transdermaal gebruik:]

Datum	Tijd	Datum	Tijd

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
SACHET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per pleister: 30 cm² actieve oppervlakte bevat 16,5 mg fentanyl met een afgifte van 100 microgram fentanyl per uur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Polyacrylaat kleeflaag

Polypropyleen dragerfolie

Blauwe drukinkt

Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 Pleister voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik op de huid

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vouw de gebruikte pleisters op en retourneer aan de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Fentanyl

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is *Fentanyl-ratiopharm* en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
3. Hoe wordt *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u *Fentanyl-ratiopharm*
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS *Fentanyl-ratiopharm* EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Fentanyl behoort tot de groep van sterke pijnstillende middelen die opioïden worden genoemd. De pijnstiller, fentanyl, wordt geleidelijk door de pleister afgegeven, waarna het in de huid wordt opgenomen in het lichaam.

Fentanyl-ratiopharm wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige, langdurige pijn die alleen afdoende kan worden behandeld met sterke pijnstillers.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet

- als u overgevoelig (allergisch) bent voor fentanyl of voor één van de andere bestanddelen van het product
- wanneer u slechts pijn heeft gedurende een korte periode, bijv. na een operatieve ingreep
- wanneer u een ernstige beschadiging van het centraal zenuwstelsel heeft, bijv. hersenbeschadiging.

Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*

WAARSCHUWING:

Fentanyl-ratiopharm is een geneesmiddel dat levensbedreigend kan zijn voor kinderen.

Dit is ook het geval met gebruikte transdermale pleisters.

Houd er rekening mee dat het ontwerp van dit geneesmiddel aantrekkelijk kan zijn voor een kind.

Fentanyl-ratiopharm kan levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken bij mensen die niet op regelmatige basis voorgeschreven opioïde geneesmiddelen gebruiken.

Voordat u begint met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* dient u uw arts te informeren als u lijdt aan één van de volgende ziekten, aangezien het risico op bijwerkingen groter is en/of uw arts u mogelijk een lagere dosis fentanyl dient voor te schrijven.

- astma, zwakke ademhaling of een longaandoening
- lage bloeddruk
- verminderd leverfunctioneren
- verminderd nierfunctioneren
- als u hoofdletsel heeft gehad, een hersentumor, symptomen van verhoogde druk in de hersenen (bijv. hoofdpijn, visusstoornissen), veranderingen in uw bewustzijn of verlies van bewustzijn of coma
- langzame onregelmatige hartslag (bradyaritmie)
- myesthenia gravis (een ziekte die vermoeidheid en spierzwakte veroorzaakt).

Informeer uw arts als u een koorts ontwikkelt gedurende de behandeling, aangezien de toegenomen lichaamstemperatuur ervoor kan zorgen dat er te veel geneesmiddel door de huid wordt opgenomen. Om dezelfde reden dient u te vermijden dat de pleister op de huid direct wordt blootgesteld aan warmtebronnen zoals elektrische dekens, kruiken, sauna, zonnebank of warme baden. Het is toegestaan buiten in de zon te zitten, maar u dient op warme zomerdagen de pleister te beschermen met een stuk kleding.

Tolerantie, lichamelijke of psychische afhankelijkheid kan zich ontwikkelen als u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende een langere periode gebruikt. Echter, dit komt zelden voor bij de behandeling van pijn als gevolg van kanker.

Als u een oudere patiënt bent of als u in zeer slechte lichamelijke toestand verkeerd (vermagerd en krachteloos), zal uw arts u met meer zorg controleren, aangezien het nodig kan zijn u een lagere dosis voor te schrijven.

De pleisters dienen niet in stukken te worden geknipt, aangezien de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van deze gedeelde pleisters niet is aangetoond.

Kinderen

Fentanyl-ratiopharm dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar aangezien de ervaring bij kinderen beperkt is. Een uitzondering kan worden gemaakt als de arts *Fentanyl-ratiopharm* uitdrukkelijk heeft voorgeschreven.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Informeer uw arts als u barbituraten (middelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen), buprenorfine, nalbufine of pentazocine (andere sterke pijnstillers). Het wordt niet aanbevolen om deze tegelijk met *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken.

Als u gelijktijdig geneesmiddelen gebruikt die de hersenfunctie beïnvloeden, is de kans groter dat u last van bijwerkingen krijgt, met name moeilijkheden met ademen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van angst (kalmerende middelen)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van depressie (antidepressiva)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen (neuroleptica)
- narcosemiddelen, als u denkt dat u een narcosemiddel gaat krijgen, vertel dan uw arts of tandarts dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen (hypnotica, sedatieven)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van allergieën of reisziekte (antihistaminica/antiemetica)

- andere sterk pijnstillende middelen (opioïden)
- alcohol.

U dient de hieronder beschreven geneesmiddelen niet te gebruiken op hetzelfde moment dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt, tenzij u zorgvuldig wordt gecontroleerd door uw arts.

Deze geneesmiddelen kunnen de werking en bijwerkingen van *Fentanyl-ratiopharm* doen toenemen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- ritonavir (middel bij AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (middelen bij schimmelinfecties)
- diltiazem (middel bij hartaandoeningen)
- cimetidine (middel bij maagdarmselstaandoeningen)
- macrolide antibiotica (middelen bij infecties).

Vertel uw arts als u MAO-remmers gebruikt (bijv. moclobemide tegen depressie of selegiline tegen de ziekte van Parkinson) of als u deze middelen in de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt. Als deze geneesmiddelen tegelijk worden gebruikt, wordt de kans op een ongewenst effect (toxiciteit) vergroot.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met voedsel en drank

Gelijktijdig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met alcohol geeft een toegenomen risico op ernstige bijwerkingen en kan ademhalingsmoeilijkheden, daling van de bloeddruk, ernstige sufheid en coma veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Aanbevolen wordt *Fentanyl-ratiopharm* niet te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien *Fentanyl-ratiopharm* de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken. Indien u zwanger wordt tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, raadpleeg dan uw arts. *Fentanyl-ratiopharm* dient tijdens de zwangerschap en borstvoeding niet te worden gebruikt, tenzij de noodzaak duidelijk is aangetoond. De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Fentanyl gaat over in de moedermelk en kan bijwerkingen als sufheid/slaperigheid (sedatie) en ademhalingsmoeilijkheden bij de zuigeling veroorzaken. Borstvoeding die geproduceerd is tijdens de behandeling of binnen 72 uur na het verwijderen van de laatste pleister dient te worden weggegooid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fentanyl-ratiopharm kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ernstig beïnvloeden. Dit is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij veranderingen van de dosering en bij gebruik van alcohol en/of kalmeringsmiddelen. Als u gedurende een langere periode een vaste dosis *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt, kan uw arts beslissen of het is toegestaan aan het verkeer deel te nemen of gevaarlijke machines te bedienen. Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen gevaarlijke machines tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, tenzij uw arts u heeft verteld dat dit is toegestaan.

3. HOE WORDT *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Uw arts zal beslissen welke sterkte van *Fentanyl-ratiopharm* het meest geschikt is voor u. Uw arts zal zijn beslissing baseren op de ernst van uw pijn, uw algemene conditie en het soort pijnbestrijding dat u tot dusver heeft gekregen. Afhankelijk van uw reactie kan de sterkte van de pleister of het aantal pleisters aangepast worden. Het effect wordt bereikt binnen 24 uur na toebrengen van de eerste pleister en de effecten zullen langzaam verdwijnen na het verwijderen van de pleister. Stop niet met het gebruik zonder eerst met uw arts te overleggen.

Uw eerste pleister zal langzaam beginnen te werken. Dit kan wel een dag duren, daarom zal uw arts u mogelijk extra pijnstillers geven tot *Fentanyl-ratiopharm* volledig werkt. Hierna behoort *Fentanyl-ratiopharm* de pijn continu te verminderen en dient u in staat te zijn te stoppen met het gebruik van deze extra pijnstillers. Het kan echter zijn dat u soms toch nog extra pijnstillers nodig heeft.

Hoe *Fentanyl-ratiopharm* moet worden aangebracht

- Zoek een vlakke, niet aan (zon)licht blootgestelde plaats op de bovenste helft van de romp of op de bovenarm waar de huid geen haren, wondjes, vlekjes of andere beschadigingen heeft. Het lichaamsdeel mag niet bestraald zijn in verband met de bestralingstherapie.
- Als de huid behaard is, knip dan de haren weg met een schaartje. Niet scheren, want dat irriteert de huid. Wanneer u de huid van tevoren wilt wassen, gebruik dan alleen water. Gebruik geen zeep, olie, lotion, alcohol of andere reinigende middelen welke de huid kunnen irriteren. Zorg dat de huid helemaal droog is voordat u de pleister opplakt.
- De pleister dient meteen na het openen van de verpakking te worden aangebracht. Na verwijdering van de bescherm laag moet de pleister gedurende ongeveer 30 seconden met de handpalm stevig op de huid worden gedrukt om er voor te zorgen dat hij goed vastzit. Let er in het bijzonder op dat de pleister aan de randen goed vastgeplakt zit.
- *Fentanyl-ratiopharm* dient gewoonlijk 72 uur (3 dagen) te blijven zitten. Op de doos kunt u de datum noteren waarop u een pleister heeft aangebracht. Zo kunt u goed nagaan wanneer het tijd is de pleister te vervangen door een nieuwe.
- De plaats waar de pleister zit dient niet te worden blootgesteld aan warmtebronnen van buitenaf (zie 'Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*')
- De pleister wordt afgeschermd door een waterbestendige folielaag, waardoor deze ook kan worden gedragen tijdens het douchen.
- Bij kinderen wordt aanbevolen de pleister op de bovenrug te plakken, omdat de kans dat het kind de pleister verwijdert dan het kleinst is.

Hoe de pleister moet worden vervangen

- Vervang de pleister zo vaak als uw arts heeft voorgeschreven. Meestal is dit na 72 uur (3 dagen), bij sommige patiënten na 48 uur (2 dagen). Gewoonlijk laat de pleister niet vanzelf los. Indien resten van de pleister op de huid achterblijven, kunnen deze verwijderd worden met veel water en zeep.
- Vouw een gebruikte pleister dubbel, met de plakzijde naar binnen. Stop de pleister terug in de buitenverpakking en doe hem bij het klein chemisch afval ('chemobox') of breng hem, indien mogelijk, terug naar de apotheek.
- Breng een nieuwe pleister aan zoals hierboven is beschreven, maar op een andere plek dan de vorige. Er dienen ten minste 7 dagen voorbij te gaan voordat u dezelfde plek opnieuw kunt gebruiken.

Wat u moet doen als u meer van *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt dan u zou mogen

Wanneer u meer pleisters heeft geplakt dan voorgeschreven, verwijder de pleisters en neem dan contact op met uw arts of ziekenhuis voor hun mening over het risico.

Het meest voorkomende symptoom van overdosering is een verminderd vermogen om te ademen. Symptomen zijn dat de persoon abnormaal langzaam of zwak ademt. Verwijder als dat gebeurt de

pleister en neem onmiddellijk contact op met een arts. Houd in afwachting van de komst van de arts de persoon wakker door tegen hem/haar te praten en hem/haar af en toe heen en weer te schudden. Andere tekenen en symptomen van overdosering zijn slaperigheid, verlaagde lichaamstemperatuur, vertraagde hartslag, verlies van spierspanning, ernstige sufheid, verlies van controle over de spieren, pupilvernauwing en stuiptrekkingen (convulsies).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken

U dient onder geen enkele omstandigheid een dubbele dosis te gebruiken.

U dient de pleister op hetzelfde tijdstip iedere drie dagen (iedere 72 uur) te vervangen, tenzij uw arts anders voorschrijft. Als u dat bent vergeten, doe het dan zodra u het zich herinnert. Indien u erg laat met de vervanging van uw pleister bent, neem dan contact met uw arts op, omdat u misschien extra pijnstillers nodig heeft.

Als u stopt met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*

Indien u de behandeling wilt onderbreken of beëindigen, dient u altijd met uw arts te overleggen over de redenen van de beëindiging en de verdere behandeling.

Langdurig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* kan lichamelijke afhankelijkheid veroorzaken. Indien u stopt met het gebruik van de pleisters, kunt u zich onwel voelen.

Aangezien het risico op ontwenningverschijnselen groter is wanneer de behandeling plotseling wordt gestopt, dient u de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* nooit zelf te stoppen, maar altijd eerst te overleggen met uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan *Fentanyl-ratiopharm* bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bij de vaststelling van de bijwerkingen wordt gebruik gemaakt van de volgende frequenties:

zeer vaak bij meer dan 1 op de 10 patiënten
vaak bij meer dan 1 op de 100 patiënten, maar minder dan 1 op de 10 patiënten
soms bij meer dan 1 op de 1000 patiënten, maar minder dan 1 op de 100 patiënten
zelden bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten, maar minder dan 1 op de 1000 patiënten
zeer zelden bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten

Indien één van de volgende ernstige, zeer zelden voorkomende bijwerkingen optreedt, dient u te stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of naar het ziekenhuis te gaan: ernstige ademhalingsdepressie (ernstig tekort aan adem, een rochelende ademhaling) of volledige blokkering van het spijsverteringskanaal (krampachtige pijn, braken, winderigheid).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, verstopping, zweten, jeuk. Jeuk verdwijnt meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Vaak: verhoogd gevoel van slaperigheid of moeheid (onderdrukkend effect op de hersenenfunctie), zenuwachtigheid, verminderde eetlust, droge mond, maagpijn, huidreacties op de toedieningsplaats.

Soms: onnatuurlijk gevoel van geluk, geheugenverlies, slapeloosheid, waarnemingen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), onrust (agitatie), beven, gevoelsstoornissen, spraakstoornissen, afname of toename van de bloeddruk en hartslag, kortademigheid,

verminderde ademhalingsnelheid, diarree, ophouden van de urine (urineretentie), huiduitslag, roodheid van de huid (erytheem).
Huiduitslag en roodheid van de huid verdwijnen meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Zelden: onregelmatige hartslag, verwijding van de aderen, hikken, vochtophoping (oedeem), gevoel van kou.

Zeer zelden: direct optredende en zich uitbreidende overgevoeligheidsreacties (allergie) met een daling van de bloeddruk en/of ademhalingsmoeilijkheden (anafylactische reacties), waanideeën, opwinding, gevoel van zwakte, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), angst, verwardheid, seksuele stoornissen, ontwenningverschijnselen, coördinatieproblemen, toevallen/stuipen (inclusief clonische en grand mal aanvallen), afname van gezichtsscherpte, verminderde ademhaling (ademhalingsdepressie), ademstilstand (apneu), pijnlijke, opgezwollen darmafsluiting, pijn aan de blaas, verminderde uitscheiding van de urine (gereduceerde urine excretie).

Indien u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende langere tijd gebruikt, kan het gebeuren dat *Fentanyl-ratiopharm* minder effectief wordt en dat een dosisaanpassing noodzakelijk is (gewenning kan ontstaan).

Lichamelijke afhankelijkheid kan ook optreden en u kunt bepaalde ontwenningverschijnselen ervaren als u plotseling stopt met het gebruik van de pleisters. Ontwenningverschijnselen kunnen misselijkheid, braken, diarree, angst en rillingen zijn.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U *Fentanyl-ratiopharm*

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden, zelfs na gebruik. Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik.

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking achter “niet te gebruiken na” of “EXP”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C.

Uit milieu- en veiligheidsredenen dienen gebruikte evenals ongebruikte pleisters en de pleisters met een verlopen vervaldatum te worden vernietigd of voor vernietiging te worden teruggegeven aan de apotheek. Gebruikte pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen worden dubbel gevouwen. Stop de gebruikte pleister terug in de verpakking en gooi deze weg of geef deze, indien mogelijk, terug aan uw apotheker.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat *Fentanyl-ratiopharm*

- Het werkzame bestanddeel is fentanyl.
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 7,5 cm² actieve oppervlakte bevat 4,125 mg fentanyl met een afgifte van 25 microgram fentanyl per uur.
- De andere bestanddelen zijn:
Kleeflaag: Polyacrylaat kleeflaag
Dragerfilm: Polypropyleenfolie, blauwe drukinkt

Afgiftelaag: Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

Hoe ziet *Fentanyl-ratiopharm* er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Fentanyl-ratiopharm is een transparante, kleurloze pleister met kleverige achterzijde om op de huid te plakken. De pleister voor transdermaal gebruik heeft een blauwe opdruk met de sterkte.

Fentanyl-ratiopharm is verkrijgbaar in verpakkingen met 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Fabrikant

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

<DE/H/0740/01/MR>

Oostenrijk Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Duitsland Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS

Spanje Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG

Frankrijk Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique

Nederland Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur

Verenigd

Koninkrijk Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Fentanyl

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is *Fentanyl-ratiopharm* en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
3. Hoe wordt *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u *Fentanyl-ratiopharm*
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS *Fentanyl-ratiopharm* EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Fentanyl behoort tot de groep van sterke pijnstillende middelen die opioïden worden genoemd. De pijnstiller, fentanyl, wordt geleidelijk door de pleister afgegeven, waarna het in de huid wordt opgenomen in het lichaam.

Fentanyl-ratiopharm wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige, langdurige pijn die alleen afdoende kan worden behandeld met sterke pijnstillers.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet

- als u overgevoelig (allergisch) bent voor fentanyl of voor één van de andere bestanddelen van het product
- wanneer u slechts pijn heeft gedurende een korte periode, bijv. na een operatieve ingreep
- wanneer u een ernstige beschadiging van het centraal zenuwstelsel heeft, bijv. hersenbeschadiging.

Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*

WAARSCHUWING:

Fentanyl-ratiopharm is een geneesmiddel dat levensbedreigend kan zijn voor kinderen.

Dit is ook het geval met gebruikte transdermale pleisters.

Houd er rekening mee dat het ontwerp van dit geneesmiddel aantrekkelijk kan zijn voor een kind.

Fentanyl-ratiopharm kan levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken bij mensen die niet op regelmatige basis voorgeschreven opioïde geneesmiddelen gebruiken.

Voordat u begint met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* dient u uw arts te informeren als u lijdt aan één van de volgende ziekten, aangezien het risico op bijwerkingen groter is en/of uw arts u mogelijk een lagere dosis fentanyl dient voor te schrijven.

- astma, zwakke ademhaling of een longaandoening
- lage bloeddruk
- verminderd leverfunctioneren
- verminderd nierfunctioneren
- als u hoofdletsel heeft gehad, een hersentumor, symptomen van verhoogde druk in de hersenen (bijv. hoofdpijn, visusstoornissen), veranderingen in uw bewustzijn of verlies van bewustzijn of coma
- langzame onregelmatige hartslag (bradyaritmie)
- myesthenia gravis (een ziekte die vermoeidheid en spierzwakte veroorzaakt).

Informeer uw arts als u een koorts ontwikkelt gedurende de behandeling, aangezien de toegenomen lichaamstemperatuur ervoor kan zorgen dat er te veel geneesmiddel door de huid wordt opgenomen. Om dezelfde reden dient u te vermijden dat de pleister op de huid direct wordt blootgesteld aan warmtebronnen zoals elektrische dekens, kruiken, sauna, zonnebank of warme baden. Het is toegestaan buiten in de zon te zitten, maar u dient op warme zomerdagen de pleister te beschermen met een stuk kleding.

Tolerantie, lichamelijke of psychische afhankelijkheid kan zich ontwikkelen als u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende een langere periode gebruikt. Echter, dit komt zelden voor bij de behandeling van pijn als gevolg van kanker.

Als u een oudere patiënt bent of als u in zeer slechte lichamelijke toestand verkeerd (vermagerd en krachteloos), zal uw arts u met meer zorg controleren, aangezien het nodig kan zijn u een lagere dosis voor te schrijven.

De pleisters dienen niet in stukken te worden geknipt, aangezien de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van deze gedeelde pleisters niet is aangetoond.

Kinderen

Fentanyl-ratiopharm dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar aangezien de ervaring bij kinderen beperkt is. Een uitzondering kan worden gemaakt als de arts *Fentanyl-ratiopharm* uitdrukkelijk heeft voorgeschreven.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Informeer uw arts als u barbituraten (middelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen), buprenorfine, nalbufine of pentazocine (andere sterke pijnstillers). Het wordt niet aanbevolen om deze tegelijk met *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken.

Als u gelijktijdig geneesmiddelen gebruikt die de hersenfunctie beïnvloeden, is de kans groter dat u last van bijwerkingen krijgt, met name moeilijkheden met ademen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van angst (kalmerende middelen)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van depressie (antidepressiva)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen (neuroleptica)
- narcosemiddelen, als u denkt dat u een narcosemiddel gaat krijgen, vertel dan uw arts of tandarts dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen (hypnotica, sedatieven)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van allergieën of reisziekte (antihistaminica/antiemetica)

- andere sterk pijnstillende middelen (opioïden)
- alcohol.

U dient de hieronder beschreven geneesmiddelen niet te gebruiken op hetzelfde moment dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt, tenzij u zorgvuldig wordt gecontroleerd door uw arts.

Deze geneesmiddelen kunnen de werking en bijwerkingen van *Fentanyl-ratiopharm* doen toenemen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- ritonavir (middel bij AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (middelen bij schimmelinfecties)
- diltiazem (middel bij hartaandoeningen)
- cimetidine (middel bij maagdarmsstelselaandoeningen)
- macrolide antibiotica (middelen bij infecties).

Vertel uw arts als u MAO-remmers gebruikt (bijv. moclobemide tegen depressie of selegiline tegen de ziekte van Parkinson) of als u deze middelen in de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt. Als deze geneesmiddelen tegelijk worden gebruikt, wordt de kans op een ongewenst effect (toxiciteit) vergroot.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met voedsel en drank

Gelijktijdig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met alcohol geeft een toegenomen risico op ernstige bijwerkingen en kan ademhalingsmoeilijkheden, daling van de bloeddruk, ernstige sufheid en coma veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Aanbevolen wordt *Fentanyl-ratiopharm* niet te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien *Fentanyl-ratiopharm* de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken. Indien u zwanger wordt tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, raadpleeg dan uw arts. *Fentanyl-ratiopharm* dient tijdens de zwangerschap en borstvoeding niet te worden gebruikt, tenzij de noodzaak duidelijk is aangetoond. De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Fentanyl gaat over in de moedermelk en kan bijwerkingen als sufheid/slaperigheid (sedatie) en ademhalingsmoeilijkheden bij de zuigeling veroorzaken. Borstvoeding die geproduceerd is tijdens de behandeling of binnen 72 uur na het verwijderen van de laatste pleister dient te worden weggegooid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fentanyl-ratiopharm kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ernstig beïnvloeden. Dit is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij veranderingen van de dosering en bij gebruik van alcohol en/of kalmeringsmiddelen. Als u gedurende een langere periode een vaste dosis *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt, kan uw arts beslissen of het is toegestaan aan het verkeer deel te nemen of gevaarlijke machines te bedienen. Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen gevaarlijke machines tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, tenzij uw arts u heeft verteld dat dit is toegestaan.

3. HOE WORDT *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Uw arts zal beslissen welke sterkte van *Fentanyl-ratiopharm* het meest geschikt is voor u. Uw arts zal zijn beslissing baseren op de ernst van uw pijn, uw algemene conditie en het soort pijnbestrijding dat u tot dusver heeft gekregen. Afhankelijk van uw reactie kan de sterkte van de pleister of het aantal pleisters aangepast worden. Het effect wordt bereikt binnen 24 uur na toebrengen van de eerste pleister en de effecten zullen langzaam verdwijnen na het verwijderen van de pleister. Stop niet met het gebruik zonder eerst met uw arts te overleggen.

Uw eerste pleister zal langzaam beginnen te werken. Dit kan wel een dag duren, daarom zal uw arts u mogelijk extra pijnstillers geven tot *Fentanyl-ratiopharm* volledig werkt. Hierna behoort *Fentanyl-ratiopharm* de pijn continu te verminderen en dient u in staat te zijn te stoppen met het gebruik van deze extra pijnstillers. Het kan echter zijn dat u soms toch nog extra pijnstillers nodig heeft.

Hoe *Fentanyl-ratiopharm* moet worden aangebracht

- Zoek een vlakke, niet aan (zon)licht blootgestelde plaats op de bovenste helft van de romp of op de bovenarm waar de huid geen haren, wondjes, vlekjes of andere beschadigingen heeft. Het lichaamsdeel mag niet bestraald zijn in verband met de bestralingstherapie.
- Als de huid behaard is, knip dan de haren weg met een schaartje. Niet scheren, want dat irriteert de huid. Wanneer u de huid van tevoren wilt wassen, gebruik dan alleen water. Gebruik geen zeep, olie, lotion, alcohol of andere reinigende middelen welke de huid kunnen irriteren. Zorg dat de huid helemaal droog is voordat u de pleister opplakt.
- De pleister dient meteen na het openen van de verpakking te worden aangebracht. Na verwijdering van de bescherm laag moet de pleister gedurende ongeveer 30 seconden met de handpalm stevig op de huid worden gedrukt om er voor te zorgen dat hij goed vastzit. Let er in het bijzonder op dat de pleister aan de randen goed vastgeplakt zit.
- *Fentanyl-ratiopharm* dient gewoonlijk 72 uur (3 dagen) te blijven zitten. Op de doos kunt u de datum noteren waarop u een pleister heeft aangebracht. Zo kunt u goed nagaan wanneer het tijd is de pleister te vervangen door een nieuwe.
- De plaats waar de pleister zit dient niet te worden blootgesteld aan warmtebronnen van buitenaf (zie 'Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*')
- De pleister wordt afgeschermd door een waterbestendige folielaag, waardoor deze ook kan worden gedragen tijdens het douchen.
- Bij kinderen wordt aanbevolen de pleister op de bovenrug te plakken, omdat de kans dat het kind de pleister verwijdert dan het kleinst is.

Hoe de pleister moet worden vervangen

- Vervang de pleister zo vaak als uw arts heeft voorgeschreven. Meestal is dit na 72 uur (3 dagen), bij sommige patiënten na 48 uur (2 dagen). Gewoonlijk laat de pleister niet vanzelf los. Indien resten van de pleister op de huid achterblijven, kunnen deze verwijderd worden met veel water en zeep.
- Vouw een gebruikte pleister dubbel, met de plakzijde naar binnen. Stop de pleister terug in de buitenverpakking en doe hem bij het klein chemisch afval ('chemobox') of breng hem, indien mogelijk, terug naar de apotheek.
- Breng een nieuwe pleister aan zoals hierboven is beschreven, maar op een andere plek dan de vorige. Er dienen ten minste 7 dagen voorbij te gaan voordat u dezelfde plek opnieuw kunt gebruiken.

Wat u moet doen als u meer van *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt dan u zou mogen

Wanneer u meer pleisters heeft opgeplakt dan voorgeschreven, verwijder de pleisters en neem dan contact op met uw arts of ziekenhuis voor hun mening over het risico.

Het meest voorkomende symptoom van overdosering is een verminderd vermogen om te ademen. Symptomen zijn dat de persoon abnormaal langzaam of zwak ademt. Verwijder als dat gebeurt de

pleister en neem onmiddellijk contact op met een arts. Houd in afwachting van de komst van de arts de persoon wakker door tegen hem/haar te praten en hem/haar af en toe heen en weer te schudden. Andere tekenen en symptomen van overdosering zijn slaperigheid, verlaagde lichaamstemperatuur, vertraagde hartslag, verlies van spierspanning, ernstige sufheid, verlies van controle over de spieren, pupilvernauwing en stuiptrekkingen (convulsies).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken

U dient onder geen enkele omstandigheid een dubbele dosis te gebruiken.

U dient de pleister op hetzelfde tijdstip iedere drie dagen (iedere 72 uur) te vervangen, tenzij uw arts anders voorschrijft. Als u dat bent vergeten, doe het dan zodra u het zich herinnert. Indien u erg laat met de vervanging van uw pleister bent, neem dan contact met uw arts op, omdat u misschien extra pijnstillers nodig heeft.

Als u stopt met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*

Indien u de behandeling wilt onderbreken of beëindigen, dient u altijd met uw arts te overleggen over de redenen van de beëindiging en de verdere behandeling.

Langdurig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* kan lichamelijke afhankelijkheid veroorzaken. Indien u stopt met het gebruik van de pleisters, kunt u zich onwel voelen.

Aangezien het risico op ontwenningverschijnselen groter is wanneer de behandeling plotseling wordt gestopt, dient u de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* nooit zelf te stoppen, maar altijd eerst te overleggen met uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan *Fentanyl-ratiopharm* bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bij de vaststelling van de bijwerkingen wordt gebruik gemaakt van de volgende frequenties:

zeer vaak bij meer dan 1 op de 10 patiënten
vaak bij meer dan 1 op de 100 patiënten, maar minder dan 1 op de 10 patiënten
soms bij meer dan 1 op de 1000 patiënten, maar minder dan 1 op de 100 patiënten
zelden bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten, maar minder dan 1 op de 1000 patiënten
zeer zelden bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten

Indien één van de volgende ernstige, zeer zelden voorkomende bijwerkingen optreedt, dient u te stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of naar het ziekenhuis te gaan: ernstige ademhalingsdepressie (ernstig tekort aan adem, een rochelende ademhaling) of volledige blokkering van het spijsverteringskanaal (krampachtige pijn, braken, winderigheid).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, verstopping, zweten, jeuk. Jeuk verdwijnt meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Vaak: verhoogd gevoel van slaperigheid of moeheid (onderdrukkend effect op de hersenenfunctie), zenuwachtigheid, verminderde eetlust, droge mond, maagpijn, huidreacties op de toedieningsplaats.

Soms: onnatuurlijk gevoel van geluk, geheugenverlies, slapeloosheid, waarnemingen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), onrust (agitatie), beven, gevoelsstoornissen, spraakstoornissen, afname of toename van de bloeddruk en hartslag, kortademigheid,

verminderde ademhalingsnelheid, diarree, ophouden van de urine (urineretentie), huiduitslag, roodheid van de huid (erytheem).
Huiduitslag en roodheid van de huid verdwijnen meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Zelden: onregelmatige hartslag, verwijding van de aderen, hikken, vochtophoping (oedeem), gevoel van kou.

Zeer zelden: direct optredende en zich uitbreidende overgevoeligheidsreacties (allergie) met een daling van de bloeddruk en/of ademhalingsmoeilijkheden (anafylactische reacties), waanideeën, opwinding, gevoel van zwakte, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), angst, verwardheid, seksuele stoornissen, ontwenningverschijnselen, coördinatieproblemen, toevallen/stuipen (inclusief clonische en grand mal aanvallen), afname van gezichtsscherpte, verminderde ademhaling (ademhalingsdepressie), ademstilstand (apneu), pijnlijke, opgezwollen darmafsluiting, pijn aan de blaas, verminderde uitscheiding van de urine (gereduceerde urine excretie).

Indien u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende langere tijd gebruikt, kan het gebeuren dat *Fentanyl-ratiopharm* minder effectief wordt en dat een dosisaanpassing noodzakelijk is (gewenning kan ontstaan).

Lichamelijke afhankelijkheid kan ook optreden en u kunt bepaalde ontwenningverschijnselen ervaren als u plotseling stopt met het gebruik van de pleisters. Ontwenningverschijnselen kunnen misselijkheid, braken, diarree, angst en rillingen zijn.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U *Fentanyl-ratiopharm*

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden, zelfs na gebruik. Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik.

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking achter “niet te gebruiken na” of “EXP”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C.

Uit milieu- en veiligheidsredenen dienen gebruikte evenals ongebruikte pleisters en de pleisters met een verlopen vervaldatum te worden vernietigd of voor vernietiging te worden teruggegeven aan de apotheek. Gebruikte pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen worden dubbel gevouwen. Stop de gebruikte pleister terug in de verpakking en gooi deze weg of geef deze, indien mogelijk, terug aan uw apotheker.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat *Fentanyl-ratiopharm*

- Het werkzame bestanddeel is fentanyl.
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 15 cm² actieve oppervlakte bevat 8,25 mg fentanyl met een afgifte van 50 microgram fentanyl per uur.
- De andere bestanddelen zijn:
Kleeflaag: Polyacrylaat kleeflaag
Dragerfilm: Polypropyleenfolie, blauwe drukinkt

Afgiftelaag: Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

Hoe ziet *Fentanyl-ratiopharm* er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Fentanyl-ratiopharm is een transparante, kleurloze pleister met kleverige achterzijde om op de huid te plakken. De pleister voor transdermaal gebruik heeft een blauwe opdruk met de sterkte.

Fentanyl-ratiopharm is verkrijgbaar in verpakkingen met 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Fabrikant

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

<DE/H/0740/02/MR>

Oostenrijk Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Duitsland Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS

Spanje Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG

Frankrijk Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique

Nederland Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur

Verenigd

Koninkrijk Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Fentanyl

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is *Fentanyl-ratiopharm* en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
3. Hoe wordt *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u *Fentanyl-ratiopharm*
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS *Fentanyl-ratiopharm* EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Fentanyl behoort tot de groep van sterke pijnstillende middelen die opioïden worden genoemd. De pijnstiller, fentanyl, wordt geleidelijk door de pleister afgegeven, waarna het in de huid wordt opgenomen in het lichaam.

Fentanyl-ratiopharm wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige, langdurige pijn die alleen afdoende kan worden behandeld met sterke pijnstillers.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet

- als u overgevoelig (allergisch) bent voor fentanyl of voor één van de andere bestanddelen van het product
- wanneer u slechts pijn heeft gedurende een korte periode, bijv. na een operatieve ingreep
- wanneer u een ernstige beschadiging van het centraal zenuwstelsel heeft, bijv. hersenbeschadiging.

Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*

WAARSCHUWING:

Fentanyl-ratiopharm is een geneesmiddel dat levensbedreigend kan zijn voor kinderen.

Dit is ook het geval met gebruikte transdermale pleisters.

Houd er rekening mee dat het ontwerp van dit geneesmiddel aantrekkelijk kan zijn voor een kind.

Fentanyl-ratiopharm kan levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken bij mensen die niet op regelmatige basis voorgeschreven opioïde geneesmiddelen gebruiken.

Voordat u begint met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* dient u uw arts te informeren als u lijdt aan één van de volgende ziekten, aangezien het risico op bijwerkingen groter is en/of uw arts u mogelijk een lagere dosis fentanyl dient voor te schrijven.

- astma, zwakke ademhaling of een longaandoening
- lage bloeddruk
- verminderd leverfunctioneren
- verminderd nierfunctioneren
- als u hoofdletsel heeft gehad, een hersentumor, symptomen van verhoogde druk in de hersenen (bijv. hoofdpijn, visusstoornissen), veranderingen in uw bewustzijn of verlies van bewustzijn of coma
- langzame onregelmatige hartslag (bradyaritmie)
- myesthenia gravis (een ziekte die vermoeidheid en spierzwakte veroorzaakt).

Informeer uw arts als u een koorts ontwikkelt gedurende de behandeling, aangezien de toegenomen lichaamstemperatuur ervoor kan zorgen dat er te veel geneesmiddel door de huid wordt opgenomen. Om dezelfde reden dient u te vermijden dat de pleister op de huid direct wordt blootgesteld aan warmtebronnen zoals elektrische dekens, kruiken, sauna, zonnebank of warme baden. Het is toegestaan buiten in de zon te zitten, maar u dient op warme zomerdagen de pleister te beschermen met een stuk kleding.

Tolerantie, lichamelijke of psychische afhankelijkheid kan zich ontwikkelen als u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende een langere periode gebruikt. Echter, dit komt zelden voor bij de behandeling van pijn als gevolg van kanker.

Als u een oudere patiënt bent of als u in zeer slechte lichamelijke toestand verkeerd (vermagerd en krachteloos), zal uw arts u met meer zorg controleren, aangezien het nodig kan zijn u een lagere dosis voor te schrijven.

De pleisters dienen niet in stukken te worden geknipt, aangezien de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van deze gedeelde pleisters niet is aangetoond.

Kinderen

Fentanyl-ratiopharm dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar aangezien de ervaring bij kinderen beperkt is. Een uitzondering kan worden gemaakt als de arts *Fentanyl-ratiopharm* uitdrukkelijk heeft voorgeschreven.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Informeer uw arts als u barbituraten (middelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen), buprenorfine, nalbufine of pentazocine (andere sterke pijnstillers). Het wordt niet aanbevolen om deze tegelijk met *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken.

Als u gelijktijdig geneesmiddelen gebruikt die de hersenfunctie beïnvloeden, is de kans groter dat u last van bijwerkingen krijgt, met name moeilijkheden met ademen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van angst (kalmerende middelen)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van depressie (antidepressiva)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen (neuroleptica)
- narcosemiddelen, als u denkt dat u een narcosemiddel gaat krijgen, vertel dan uw arts of tandarts dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen (hypnotica, sedatieven)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van allergieën of reisziekte (antihistaminica/antiemetica)

- andere sterk pijnstillende middelen (opioïden)
- alcohol.

U dient de hieronder beschreven geneesmiddelen niet te gebruiken op hetzelfde moment dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt, tenzij u zorgvuldig wordt gecontroleerd door uw arts.

Deze geneesmiddelen kunnen de werking en bijwerkingen van *Fentanyl-ratiopharm* doen toenemen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- ritonavir (middel bij AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (middelen bij schimmelinfecties)
- diltiazem (middel bij hartaandoeningen)
- cimetidine (middel bij maagdarmsstelselaandoeningen)
- macrolide antibiotica (middelen bij infecties).

Vertel uw arts als u MAO-remmers gebruikt (bijv. moclobemide tegen depressie of selegiline tegen de ziekte van Parkinson) of als u deze middelen in de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt. Als deze geneesmiddelen tegelijk worden gebruikt, wordt de kans op een ongewenst effect (toxiciteit) vergroot.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met voedsel en drank

Gelijktijdig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met alcohol geeft een toegenomen risico op ernstige bijwerkingen en kan ademhalingsmoeilijkheden, daling van de bloeddruk, ernstige sufheid en coma veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Aanbevolen wordt *Fentanyl-ratiopharm* niet te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien *Fentanyl-ratiopharm* de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken. Indien u zwanger wordt tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, raadpleeg dan uw arts. *Fentanyl-ratiopharm* dient tijdens de zwangerschap en borstvoeding niet te worden gebruikt, tenzij de noodzaak duidelijk is aangetoond. De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Fentanyl gaat over in de moedermelk en kan bijwerkingen als sufheid/slaperigheid (sedatie) en ademhalingsmoeilijkheden bij de zuigeling veroorzaken. Borstvoeding die geproduceerd is tijdens de behandeling of binnen 72 uur na het verwijderen van de laatste pleister dient te worden weggegooid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fentanyl-ratiopharm kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ernstig beïnvloeden. Dit is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij veranderingen van de dosering en bij gebruik van alcohol en/of kalmeringsmiddelen. Als u gedurende een langere periode een vaste dosis *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt, kan uw arts beslissen of het is toegestaan aan het verkeer deel te nemen of gevaarlijke machines te bedienen. Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen gevaarlijke machines tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, tenzij uw arts u heeft verteld dat dit is toegestaan.

3. HOE WORDT *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Uw arts zal beslissen welke sterkte van *Fentanyl-ratiopharm* het meest geschikt is voor u. Uw arts zal zijn beslissing baseren op de ernst van uw pijn, uw algemene conditie en het soort pijnbestrijding dat u tot dusver heeft gekregen. Afhankelijk van uw reactie kan de sterkte van de pleister of het aantal pleisters aangepast worden. Het effect wordt bereikt binnen 24 uur na toebrengen van de eerste pleister en de effecten zullen langzaam verdwijnen na het verwijderen van de pleister. Stop niet met het gebruik zonder eerst met uw arts te overleggen.

Uw eerste pleister zal langzaam beginnen te werken. Dit kan wel een dag duren, daarom zal uw arts u mogelijk extra pijnstillers geven tot *Fentanyl-ratiopharm* volledig werkt. Hierna behoort *Fentanyl-ratiopharm* de pijn continu te verminderen en dient u in staat te zijn te stoppen met het gebruik van deze extra pijnstillers. Het kan echter zijn dat u soms toch nog extra pijnstillers nodig heeft.

Hoe *Fentanyl-ratiopharm* moet worden aangebracht

- Zoek een vlakke, niet aan (zon)licht blootgestelde plaats op de bovenste helft van de romp of op de bovenarm waar de huid geen haren, wondjes, vlekjes of andere beschadigingen heeft. Het lichaamsdeel mag niet bestraald zijn in verband met de bestralingstherapie.
- Als de huid behaard is, knip dan de haren weg met een schaartje. Niet scheren, want dat irriteert de huid. Wanneer u de huid van tevoren wilt wassen, gebruik dan alleen water. Gebruik geen zeep, olie, lotion, alcohol of andere reinigende middelen welke de huid kunnen irriteren. Zorg dat de huid helemaal droog is voordat u de pleister opplakt.
- De pleister dient meteen na het openen van de verpakking te worden aangebracht. Na verwijdering van de bescherm laag moet de pleister gedurende ongeveer 30 seconden met de handpalm stevig op de huid worden gedrukt om er voor te zorgen dat hij goed vastzit. Let er in het bijzonder op dat de pleister aan de randen goed vastgeplakt zit.
- *Fentanyl-ratiopharm* dient gewoonlijk 72 uur (3 dagen) te blijven zitten. Op de doos kunt u de datum noteren waarop u een pleister heeft aangebracht. Zo kunt u goed nagaan wanneer het tijd is de pleister te vervangen door een nieuwe.
- De plaats waar de pleister zit dient niet te worden blootgesteld aan warmtebronnen van buitenaf (zie 'Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*')
- De pleister wordt afgeschermd door een waterbestendige folielaag, waardoor deze ook kan worden gedragen tijdens het douchen.
- Bij kinderen wordt aanbevolen de pleister op de bovenrug te plakken, omdat de kans dat het kind de pleister verwijdert dan het kleinst is.

Hoe de pleister moet worden vervangen

- Vervang de pleister zo vaak als uw arts heeft voorgeschreven. Meestal is dit na 72 uur (3 dagen), bij sommige patiënten na 48 uur (2 dagen). Gewoonlijk laat de pleister niet vanzelf los. Indien resten van de pleister op de huid achterblijven, kunnen deze verwijderd worden met veel water en zeep.
- Vouw een gebruikte pleister dubbel, met de plakzijde naar binnen. Stop de pleister terug in de buitenverpakking en doe hem bij het klein chemisch afval ('chemobox') of breng hem, indien mogelijk, terug naar de apotheek.
- Breng een nieuwe pleister aan zoals hierboven is beschreven, maar op een andere plek dan de vorige. Er dienen ten minste 7 dagen voorbij te gaan voordat u dezelfde plek opnieuw kunt gebruiken.

Wat u moet doen als u meer van *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt dan u zou mogen

Wanneer u meer pleisters heeft opgeplakt dan voorgeschreven, verwijder de pleisters en neem dan contact op met uw arts of ziekenhuis voor hun mening over het risico.

Het meest voorkomende symptoom van overdosering is een verminderd vermogen om te ademen. Symptomen zijn dat de persoon abnormaal langzaam of zwak ademt. Verwijder als dat gebeurt de

pleister en neem onmiddellijk contact op met een arts. Houd in afwachting van de komst van de arts de persoon wakker door tegen hem/haar te praten en hem/haar af en toe heen en weer te schudden. Andere tekenen en symptomen van overdosering zijn slaperigheid, verlaagde lichaamstemperatuur, vertraagde hartslag, verlies van spierspanning, ernstige sufheid, verlies van controle over de spieren, pupilvernauwing en stuiptrekkingen (convulsies).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken

U dient onder geen enkele omstandigheid een dubbele dosis te gebruiken.

U dient de pleister op hetzelfde tijdstip iedere drie dagen (iedere 72 uur) te vervangen, tenzij uw arts anders voorschrijft. Als u dat bent vergeten, doe het dan zodra u het zich herinnert. Indien u erg laat met de vervanging van uw pleister bent, neem dan contact met uw arts op, omdat u misschien extra pijnstillers nodig heeft.

Als u stopt met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*

Indien u de behandeling wilt onderbreken of beëindigen, dient u altijd met uw arts te overleggen over de redenen van de beëindiging en de verdere behandeling.

Langdurig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* kan lichamelijke afhankelijkheid veroorzaken. Indien u stopt met het gebruik van de pleisters, kunt u zich onwel voelen.

Aangezien het risico op ontwenningverschijnselen groter is wanneer de behandeling plotseling wordt gestopt, dient u de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* nooit zelf te stoppen, maar altijd eerst te overleggen met uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan *Fentanyl-ratiopharm* bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bij de vaststelling van de bijwerkingen wordt gebruik gemaakt van de volgende frequenties:

zeer vaak bij meer dan 1 op de 10 patiënten
vaak bij meer dan 1 op de 100 patiënten, maar minder dan 1 op de 10 patiënten
soms bij meer dan 1 op de 1000 patiënten, maar minder dan 1 op de 100 patiënten
zelden bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten, maar minder dan 1 op de 1000 patiënten
zeer zelden bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten

Indien één van de volgende ernstige, zeer zelden voorkomende bijwerkingen optreedt, dient u te stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of naar het ziekenhuis te gaan: ernstige ademhalingsdepressie (ernstig tekort aan adem, een rochelende ademhaling) of volledige blokkering van het spijsverteringskanaal (krampachtige pijn, braken, winderigheid).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, verstopping, zweten, jeuk. Jeuk verdwijnt meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Vaak: verhoogd gevoel van slaperigheid of moeheid (onderdrukkend effect op de hersenenfunctie), zenuwachtigheid, verminderde eetlust, droge mond, maagpijn, huidreacties op de toedieningsplaats.

Soms: onnatuurlijk gevoel van geluk, geheugenverlies, slapeloosheid, waarnemingen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), onrust (agitatie), beven, gevoelsstoornissen, spraakstoornissen, afname of toename van de bloeddruk en hartslag, kortademigheid,

verminderde ademhalingsnelheid, diarree, ophouden van de urine (urineretentie), huiduitslag, roodheid van de huid (erytheem).
Huiduitslag en roodheid van de huid verdwijnen meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Zelden: onregelmatige hartslag, verwijding van de aderen, hikken, vochtophoping (oedeem), gevoel van kou.

Zeer zelden: direct optredende en zich uitbreidende overgevoeligheidsreacties (allergie) met een daling van de bloeddruk en/of ademhalingsmoeilijkheden (anafylactische reacties), waanideeën, opwinding, gevoel van zwakte, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), angst, verwardheid, seksuele stoornissen, ontwenningverschijnselen, coördinatieproblemen, toevallen/stuipen (inclusief clonische en grand mal aanvallen), afname van gezichtsscherpte, verminderde ademhaling (ademhalingsdepressie), ademstilstand (apneu), pijnlijke, opgezwollen darmafsluiting, pijn aan de blaas, verminderde uitscheiding van de urine (gereduceerde urine excretie).

Indien u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende langere tijd gebruikt, kan het gebeuren dat *Fentanyl-ratiopharm* minder effectief wordt en dat een dosisaanpassing noodzakelijk is (gewenning kan ontstaan).

Lichamelijke afhankelijkheid kan ook optreden en u kunt bepaalde ontwenningverschijnselen ervaren als u plotseling stopt met het gebruik van de pleisters. Ontwenningverschijnselen kunnen misselijkheid, braken, diarree, angst en rillingen zijn.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U *Fentanyl-ratiopharm*

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden, zelfs na gebruik. Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik.

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking achter “niet te gebruiken na” of “EXP”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C.

Uit milieu- en veiligheidsredenen dienen gebruikte evenals ongebruikte pleisters en de pleisters met een verlopen vervaldatum te worden vernietigd of voor vernietiging te worden teruggegeven aan de apotheek. Gebruikte pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen worden dubbel gevouwen. Stop de gebruikte pleister terug in de verpakking en gooi deze weg of geef deze, indien mogelijk, terug aan uw apotheeker.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat *Fentanyl-ratiopharm*

- Het werkzame bestanddeel is fentanyl.
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 22,5 cm² actieve oppervlakte bevat 12,375 mg fentanyl met een afgifte van 75 microgram fentanyl per uur.
- De andere bestanddelen zijn:
Kleeflaag: Polyacrylaat kleeflaag
Dragerfilm: Polypropyleenfolie, blauwe drukinkt

Afgiftelaag: Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

Hoe ziet *Fentanyl-ratiopharm* er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Fentanyl-ratiopharm is een transparante, kleurloze pleister met kleverige achterzijde om op de huid te plakken. De pleister voor transdermaal gebruik heeft een blauwe opdruk met de sterkte.

Fentanyl-ratiopharm is verkrijgbaar in verpakkingen met 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Fabrikant

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

<DE/H/0740/03/MR>

Oostenrijk Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Duitsland Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS

Spanje Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG

Frankrijk Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique

Nederland Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur

Verenigd

Koninkrijk Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS en geassocieerde namen (zie Bijlage I)

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Fentanyl

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is *Fentanyl-ratiopharm* en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
3. Hoe wordt *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u *Fentanyl-ratiopharm*
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS *Fentanyl-ratiopharm* EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Fentanyl behoort tot de groep van sterke pijnstillende middelen die opioïden worden genoemd. De pijnstiller, fentanyl, wordt geleidelijk door de pleister afgegeven, waarna het in de huid wordt opgenomen in het lichaam.

Fentanyl-ratiopharm wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige, langdurige pijn die alleen afdoende kan worden behandeld met sterke pijnstillers.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet

- als u overgevoelig (allergisch) bent voor fentanyl of voor één van de andere bestanddelen van het product
- wanneer u slechts pijn heeft gedurende een korte periode, bijv. na een operatieve ingreep
- wanneer u een ernstige beschadiging van het centraal zenuwstelsel heeft, bijv. hersenbeschadiging.

Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*

WAARSCHUWING:

Fentanyl-ratiopharm is een geneesmiddel dat levensbedreigend kan zijn voor kinderen.

Dit is ook het geval met gebruikte transdermale pleisters.

Houd er rekening mee dat het ontwerp van dit geneesmiddel aantrekkelijk kan zijn voor een kind.

Fentanyl-ratiopharm kan levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken bij mensen die niet op regelmatige basis voorgeschreven opioïde geneesmiddelen gebruiken.

Voordat u begint met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* dient u uw arts te informeren als u lijdt aan één van de volgende ziekten, aangezien het risico op bijwerkingen groter is en/of uw arts u mogelijk een lagere dosis fentanyl dient voor te schrijven.

- astma, zwakke ademhaling of een longaandoening
- lage bloeddruk
- verminderd leverfunctioneren
- verminderd nierfunctioneren
- als u hoofdletsel heeft gehad, een hersentumor, symptomen van verhoogde druk in de hersenen (bijv. hoofdpijn, visusstoornissen), veranderingen in uw bewustzijn of verlies van bewustzijn of coma
- langzame onregelmatige hartslag (bradyaritmie)
- myesthenia gravis (een ziekte die vermoeidheid en spierzwakte veroorzaakt).

Informeer uw arts als u een koorts ontwikkelt gedurende de behandeling, aangezien de toegenomen lichaamstemperatuur ervoor kan zorgen dat er te veel geneesmiddel door de huid wordt opgenomen. Om dezelfde reden dient u te vermijden dat de pleister op de huid direct wordt blootgesteld aan warmtebronnen zoals elektrische dekens, kruiken, sauna, zonnebank of warme baden. Het is toegestaan buiten in de zon te zitten, maar u dient op warme zomerdagen de pleister te beschermen met een stuk kleding.

Tolerantie, lichamelijke of psychische afhankelijkheid kan zich ontwikkelen als u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende een langere periode gebruikt. Echter, dit komt zelden voor bij de behandeling van pijn als gevolg van kanker.

Als u een oudere patiënt bent of als u in zeer slechte lichamelijke toestand verkeerd (vermagerd en krachteloos), zal uw arts u met meer zorg controleren, aangezien het nodig kan zijn u een lagere dosis voor te schrijven.

De pleisters dienen niet in stukken te worden geknipt, aangezien de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van deze gedeelde pleisters niet is aangetoond.

Kinderen

Fentanyl-ratiopharm dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar aangezien de ervaring bij kinderen beperkt is. Een uitzondering kan worden gemaakt als de arts *Fentanyl-ratiopharm* uitdrukkelijk heeft voorgeschreven.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Informeer uw arts als u barbituraten (middelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen), buprenorfine, nalbufine of pentazocine (andere sterke pijnstillers). Het wordt niet aanbevolen om deze tegelijk met *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken.

Als u gelijktijdig geneesmiddelen gebruikt die de hersenfunctie beïnvloeden, is de kans groter dat u last van bijwerkingen krijgt, met name moeilijkheden met ademen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van angst (kalmerende middelen)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van depressie (antidepressiva)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen (neuroleptica)
- narcosemiddelen, als u denkt dat u een narcosemiddel gaat krijgen, vertel dan uw arts of tandarts dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen (hypnotica, sedatieven)
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van allergieën of reisziekte (antihistaminica/antiemetica)

- andere sterk pijnstillende middelen (opioïden)
- alcohol.

U dient de hieronder beschreven geneesmiddelen niet te gebruiken op hetzelfde moment dat u *Fentanyl-ratiopharm* gebruikt, tenzij u zorgvuldig wordt gecontroleerd door uw arts.

Deze geneesmiddelen kunnen de werking en bijwerkingen van *Fentanyl-ratiopharm* doen toenemen. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- ritonavir (middel bij AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (middelen bij schimmelinfecties)
- diltiazem (middel bij hartaandoeningen)
- cimetidine (middel bij maagdarmsstelselaandoeningen)
- macrolide antibiotica (middelen bij infecties).

Vertel uw arts als u MAO-remmers gebruikt (bijv. moclobemide tegen depressie of selegiline tegen de ziekte van Parkinson) of als u deze middelen in de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt. Als deze geneesmiddelen tegelijk worden gebruikt, wordt de kans op een ongewenst effect (toxiciteit) vergroot.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met voedsel en drank

Gelijktijdig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* met alcohol geeft een toegenomen risico op ernstige bijwerkingen en kan ademhalingsmoeilijkheden, daling van de bloeddruk, ernstige sufheid en coma veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Aanbevolen wordt *Fentanyl-ratiopharm* niet te gebruiken tijdens de weeën en het baren (inclusief keizersnede), aangezien *Fentanyl-ratiopharm* de placenta passeert en bij de pasgeborene ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken. Indien u zwanger wordt tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, raadpleeg dan uw arts. *Fentanyl-ratiopharm* dient tijdens de zwangerschap en borstvoeding niet te worden gebruikt, tenzij de noodzaak duidelijk is aangetoond. De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Fentanyl gaat over in de moedermelk en kan bijwerkingen als sufheid/slaperigheid (sedatie) en ademhalingsmoeilijkheden bij de zuigeling veroorzaken. Borstvoeding die geproduceerd is tijdens de behandeling of binnen 72 uur na het verwijderen van de laatste pleister dient te worden weggegooid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fentanyl-ratiopharm kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ernstig beïnvloeden. Dit is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij veranderingen van de dosering en bij gebruik van alcohol en/of kalmeringsmiddelen. Als u gedurende een langere periode een vaste dosis *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt, kan uw arts beslissen of het is toegestaan aan het verkeer deel te nemen of gevaarlijke machines te bedienen. Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen gevaarlijke machines tijdens het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*, tenzij uw arts u heeft verteld dat dit is toegestaan.

3. HOE WORDT *Fentanyl-ratiopharm* GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Uw arts zal beslissen welke sterkte van *Fentanyl-ratiopharm* het meest geschikt is voor u. Uw arts zal zijn beslissing baseren op de ernst van uw pijn, uw algemene conditie en het soort pijnbestrijding dat u tot dusver heeft gekregen. Afhankelijk van uw reactie kan de sterkte van de pleister of het aantal pleisters aangepast worden. Het effect wordt bereikt binnen 24 uur na toebrengen van de eerste pleister en de effecten zullen langzaam verdwijnen na het verwijderen van de pleister. Stop niet met het gebruik zonder eerst met uw arts te overleggen.

Uw eerste pleister zal langzaam beginnen te werken. Dit kan wel een dag duren, daarom zal uw arts u mogelijk extra pijnstillers geven tot *Fentanyl-ratiopharm* volledig werkt. Hierna behoort *Fentanyl-ratiopharm* de pijn continu te verminderen en dient u in staat te zijn te stoppen met het gebruik van deze extra pijnstillers. Het kan echter zijn dat u soms toch nog extra pijnstillers nodig heeft.

Hoe *Fentanyl-ratiopharm* moet worden aangebracht

- Zoek een vlakke, niet aan (zon)licht blootgestelde plaats op de bovenste helft van de romp of op de bovenarm waar de huid geen haren, wondjes, vlekjes of andere beschadigingen heeft. Het lichaamsdeel mag niet bestraald zijn in verband met de bestralingstherapie.
- Als de huid behaard is, knip dan de haren weg met een schaartje. Niet scheren, want dat irriteert de huid. Wanneer u de huid van tevoren wilt wassen, gebruik dan alleen water. Gebruik geen zeep, olie, lotion, alcohol of andere reinigende middelen welke de huid kunnen irriteren. Zorg dat de huid helemaal droog is voordat u de pleister opplakt.
- De pleister dient meteen na het openen van de verpakking te worden aangebracht. Na verwijdering van de bescherm laag moet de pleister gedurende ongeveer 30 seconden met de handpalm stevig op de huid worden gedrukt om er voor te zorgen dat hij goed vastzit. Let er in het bijzonder op dat de pleister aan de randen goed vastgeplakt zit.
- *Fentanyl-ratiopharm* dient gewoonlijk 72 uur (3 dagen) te blijven zitten. Op de doos kunt u de datum noteren waarop u een pleister heeft aangebracht. Zo kunt u goed nagaan wanneer het tijd is de pleister te vervangen door een nieuwe.
- De plaats waar de pleister zit dient niet te worden blootgesteld aan warmtebronnen van buitenaf (zie 'Wees extra voorzichtig met *Fentanyl-ratiopharm*')
- De pleister wordt afgeschermd door een waterbestendige folielaag, waardoor deze ook kan worden gedragen tijdens het douchen.
- Bij kinderen wordt aanbevolen de pleister op de bovenrug te plakken, omdat de kans dat het kind de pleister verwijdert dan het kleinst is.

Hoe de pleister moet worden vervangen

- Vervang de pleister zo vaak als uw arts heeft voorgeschreven. Meestal is dit na 72 uur (3 dagen), bij sommige patiënten na 48 uur (2 dagen). Gewoonlijk laat de pleister niet vanzelf los. Indien resten van de pleister op de huid achterblijven, kunnen deze verwijderd worden met veel water en zeep.
- Vouw een gebruikte pleister dubbel, met de plakzijde naar binnen. Stop de pleister terug in de buitenverpakking en doe hem bij het klein chemisch afval ('chemobox') of breng hem, indien mogelijk, terug naar de apotheek.
- Breng een nieuwe pleister aan zoals hierboven is beschreven, maar op een andere plek dan de vorige. Er dienen ten minste 7 dagen voorbij te gaan voordat u dezelfde plek opnieuw kunt gebruiken.

Wat u moet doen als u meer van *Fentanyl-ratiopharm* heeft gebruikt dan u zou mogen

Wanneer u meer pleisters heeft opgeplakt dan voorgeschreven, verwijder de pleisters en neem dan contact op met uw arts of ziekenhuis voor hun mening over het risico.

Het meest voorkomende symptoom van overdosering is een verminderd vermogen om te ademen. Symptomen zijn dat de persoon abnormaal langzaam of zwak ademt. Verwijder als dat gebeurt de

pleister en neem onmiddellijk contact op met een arts. Houd in afwachting van de komst van de arts de persoon wakker door tegen hem/haar te praten en hem/haar af en toe heen en weer te schudden. Andere tekenen en symptomen van overdosering zijn slaperigheid, verlaagde lichaamstemperatuur, vertraagde hartslag, verlies van spierspanning, ernstige sufheid, verlies van controle over de spieren, pupilvernauwing en stuip trekkingen (convulsies).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten *Fentanyl-ratiopharm* te gebruiken

U dient onder geen enkele omstandigheid een dubbele dosis te gebruiken.

U dient de pleister op hetzelfde tijdstip iedere drie dagen (iedere 72 uur) te vervangen, tenzij uw arts anders voorschrijft. Als u dat bent vergeten, doe het dan zodra u het zich herinnert. Indien u erg laat met de vervanging van uw pleister bent, neem dan contact met uw arts op, omdat u misschien extra pijnstillers nodig heeft.

Als u stopt met het gebruik van *Fentanyl-ratiopharm*

Indien u de behandeling wilt onderbreken of beëindigen, dient u altijd met uw arts te overleggen over de redenen van de beëindiging en de verdere behandeling.

Langdurig gebruik van *Fentanyl-ratiopharm* kan lichamelijke afhankelijkheid veroorzaken. Indien u stopt met het gebruik van de pleisters, kunt u zich onwel voelen.

Aangezien het risico op ontwenningverschijnselen groter is wanneer de behandeling plotseling wordt gestopt, dient u de behandeling met *Fentanyl-ratiopharm* nooit zelf te stoppen, maar altijd eerst te overleggen met uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan *Fentanyl-ratiopharm* bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bij de vaststelling van de bijwerkingen wordt gebruik gemaakt van de volgende frequenties:

zeer vaak bij meer dan 1 op de 10 patiënten
vaak bij meer dan 1 op de 100 patiënten, maar minder dan 1 op de 10 patiënten
soms bij meer dan 1 op de 1000 patiënten, maar minder dan 1 op de 100 patiënten
zelden bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten, maar minder dan 1 op de 1000 patiënten
zeer zelden bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten

Indien één van de volgende ernstige, zeer zelden voorkomende bijwerkingen optreedt, dient u te stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of naar het ziekenhuis te gaan: ernstige ademhalingsdepressie (ernstig tekort aan adem, een rochelende ademhaling) of volledige blokkering van het spijsverteringskanaal (krampachtige pijn, braken, winderigheid).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, verstopping, zweten, jeuk. Jeuk verdwijnt meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Vaak: verhoogd gevoel van slaperigheid of moeheid (onderdrukkend effect op de hersenenfunctie), zenuwachtigheid, verminderde eetlust, droge mond, maagpijn, huidreacties op de toedieningsplaats.

Soms: onnatuurlijk gevoel van geluk, geheugenverlies, slapeloosheid, waarnemingen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), onrust (agitatie), beven, gevoelsstoornissen, spraakstoornissen, afname of toename van de bloeddruk en hartslag, kortademigheid,

verminderde ademhalingsnelheid, diarree, ophouden van de urine (urineretentie), huiduitslag, roodheid van de huid (erytheem).
Huiduitslag en roodheid van de huid verdwijnen meestal binnen één dag na verwijdering van de transdermale pleister.

Zelden: onregelmatige hartslag, verwijding van de aderen, hikken, vochtophoping (oedeem), gevoel van kou.

Zeer zelden: direct optredende en zich uitbreidende overgevoeligheidsreacties (allergie) met een daling van de bloeddruk en/of ademhalingsmoeilijkheden (anafylactische reacties), waanideeën, opwinding, gevoel van zwakte, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), angst, verwardheid, seksuele stoornissen, ontwenningverschijnselen, coördinatieproblemen, toevallen/stuipen (inclusief clonische en grand mal aanvallen), afname van gezichtsscherpte, verminderde ademhaling (ademhalingsdepressie), ademstilstand (apneu), pijnlijke, opgezwollen darmafsluiting, pijn aan de blaas, verminderde uitscheiding van de urine (gereduceerde urine excretie).

Indien u *Fentanyl-ratiopharm* gedurende langere tijd gebruikt, kan het gebeuren dat *Fentanyl-ratiopharm* minder effectief wordt en dat een dosisaanpassing noodzakelijk is (gewenning kan ontstaan).

Lichamelijke afhankelijkheid kan ook optreden en u kunt bepaalde ontwenningverschijnselen ervaren als u plotseling stopt met het gebruik van de pleisters. Ontwenningverschijnselen kunnen misselijkheid, braken, diarree, angst en rillingen zijn.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U *Fentanyl-ratiopharm*

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden, zelfs na gebruik. Grote hoeveelheden fentanyl blijven achter in de transdermale pleister, zelfs na gebruik.

Gebruik *Fentanyl-ratiopharm* niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking achter “niet te gebruiken na” of “EXP”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C.

Uit milieu- en veiligheidsredenen dienen gebruikte evenals ongebruikte pleisters en de pleisters met een verlopen vervaldatum te worden vernietigd of voor vernietiging te worden teruggegeven aan de apotheek. Gebruikte pleisters moeten met de kleeflaag naar binnen worden dubbel gevouwen. Stop de gebruikte pleister terug in de verpakking en gooi deze weg of geef deze, indien mogelijk, terug aan uw apotheker.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat *Fentanyl-ratiopharm*

- Het werkzame bestanddeel is fentanyl.
Eén pleister voor transdermaal gebruik met 30 cm² actieve oppervlakte bevat 16,5 mg fentanyl met een afgifte van 100 microgram fentanyl per uur.
- De andere bestanddelen zijn:
Kleeflaag: Polyacrylaat kleeflaag
Dragerfilm: Polypropyleenfolie, blauwe drukinkt

Afgiftelaag: Polyethyleentereftalaatfolie (gesiliconiseerd)

Hoe ziet *Fentanyl-ratiopharm* er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Fentanyl-ratiopharm is een transparante, kleurloze pleister met kleverige achterzijde om op de huid te plakken. De pleister voor transdermaal gebruik heeft een blauwe opdruk met de sterkte.

Fentanyl-ratiopharm is verkrijgbaar in verpakkingen met 3, 5, 10 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Fabrikant

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

<DE/H/0740/04/MR>

Oostenrijk Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Duitsland Fentanyl-ratiopharm 100µg/h TTS

Spanje Fentanilo Matrix ratiomed 100microgramos/h parches transdémicos EFG

Frankrijk Fentanyl-ratio 100µg/h, dispositif transdermique

Nederland Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur

Verenigd

Koninkrijk Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]