

BIJLAGE III

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 12 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 25 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 50 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 75 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 100 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

DUROGESIC is geïndiceerd voor de bestrijding van ernstige chronische pijn waarbij langdurige toediening van opioïden vereist is.

Kinderen

Langdurige bestrijding van ernstige chronische pijn bij kinderen vanaf twee jaar die worden behandeld met opioïden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Selectie eerste dosering

De geschikte eerste dosis DUROGESIC moet worden gebaseerd op het huidige gebruik van opioïden door de patiënt. Aanbevolen wordt om DUROGESIC te gebruiken bij patiënten van wie reeds is aangetoond dat zij opioïden kunnen verdragen. Andere factoren waarmee rekening moet worden

gehouden zijn de huidige algemene toestand en medische status van de patiënt, inclusief lichaamsgewicht, leeftijd en de mate van verzwakking, evenals de mate van opioïdtolerantie.

Volwassenen

Opioïdtolerante patiënten

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

Opioïdnaïeve patiënten

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

Wanneer starten met het toedienen van orale opioïden niet mogelijk wordt geacht en DUROGESIC wordt beschouwd als de enige geschikte behandelmethodes voor opioïdnaïeve patiënten, dan mag alleen de laagste begindosis (te weten 12 µg/u) worden overwogen. In deze gevallen moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Het risico op ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is aanwezig, zelfs wanneer de laagste dosis DUROGESIC wordt gebruikt bij het opstarten van de behandeling bij opioïdnaïeve patiënten (zie rubriek 4.4 en 4.9).

Equianalgetische potentieconversie

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

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

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

Eerder opioïd	Toedieningsweg	Vermenigvuldigingsfactor
morfine	oraal	1 ^a
	parenteraal	3
buprenorfine	sublinguaal	75
	parenteraal	100
codeïne	oraal	0,15
	parenteraal	0,23 ^b
diamorfine	oraal	0,5
	parenteraal	6 ^b

fentanyl	oraal	-
	parenteraal	300
hydromorfon	oraal	4
	parenteraal	20 ^b
ketobemidon	oraal	1
	parenteraal	3
levorfanol	oraal	7,5
	parenteraal	15 ^b
methadon	oraal	1,5
	parenteraal	3 ^b
oxycodon	oraal	1,5
	parenteraal	3
oxymorfon	rectaal	3
	parenteraal	30 ^b
pethidine	oraal	-
	parenteraal	0,4 ^b
tapentadol	oraal	0,4
	parenteraal	-
tramadol	oraal	0,25
	parenteraal	0,3

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

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

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

Tabel 2: Aanbevolen startdosering van DUROGESIC op basis van dagelijkse orale morfinedosis (voor patiënten die behoefte hebben aan afwisseling van opioïden of voor klinisch minder-stabiele patiënten: conversieverhouding van orale morfine naar transdermale fentanyl is ongeveer gelijk aan 150:1)¹

Orale 24-uursmorfine (mg/dag)	DUROGESIC- dosering (µg/u)
<90	12
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

¹ In klinisch onderzoek zijn deze doseringslimieten voor dagelijkse orale morfinedoses gebruikt als basis voor de conversie naar DUROGESIC.

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

Orale 24-uursmorfine (mg/dag)	DUROGESIC- dosering (µg/u)
≤44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

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

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

Dosistitratie en onderhoudstherapie

De DUROGESIC-pleister moet om de 72 uur worden vervangen.

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

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

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

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

Stopzetting van DUROGESIC

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

Bij sommige patiënten kunnen ontwenningsverschijnselen van opioïdgebruik optreden na het overstappen op andere medicatie of het aanpassen van de dosering.

Tabel 1, 2 en 3 mogen uitsluitend worden gebruikt voor het omrekenen van andere opioïden naar DUROGESIC, niet van DUROGESIC naar andere behandelvormen; zo wordt voorkomen dat de nieuwe pijnstillende dosis wordt overschat en mogelijk overdosering wordt veroorzaakt.

Speciale populaties

Ouderen

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

Bij opioïdnaïeve oudere patiënten mag behandeling uitsluitend worden overwogen wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In dergelijke gevallen mag als aanvangsbehandeling uitsluitend een dosis van 12 µg/u DUROGESIC worden overwogen.

Nier- en leverinsufficiëntie

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

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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 16 jaar en ouder

Volg de dosering voor volwassenen.

Kinderen tussen 2 en 16 jaar

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

Tabel 4: Aanbevolen DUROGESIC-dosering voor pediatrische patiënten¹ gebaseerd op dagelijkse orale morfinedosis²

Orale 24-uursmorfine (mg/dag)	DUROGESIC-dosering (µg/u)
30-44	12
45-134	25

¹ Conversie naar DUROGESIC-doseringen hoger dan 25 µg/u is hetzelfde voor pediatrische patiënten als voor volwassen patiënten (zie tabel 2).

² In klinisch onderzoek zijn deze doseringslimieten voor dagelijkse orale morfinedoses gebruikt als basis voor de conversie naar DUROGESIC.

In twee pediatrische onderzoeken werd de vereiste dosering van de transdermale fentanylpleister behoudend berekend: 30 mg tot 44 mg orale morfine per dag of de equivalente opioïddosis werd vervangen door één DUROGESIC-pleister met een dosis van 12 µg/u. NB: dit conversieschema voor kinderen is uitsluitend van toepassing op de overstap van orale morfine (of een equivalent hiervan) naar DUROGESIC-pleisters. Het conversieschema mag niet worden gebruikt voor het omrekenen van DUROGESIC naar andere opioïden, aangezien dit kan leiden tot overdosering.

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

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

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

Dosistitratie en onderhoudsbehandeling bij kinderen

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

Wijze van toediening

DUROGESIC is voor transdermaal gebruik.

DUROGESIC moet worden aangebracht op niet-geïrriteerde en niet-bestraalde huid, op een vlak gedeelte van het bovenlichaam of de bovenarmen.

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

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

DUROGESIC-pleisters moeten onmiddellijk na het verwijderen uit de verzegelde verpakking worden aangebracht. Zoek voor het verwijderen van de pleister uit het beschermende sachet de kleine inkeping (aangegeven met een pijl op het etiket van de pleister) aan de rand van de verzegeling. Vouw het sachet bij de inkeping en scheur het sachet voorzichtig open. Open het sachet aan beide kanten verder, zoals bij een boek. De steunlaag van de pleister bestaat uit twee delen. Vouw de pleister in het midden en verwijder elke helft van de steunlaag apart. Raak de kleefzijde van de pleister niet aan. Breng de pleister op de huid aan door ongeveer 30 seconden lichte druk uit te oefenen met de palm van de hand. Zorg ervoor dat de randen van de pleister goed hechten op de huid. Was vervolgens uw handen met schoon water.

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

aangebracht op een andere plaats op de huid. Er moeten verschillende dagen verstrijken voordat een nieuwe pleister kan worden aangebracht op hetzelfde deel van de huid.

4.3 Contra-indicaties

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

Acute of postoperatieve pijn aangezien er geen mogelijkheid bestaat voor dosistitratie tijdens kortdurend gebruik en omdat hierdoor ernstige of levensbedreigende hypoventilatie kan ontstaan.

Ernstige ademhalingsdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Opioïdnaïeve en niet-opioïdtolerante toestand

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

Ademhalingsdepressie

Sommige patiënten kunnen aanzienlijke ademhalingsdepressie ervaren bij gebruik van DUROGESIC; er moet worden geobserveerd of patiënten deze effecten vertonen. Ademhalingsdepressie kan ook na de verwijdering van de DUROGESIC-pleister voortduren. De incidentie van ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de DUROGESIC-dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.9). Middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, kunnen de ademhalingsdepressie versterken (zie rubriek 4.5).

Chronische longaandoeningen

DUROGESIC kan meer ernstige ongewenste effecten hebben bij patiënten met chronische obstructieve of andere longaandoeningen. Bij dergelijke patiënten kunnen opioïden de ademhalingsfunctie verminderen en de luchtwegweerstand vergroten.

Medicatieafhankelijkheid en risico op misbruik

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

Fentanyl kan net zoals andere opioïdagonisten worden misbruikt. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van DUROGESIC kan leiden tot overdosis en/of overlijden. Patiënten met een voorgeschiedenis van drugsverslaving/alcoholmisbruik lopen meer risico op de ontwikkeling van afhankelijkheid en misbruik bij de behandeling met opioïden. Patiënten met een verhoogd risico op opioïdmisbruik kunnen toch gepaste behandeling krijgen met opioïde formuleringen met gereguleerde afgifte; deze patiënten moeten echter worden gecontroleerd op tekenen van verkeerd gebruik, misbruik of verslaving.

Andoeningen van het centrale zenuwstelsel, inclusief verhoogde intracraniale druk

DUROGESIC dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, zoals patiënten met tekenen van verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma. DUROGESIC dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hersentumoren.

Hartziekten

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

Hypotensie

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Koorts/toepassing van externe warmte

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

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

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer DUROGESIC wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die van invloed zijn op de serotonerge neurotransmittersystemen.

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

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

Wanneer het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet de behandeling met DUROGESIC worden stopgezet.

Interacties met andere geneesmiddelen

CYP3A4-remmers

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

Onopzettelijke blootstelling bij overdracht van pleisters

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

Gebruik bij oudere patiënten

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

Maag-darmkanaal

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

Patiënten met myasthenia gravis

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

Gelijktijdig gebruik van gemengde opioïdagonisten/-antagonisten

Het gelijktijdige gebruik van buprenorfine, nalbufine of pentazocine wordt niet aangeraden (zie ook rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

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

DUROGESIC is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 2 jaar. DUROGESIC mag uitsluitend worden gebruikt bij opioïdtolerante kinderen van 2 jaar of ouder (zie rubriek 4.2).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

Centraal werkende geneesmiddelen en alcohol

Het gelijktijdige gebruik van andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (inclusief opioïden, sedativa, hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmerende middelen, sederende antihistaminica en alcoholische dranken) en spierverslappers kan additieve onderdrukkende effecten veroorzaken: hypoventilatie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden kunnen voorkomen.

Daarom is bij het gelijktijdige gebruik van deze geneesmiddelen met DUROGESIC speciale zorg en observatie van de patiënt vereist.

Monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers)

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

Serotonerge geneesmiddelen

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

Gelijktijdig gebruik van gemengde opioïdagonisten/-antagonisten

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

Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

CYP3A4-remmers

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

Het gelijktijdige gebruik van DUROGESIC en cytochroom-P450-3A4-remmers (CYP3A4-remmers) kan leiden tot een stijging in de fentanylplasmaconcentratie, wat kan zorgen voor een stijging of verlenging van zowel de therapeutische als ongewenste effecten, en kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken. De mate van interactie met sterke CYP3A4-remmers is naar verwachting groter dan met zwakke of matige CYP3A4-remmers. Er zijn gevallen gemeld van

ernstige ademhalingsdepressie na de gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers en transdermaal fentanyl, inclusief één sterfgeval na gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4-remmer. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-remmers en DUROGESIC wordt niet aanbevolen, tenzij de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Voorbeelden van werkzame stoffen die de concentratie fentanyl in het bloed kunnen verhogen zijn onder andere: amiodaron, cimetidine, claritromycine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir, verapamil en voriconazol (deze lijst is niet volledig). Na gezamenlijke toediening van zwakke, matige of sterke CYP3A4-remmers en kortdurende intraveneuze toediening van fentanyl, bedroeg de daling in de fentanylklaring gemiddeld $\leq 25\%$; bij het gebruik in combinatie met ritonavir (een sterke CYP3A4-remmer) nam de fentanylklaring echter gemiddeld met 67% af. De mate van de interacties tussen CYP3A4-remmers en transdermale fentanyltoediening op lange termijn is onbekend, maar kan groter zijn dan het geval is bij kortdurende intraveneuze toediening.

CYP3A4-inductoren

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van DUROGESIC bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is enige mate van reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend, hoewel bekend is dat fentanyl als intraveneus anestheticum bij menselijke zwangerschappen door de placenta gaat. Bij pasgeborenen waarbij de moeder DUROGESIC chronisch heeft gebruikt tijdens de zwangerschap is het neonataal abstinentiesyndroom gemeld. DUROGESIC mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Het gebruik van DUROGESIC tijdens de bevalling wordt niet aangeraden omdat het middel niet mag worden gebruikt voor de behandeling van acute of postoperatieve pijn (zie rubriek 4.3). Aangezien fentanyl de placenta passeert, kan het gebruik van DUROGESIC tijdens de bevalling bovendien resulteren in ademhalingsdepressie bij het pasgeboren kind.

Borstvoeding

Fentanyl wordt uitgescheiden in moedermelk en kan sedatie/ademhalingsdepressie veroorzaken bij een pasgeborene die borstvoeding krijgt. Borstvoeding moet daarom worden gestaakt tijdens behandeling met DUROGESIC en gedurende ten minste 72 uur nadat de pleister is verwijderd.

Vruchtbaarheid

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

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

DUROGESIC kan het mentale en/of fysieke vermogen dat nodig is voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals rijden of het bedienen van machines, aantasten.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van DUROGESIC is geëvalueerd in 1.565 volwassen en 289 pediatrie proefpersonen die hebben deelgenomen aan 11 klinische onderzoeken (1 dubbelblind, placebogecontroleerd; 7 open-label, actief-gecontroleerd; 3 open-label, ongecontroleerd) en waarbij het middel is gebruikt voor de behandeling van chronische maligne of niet-maligne pijn. Deze proefpersonen kregen minste één dosis DUROGESIC en hebben veiligheidsgegevens verstrekt. Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische onderzoeken waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen (d.w.z. $\geq 10\%$ incidentie): nausea (35,7%), braken (23,2%), constipatie (23,1%), somnolentie (15,0%), duizeligheid (13,1%) en hoofdpijn (11,8%).

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij het gebruik van DUROGESIC in deze klinische onderzoeken, inclusief de bovengenoemde bijwerkingen, en uit post-marketingervaringen, staan hieronder vermeld in tabel 5.

De weergegeven frequentie categorieën gebruiken de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare klinische gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse weergegeven en in volgorde van afnemende ernst binnen elke frequentie categorie.

Tabel 5: Bijwerkingen bij volwassen en pediatrie patiënten					
Systeem/ orgaanklasse	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid			Anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie			
Psychische stoornissen		Insomnia, depressie, angst, verwarde staat, hallucinatie	Agitatie, desoriëntatie, euforische stemming		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	Tremor, paresthesie	Hypo-esthesie, convulsie (inclusief klonische convulsies en grand mal convulsies), amnesie, verminderd bewustzijn, bewustzijnsverlies		
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen en wazig	Miose	

Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen		Vertigo			
Hartaandoeningen		Hartkloppingen, tachycardie	Bradycardie, cyanose		
Bloedvat-aandoeningen		Hypertensie	Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Ademhalings-depressie, ademnood	Apneu, hypo-ventilatie	Bradypneu
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Nausea, braken, constipatie	Diarree, droge mond, abdominale pijn, bovenbuikpijn, dyspepsie	Ileus	Subileus	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Hyperhidrose, pruritus, rash, erytheem	Eczeem, dermatitis allergisch, huidaandoening, dermatitis, contact-dermatitis		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen	Spiertrekkingen		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie, seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, oedeem perifeer, asthenie, malaise, het koud hebben	Aanbrengingsplaatsreactie, influenza-achtige ziekte, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur, overgevoelighed op de aanbrengingsplaats, geneesmiddel-ontwenningssyndroom, pyrexie*	Toedieningsplaatsdermatitis, eczeem op de toedieningsplaats	

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

Pediatrie patiënten

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

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

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

Er kan zich gewenning, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen na herhaald gebruik van DUROGESIC (zie rubriek 4.4).

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

De tekenen van overdosering van fentanyl liggen in het verlengde van de farmacologische werking, waarbij het ernstigste effect ademhalingsdepressie is.

Behandeling

Voor de behandeling van ademhalingsdepressie moeten er onmiddellijk tegenmaatregelen worden genomen, inclusief het verwijderen van de DUROGESIC-pleister en het fysiek of verbaal stimuleren van de patiënt. Deze handelingen kunnen worden gevolgd door de toediening van een specifieke opioïdantagonist, zoals naloxon. Ademhalingsdepressie na overdosering kan langer aanhouden dan de duur van de werking van de opioïdantagonist. Het interval tussen de intraveneuze doses antagonist moet zorgvuldig worden bepaald, aangezien het risico bestaat op hernarcotisering nadat de pleister is verwijderd; herhaaldelijke toediening of een continu infuus met naloxon kan noodzakelijk zijn. Omkering van het narcotische effect kan leiden tot een acute terugkeer van de pijn en de afgifte van catecholaminen.

Als de klinische situatie hierom vraagt, moet een vrije luchtweg worden gecreëerd en onderhouden, mogelijk met een orofaryngeale of endotracheale tube, en zuurstof moet worden toegediend en de ademhaling ondersteund of gereguleerd, naar behoefte. De juiste lichaamstemperatuur en vloeistofinname moeten in stand worden gehouden.

In het geval van een ernstige of aanhoudende hypotensie, moet worden gedacht aan hypovolemie en moet de aandoening worden aangepakt met de geschikte parenterale vloeistofoediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, fenylnpiperidinederivaten,
ATC-code: N02AB03

Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde analgeticum dat vooral interactie heeft met de μ -opioïdreceptor. De primaire therapeutische werking is pijnstilling en sedatie.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na de eerste keer aanbrengen van DUROGESIC zal de fentanylserumconcentratie geleidelijk stijgen; meestal stabiliseert deze zich binnen 12 tot 24 uur en blijft deze relatief constant gedurende de rest van de periode van 72 uur waarin de pleister is aangebracht. Aan het einde van de tweede periode van 72 uur wordt een *steady-state* serumconcentratie bereikt en deze blijft behouden tijdens het aanbrengen van volgende pleisters van dezelfde grootte. Als gevolg van accumulatie liggen de AUC- en C_{max} -waarden voor een doseringsinterval in *steady state* ongeveer 40% hoger dan na één keer aanbrengen. Patiënten bereiken en behouden een *steady-state* serumconcentratie die wordt bepaald door individuele variaties in de permeabiliteit van de huid en de klaring van fentanyl door het lichaam. Er is een hoge mate van individuele variatie in plasmaconcentraties waargenomen.

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

Een stijging in de huidtemperatuur kan de absorptie van transdermaal fentanyl versterken (zie rubriek 4.4). Een stijging in de huidtemperatuur als gevolg van het aanbrengen van een warmtekussen op een lage stand op de plaats waar de DUROGESIC-pleister is aangebracht tijdens de eerste tien uur

van één keer aanbrengen verhoogde de gemiddelde AUC-waarde van fentanyl met 2,2 keer en de gemiddelde concentratie aan het einde van de warmteapplicatie met 61%.

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

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

Speciale populaties

Ouderen

Gegevens uit onderzoek met intraveneus fentanyl wijzen erop dat bij oudere patiënten de klaring verminderd kan zijn en de halfwaardetijd langer kan zijn; ook kunnen zij gevoeliger zijn voor het geneesmiddel dan jongere patiënten. In een onderzoek met DUROGESIC was de farmacokinetiek van fentanyl bij gezonde oudere patiënten niet significant afwijkend van die bij gezonde jongere proefpersonen, hoewel piekserumconcentraties meestal lager waren en de gemiddelde halfwaardetijd

verlengd was naar ongeveer 34 uur. Oudere patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit en zo nodig moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor verwijderen:

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

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

[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/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

<Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}>

<Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}>

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{DD maand JJJ}>

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 12 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 25 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 50 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 75 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 100 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Pleister voor transdermaal gebruik

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Transdermaal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

[Nationaal te implementeren]

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 12 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 25 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 50 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 75 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 100 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Pleister voor transdermaal gebruik

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Transdermaal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

[Nationaal te implementeren]

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 12 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 25 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 50 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 75 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

DUROGESIC en aanverwante namen (zie bijlage I) 100 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

Fentanyl

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u (of uw kind) voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is DUROGESIC en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is DUROGESIC en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De naam van uw geneesmiddel is DUROGESIC

De pleisters helpen bij het verlichten van zeer zware en langdurige pijn:

- bij volwassenen die voortdurende pijnbehandeling nodig hebben
- bij kinderen ouder dan 2 jaar die reeds opioïde medicatie gebruiken en die voortdurende pijnbehandeling nodig hebben.

DUROGESIC bevat een geneesmiddel dat fentanyl heet. Het behoort tot een groep sterke pijnstillers genaamd opioïden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft pijn die slechts van kortdurende aard is, zoals een pijscheut of pijn na een operatie.
- U heeft ademhalingsproblemen, u ademt langzaam of oppervlakkig.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande punten voor u of uw kind geldt. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u DUROGESIC gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- DUROGESIC kan levensbedreigende bijwerkingen hebben bij mensen die niet al regelmatig gebruikmaken van voorgeschreven opioïde geneesmiddelen.
- DUROGESIC is een geneesmiddel dat levensgevaarlijk kan zijn voor kinderen, zelfs wanneer de pleisters al zijn gebruikt. Bedenk dat een klevende pleister (gebruikt of ongebruikt) voor een kind aantrekkelijk kan zijn. Wanneer de pleister op de huid van een kind plakt, of wanneer kinderen de pleister in hun mond stoppen, kan dit fatale gevolgen hebben.

Pleisters plakken op iemand anders

De pleister mag uitsluitend worden aangebracht op de huid van de persoon aan wie deze is voorgeschreven. Er zijn meldingen dat pleisters onopzettelijk zijn blijven plakken aan familieleden die in nauw fysiek contact zijn geweest of die het bed hebben gedeeld met de persoon die de pleister draagt. Een pleister die per ongeluk blijft plakken aan een andere persoon (in het bijzonder een kind) kan ertoe leiden dat het geneesmiddel in de pleister wordt opgenomen door de huid van die persoon. Dit kan ernstige bijwerkingen hebben, zoals ademhalingsproblemen, met vertraagde of oppervlakkige ademhaling, wat fatale gevolgen kan hebben. Wanneer de pleister op de huid van een andere persoon blijft kleven, verwijder de pleister dan onmiddellijk en vraag medische hulp.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt indien een van de volgende zaken op u van toepassing is. Uw arts moet u mogelijk vaker controleren in de volgende gevallen:

- U heeft eerder problemen met uw longen of ademhaling gehad.
- U heeft eerder problemen gehad met uw hart, lever, nieren of een lage bloeddruk.
- U heeft eerder een hersentumor gehad.
- U heeft eerder aanhoudende hoofdpijnen of een hoofdletsel gehad.
- U bent op leeftijd – u bent dan mogelijk gevoeliger voor de effecten van dit geneesmiddel.
- U heeft een aandoening die 'myasthenia gravis' heet, waarbij spieren verzwakt en gemakkelijk vermoeid raken.
- U heeft ooit alcohol, geneesmiddelen op medisch voorschrift of illegale geneesmiddelen (drugs) misbruikt of bent hieraan verslaafd geweest.

Als een van de bovenstaande zaken op u van toepassing is (of als u twijfelt), praat dan met uw arts of apotheker voordat u DUROGESIC gebruikt.

Bijwerkingen en DUROGESIC

- DUROGESIC kan u ongewoon slaperig maken, en kan ervoor zorgen dat uw ademhaling langzamer of oppervlakkiger wordt. In zeer zeldzame gevallen kunnen deze ademhalingsproblemen levensbedreigend of zelfs fataal zijn, vooral bij mensen die nog niet eerder sterke opioïde pijnstillers (zoals DUROGESIC of morfine) hebben gebruikt. Als u, of uw partner of verzorger, merkt dat de persoon die de pleister draagt ongewoon slaperig is, met een vertraagde of oppervlakkige ademhaling:
 - verwijder de pleister;
 - bel een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis;
 - houd de persoon zo veel mogelijk in beweging en aan de praat.
- Als u koorts krijgt tijdens het gebruik van DUROGESIC, vertel dit dan aan uw arts – dit kan ervoor zorgen dat er meer geneesmiddel door uw huid wordt opgenomen.
- DUROGESIC kan constipatie (verstopping) veroorzaken; vraag uw arts of apotheker om advies over hoe u verstopping kunt voorkomen of verlichten.

- Herhaald, langdurig gebruik van de pleisters kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder effectief is (u raakt eraan gewend) of dat u ervan afhankelijk wordt.

Raadpleeg rubriek 4 voor een volledige lijst van mogelijke bijwerkingen.

Wanneer u de pleister draagt, mag deze niet worden blootgesteld aan directe warmtebronnen zoals warmtekussens, elektrische dekens, warmwaterkruiken, verwarmde waterbedden of warmte- of zonnebanklampen. Vermijd zonnebaden, het nemen van langdurige hete baden of sauna's, of het gebruik van een warm bubbelbad. Als u dit wel doet, kunt u hiermee de hoeveelheid geneesmiddel dat de pleister afgeeft verhogen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast DUROGESIC nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruidenmiddelen. U moet uw apotheker ook laten weten dat u DUROGESIC gebruikt wanneer u andere geneesmiddelen koopt bij uw apotheek.

Uw arts weet welke geneesmiddelen u veilig kunt nemen in combinatie met DUROGESIC. Als u de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, of wanneer u stopt met het gebruik hiervan, is mogelijk extra toezicht noodzakelijk, aangezien dit van invloed kan zijn op de sterkte van DUROGESIC die u nodig heeft.

U dient uw arts of apotheker met name in te lichten als u het volgende gebruikt:

- Andere geneesmiddelen tegen pijn, zoals andere opioïde pijnstillers (zoals buprenorfine, nalbufine of pentazocine).
- Slaapmiddelen (zoals temazepam, zaleplon of zolpidem).
- Geneesmiddelen die u helpen te kalmeren (kalmeringsmiddelen zoals alprazolam, clonazepam, diazepam, hydroxyzine of lorazepam) en geneesmiddelen voor psychische aandoeningen (antipsychotica zoals aripiprazol, haloperidol, olanzapine, risperidon of fenothiazines).
- Spierverslappers (zoals cyclobenzaprine of diazepam).
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van depressies, de zogenaamde SSRI's of SNRI's (zoals citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline of venlafaxine) – zie hieronder voor meer informatie.
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van depressies of de ziekte van Parkinson, de zogenaamde MAO-remmers (zoals isocarboxazid, fenelzine, selegiline of tranylcypromine). DUROGESIC mag niet worden gebruikt binnen 14 dagen nadat het gebruik van deze geneesmiddelen is gestaakt – zie hieronder voor meer informatie.
- Sommige antihistaminica, in het bijzonder die soorten die u slaperig maken (zoals chloorfeniramine, clemastine, cyproheptadine, difenhydramine of hydroxyzine).
- Sommige antibiotica die worden gebruikt voor het behandelen van infecties (zoals erytromycine of claritromycine).
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (zoals itraconazol, ketoconazol, fluconazol of voriconazol).
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties (zoals ritonavir).
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van onregelmatige hartslag (zoals amiodaron, diltiazem of verapamil).
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van tuberculose (zoals rifampicine).
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie (zoals carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne).
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van misselijkheid of reisziekte (zoals fenothiazines).
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van maagzuur of maagzweren (zoals cimetidine).
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van angina (pijn op de borst) of hoge bloeddruk (zoals nicardipine).

- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van bloedkanker (zoals idelalisib).

DUROGESIC met antidepressiva

Het risico op bijwerkingen wordt groter wanneer u geneesmiddelen zoals bepaalde antidepressiva gebruikt. DUROGESIC kan een wisselwerking hebben met deze geneesmiddelen en u kunt veranderingen ervaren in de psychische toestand, zoals een onrustig gevoel, het zien, voelen, horen of ruiken van dingen die er niet zijn (hallucinaties) en andere gevolgen zoals een verandering in de bloeddruk, snelle hartslag, hoge lichaamstemperatuur, overactieve reflexen, gebrek aan coördinatie, spierstijfheid, misselijkheid, braken en diarree.

Operaties

Als u denkt dat u anesthesie gaat krijgen, vertel uw arts of tandarts dat u DUROGESIC gebruikt.

DUROGESIC en alcohol

Drink geen alcohol tijdens het gebruik van DUROGESIC tenzij u dit eerst heeft overlegd met uw arts.

DUROGESIC kan u slaperig maken of uw ademhaling vertragen. Het drinken van alcohol kan deze effecten verergeren.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

DUROGESIC mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij u dit heeft overlegd met uw arts.

DUROGESIC mag niet worden gebruikt tijdens de bevalling omdat het geneesmiddel de ademhaling van het pasgeboren kind kan beïnvloeden.

Gebruik DUROGESIC niet als u borstvoeding geeft. U mag geen borstvoeding geven binnen 3 dagen nadat de DUROGESIC-pleister is verwijderd. Dit komt omdat het geneesmiddel kan worden uitgescheiden via de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

DUROGESIC kan uw vermogen om een voertuig te besturen of machines of gereedschappen te bedienen beïnvloeden omdat het middel u slaperig of duizelig kan maken. Als dit gebeurt, mag u niet rijden of gereedschap of machines gebruiken. Vermijd het besturen van een voertuig wanneer u dit geneesmiddel gebruikt totdat u weet hoe dit geneesmiddel u beïnvloedt.

Overleg met uw arts of apotheker als u niet zeker weet of het veilig is om een voertuig te besturen wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

DUROGESIC bevat {naam van de hulpstof(fen)}

[Nationaal te implementeren]

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal bepalen welke dosering DUROGESIC het meest geschikt is voor u, rekening houdend met de ernst van uw pijn, uw algehele toestand en het soort pijnbehandeling dat u tot nu toe heeft gekregen.

Gebruik en verwisselen van de pleisters

- Elke pleister bevat voldoende geneesmiddel voor **3 dagen (72 uur)**.
- De pleister moet om de drie dagen worden verwisseld, tenzij uw arts u anders heeft voorgeschreven.
- Verwijder altijd eerst de oude pleister **voordat** u een nieuwe aanbrengt.
- Verwissel de pleister altijd **op hetzelfde tijdstip** van de derde dag (72 uur).
- Als u meer dan één pleister gebruikt, verwissel dan alle pleisters op hetzelfde tijdstip.
- Noteer op welke dag, datum en tijd u een pleister heeft aangebracht, zodat u weet wanneer u de pleister moet verwisselen.
- In de volgende tabel ziet u wanneer u de pleister moet verwisselen:

Breng uw pleister aan op		Verwissel uw pleister op
Maandag	⇔	Donderdag
Dinsdag	⇔	Vrijdag
Woensdag	⇔	Zaterdag
Donderdag	⇔	Zondag
Vrijdag	⇔	Maandag
Zaterdag	⇔	Dinsdag
Zondag	⇔	Woensdag

Waar brengt u de pleister aan?

Volwassenen

- Breng de pleister aan op een vlak deel van uw bovenlijf of arm (niet op een gewricht).

Kinderen

- Plaats de pleister altijd bovenaan op de rug, zodat uw kind er moeilijk bij kan of moeilijk de pleister zelf kan verwijderen.
- Controleer regelmatig of de pleister nog op de huid kleeft.
- Het is belangrijk dat uw kind de pleister niet verwijdert en in zijn of haar mond stopt aangezien dit levensbedreigende of zelfs fatale gevolgen kan hebben.
- Houd uw kind nauwlettend in de gaten gedurende 48 uur nadat:
 - de eerste pleister is aangebracht;
 - een pleister met een hogere dosering is aangebracht.
- Het kan even duren voordat de pleister maximaal werkzaam is. Daarom kan het nodig zijn dat uw kind ook nog andere pijnstillers nodig heeft totdat de pleister effect begint te hebben. Uw arts zal u hierover informeren.

Volwassenen en kinderen:

Breng de pleister niet

- twee keer achter elkaar op dezelfde plaats aan;
- aan op gebieden die veel bewegen (gewrichten), huid die is geïrriteerd of waarop wondjes zitten;
- aan op huid die sterk behaard is. Als er haar groeit, scheer dit dan niet af (scheren irriteert de huid). Knip het haar zo kort mogelijk af.

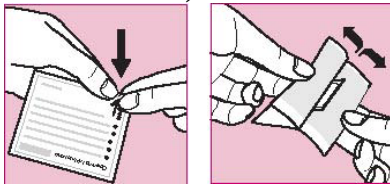
Een pleister aanbrengen

Stap 1: De huid voorbereiden

- Zorg ervoor dat de huid volledig droog, schoon en koel is voordat u de pleister aanbrengt.
- Als u de huid moet schoonmaken, gebruik dan alleen koud water.
- Gebruik geen zeep of andere reinigingsmiddelen, (vochtinbrengende) crèmes, olie of talkpoeder voordat u de pleister aanbrengt.
- Breng de pleister niet aan wanneer u net een heet bad of douche heeft genomen.

Stap 2: Open het zakje

- Elke pleister is verpakt in een apart zakje.
- Scheur of knip het zakje open bij de inkeping, aangeduid door het pijltje.
- Scheur of knip voorzichtig de rand van het zakje volledig af (als u een schaar gebruikt, knip dan zo dicht mogelijk bij de verzegelde rand van het zakje om beschadiging van de pleister te voorkomen).



- Pak beide helften van het geopende zakje en trek deze uit elkaar.
- Pak de pleister uit de verpakking en gebruik deze meteen.
- Bewaar het lege sachet om daar later de gebruikte pleister in weg te gooien.
- Gebruik elke pleister slechts één keer.
- Haal de pleister pas uit het zakje wanneer u klaar bent om de pleister aan te brengen.
- Controleer of de pleister niet is beschadigd.
- Gebruik de pleister niet als deze in stukken is verdeeld, verknipt of beschadigd lijkt te zijn.
- De pleister mag nooit worden geknipt of in stukken worden verdeeld.

Stap 3: Steunlaag verwijderen en aandrukken

- Zorg ervoor dat de pleister wordt afgedekt met loszittende kleding en niet wordt afgekneld door een strakke of elastische band.
- Verwijder voorzichtig de ene helft van de glanzende plastic steunlaag van de pleister; trek vanuit het midden van de pleister naar buiten. Probeer de kleefzijde van de pleister niet aan te raken.
- Druk dit klevende gedeelte van de pleister op de huid.
- Verwijder nu het andere deel van de steunlaag en druk de hele pleister stevig op de huid met de palm van uw hand.
- Duw gedurende ten minste 30 seconden op de pleister. Zorg dat de pleister goed kleeft, vooral aan de randen.

Stap 4: Verwijderen van de pleister

- Zodra u de pleister verwijdt, vouwt u deze stevig dubbel zodat de kleefzijde aan zichzelf vast kleeft.
- Plaats de pleister terug in het originele zakje en gooi het zakje weg volgens de aanwijzingen van de apotheker.
- Houd gebruikte pleisters buiten het zicht en bereik van kinderen – zelfs gebruikte pleisters bevatten nog wat geneesmiddel dat schadelijk of zelfs fataal kan zijn voor kinderen.

Stap 5: Wassen

- Was altijd uw handen nadat u een pleister heeft gehanteerd. Gebruik hiervoor alleen schoon water.

Meer over het gebruik van DUROGESIC

Alledaagse activiteiten bij het gebruik van de pleisters

- De pleisters zijn waterbestendig.
- U kunt douchen of een bad nemen terwijl u een pleister draagt, maar u mag de pleister zelf niet stevig wassen.
- Als uw arts het goed vindt, kunt u met de pleister trainen of een sport beoefenen.
- U kunt ook zwemmen wanneer u de pleister draagt, maar:
 - ga niet in een warm bubbelbad;
 - breng geen strakke of elastische band aan over de pleister.
- Wanneer u de pleister draagt, mag deze niet worden blootgesteld aan directe warmtebronnen zoals warmtekussens, elektrische dekens, warmwaterkruiken, verwarmde waterbedden, warmte- of

zonnebanklampen. Vermijd zonnebaden, lange warme baden of sauna's. Als u dit wel doet, kunt u hiermee de hoeveelheid geneesmiddel dat de pleister afgeeft verhogen.

Hoe snel beginnen de pleisters te werken?

- Het kan even duren voordat de eerste pleister maximaal werkzaam is.
- Uw arts kan u voor de eerste dag of dagen andere pijnstillers geven.
- Daarna zou de pleister voldoende en doorlopend moeten werken zodat u kunt stoppen met de andere pijnstillers. Het is echter mogelijk dat uw arts u af en toe toch nog extra pijnstilling voorschrijft.

Hoe lang moet u de pleisters gebruiken?

- DUROGESIC-pleisters zijn bestemd voor pijnbestrijding op lange termijn. Uw arts zal u kunnen vertellen hoe lang u de pleisters waarschijnlijk zal moeten gebruiken.

Als de pijn erger wordt

- Als de pijn erger wordt terwijl u de pleisters gebruikt, kan uw arts een hogere sterkte proberen, of u extra pijnstillers voorschrijven (of beide).
- Als het verhogen van de sterkte van de pleister niet werkt, kan uw arts besluiten om het gebruik van de pleisters stop te zetten.

Als u te veel pleisters heeft gebruikt, of een pleister met de verkeerde sterkte

Als u te veel pleisters heeft aangebracht, of een pleister met de verkeerde sterkte, verwijder dan de pleisters en neem onmiddellijk contact op met een arts.

Tekenen van overdosering zijn onder andere moeite met ademen of oppervlakkig ademen, vermoeidheid, extreme slaperigheid, niet in staat zijn helder na te denken, normaal te lopen of te praten, gevoel van flauwte, duizeligheid of verwarring.

Als u vergeet uw pleister te verwisselen

- Wanneer u het bent vergeten, verwissel dan uw pleister zodra u dit opmerkt, en noteer de dag en het tijdstip waarop u de pleister heeft verwisseld. Verwissel de pleister weer na **3 dagen (72 uur)** zoals gewoonlijk.
- Als u erg laat bent met het verwisselen van uw pleister, overleg dan met uw arts; het is mogelijk dat u extra pijnstillers nodig heeft. Breng echter **geen** extra pleister aan.

Als een pleister loslaat

- Als de pleister voortijdig loslaat, vervangt u deze meteen door een nieuwe en noteert u de dag en het tijdstip. Kies voor de nieuwe pleister een nieuw stuk huid op:
 - uw bovenlichaam of arm;
 - het bovenste deel van de rug van uw kind.
- Laat uw arts weten wat er is gebeurd en laat de pleister **3 dagen (72 uur)** zitten, of zoals uw arts aangeeft, voordat u de pleister verwisselt zoals gebruikelijk.
- Als de pleisters los blijven laten, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u wilt stoppen met het gebruik van de pleisters

- Overleg met uw arts voordat u stopt met het gebruik van deze pleisters.
- Als u de pleisters al enige tijd heeft gebruikt, kan uw lichaam hieraan gewend zijn geraakt. Als u abrupt stopt, kunt u zich onwel gaan voelen.
- Als u stopt met het gebruik van de pleisters, mag u niet opnieuw beginnen voordat u met uw arts heeft overlegd. Het kan zijn dat u een andere dosering nodig heeft, als u opnieuw begint.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u of uw partner, of verzorger, een van de volgende bijwerkingen opmerkt bij de persoon die de pleister draagt, verwijder dan onmiddellijk de pleister en bel een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. U heeft wellicht dringend medische hulp nodig.

- Gevoel van ongewone slaperigheid, tragere of oppervlakkigere ademhaling dan verwacht. Volg bovenstaand advies en houd de persoon die de pleister heeft gedragen zo veel mogelijk in beweging en aan de praat. In zeer zeldzame gevallen zijn deze ademhalingsproblemen levensbedreigend of zelfs fataal, vooral bij mensen die nog niet eerder sterke opioïde pijnstillers (zoals DUROGESIC of morfine) hebben gebruikt. (Soms, kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen).
- Plotselinge zwelling van het gezicht of de keel, ernstige irritatie, rode huid of blaarvorming. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
- Toevallen (stuipen). (Soms, kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen.)
- Verminderd bewustzijn of verlies van bewustzijn. (Soms, kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen.)

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld

Zeer vaak (kan optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Misselijkheid, braken, constipatie
- Slaperig gevoel (sommolentie)
- Duizeligheid
- Hoofdpijn

Vaak (kan optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Allergische reactie
- Verminderde eetlust
- Slaapproblemen
- Depressie
- Gevoelens van angst of verwarring
- Dingen zien, voelen, horen of ruiken die er niet zijn (hallucinaties)
- Spiertrillingen of spasmen
- Ongewoon gevoel in de huid, zoals tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- Draaierigheid (vertigo)
- Hartslag voelt versneld of onregelmatig (hartkloppingen, tachycardie)
- Hoge bloeddruk
- Kortademigheid (dyspneu)
- Diarree
- Droge mond
- Maagpijn of indigestie
- Overmatig zweten
- Jeuk, huiduitslag of rode huid
- Niet in staat te urineren of de blaas volledig te legen
- Zeer vermoeid, verzwakt of algeheel onwel gevoel
- Koud voelen
- Gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)

Soms (kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Onrustig of gedesoriënteerd gevoel
- Extreem blij gevoel (euforie)
- Gevoel of gevoeligheid verminderd, vooral van de huid (hypo-esthesie)
- Geheugenverlies
- Wazig zien
- Trage hartslag (bradycardie) of lage bloeddruk
- Blauwe verkleuring van de huid als gevolg van lage zuurstofgehalte in het bloed (cyanose)
- Gebrek aan samentrekking in de darm (ileus)
- Jeukende huiduitslag (eczeem), allergische reactie of andere huidaandoening op de plaats waar de pleister is aangebracht
- Griepachtige ziekte
- Gevoelsmatige verandering in lichaamstemperatuur
- Koorts
- Spiertrekkingen
- Moeite met het krijgen en houden van een erectie (impotentie) of problemen bij het hebben van seks

Zelden (kan optreden bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Vernauwde pupillen (miose)
- Af en toe stoppen met ademen (apneu)

U kunt uitslag, roodheid of lichte jeuk bij de huid waar de pleister is aangebracht ervaren. Dit is meestal licht van aard en verdwijnt vaak nadat u de pleister heeft verwijderd. Als dit niet het geval is, of als de pleister uw huid ernstig irriteert, vertel dit dan aan uw arts.

Herhaaldelijk gebruik van de pleisters kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder effectief is (u raakt eraan gewend) of dat u ervan afhankelijk wordt.

Als u overstapt van een andere pijnstiller naar DUROGESIC, of wanneer u plotseling stopt met het gebruik van DUROGESIC, dan kunt u last krijgen van ontwenningsverschijnselen, zoals misselijkheid, braken, diarree, angst of koude rillingen. Vertel uw arts als u een van deze effecten opmerkt.

Er zijn ook gevallen gemeld waarbij pasgeboren kinderen ontwenningsverschijnselen hadden nadat hun moeder langdurig DUROGESIC had gebruikt tijdens de zwangerschap.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?**Het bewaren van de pleisters**

Houd alle pleisters (gebruikt en ongebruikt) buiten het zicht en bereik van kinderen.

Hoe lang kan DUROGESIC worden bewaard

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het zakje. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Als de pleisters over de houdbaarheidsdatum zijn, breng ze dan terug naar de apotheek.

[Nationaal te implementeren]

Het afvoeren van gebruikte pleisters of pleisters die u niet meer gebruikt

Een gebruikte of ongebruikte pleister die per ongeluk op de huid van een andere persoon terecht komt, vooral bij een kind, kan fatale gevolgen hebben.

Gebruikte pleisters moeten stevig dubbel worden gevouwen zodat de kleefzijde van de pleister aan zichzelf vastkleeft. Vervolgens moeten ze veilig worden afgevoerd door ze terug te plaatsen in het originele zakje en buiten het zicht en bereik van anderen, met name kinderen, worden bewaard totdat ze veilig kunnen worden afgevoerd. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet DUROGESIC eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[Nationaal te implementeren]

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

[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}.

{Naam en adres}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:>

<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>

<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

<[Nationaal te implementeren]>

<Andere informatiebronnen>

<Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van het nationaal bureau}>