SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUROGESIC 12 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik
DUROGESIC 25 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik
DUROGESIC 50 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik
DUROGESIC 75 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik
DUROGESIC 100 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

	dosis (mcg/h)	oppervlakte (cm^2)	fentanyl inhoud van de pleister (mg)
Durogesic 12 microgram/uur (mcg/h) pleisters voor transdermaal gebruik	12[1]	5,25	2,1
Durogesic 25 microgram/uur (mcg/h) pleisters voor transdermaal gebruik	25	10,5	4,2
Durogesic 50 microgram/uur (mcg/h) pleisters voor transdermaal gebruik	50	21,0	8,4
Durogesic 75 microgram/uur (mcg/h) pleisters voor transdermaal gebruik	75	31,5	12,6
Durogesic 100 microgram/uur (mcg/h) pleisters voor transdermaal gebruik	100	42,0	16,8

[1] De laagste dosis wordt vermeld als 12 microgram/uur (echter de eigenlijke dosis is 12,5 microgram/uur) om deze te onderscheiden van een dosis van 125 microgram/uur die voorgeschreven zou kunnen worden door meerdere pleisters te gebruiken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

DUROGESIC is een doorzichtige, rechthoekige pleister voor transdermaal gebruik met afgeronde hoeken.
Elke pleister is als volgt bedrukt in gekleurde drukinkt:

DUROGESIC 12 microgram/uur
Elke pleister is 5,25 cm^2 groot en is bedrukt met een rand en de tekst 'DUROGESIC 12 µg fentanyl/h' in oranje drukinkt.
DUROGESIC 25 microgram/uur
Elke pleister is 10,5 cm^2 groot en is bedrukt met een rand en de tekst 'DUROGESIC 25 µg fentanyl/h' in rode drukinkt.
DUROGESIC 50 microgram/uur
Elke pleister is 21,0 cm^2 groot en is bedrukt met een rand en de tekst 'DUROGESIC 50 µg fentanyl/h' in groene drukinkt.
DUROGESIC 75 microgram/uur
Elke pleister is 31,5 cm^2 groot en is bedrukt met een rand en de tekst 'DUROGESIC 75 µg fentanyl/h' in blauwe drukinkt.
DUROGESIC 100 microgram/uur
Elke pleister is 42,0 cm^2 groot en is bedrukt met een rand en de tekst 'DUROGESIC 100 µg fentanyl/h' in grijze drukinkt

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 mcg/u fentanyl af te geven aan de systemische circulatie. Dit komt neer op respectievelijk ongeveer 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 en 2,4 mg per dag.

Selectie eerste dosering
De geschikte eerste dosis 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 mcg/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 mcg/u of 25 mcg/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 behandelmethode voor opioïdnaïeve patiënten, dan mag alleen de laagste begindosis (te weten 12 mcg/u) worden overwogen. In deze gevallen moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Het risico op ernstige of levensbedreigende hypoventilatie is aanwezig, zelfs wanneer de laagste dosis DUROGESIC wordt gebruikt bij het opstarten van de behandeling bij opioïdnaïeve patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Equianalgetische potentieconversie
Bij patiënten die op dit moment opioïde analgetica toegediend krijgen, moet de 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:

4. 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).

5. 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*

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 (mcg/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
945-1 034	275
1 035-1 124	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 (mcg/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 mcg/u of 25 mcg/u, hoewel er ook rekening moet worden gehouden met de behoefte aan aanvullende pijnstilling (orale morfine 45/90 mg/dag ≈ DUROGESIC 12/25 mcg/u) en de pijnstatus van de patiënt. Na een verhoging van de dosis kan het tot zes dagen duren totdat de patiënt weer stabiel is op het nieuwe dosisniveau. Daarom moeten patiënten na een dosisverhoging de pleister met hogere dosering gedurende twee gebruiksperiodes van 72 uur dragen voordat de dosis verder mag worden verhoogd.

Bij doses hoger dan 100 mcg/u kan meer dan één 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 mcg/u.

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

Als de pijnstilling alleen tijdens de eerste toediening niet voldoende is, kan ofwel de 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.

Duur en doelen van de behandeling
Voor aanvang van de behandeling met DUROGESIC dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Stopzetting van 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 rubrieken 4.4 en 4.8). Er zijn meldingen geweest dat snelle stopzetting van opioïde analgetica bij patiënten die lichamelijk afhankelijk zijn van opioïden, heeft geleid tot ernstige ontwenningsverschijnselen en pijn die niet onder controle is. Het afbouwen dient te worden gebaseerd op de individuele dosis, de duur van de behandeling en de respons van de patiënt wat betreft pijn en ontwenningsverschijnselen. Bij patiënten die langdurig worden behandeld moet de dosis mogelijk meer geleidelijk worden afgebouwd. Voor patiënten die kortdurend zijn behandeld, kan een schema met snellere vermindering worden overwogen.

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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij opioïdnaïeve oudere patiënten mag behandeling uitsluitend worden overwogen wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In dergelijke gevallen mag als aanvangsbehandeling uitsluitend een dosis van 12 mcg/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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij opioïdnaïeve patiënten met nier- of leverinsufficiëntie mag behandeling uitsluitend worden overwogen wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In dergelijke gevallen mag als aanvangsbehandeling uitsluitend een dosis van 12 mcg/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 patiënten[1] gebaseerd op dagelijkse orale morfinedosis[2]

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

1 Conversie naar DUROGESIC-doseringen hoger dan 25 mcg/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 mcg/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 mcg/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.

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

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).

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

Risico van het gelijktijdige gebruik van middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, met inbegrip van sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen, alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica
Het gelijktijdige gebruik van DUROGESIC en sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen, alcohol of CZS-onderdrukkende

narcotica kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven met sedativa te worden voorbehouden voor patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn. Indien er wordt besloten om DUROGESIC gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen zorgvuldig te worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners te informeren over deze symptomen (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.

Effecten bij langdurige behandeling en tolerantie
Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen er zich bij alle patiënten tolerantie voor de analgetische effecten, hyperalgesie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen, terwijl onvolledige tolerantie wordt ontwikkeld voor sommige bijwerkingen zoals constipatie geïnduceerd door opioïden. Met name bij patiënten met chronische niet-maligne pijn is gemeld dat zij mogelijk geen betekenisvolle verbetering van de pijnintensiteit ervaren bij een continue langdurige opioïdenbehandeling. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet (zie rubriek 4.2). Wanneer wordt besloten dat voortzetting geen voordeel biedt, dient de medicatie geleidelijk te worden afgebouwd om ontwenningsverschijnselen aan te pakken.

Stop niet abrupt met DUROGESIC bij een patiënt die lichamelijk afhankelijk is van opioïden. Na abrupt stoppen met de behandeling of dosisreductie kan het geneesmiddelontwenningsverschijnselensyndroom optreden.
Er zijn meldingen dat snelle afbouw van DUROGESIC bij een patiënt die lichamelijk afhankelijk is van opioïden kan leiden tot ernstige ontwenningsverschijnselen en pijn die niet onder controle is (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8). Wanneer een patiënt niet langer behandeling nodig heeft, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen tot een minimum te beperken. Het afbouwen van een hoge dosis kan weken tot maanden duren.
Het opioïden-geneesmiddelontwenningsverschijnselensyndroom wordt gekenmerkt door enkele of alle van de volgende symptomen: rusteloosheid, traanproductie, rinorroe, gapen, transpiratie, rillingen, myalgie, mydriase en hartkloppingen. Ook andere symptomen kunnen zich ontwikkelen, waaronder prikkelbaarheid, agitatie, angst, hyperkinesie, tremor, zwakheid, insomnia, anorexia, buikkrampen, nausea, braken, diarree, verhoogde bloeddruk, versnelde ademhaling of versnelde hartslag.

Opioïdengebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)
Herhaaldelijk gebruik van DUROGESIC kan leiden tot een opioïdengebruiksstoornis (*opioid use disorder* (OUD)). Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van DUROGESIC kan leiden tot overdosis en/of overlijden. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabakgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere geestelijke-gezondheidsstoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor aanvang van de behandeling met DUROGESIC en tijdens de behandeling dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze tekenen optreden, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten die met opioïde geneesmiddelen worden behandeld, dienen gecontroleerd te worden op tekenen van OUD, zoals *'drug seeking'*-gedrag (bijv. te vroege verzoeken tot verlenging van het voorschrift), met name bij patiënten met een verhoogd risico. Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig toegediende opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepines). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient consultatie van een verslavingsdeskundige te worden overwogen. Indien stopzetting van opioïden moet plaatsvinden (zie rubriek 4.4).

Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, inclusief verhoogde intracraniële druk
DUROGESIC dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniële effecten van CO_2-retentie, zoals patiënten met tekenen van verhoogde intracraniële 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
Opioïden 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). Behandeling dient alleen te worden overwogen indien de voordelen opwegen tegen de risico's. 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 (zie rubriek 4.5).

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, nicardipine 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
Opioïden 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 laxeermiddelen 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 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 rubrieken 4.2 en 6.6) en moet de hechting van de pleister regelmatig worden gecontroleerd.

Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie
Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een paradoxale reactie op een opioïde waarbij er een toename is in de pijnperceptie ondanks stabiele of toegenomen blootstelling aan opioïden. Het is anders dan tolerantie, waarbij hogere opioïdendoses nodig zijn om hetzelfde analgetische effect te bereiken of terugkerende pijn te behandelen. OIH kan zich manifesteren als verhoogde pijnniveaus, meer gegeneraliseerde pijn (d.w.z. minder plaatselijk) of pijn veroorzaakt door gewone (d.w.z. niet-pijnlijke) stimuli (allodynie) zonder bewijs voor ziekteprogressie. Als OIH wordt vermoed, dient de opioïdendosis te worden verlaagd of afgebouwd, indien mogelijk.
Endocriene effecten
Opioïden zoals fentanyl kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier- of gonadale as beïnvloeden, vooral na langdurig gebruik. Enkele veranderingen die kunnen worden waargenomen zijn een toename van serumprolactine en een afname van cortisol en testosteron in plasma. Klinische tekenen en symptomen kunnen zich openbaren door deze hormonale veranderingen. Als een endocrien effect zoals hyperprolactinemie of bijnierinsufficiëntie wordt vermoed, wordt passend laboratoriumonderzoek aanbevolen en dient stopzetting van de behandeling met DUROGESIC te worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

Centraal werkende geneesmiddelen/middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, met inbegrip van alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica
Het gelijktijdige gebruik van DUROGESIC met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (inclusief benzodiazepinen en andere sedativa/hypnotica, opioïden, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmerende middelen, sederende antihistaminica, alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica), spierverslappers en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Het gelijktijdig voorschrijven van CZS-onderdrukkende middelen en DUROGESIC dient te worden voorbehouden voor patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn. Het gelijktijdige gebruik van deze geneesmiddelen met DUROGESIC vereist nauwlettende controle en observatie. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

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. DUROGESIC mag 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. Wees voorzichtig bij gelijktijdig gebruik. Observeer de patiënt zorgvuldig, in het bijzonder tijdens het opstarten van de behandeling en het aanpassen van de dosis (zie rubriek 4.4).

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 ontwenningsverschijnselen kunnen veroorzaken bij opioïdafhankelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers
Fentanyl, een werkzame stof met een hoge klaring, wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP3A4.

Het gelijktijdige gebruik van 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 ≤ 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.

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-inductoren
Het gelijktijdige gebruik van transdermaal fentanyl en CYP3A4-inductoren kan leiden tot een daling in de fentanylconcentraties in het plasma en een verminderd therapeutisch effect. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren en 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 pediatrische proefpersonen die hebben deelgenomen aan 11 klinische onderzoeken (1 dubbelblind, placebogecontroleerd; 7 open-label, actief-gecontroleerd; 3 open-label, ongecontroleerd) en waarbij het middel is gebruikt voor de behandeling van chronische maligne of niet-maligne pijn. Deze proefpersonen kregen minste één dosis DUROGESIC en hebben veiligheidsgegevens verstrekt. Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische onderzoeken waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen (d.w.z. ≥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 frequentiecategorieën gebruiken de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 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 frequentiecategorie.

Tabel 5: Bijwerkingen bij volwassen en pediatrische patiënten

Systeem/ Orgaanklasse	**Frequentiecategorie**				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelig-heid			Anafylac-tische shock, anafylacti-sche reactie, anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen					Androgeen-deficiëntie

Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexie			
Psychische stoornissen		Insomnia, depressie, angst, verwarde staat, hallucinatie	Agitatie, desoriëntatie, euforische stemming		Delirium, geneesmid-delenafhan-kelijkheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	Tremor, paresthesie	Hypo-esthesie, convulsie (inclusief klonische convulsies en grand mal convulsies), amnesie, verminderd bewustzijn, bewustzijns-verlies		
Oogaandoeningen			Gezichtsver-mogen 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, dysfagie	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			
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie, seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid, oedeem perifeer, asthenie, malaise, het koud hebben	Aanbrengings-plaatsreactie, influenza-achtige ziekte, gevoel van verandering in lichaams-temperatuur, overgevoelig-heid op de aanbrengings-plaats, geneesmiddel-ontwennings-verschijnselen-syndroom, pyrexie*	Toedieningsplaats-dermatitis, eczeem op de toedienings-plaats	Geneesmid-delentoleran-tie

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid van DUROGESIC is geëvalueerd bij 289 pediatrische 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. ≥ 10% incidentie): braken (33,9%), nausea (23,5%), hoofdpijn (16,3%), constipatie (13,5%), diarree (12,8%) en pruritus (12,8%).

Tolerantie
Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

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

Opioïdontwenningsverschijnselen
Opioïdontwenningsverschijnselen (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 rubrieken 4.2 en 4.4).

Neonataal abstinentiesyndroom
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).

Serotoninesyndroom
Gevallen van serotoninesyndroom zijn gerapporteerd wanneer fentanyl gelijktijdig is gebruikt met sterk serotonerge geneesmiddelen (zie rubrieken 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:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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 vloeistoftoediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, fenylpiperidinederivaten,
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 mcg/u. Van deze 110 proefpersonen hadden 23 (20,9%) eerder < 30 mg orale morfine-equivalenten per dag gehad, 66 (60,0%) 30 tot 44 mg orale morfine-equivalenten per dag en 12 (10,9%) ten minste 45 mg orale morfine-equivalenten per dag (voor 9 proefpersonen [8,2%] zijn geen gegevens bekend). Startdoseringen van 25 mcg/u en hoger werden gebruikt door de resterende 179 proefpersonen, waarbij 174 (97,2%) eerder een opioïddosis hadden gebruikt van ten minste 45 mg orale morfine-equivalenten per dag. Onder de resterende 5 proefpersonen met een startdosering van ten minste 25 mcg/u bij wie de eerdere opioïddoses < 45 mg orale morfine-equivalenten per dag bedroegen, had er 1 (0,6%) eerder < 30 mg orale morfine-equivalenten per dag ontvangen en 4 (2,2%) hadden 30 tot 44 mg orale morfine-equivalenten per dag gekregen (zie rubriek 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
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 fentanyldosis 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 rubrieken 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 mcg/u. Rekening houdend met lichaamsgewicht lijkt de klaring (l/u/kg) gemiddeld 80% hoger te zijn bij kinderen van 2 tot 5 jaar en 25% hoger bij kinderen van 6 tot 10 jaar, in vergelijking met kinderen van 11 tot 16 jaar, die naar verwachting een vergelijkbare klaring hebben als volwassenen. Met deze bevindingen is rekening gehouden bij het bepalen van de aanbevolen doseringen voor pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Achterzijde: laagje van polyester/ethyleenvinylacetaat copolymeer,
Beschermlaag: laagje van gesiliconiseerd polyester,
Laag met geneesmiddel: polyacrylaat kleefstof.

Inkt (op achterzijde):

DUROGESIC 12 mcg/uur
Drukinkt, oranje.

DUROGESIC 25 mcg/uur
Drukinkt, rood.

DUROGESIC 50 mcg/uur
Drukinkt, groen.

DUROGESIC 75 mcg/uur
Drukinkt, blauw.

DUROGESIC 100 mcg/uur
Drukinkt, grijs

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om interferentie met de klevende eigenschappen van Durogesic te voorkomen, mag geen crème, olie, lotion of poeder gebruikt worden op het huidgebied wanneer de Durogesic pleister voor transdermaal gebruik wordt aangebracht.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in het oorspronkelijke zakje ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iedere pleister is verpakt in een zakje dat door hitteverzegeling is afgesloten. Het zakje bestaat uit een laminaat van polyethyleentereftalaat (PET), lagedichtheidpolyethyleen (LDPE), aluminiumfolie, kleefstof en een laagje acrylonitriel of papier, PET, kleefstof, aluminiumfolie en cyclisch olefinecopolymeer.
DUROGESIC wordt geleverd in kartonnen doosjes met 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20 of 30 afzonderlijk verpakte pleisters.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

Durogesic 12 mcg/h pleisters voor transdermaal gebruik: BE274181
Durogesic 25 mcg/h pleisters voor transdermaal gebruik: BE177904
Durogesic 50 mcg/h pleisters voor transdermaal gebruik: BE177886
Durogesic 75 mcg/h pleisters voor transdermaal gebruik: BE177895
Durogesic 100 mcg/h pleisters voor transdermaal gebruik: BE177834

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/09/1996 (25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h, 100 mcg/h) ; 27/06/2005 (12 mcg/h)
Datum van laatste verlenging: 22/02/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2025