

Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van Fentanyl 1A Pharma (sublinguale tabletten) voor voorschrijvers

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van sublinguale fentanyl te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Inleiding

Deze brochure is bedoeld om u te informeren over correct gebruik van fentanyl sublinguale tabletten, in het bijzonder over het identificeren van de juiste patiënten en het correct voorschrijven van sublinguale fentanyl om het risico op:

- Medicatiefouten
- Verkeerd gebruik
- Misbruik
- Off-label gebruik
- Onvoorziene blootstelling
- Overdosering
- Ademhalingsdepressie
- Afhankelijkheid
- Serotonine-syndroom
- Weglekken naar het illegale circuit **te minimaliseren**.

Inhoud

1. ACHTERGRONDPIJN BIJ KANKER

- Medicatie voor achtergrondpijn bij kanker

2. DOORBRAAKPIJN BIJ KANKER

- Definitie van doorbraakpijn bij kanker
- Diagnose van doorbraakpijn bij kanker
- Behandeling van doorbraakpijn bij kanker

3. EEN INLEIDING TOT SUBLINGUALE FENTANYL

- Productoverzicht
- De selectie van een patiënt die geschikt is voor sublinguale fentanyl gebruik
- Wijze van toediening

4. TITREREN OM DE JUISTE DOSIS TE BEPALEN

- De noodzaak van titratie
- Dositratie
- Onderhoudsbehandeling
- Veranderen van medicatie
- Patiënten doorverwijzen

5. BELANGRIJKE OVERWEGINGEN

- Bijwerkingen

6. RICHTLIJNEN VOOR PATIËNTEN & ZORGVERLENERS

- Correcte toediening van medicatie & therapietrouw
- Controle op werkzaamheid
- Controle op bijwerkingen
- Maatregelen in geval van een accidentele overdosering
- Misbruik en afhankelijkheid
- Farmacovigilantie
- Veilig bewaren, toedienen & afvoeren
- Meer informatie

1. ACHTERGRONDPIJN BIJ KANKER

- Pijn komt veel voor bij patiënten met kanker¹
- Eén van de soorten pijn die optreedt, is achtergrondpijn
- Dit is een aanhoudende pijn die optreedt door een aantal verschillende redenen en kan worden behandeld met behulp van specifieke pijnmedicatie

Medicatie bij achtergrondpijn bij kanker

Er zijn een aantal farmacologische en niet-farmacologische behandelingen die kunnen worden gebruikt om achtergrondpijn bij kanker te behandelen. De meest voorgeschreven vormen van medicatie tegen kankerpijn zijn opioïden. Deze moeten worden voorgeschreven in een langwerkende vorm en regelmatig door patiënten worden ingenomen om effectieve verlichting van de achtergrondpijn te bereiken.

Opties voor de behandeling van onbeheerste achtergrondpijn bij kanker

- Verhogen van de dosering
- Verandering van medicatie
- Een ander geneesmiddel toevoegen naast de bestaande medicatie
- Het onderzoeken van niet-farmacologische behandelingen

Als de blijvende achtergrondpijn bij de kankerpatiënt adequaat wordt behandeld, maar er nog steeds klachten van ernstige pijn zijn, kan dit duiden op doorbraakpijn bij kanker. Dit wordt nader toegelicht in de volgende paragraaf.

2. DOORBRAAKPIJN BIJ KANKER

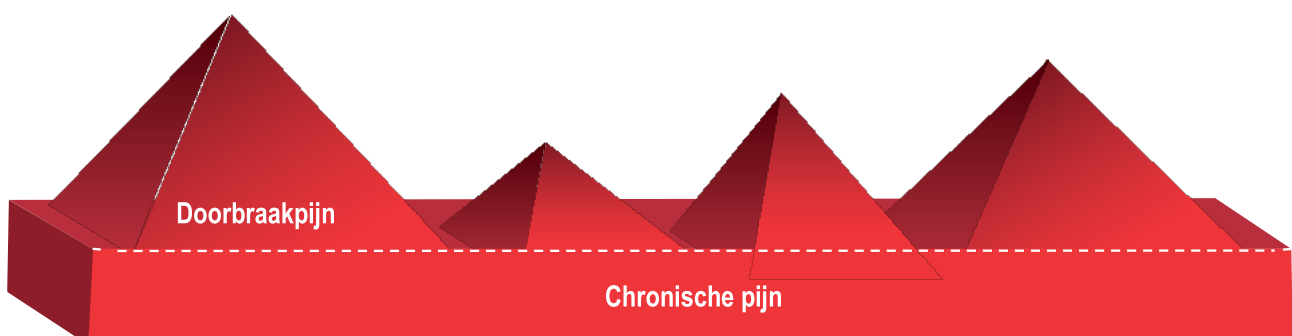
- Doorbraakpijn bij kankerpatiënten wordt gekenmerkt door een korte periode van hevige pijn; het is een tijdelijke verergering van de achtergrondpijn, die reeds wordt behandeld
- Het is een veelvoorkomend probleem bij patiënten met kanker, hetzij als direct of indirect gevolg van kanker of de behandeling daarvan¹
- Contact met patiënten is van essentieel belang bij de behandeling van hun doorbraakpijn; vanaf de diagnose tot de behandeling en de beoordeling ervan

Definitie van doorbraakpijn bij kanker

Er bestaan vele definities van doorbraakpijn bij kanker. In de richtlijn van de Europese Associatie voor Palliatieve Zorg vinden we echter een definitie van doorbraakpijn in *“Breakthrough pain: definition, prevalence, and characteristics”* van Portenoy RK, Hagen NA (Pain 1990). Doorbraakpijn wordt gedefinieerd als:

“[De] tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop chronische achtergrondpijn die reeds gecontroleerd wordt.”²

- **Snel opkomend**
- **Korte duur**
- **Kan zeer ernstig of heftig zijn**



Diagnose van doorbraakpijn bij kanker

Voor het diagnosticeren van doorbraakpijn bij kanker, is het van belang eerst de volgende stappen te doorlopen:

1. Beoordeel of de klacht van pijn van de patiënt te wijten kan zijn aan onvoldoende controle van de achtergrondpijn bij kanker
2. Stel indien nodig de medicatie tegen de achtergrondpijn bij om de episodes van doorbraakpijn te verminderen¹ (zoals beschreven in **Opties voor de behandeling van onbeheerste achtergrondpijn bij kanker**, in paragraaf 1)

Als de patiënt ernstige pijn blijft houden ondanks adequate behandeling van de achtergrondpijn, vraag dan om de aard van deze pijn te beschrijven en uit te leggen. U kunt gebruik maken van de volgende vragen bij de beoordeling van de doorbraakpijn bij kanker.

Diagnose van doorbraakpijn bij kanker	
Vragen voor de patiënt	Diagnostische markers voor doorbraakpijn bij kanker
1. Kunt u de pijn beschrijven?	1. Ernstige pijn in aanvulling op de behandelde achtergrondpijn ¹
2. Gaat de pijn samen met beweging, bijvoorbeeld wandelen of hoesten?	2. Ja (voorspelbare, incidentele doorbraakpijn bij kanker) Nee (spontane doorbraakpijn bij kanker)
3. Doet de pijn zich voor op of rond het tijdstip dat u uw gewone pijnmedicatie moet innemen?	3. Valt niet samen met de toediening van de bestaande pijnmedicatie

Behandeling van doorbraakpijn bij kanker

Zodra een diagnose is gesteld, is het belangrijk om met de patiënt te bespreken hoe deze verder wil gaan met de behandeling van de doorbraakpijn bij kanker. Doorbraakpijn bij kanker kan worden behandeld met geneesmiddelen die tot de klasse van de opioïden behoren. Er zijn verschillende formuleringen en manieren van toediening van deze geneesmiddelen zoals een orale, sublinguale, transmucosale, subcutane of nasale toediening.

3. EEN INLEIDING TOT FENTANYL

Productoverzicht

Fentanyl is een sublinguale tablet die is bedoeld voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassen patiënten die al een behandeling met opioïden voor achtergrondpijn bij kanker ontvangen.³

Sublinguale fentanyl moet worden voorgeschreven en toegediend in overeenstemming met de informatie zoals beschreven in de SmPC die onderdeel is van de handelsvergunning. Dit middel mag niet worden gebruikt voor een andere indicatie dan die waarvoor de handelsvergunning is verleend.

De selectie van een patiënt die geschikt is voor sublinguale fentanyl-gebruik

Raadpleeg in alle gevallen de rubrieken 4.1 t/m 4.6 van de SmPC voor o.a. de Indicatie, Contra-indicaties, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Interacties en Zwangerschap en borstvoeding. Sublinguale fentanyl is **uitsluitend** bestemd voor doorbraakpijn bij opioïd-tolerante patiënten die al een behandeling met opioïden voor chronische kankerpijn ontvangen.

Patiënten worden als opioïd-tolerant beschouwd als ze:

- minstens 60 mg orale morfine per dag, of
- minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, of
- minstens 30 mg oxycodon per dag, of
- minstens 8 mg orale hydromorfon per dag, of

- een equi-analgetische dosis van een ander opioïd innemen gedurende een week of langer.

Het gebruik van sublinguale fentanyl is **gecontra-indiceerd**:

- bij patiënten **zonder opioïdenonderhoudstherapie** vanwege het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder levensbedreigende ademhalingsdepressie.
- bij patiënten met een **ernstige ademhalingsdepressie** of ernstige obstructieve long-aandoeningen.
- bij **acute pijn anders dan doorbraakpijn bij kanker**.

Patiënten en hun verzorgers moeten erover ingelicht worden dat sublinguale fentanyl een werkzaam bestanddeel bevat in een hoeveelheid die voor een kind fataal kan zijn, en daarom moeten alle tabletten buiten bereik en uit het zicht van kinderen bewaard worden.

Het is ook belangrijk om te beoordelen of de patiënt eventueel een risico loopt op incidentele overdosering of opzettelijke suïcide.

Zie ook de paragraaf "Misbruik en afhankelijkheid" in hoofdstuk 6.

Wijze van toediening

Bij gebruik van deze sublinguale formulering voor de behandeling van doorbraakpijn bij kanker, is de volgende informatie van belang:

1. Neem de tablet bij aanvang van een doorbraakpijn episode
2. Plaats de tablet direct onder de tong in het diepste deel van de mond
3. Kauw of zuig niet op de tablet, en slik deze niet door
4. Laat de tablet oplossen
5. Niets consumeren totdat de tablet volledig is opgelost

Patiënten met een droge mond kunnen water gebruiken om de buccale mucosa te bevochtigen voordat ze sublinguale fentanyl innemen.

4. TITREREN OM DE JUISTE DOSIS TE BEPALEN

De noodzaak van titratie

Patiënten die dit middel gaan gebruiken moeten individueel worden getitreerd totdat zij de optimale dosis hebben bereikt. Tijdens deze titratie moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd.

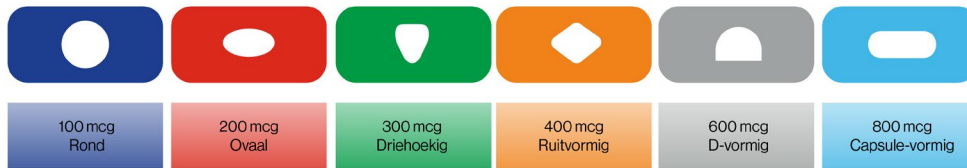
Dosistitratie

Het doel van dosistitratie is het bepalen van een optimale dosis voor de behandeling van episodes van doorbraakpijn. Deze optimale dosis moet de pijn voldoende verlichten zonder dat de bijwerkingen te ernstig worden.

De optimale dosis moet voor elke individuele patiënt worden vastgesteld door titratie naar boven. Tijdens de dosistitratiefase zijn verschillende tabletsterktes beschikbaar. De gebruikte aanvangsdosis sublinguale fentanyl moet 100 microgram zijn, met waar nodig verhoging van de dosis met de reeks beschikbare sterktes.

De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tot een optimale dosis is bereikt.

Sublinguale fentanyl is beschikbaar in sublinguale tabletten van 100, 200, 300, 400, 600 en 800 microgram. De vorm van de tablet en kleur van de verpakking verschilt per tabletsterkte. Hieronder is voor iedere sterkte, de vorm van de tablet en de bijbehorende kleur van de verpakking van Fentanyl 1A Pharma sublinguale tabletten weergegeven:



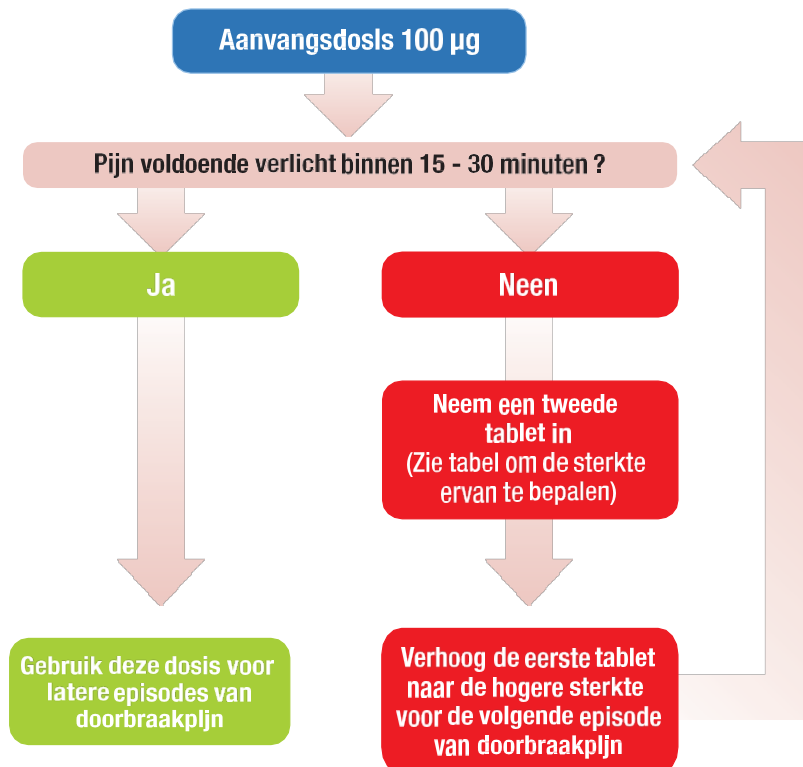
De kleurcodering kan verschillen tussen sublinguale tabletten van verschillende merken.

Tijdens het titratieproces kunnen patiënten opgedragen worden om meerdere tabletten van 100 microgram en/of 200 microgram in te nemen per dosis. Er mogen niet meer dan vier (4) tabletten gebruikt worden per keer.

Voor een enkele episode van doorbraakpijn tijdens deze titratiefase mogen niet meer dan twee (2) doses toegediend worden.

Tijdens het titratieproces dienen patiënten minstens 2 uur te wachten voordat een volgende episode van doorbraakpijn behandeld kan worden met sublinguale fentanyl. Voor meer informatie over de titratiefase zie rubriek 4.2 van de SmPC.

Sublinguale fentanyl titratieproces



Sterkte (microgram) van de eerste tablet voor sublinguaal gebruik per episode van doorbraakpijn	Sterkte (microgram) van de aanvullende (tweede) tablet voor sublinguaal gebruik in te nemen 15-30 minuten na de eerste tablet, indien nodig
100 µg	100 µg
200 µg	100 µg
300 µg	100 µg
400 µg	200 µg
600 µg	200 µg
800 µg	-

Onderhoudsbehandeling

Zodra de juiste dosis is bepaald, die kan bestaan uit meer dan één tablet, moeten de patiënten deze dosis aanhouden en het gebruik beperken tot maximaal vier doses per dag.

Tijdens de onderhoudsperiode dienen patiënten minstens 2 uur te wachten voordat een volgende episode van doorbraakpijn behandeld kan worden met sublinguale fentanyl.

Voor meer informatie over de onderhoudsbehandeling en aanpassing van de dosering zie rubriek 4.2 van de SmPC.

Veranderen van medicatie

1. Overschakelen van een andere opioïde naar dit middel voor doorbraakpijn bij kanker

- Verschillende behandelingen zijn niet equivalent, de titratie dient dus altijd te starten met een dosis van 100 microgram
- Raadpleeg de SmPC voor belangrijke informatie over de behandeling

2. Overschakelen van sublinguale fentanyl naar een andere opioïde voor doorbraakpijn bij kanker

- Stel eerst vast of de patiënt op de juiste dosis is getitreerd (hertitreer indien nodig) alvorens te veranderen van doorbraakpijn medicatie

3. Overschakelen van andere fentanylproducten naar sublinguale fentanyl

- Overschakelen van andere producten met fentanyl naar sublinguale fentanyl mag niet in een 1:1 verhouding gebeuren vanwege de verschillende absorptieprofielen, anders zou een fatale ademhalingsdepressie kunnen ontstaan. Als de patiënt overschakelt van een ander product met fentanyl, is een nieuwe dosistitratie met sublinguale fentanyl noodzakelijk met een startdosering van 100 microgram.

4. Het geheel stoppen met dit middel

- Sublinguale fentanyl dient onmiddellijk te worden stopgezet als de patiënt geen last meer heeft van episodes van doorbraakpijn. De behandeling voor de persisterende achtergrondpijn dient te worden voortgezet zoals voorgeschreven.
- Als stopzetting van alle opioïde therapie noodzakelijk is, moet de patiënt door de arts nauwlettend worden gevolgd om het risico op plotselinge onthoudingseffecten te beheersen.

Patiënten doorverwijzen

Patiënten die ondanks de titratie onvoldoende pijnverlichting voor hun doorbraakpijn episodes ervaren, moeten opnieuw worden beoordeeld, zodat de strategie voor hun pijnbehandeling kan worden herzien en waar nodig aangepast. Indien patiënten, na voortdurende controle, nog steeds onvoldoende pijnstilling ervaren, moeten ze worden doorverwezen naar een pijnspecialist of arts die gespecialiseerd is in palliatieve zorg en die zich bezighoudt met doorbraakpijn bij kanker.

5. BELANGRIJKE OVERWEGINGEN

Behandelingen met formuleringen op basis van opioïden kunnen gepaard gaan met bijwerkingen. Het risico van ernstige bijwerkingen kan worden verminderd wanneer deze medicijnen worden gebruikt onder de volgende voorwaarden:

- Bij de juiste patiënt (zoals beschreven in het hoofdstuk “De selectie van een patiënt die geschikt is voor sublinguale fentanyl gebruik”)
- Binnen de parameters van het titratie schema (zie hoofdstuk 4 “Titreer om de juiste dosis te bepalen”)
- In overeenstemming met de indicaties en de informatie die onderdeel is van de handelsvergunning van sublinguale fentanyl (zie de SmPC van sublinguale fentanyl)

Bijwerkingen

Net zoals bij alle opioïden bestaat het risico op klinisch significante ademhalingsdepressie gerelateerd aan het gebruik van sublinguale fentanyl. Dit kan leiden tot apneu en ademhalingsstilstand. Voorschrijvers moeten daarom letten op vroege tekenen van ademhalingsdepressie, zoals slaperigheid en verwarring, gedurende het titratie- en behandlingsproces.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van sublinguale fentanyl bij patiënten met chronische obstructieve longziekten of andere medische aandoeningen die kunnen leiden tot ademhalingsdepressie (bijv. myasthenia gravis) vanwege het risico op verdere ademhalingsdepressie, die kan leiden tot respiratoire insufficiëntie. De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tot een optimale dosis is bereikt.

Vanwege de mogelijk ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij toepassing van een opioïdbehandeling zoals sublinguale fentanyl, moeten de patiënten en hun verzorgers zich volledig bewust zijn van het belang om sublinguale fentanyl correct in te nemen, en welke actie te ondernemen bij symptomen van een overdosis of ademhalingsdepressie.

Zie rubriek 4.8 van de SmPC voor een volledig overzicht van mogelijke bijwerkingen van sublinguale fentanyl en/of andere fentanyl-bevattende producten.

6. RICHTLIJNEN VOOR PATIËNTEN & ZORGVERLENERS

Naast het verwijzen van patiënten en hun verzorgers naar de bijsluiter van sublinguale fentanyl, en het ervoor zorgen dat zij zich bewust zijn van de informatie en deze begrijpen, moeten patiënten en hun verzorgers geattendeerd worden op de hieronder vermelde gegevens:

Correcte toediening van medicatie & therapietrouw

- Dit middel moet precies zoals voorgeschreven worden ingenomen en mag niet worden toegediend aan iemand anders
- De patiënt moet opioïden voor de behandeling van achtergrondpijn bij kanker blijven innemen tijdens het gebruik van dit middel
- Er zijn andere beperkingen aan het gebruik, zoals het innemen van bepaalde geneesmiddelen en eten en drinken - de patiënt moet voor meer informatie naar de bijsluiter worden verwezen
- Dit middel is ontworpen voor sublinguale toediening en mag niet worden gesneden, gezogen, gekauwd of in zijn geheel doorgeslikt³
- Er mogen per dag niet meer dan 4 episodes van doorbraakpijn worden behandeld en men moet minstens 2 uur wachten voordat een volgende episode van doorbraakpijn behandeld kan worden
- Tijdens het titratieproces kunnen patiënten opgedragen worden om meerdere tabletten van 100 microgram en/of 200 microgram in te nemen per dosis. Er mogen niet meer dan vier (4) tabletten gebruikt worden per episode van doorbraakpijn.

- Voor elke sterkte zijn de tabletten anders van vorm en is de verpakking voorzien van een kleurcode
- De patiënt moet de juiste sterkte van de tablet gebruiken (zie vorm en de kleurcode op de verpakking)
- Er is een risico op misbruik/verkeerd gebruik indien het product niet volgens de instructies wordt gebruikt
- Speciale aandacht voor:
 - Serotonine syndroom:
Net zoals bij andere fentanyl-bevattende producten is voorzichtigheid geboden wanneer sublinguale fentanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden. Ontwikkeling van een in potentie levensbedreigend serotoninesyndroom kan zelfs optreden binnen de aanbevolen dosering. Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met sublinguale fentanyl te worden gestaakt. Voor meer informatie zie rubriek 4.4 van de SmPC.

Controle op werkzaamheid

- De patiënt moet tijdens de titratiefase voortdurend blijven letten op de effectiviteit ten aanzien van de verlichting van hun doorbraakpijn en hun zorgverlener op de hoogte houden van het volgende:
 - Is er pijnstilling bereikt met de voorgeschreven dosis?
 - Hoe lang duurde het voordat er pijnstilling werd bereikt?
 - Was er een aanvullende tablet nodig om pijnstilling te bereiken?
 - Hoe lang na de eerste tablet werd de aanvullende tablet genomen?

Controle op bijwerkingen

- De patiënt en diens verzorger moeten voortdurend letten op eventuele bijwerkingen en deze melden aan hun zorgverlener bij hun volgende bezoek, of onmiddellijk, indien het een ernstige bijwerking betreft

Maatregelen in geval van een accidentele overdosering

- Extreme slaperigheid en oppervlakkige ademhaling kunnen erop wijzen dat de patiënt de overeengekomen optimale dosering heeft overschreden.

In geval van een overdosering dienen patiënten en hun verzorgers de volgende maatregelen te treffen:

- Verwijder alle overgebleven tabletten uit de mond
- Vertel uw verzorger wat er is gebeurd
- De verzorger moet de patiënt bij bewustzijn proberen te houden
- Zoek onmiddellijk professionele medische hulp

Misbruik en afhankelijkheid

- Het is belangrijk om te beoordelen of de patiënt eerder verslaafd geweest is, of het risico loopt op een verslaving aan de medicatie voor de achtergrondpijn. Daarnaast moet de patiënt worden geïnformeerd over het risico van verslaving (andere bijwerkingen worden besproken in hoofdstuk 5) dat gepaard kan gaan met de behandeling met opioïden, waaronder sublinguale fentanyl. Het is ook belangrijk om te beoordelen of de patiënt eventueel een risico loopt op incidentele overdosering of opzettelijke suïcide.

Zie ook de paragraaf "De selectie van een patiënt die geschikt is voor sublinguale fentanyl gebruik" in hoofdstuk 3.

Farmacovigilantie

Bijwerkingen van sublinguale fentanyl en gebruik en toepassing van sublinguale fentanyl anders dan in de SmPC beschreven levert belangrijke veiligheidsinformatie op.

U wordt verzocht de volgende situaties te melden bij Lareb (www.lareb.nl):

- gebruik bij een indicatie anders dan doorbraakpijn bij kanker
- onjuist innemen van de tablet anders dan sublinguaal
- onjuiste dosistitratie (starten met andere dosering dan 100 microgram)
- onjuiste omzetting van een ander snelwerkend fentanylpreparaat (niet opnieuw titreren en starten met 100 microgram)
- misbruik
- gebruik bij kinderen
- elk ander gebruik in afwijking van de SmPC

Veilig bewaren, toedienen & afvoeren

- Om levensbedreigende risico's te voorkomen moeten de tabletten worden bewaard in een afgesloten opslagruimte buiten het bereik van kinderen
- De tabletten moeten in de oorspronkelijke blisterverpakking worden bewaard ter bescherming tegen vocht³
- Alle ongebruikte tabletten moeten naar de apotheek worden teruggebracht, waar ze worden vernietigd overeenkomstig nationale en lokale voorschriften³

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

U kunt extra materiaal opvragen via medicalinfo.nl@sandoz.com of telefoonnummer +31 (0) 36 5241600. Aanvullende informatie betreffende sublinguale fentanyl is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl. Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op www.sandoz.nl/rmm.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

REFERENTIES

1. Davies A (Ed.) Cancer-related breakthrough pain. Oxford: Oxford University Press. 2006; 1-11.
2. Mercadante S et al. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus Conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Cancer 2002; 94: 832-839.
3. Samenvatting van de Productkenmerken Fentanyl 1A Pharma. 1A Pharma. 2021.