

# Fentanyl

N02AB03 april 2020

## Indicatie

Pleister: ernstige chronische pijn bij volwassenen en kinderen vanaf twee jaar bij wie langdurige toediening van opioïden vereist is.

Neusspray, tablet:

Doorbraakpijn tijdens onderhoudsbehandeling met opioïden bij chronische kankerpijn.(1,2)

Injectie: als opioïde analgetisch supplement bij plaatselijke of algehele anesthesie.

Neuroleptanalgesie, neuroleptanesthesie.

Voor analgetische behandeling van patiënten op de intensive care-afdeling, die kunstmatig worden beademd.

De indicatie voor de injectie wordt hier niet besproken.

## Standpunt Ephor

**Fentanyl** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van ernstige chronische (kanker)pijn wegens een beperkt bewijs voor effectiviteit bij ouderen, een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel met andere opioïden en een goed gebruiksgemak.(3-5)

### Dosering:

De aanvangsdosis moet worden verlaagd bij oudere en verzwakte patiënten. Voor alle opioïden geldt dat gedoseerd moet worden op geleide van effect en bijwerkingen. Extra voorzichtigheid is geboden bij de kwetsbare oude patiënt door met een lage dosis te starten maar de dosis wel tijdig op te hogen bij uitblijven van effect en ernstige bijwerkingen.(1,2) Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen.

**Gebruiksgemak:** er zijn verschillende toedieningsvormen (transdermaal, sublinguaal en intraveneus). Bij de medicamenteuze behandeling van chronische pijn gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar de orale of transdermale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.(1,2)

### Stopinformatie:

Gebruik gedurende langere periode kan ontwenningverschijnselen veroorzaken na staken van de behandeling, wat zich kan manifesteren in nausea, braken, diarree, angst, koude rillingen, tremor en zweten. Deze treden op vanaf 2 dagen tot 2 weken na staken.(1)

Gebruik geen sterke orale of transdermale opiaten (bv. morfine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine) als eerste keus behandeling bij lichte pijn.(6)

### Ervaring:

Er zijn geen RCT's specifiek bij ouderen gevonden.

**Effectiviteit:**

Een open label multicenter studie in China bij personen met milde tot ernstige pijn bij kanker bij 1664 ouderen (leeftijd 65-90 jaar) toonde dat transdermaal fentanyl 25-200 mcg/uur effectief was in het verminderen van de pijn bij >97% van de proefpersonen. Tevens werd een toename in de kwaliteit van leven waargenomen (van 25% tot meer dan 71%).(7)

In een meta-analyse van vier studies in de algemene populatie met 2569 patiënten (fentanyl ITS, n=1271; morphine IV, n = 1298) werd geen verschil in effectiviteit tussen transdermaal fentanyl en intravenues morfine aangetoond.(8)

Gepoolde data van acht studies bij 1220 patiënten toonde bij transdermaal fentanyl (TDF) een beter effect dan bij langwerkend oraal morfine (LOM) (-26.7±31.3 voor TDF, -18.7±30.9 voor LOM, p=0.002). Dit betere effect was vooral aanwezig bij niet-maligne pijn.(9)

In een studie in de algemene populatie (n=202, gemiddelde leeftijd 61,5 jaar; spreiding 18-89 jaar) hadden patiënten met fentanyl meer verhogingen van de dosering en meer rescue-medicatie nodig in vergelijking met langwerkend oraal morfine.(10)

In verschillende studies gaven de patiënten de voorkeur aan de fentanylpleister.(8,10)

**Bijwerkingen**

In drie studies werden minder bijwerkingen bij gebruik van transdermaal fentanyl gemeld in vergelijking met langwerkend morfine.(9-11)

Een kleine studie (n=21, leeftijd 68±8,9 jaar) laat zien dat opioïdrotatie van morfine naar fentanyl een effectieve behandelstrategie voor morfine geïnduceerd delier is.(12) Bij opioïdrotatie kan gebruik worden gemaakt van de omreken tabel.(13)

Een case-control studie, gematched op leeftijd en geslacht bij 124.655 patiënten, naar de relatie tussen opioïd gebruik en het fractuurrisico, toonde dat gebruik van fentanyl is geassocieerd met een verhoogd fractuurrisico (adjusted Odds ratio (aOR): 2.23, 95% CI 1.89-2.64).(14)

Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, sufheid, obstipatie, droge mond en misselijkheid en braken voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn verwarring, dyspneu, dyspepsie en diarree het meest belangrijk. Soms (0,1-1%) wordt urineretentie gemeld.(1,2)

**Interactiepotentieel**

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de *CYP3A4*-activiteit induceren, kan de werkzaamheid van fentanyl verminderen.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen (groepen).

## **Farmacokinetiek**

Een studie toont dat de farmacokinetiek van intraveneus toegediend fentanyl niet afhankelijk is van de leeftijd.(15)

Een andere studie laat echter zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van intraveneus fentanyl bij oude patiënten is verlengd in vergelijking met jongeren door een verminderde klaring.(16)

Met transdermaal fentanyl is de plasmaconcentratie bij ouderen (67-87 jaar) meer dan verdubbeld ten opzichte van jongeren (19-27 jaar). De oude populatie is bij eenzelfde dosering gevoeliger voor een fentanyltoxiciteit.(17)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

De aanvangsdosis moet worden verlaagd bij oudere en verzwakte patiënten. Voor alle opioïden geldt dat gedoseerd moet worden op geleide van effect en bijwerkingen. Extra voorzichtigheid is geboden bij de kwetsbare oude patiënt door met een lage dosis te starten maar de dosis wel tijdig op te hogen bij uitblijven van effect en ernstige bijwerkingen.(1,2) Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen.

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij patiënten met verminderde nierfunctie dient de voorgenomen dosis fentanyl uiterst zorgvuldig te worden getitreerd. Patiënten met een verminderde nierfunctie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van fentanyltoxiciteit. Dialyse kan het distributievolume van fentanyl wijzigen en dit kan invloed hebben op het serumgehalte.(1)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij patiënten met verminderde leverfunctie dient de voorgenomen dosis fentanyl uiterst zorgvuldig te worden getitreerd.(1)

Gegevens van patiënten met cirrose en gesimuleerde gegevens van personen 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.(1)

## **Gebruiksgemak**

Er zijn verschillende toedieningsvormen. Bij de medicamenteuze behandeling van chronische pijn gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar de orale of transdermale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.(1)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

**Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Geen studies bij ouderen. Het optreden van ontweningsverschijnselen (agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en maagdarfstoornissen) treden op vanaf 2 dagen tot 2 weken na staken.(1)

Gebruik geen sterke orale of transdermale opiaten (bv. morfine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine) als eerste keus behandeling bij lichte pijn.(6)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

>65 jaar: onbekend.

>75-85 jaar: onbekend.

>85 jaar: onbekend.

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2018)**

65-74 jaar: 9316 mannen en 12.665 vrouwen.

≥75 jaar: 16.791 mannen en 37.789 vrouwen.

Fentanyl (injectie) is sinds 1982 internationaal in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

Een open label multicenter studie in China bij personen met milde tot ernstige pijn bij kaker in 1664 ouderen (leeftijd 65-90 jaar) heeft aangetoond dat transdermaal fentanyl 25-150 mcg/uur oplopende tot 200 mcg/uur effectief was in het verminderen van de pijn in >97% van de proefpersonen. Tevens werd een toename in de kwaliteit van leven waargenomen (van 25% tot meer dan 71%).(7)

In een meta-analyse van vier studies in de algemene populatie met 2569 patiënten (fentanyl ITS, n=1271; morphine IV, n = 1298) werd geen verschil in effectiviteit tussen transdermaal fentanyl en intravenues morfine (door de patiënt gereguleerde dosis) aangetoond.(8)

Gepoolde data van acht studies bij 1220 patiënten toonde bij transdermaal fentanyl (TDF) een beter effect dan bij langwerkend oraal morfine (LOM) (-26.7±31.3 voor TDF, -18.7±30.9 voor LOM, p=0.002). Dit betere effect was vooral aanwezig bij niet -maligne pijn.(9)

In een studie in de algemene populatie (n=202, gemiddelde leeftijd 61,5 jaar; spreiding 18-89 jaar, 45% vrouw) hadden patiënten met fentanyl meer verhogingen van de dosering en meer rescue-medicatie nodig in vergelijking met langwerkend oraal morfine.(10)

In verschillende studies gaven de patiënten de voorkeur aan de fentanylpleister.(8,110)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Geen placebogecontroleerde studies bij ouderen.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet van toepassing. Fentanyl werkt snel.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

Fentanyl was geassocieerd met significant minder obstipatie ( $p < 0.001$ ) en minder sufheid overdag ( $p = 0.015$ ) maar meer slaapproblemen ( $p = 0.004$ ) en een kortere slaapduur ( $p = 0.008$ ) in vergelijking met morfine.(10)

Een analyse van vier gepoolde fase-3 studies in de algemene populatie ( $n = 1288$  fentanyl ITS en 1313 morfine iv. patienten) toonde minder opioïd gerelateerde bijwerkingen met fentanyl in vergelijking met morphine met name hypotensie (3.7 vs 5.5%; OR: 0.667; 95% CI: 0.459-0.969;  $p = 0.0338$ ), hypoventilatie (0.9 vs 1.9%; OR: 0.444; 95% CI: 0.217-0.906;  $p = 0.0256$ ), misselijkheid (40.3 vs 44.5%; OR: 0.842; 95% CI: 0.721-0.984;  $p = 0.0310$ ), jeuk (5.5 vs 9.4%; OR: 0.559; 95% CI: 0.413-0.757;  $p = 0.0002$ ) en tachycardie (1.6 vs 2.8%; OR: 0.489; 95% CI: 0.277-0.863;  $p = 0.0136$ ). (11)

Gepoolde data van acht studies bij 1220 patiënten toonde bij transdermaal fentanyl (TDF) minder bijwerkingen dan bij langwerkend oraal morfine (LOM), (72% vs. 87%;  $p < 0.001$ ), of een bijwerking die tot stoppen leidde (16% vs. 23%;  $p < 0.001$ ). Obstipatie en sufheid kwamen statistisch significant minder vaak voor bij TDF dan bij LOM.(9)

Een kleine studie ( $n = 21$ , leeftijd  $68 \pm 8,9$ ) laat zien dat opioïdrotatie van morfine naar fentanyl een effectieve behandelstrategie voor morfine geïnduceerd delier is. De kleine verschillen kunnen van betekenis zijn voor de individuele patiënt.(11) Bij opioïdrotatie kan gebruik worden gemaakt van de omreken tabel.(13)

Een case-control studie, gematched op leeftijd en geslacht bij 124.655 patiënten, naar de relatie tussen opioïde gebruik en het fractuurrisico, toonde dat gebruik van morfine (adjusted Odds ratio (aOR): 1.47, 95% CI 1.37-1.58), fentanyl (aOR: 2.23, 95% CI 1.89-2.64), methadon (aOR: 1.39, 95% CI 1.05-1.83), oxycodon (aOR: 1.36, 95% CI 1.08-1.69), nicomorfine (aOR: 1.57, 95% CI 1.38-1.78), tramadol (aOR: 1.54, 95% CI 1.49-1.58) en codeïne (aOR: 1.16, 95% CI 1.12-1.20) allen een verhoogd fractuur risico veroorzaken. Er is geen toename op fracturen gevonden bij het gebruik van buprenorfine (aOR: 0.86, 95% CI 0.79-0.95).(14)

Er bestaan grote intra- en interindividuele verschillen in de effecten en bijwerkingen van de verschillende opioïden. Het gebruik kan leiden tot gewenning en afhankelijkheid, misbruik is mogelijk. Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid, misselijkheid, braken en obstipatie voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn verwardheid, hallucinaties, visusstoornissen, dyspepsie en droge mond het meest belangrijk. Soms (0,1-1%) wordt urineretentie gemeld.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend

## Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

**Anticholinerge effecten:** Fentanyl kan zeer vaak (>10%) obstipatie en vaak (1-10%) een droge mond en verwardheid veroorzaken

**Delier:** niet bekend

**Duizeligheid:** vaak (1-10%)

**Valneiging en/of motorische functie:** Fentanyl kan zeer vaak (>10%) slaperigheid, duizeligheid en vaak (1-10%) visusstoornissen veroorzaken.

**Sedatieve effecten:** Zeer vaak (>10%) treedt slaperigheid op.

**Orthostatische effecten:** Niet bekend

**Invloed op voedselinname:** Fentanyl kan zeer vaak (>10%) misselijkheid en braken en vaak (1-10%) abdominale pijn, dyspepsie en een droge mond veroorzaken

**Hemostase:** Niet bekend.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** In sommige gevallen (0,1-1%) is tachycardie, bradycardie, hypertensie of hypotensie gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire aandoeningen.

**Cognitie:** Vaak (1-10%) optredende bijwerkingen zijn verwardheid en depressie.

## Interactiepotentieel

### Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de *CYP3A4*-activiteit induceren, kan de werkzaamheid van fentanyl verminderen. Het gelijktijdig gebruik van fentanyl met sterke *CYP3A4*-remmers (zoals ritonavir, ketoconazol, itraconazol, erytromycine, claritromycine) of matig sterke *CYP3A4*-remmers (zoals aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, grapefruitsap en verapamil) kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van fentanyl (versterkte of langerdurende werking, meer kans op (fatale) ademhalingsdepressie). Zo mogelijk gelijktijdig gebruik vermijden, tenzij onder zorgvuldige observatie gedurende langere tijd. (1,2)

Gelijktijdig gebruik met *SSRI's* of *SNRI's* kan leiden tot het serotoninesyndroom (symptomen: spontane clonus, induceerbare clonus met agitatie of diaforesis, tremor, hyperreflexie, hypertonie, koorts).

Bij gelijktijdig gebruik van sommige morfinomimetica (fentanyl, methadon, oxycodon, pethidine en tramadol) met *MAO-remmers* neemt de kans op een serotonerg syndroom toe; daarom wordt gebruik van een morfinomimeticum afgeraden tijdens of binnen 2 weken na behandeling met een *MAO-remmer*.

Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica) kunnen de depressieve werking op het centraal zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte werking).

*Sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen*

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS depressief effect.(1,2,18)

Combinatie met *partiële opioïd-agonisten/antagonisten* zoals buprenorfine wordt niet aanbevolen, omdat het pijnstillende effect van fentanyl deels geneutraliseerd wordt en onthoudingsverschijnselen kunnen optreden.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

De contra-indicaties zijn acute ademhalingsdepressie.(1)

**Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Fentanyl is een opiaatagonist met sterk analgetische werking en sederend effect. Interageert vooral met de  $\mu$ -receptor. Uit de pleister komt gedurende de applicatieduur van 72 uur fentanyl vrij met een relatief constante snelheid. De werking begint na 6-12 uur.

Fentanyl wordt door de lever gemetaboliseerd hoofzakelijk door CYP3A4 en door de nieren geëlimineerd. Bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen moet daarom voorzichtig gedoseerd worden.(1,2)

**Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Een studie bij 7 ouderen (71-82 jaar) in vergelijking met 7 jongeren (18-41 jaar) toont dat de farmacokinetiek van intraveneus toegediend fentanyl niet afhankelijk is van de leeftijd. De plasmaconcentraties en totale plasmaklaring waren vergelijkbaar.(15)

Een andere kleine studie bij 4 ouderen (>60 jaar) en 5 jongeren (<50 jaar) liet echter zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van intraveneus fentanyl bij oude patiënten significant is verlengd in vergelijking met jongeren door een verminderde klaring.(16)

Met transdermaal fentanyl is de plasmaconcentratie bij 10 oude personen (67-87 jaar) meer dan verdubbeld ten opzichte van 6 jongeren (19-27 jaar) door een toegenomen absorptie en verminderde klaring. De oude patiëntenpopulatie is bij eenzelfde dosering gevoeliger voor een fentanyltoxiciteit.(17)

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

De eliminatiehalfwaardetijd van de fentanylpleister is 22-25 uur na verwijderen van de pleister. Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP kan bij ouderen de eliminatiehalfwaardetijd zijn verlengd.

### **Wordt buprenorfine gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Fentanyl wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de lever voornamelijk door CYP3A4. De belangrijkste metaboliet norfentanyl is inactief.(2)

### **Heeft fentanyl een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Fentanyl is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Nee.

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC [fentanyl](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [fentanyl](#).
3. [Ephor geneesmiddelenrapport opioïden](#).
4. Ojik van AL, Jansen PAF, Brouwers JRB, Roon van EN. Treatment of Chronic Pain in Older People: Evidence Based Choice of Strong Acting Opioids. *Drugs and Aging* 2012; 29 (8): 615-625.
5. Brouwers, JRB, van Ojik, Annette AL, van Roon EN, Jansen PAF. Authors' Reply to Pergolizzi: "Treatment of Chronic Pain in Older People: Evidence Based Choice of Strong Acting Opioids" *Drugs & Aging*. 2012; 29(12):997-998.
6. [Stop criteria](#).
7. Yu SY, Sun Y, Zhang HC, Wu YL, Qin SK, Xie GR, Liu SJ, Sui G. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1,664 elderly patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; 83(22):1931-1935.
8. Sinatra RS, Viscusi ER, Ding L, Danesi H, Jones JB, Grond S. Meta-analysis of the efficacy of the fentanyl iontophoretic transdermal system versus intravenous patient-controlled analgesia in postoperative pain management. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015;16(11):1607-1613.
9. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2004 Sep;20(9):1419-1428.
10. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal Fentanyl versus Sustained-Release Oral Morphine in Cancer Pain: Preference, Efficacy, and Quality of Life: The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manag*. 1997;13:254-261.
11. Viscusi ER, Grond S, Ding L, Danesi H, Jones JB, Sinatra RS. A comparison of opioid-related adverse events with fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia in acute postoperative pain. *Pain Manag*. 2016;6(1):19-24.
12. Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, Miyoshi I, Ikenaga M, Akechi T, Uchitomi Y. Opioid rotation from Morphine tot Fentanyl in Delirious Cancer Patients: An Open-Label Trial. 2005; 30(1): 96-103.
13. [Omreken tabel opioïden palliatie](#).



14. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med.* 2006 Jul;260(1):76-87.
15. Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl in the elderly. *Br J Anaesth.* 1988;60:619-622.
16. Bentley JB, Borel JD, Nenad jr RE, Gillespie TJ: Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg.* 1982;61:968-971.
17. Holdsworth MT, Forman WB, Killilea TA, Nystrom KM, Paul R, Brand SC, Reynolds R. Transdermal Fentanyl Disposition in Elderly Subjects. *Gerontology.* 1994;40:32-37.
18. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa R, Sacerdote P. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice.* 2008;8(4):287-313.