

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 10 mg Natrium.

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette.

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten

Flache, weiße, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „C“ auf der einen Seite und „1“ auf der anderen Seite.

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten

Flache, weiße, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „C“ auf der einen Seite und „2“ auf der anderen Seite.

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten

Flache, weiße, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „C“ auf der einen Seite und „4“ auf der anderen Seite.

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten

Flache, weiße, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „C“ auf der einen Seite und „6“ auf der anderen Seite.

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten

Flache, weiße, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „C“ auf der einen Seite und „8“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Effentora wird angewendet für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.

Bei Durchbruchschmerzen handelt es sich um eine vorübergehende Verschlimmerung der Schmerzen, die trotz anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

Zu den Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten, werden diejenigen gezählt, die mindestens 60 mg orales Morphin täglich, mindestens 25 Mikrogramm transdermales Fentanyl pro Stunde, mindestens 30 mg Oxycodon täglich, mindestens 8 mg orales Hydromorphon täglich oder eine analgetisch gleichwertige Dosis eines anderen Opioids über eine Woche oder länger erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Krebspatienten hat. Der Arzt sollte das Missbrauchspotenzial von Fentanyl bedenken. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, nicht gleichzeitig zwei verschiedene Formulierungen von Fentanyl einzunehmen. Jegliche Fentanyl-Präparate, die vorher für Durchbruchschmerzen verschrieben wurden, sollten verworfen werden, wenn die Medikation auf Effentora umgestellt wurde. Die Anzahl verschiedener Wirkstärken, die einem Patienten zur gleichen Zeit zur Verfügung stehen, sollte so klein wie möglich sein, um eine Verwechslung und mögliche Überdosierung zu verhindern.

Dosierung

Dosistitration

Effentora sollte auf die individuell wirksame Dosis auftitriert werden, die eine hinreichende Analgesie bei möglichst geringen Nebenwirkungen bietet. In klinischen Studien war die wirksame Dosis von Effentora für Durchbruchschmerzen nicht anhand der täglichen Opioid-Basistherapie vorhersehbar. Die Patienten sollten bis zum Erreichen der bei ihnen wirksamen Dosis sorgfältig überwacht werden.

Titration bei Patienten, die nicht von anderen Fentanyl-haltigen Arzneimitteln umgestellt werden

Die Anfangsdosis von Effentora sollte 100 Mikrogramm betragen. Diese kann nach Bedarf durch das Spektrum der verfügbaren Tablettenstärken (100, 200, 400, 600, 800 Mikrogramm) auftitriert werden.

Titration bei Patienten, die von anderen Fentanyl-haltigen Arzneimitteln umgestellt werden

Aufgrund unterschiedlicher Resorptionsprofile darf die Umstellung nicht im Verhältnis 1:1 erfolgen. Wenn von anderen oralen Fentanylcitrat-haltigen Arzneimitteln umgestellt wird, ist eine unabhängige Dosistitration mit Effentora erforderlich, da die Bioverfügbarkeit der Arzneimittel signifikant unterschiedlich ist. Jedoch kann bei diesen Patienten eine Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, die höher als 100 Mikrogramm liegt.

Vorgehensweise bei der Titration

Wenn während der Titration nach der erstmaligen Gabe einer einzelnen Tablette nicht innerhalb von 30 Minuten eine hinreichende Analgesie erreicht wird, kann eine zweite Effentora Tablette der gleichen Stärke angewendet werden.

Wenn für die Behandlung einer Durchbruchschmerzattacke mehr als eine Tablette notwendig ist, sollte für die Behandlung der nächsten Schmerzattacke eine Erhöhung der Dosis auf die nächst höhere verfügbare Tablettenstärke erwogen werden.

Während der Titration können mehrere Tabletten zur Anwendung kommen: bis zu vier Tabletten der Stärke 100 Mikrogramm oder bis zu vier Tabletten der Stärke 200 Mikrogramm können zur Behandlung einer einzelnen Durchbruchschmerzattacke während der Dosistitration nach folgendem Schema eingesetzt werden:

- wenn die initiale 100 Mikrogramm Tablette nicht ausreichend wirksam ist, kann der Patient darauf hingewiesen werden, die nächste Durchbruchschmerzattacke mit zwei Tabletten der Stärke 100 Mikrogramm zu behandeln. Es wird empfohlen, eine Tablette in die linke und die andere Tablette in die rechte Wangentasche zu platzieren. Wenn diese Dosis dann als ausreichend wirksam erachtet wird, kann die Behandlung nachfolgender Durchbruchschmerzattacken mit einer Tablette Effentora der Stärke 200 Mikrogramm weitergeführt werden,
- wenn eine einzelne Tablette Effentora der Stärke 200 Mikrogramm (oder zwei Tabletten der Stärke 100 Mikrogramm) als nicht ausreichend wirksam erachtet wird, kann der Patient darauf hingewiesen werden, für die Behandlung der nächsten Durchbruchschmerzattacke zwei Tabletten der Stärke 200 Mikrogramm (oder vier Tabletten der Stärke 100 Mikrogramm) anzuwenden. Es wird empfohlen, jeweils zwei Tabletten auf die linke und die rechte Wangentasche zu verteilen. Wenn diese Dosis dann als wirksam erachtet wird, kann die Behandlung nachfolgender Durchbruchschmerzattacken mit einer Tablette Effentora der Stärke 400 Mikrogramm weitergeführt werden,
- für die Auftitration auf 600 Mikrogramm und 800 Mikrogramm sollten Tabletten der Stärke 200 Mikrogramm verwendet werden.

Dosen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

Zur Behandlung einer einzelnen Durchbruchschmerzattacke sollten nicht mehr als zwei Tabletten angewendet werden, es sei denn, es erfolgt eine Titration unter Einsatz von bis zu vier Tabletten wie oben beschrieben.

Während der Titration sollten die Patienten mindestens 4 Stunden warten, bevor sie eine weitere Durchbruchschmerzattacke mit Effentora behandeln.

Erhaltungstherapie

Sobald im Rahmen der Auftitration die individuell wirksame Dosis ermittelt worden ist, sollte diese Dosis vom Patienten beibehalten werden. Dafür ist eine Einzeltablette der jeweiligen Stärke zu wählen. Die Intensität von Durchbruchschmerzattacken kann variieren und die erforderliche Dosis von Effentora kann im Laufe der Zeit aufgrund eines Fortschreitens der zu Grunde liegenden Krebserkrankung steigen. In diesen Fällen kann eine zweite Tablette Effentora der gleichen Wirkstärke eingenommen werden.

Wenn in mehreren aufeinander folgenden Fällen eine zweite Tablette Effentora erforderlich war, muss die übliche Erhaltungstherapie neu eingestellt werden (siehe unten).

Während der Erhaltungstherapie sollten die Patienten mindestens 4 Stunden warten, bevor sie eine weitere Durchbruchschmerzattacke mit Effentora behandeln.

Anpassung der Dosis

Die Erhaltungsdosis von Effentora sollte dann erhöht werden, wenn ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerzattacken hinweg mehr als eine Tablette pro Schmerzattacke benötigt. Für eine Neueinstellung der Dosis gilt die gleiche Vorgehensweise wie für die *Dosistitration* dargestellt (siehe oben).

Eine erneute Dosisanpassung der Opioid-Basistherapie kann erforderlich werden, wenn bei Patienten anhaltend mehr als vier Durchbruchschmerzattacken innerhalb von 24 Stunden auftreten.

Beim Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit von Hyperalgesie, Toleranz und Fortschreiten der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer und -ziele

Vor Beginn der Behandlung mit Effentora sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Effentora sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Beendigung der Therapie

Effentora sollte sofort abgesetzt werden, wenn bei dem Patienten keine Durchbruchschmerzattacken mehr auftreten. Die Basistherapie der Dauerschmerzen sollte wie verordnet fortgesetzt werden. Ist ein Absetzen sämtlicher Opioide erforderlich, muss der Patient engmaschig ärztlich überwacht werden, um das Risiko der Auswirkungen eines abrupten Absetzens zu kontrollieren.

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Effentora sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Xerostomie

Patienten, bei denen eine Xerostomie auftritt, wird geraten, vor der Anwendung von Effentora zum Anfeuchten der Wangentasche Wasser zu trinken. Wenn diese Empfehlung nicht zu einer angemessenen Auflösungsreaktion führt, kann ein Umstieg auf eine andere Therapie anzuraten sein.

Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre)

In klinischen Studien war die individuell wirksame Dosis für Patienten über 65 Jahre tendenziell niedriger als für jüngere Patienten. Es wird empfohlen, bei der Dosistitration von Effentora bei älteren Patienten mit erhöhter Vorsicht vorzugehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Effentora bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Bei Kontakt der Effentora Tablette mit Feuchtigkeit kommt es zu einer Brause-Reaktion, bei der der Wirkstoff freigesetzt wird. Daher sind die Patienten anzuweisen, die Blisterpackung erst unmittelbar vor dem Einlegen der Tablette in die Wangentasche zu öffnen.

Öffnen der Blisterpackung

Die Patienten sollten angewiesen werden, NICHT zu versuchen, die Tabletten aus der Blisterpackung zu drücken, da dies die Buccaltablette beschädigen könnte. Die korrekte Vorgehensweise zur Entnahme der Tablette aus der Blisterpackung ist wie folgt:

Eine Blistereinheit sollte durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abgetrennt werden. Die Blistereinheit sollte dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten Linie, wie angezeigt, geknickt werden. Anschließend sollte die rückseitige Folie abgezogen werden, um die Tablette zur Entnahme freizulegen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette nicht zu zerdrücken oder zu teilen.

Die Tablette sollte nach der Entnahme aus der Blisterpackung nicht mehr aufbewahrt werden, da ansonsten die Unversehrtheit der Tablette nicht mehr garantiert werden kann und das Risiko einer versehentlichen Exposition besteht.

Anwendung der Tablette

Die Effentora Tablette sollte unmittelbar nach der Entnahme aus der Blistereinheit im Ganzen in eine der Wangentaschen (d. h. in der Nähe eines Backenzahns zwischen Wange und Zahnfleisch) eingelegt werden.

Die Effentora Tablette sollte nicht gelutscht, gekaut oder geschluckt werden, da daraus im Vergleich zur ordnungsgemäßen Anwendung niedrigere Plasmakonzentrationen resultieren.

Effentora sollte nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche belassen werden bis sich die Tablette aufgelöst hat. Dies dauert in der Regel etwa 14-25 Minuten. Wahlweise kann die Tablette auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn nach 30 Minuten noch Reste der Effentora Tablette verblieben sind, können diese mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Die Zeit bis zum vollständigen Zerfall der Tablette nach Anwendung in der Mundhöhle scheint die frühe systemische Verfügbarkeit von Fentanyl nicht zu beeinflussen.

Solange sich die Tablette in der Wangentasche befindet, darf der Patient nichts essen oder trinken. Sollte eine Schleimhautreizung in der Wangentasche auftreten, ist es zu empfehlen, die Tablette an einer anderen Stelle in der Wangentasche zu platzieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.
- Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.
- Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.
- Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat) enthalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Anwendung, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, Effentora an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Versehentliche Anwendung bei Kindern

Die Patienten und die sie versorgenden Personen müssen darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass Effentora einen Wirkstoff in einer Menge enthält, die tödlich sein kann, dies gilt besonders für Kinder. Daher müssen sie alle Tabletten für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Überwachung

Zur Minimierung des Risikos von Opioid-bedingten Nebenwirkungen und zur Ermittlung der individuell wirksamen Dosis ist es unabdingbar, die Patienten während des Titrationsprozesses unter engmaschige ärztliche Kontrolle zu stellen.

Opioid-Basistherapie

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Effentora begonnen wird, und dass der Patient die Opioid-Basistherapie weiterführt, während er Effentora einnimmt. Das Arzneimittel darf nicht an Patienten ohne Opioid-Basistherapie gegeben werden, da ein erhöhtes Risiko für Atemdepression und Tod besteht.

Atemdepression

Wie bei allen Opioiden besteht ein Risiko für eine klinisch relevante Atemdepression im Zusammenhang mit der Anwendung von Fentanyl. Nicht angemessene Patientenauswahl (z.B. Anwendung bei Patienten ohne Opioid-Basistherapie) und/oder nicht angemessene Dosierung sind bei Effentora und anderen fentanylhaltigen Arzneimitteln tödlich ausgefallen. Effentora sollte nur unter den in Abschnitt 4.1 festgelegten Bedingungen angewendet werden.

Chronische obstruktive Lungenerkrankung

Besondere Vorsicht ist bei der Titration von Effentora bei Patienten mit nicht-schwerwiegender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen geboten, die für eine Atemdepression prädisponieren, da es hier sogar bei den üblichen therapeutischen Dosen von Effentora zu Verringerung des Atemantriebes bis hin zur respiratorischen Insuffizienz kommen kann.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamt-dosis in Betracht gezogen werden.

Alkohol

Die gleichzeitige Verwendung von Alkohol und Fentanyl kann verstärkte dämpfende Effekte ergeben, die tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.5).

Risiken bei gleichzeitiger Verabreichung von Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, auch von Effentora, mit Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken dürfen Opioide und Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel nur an Patienten, für die keine alternative Behandlungsoption in Frage kommt, begleitend verabreicht werden.

Wird entschieden, Effentora begleitend zu Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln zu verschreiben, sind die jeweils niedrigste wirksame Dosierung und eine minimale Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigt

Effentora sollte nur mit extremer Vorsicht bei Patienten zur Anwendung kommen, die besonders anfällig für intrakranielle Wirkungen einer CO₂-Retention sein können, wie z. B. Patienten mit Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks oder einer Bewusstseins-einschränkung. Opioide können den klinischen Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern und sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

Bradyarrhythmie

Fentanyl kann eine Bradykardie hervorrufen. Bei der Anwendung von Fentanyl bei Patienten mit früherer oder vorbestehender Bradyarrhythmie ist Vorsicht geboten.

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Ebenfalls mit Vorsicht sollte Effentora bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und

Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Effentora kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioideffekte zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten.

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Effentora gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das serotonerge Neurotransmitter-System beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Verwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidase[MAO]-Hemmern), kann sich ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Auffälligkeiten (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) einschließen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom ist die Behandlung mit Effentora abzubrechen.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden kann sich eine Gewöhnung, physische Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit entwickeln. Fentanyl kann auf ähnliche Weise wie andere Opioiden missbraucht werden, und alle Patienten, die Opioiden erhalten, sind auf Anzeichen von Missbrauch und Sucht zu überwachen. Patienten mit erhöhtem Risiko für Opioid-Missbrauch können dennoch angemessen mit Opioiden behandelt werden, diese Patienten müssen jedoch zusätzlich auf Anzeichen von Falschanwendung, Missbrauch oder Sucht überwacht werden.

Die wiederholte Anwendung von Effentora kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Effentora kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn einer Behandlung mit Effentora und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehören auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Endokrine Wirkungen

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder –Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den feststellbaren Veränderungen gehören u. a. eine Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum und ein Absinken des Kortisol- und Testosteronspiegels im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Anzeichen und Symptomen manifestieren.

Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Fentanylldosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eventuell können eine Verminderung der Fentanylldosis, ein Abbruch der Fentanylbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

In Verbindung mit der Anwendung oraler transmukosaler Fentanylpräparate wurde über Anaphylaxie und Überempfindlichkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige(r) Bestandteil(e)

Natrium

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltableten

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro Buccaltablette, entsprechend 0,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltableten

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltableten

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltableten

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltableten

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Natrium pro Buccaltablette, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Interaktionen auftreten, wenn Effentora zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Effentora herabsetzen.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Effentora mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Effentora zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über längere Zeit sorgfältig überwacht werden. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

Substanzen, die zentral-dämpfende Effekte verstärken können

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl mit anderen zentral-dämpfenden Substanzen wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika (einschließlich Benzodiazepinen), Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben, die zu

Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen oder tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.4).

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der verstärkten ZNS-deprimierenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung muss begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von partiellen Opioid-Agonisten / Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Diese weisen eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren mit relativ niedriger intrinsischer Aktivität auf. Sie antagonisieren daher teilweise die analgetische Wirkung von Fentanyl und können Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten auslösen.

Serotonerge Substanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen. Die Anwendung von Effentora wird nicht empfohlen bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen MAO-Hemmer erhalten haben, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat)

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit Arzneimitteln, die Natriumoxybat enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat ist vor Beginn der Behandlung mit Effentora abzusetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Effentora darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Nach einer Langzeitanwendung von Fentanyl während der Schwangerschaft besteht das Risiko eines Opioid-Entzugssyndroms beim Neugeborenen, das lebensbedrohlich sein kann, wenn es nicht erkannt und behandelt wird, und entsprechend den von Fachärzten für Neonatologie entwickelten Protokollen behandelt werden muss. Wenn bei einer Schwangeren eine längere Anwendung von Opioiden erforderlich ist, ist die Patientin auf das Risiko eines Opioid-Entzugssyndroms beim Neugeborenen hinzuweisen und sicherzustellen, dass eine geeignete Behandlung verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird angeraten, Fentanyl nicht während der Wehen und Geburt (und auch nicht bei einer Sectio caesarea) anzuwenden, da Fentanyl plazentagängig ist und beim Fetus eine Atemdepression hervorrufen kann. Wenn Effentora dennoch angewendet wird, sollte ein Antidot für das Kind unmittelbar bereitgehalten werden.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression hervorrufen. Fentanyl soll von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Einnahme von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

Fertilität

Beim Menschen liegen keine Daten zur Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien war die Fertilität bei männlichen Tieren beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings beeinträchtigen Opioid-Analgetika die geistige und / oder körperliche Fähigkeit zur Bewältigung potenziell gefährlicher Aufgaben (wie z. B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen). Den Patienten ist anzuraten, sich nicht hinter das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen und auch keine Maschinen zu bedienen, wenn sie unter der Anwendung von Effentora Schläfrigkeit, Schwindel oder Sehstörungen bei sich bemerken. Auch sollte auf das Führen eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen verzichtet werden, solange nicht bekannt ist, wie der Einzelne auf die Behandlung mit Effentora reagiert.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter der Anwendung von Effentora sind die für Opioide typischen Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig verschwinden diese im Rahmen der Titration auf die am besten geeignete Dosis ganz oder nehmen bei fortgesetzter Anwendung des Arzneimittels an Intensität ab. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen Atemdepression (die potenziell zu einer Apnoe oder einem Atemstillstand führen kann), Kreislaufabfall, Hypotonie und Schock. Alle Patienten müssen sorgfältig auf diese Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Ziel der klinischen Studien zu Effentora war es, die Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung von Durchbruchschmerzen zu untersuchen. Dabei erhielten alle Patienten als Basismedikation gegen ihre Dauerschmerzen Opioide wie retardiertes Morphin oder transdermales Fentanyl. Daher ist es nicht möglich, die alleinigen Effekte von Effentora definitiv abzugrenzen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Effentora und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in untenstehender Tabelle in der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA-Konvention nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Candidose	Pharyngitis	Orale Pustelbildung	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Neutropenie	Thrombozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit*	
Endokrine Erkrankungen				Hypogonadismus	Nebennierenrindeninsuffizienz, Androgendefizit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Angst, Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit	Euphorische Stimmungslage, Nervosität. Halluzinationen, Visuelle Halluzinationen, Änderung des mentalen Zustandes, Desorientiertheit		Arzneimittelabhängigkeit (Sucht)*, Arzneimittelmissbrauch (siehe Abschnitt 4.4), Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Geschmacksstörung, Somnolenz, Lethargie, Tremor, Sedierung, Hypästhesie, Migräne	Bewusstseins Einschränkung, Aufmerksamkeitsstörung, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie	Kognitive Störung, Störung der Motorik	Bewusstlosigkeit*, Konvulsion
Augenerkrankungen			Sehstörung, Okuläre Hyperämie, Verschwommenes Sehen, Verminderte Sehschärfe	Abnormes Gefühl im Auge, Photopsie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrbeschwerden		
Herzerkrankungen		Tachykardie	Bradykardie		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie	Flush, Hitzewallungen		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Pharyngolaryngeale Schmerzen	Atemdepression, Schlafapnoe-Syndrom		Atemstillstand*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Stomatitis, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Zahnschmerzen	Ileus, Mundulzerationen, Orale Hypästhesie, Orale Beschwerden, Verfärbung der Mundschleimhaut, Orale Weichteilerkrankung, Glossodynie, Bläschenbildung der Zunge, Zahnfleischschmerzen, Zungenulzerationen, Zungenkrankung, Ösophagitis, Aufgesprungene Lippen, Zahnerkrankung	Bläschenbildung der Mundschleimhaut, Trockene Lippen	
Leber- und Gallenerkrankungen			Dilatation der Galle		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Kalter Schweiß, Gesichtsschwellung, Generalisierter Juckreiz, Alopezie	Onychorrhexis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Rückenschmerzen	Muskelzucken, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort wie Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschenbildung	Periphere Ödeme, Fatigue, Asthenie, Substanzentzugssyndrom*, Schüttelfrost	Unwohlsein, Trägheit, Beschwerden im Brustkorb, Krankheitsgefühl, Nervöse Unruhe, Durst, Frieren, Schwitzen		Pyrexie, neonatales Entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6) Arzneimitteltoleranz
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Verminderte Thrombozytenzahl, Erhöhte Herzfrequenz, Verminderter Hämatokrit, Vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			
* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.					

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz

Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Effentora kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Opioidentzugs-Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angst, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen wurden mit transmuralem Fentanyl beobachtet.

Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet (siehe Abschnitt 4.9).

Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet, darunter Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es ist zu erwarten, dass die Symptome einer Fentanylüberdosierung mit denen von intravenös angewendetem Fentanyl und anderen Opioiden vergleichbar sind und eine Erweiterung der pharmakologischen Wirkungen darstellen. Ein veränderter mentaler Zustand, Bewusstlosigkeit, Koma, Hypotonie, Atemdepression, Atemnot und Atemstillstand sind hierbei die schwerwiegendsten Auswirkungen, die tödlich enden können.

Bei Fentanylüberdosierung wurden Fälle von Cheyne-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.

Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde auch eine toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Behandlung

Das unmittelbare Vorgehen bei einer Opioid-Überdosierung beinhaltet die Entfernung der Effentora Buccaltablette, wenn diese sich noch im Mund befindet, die Sicherstellung von freien Atemwegen, körperliche und verbale Stimulierung des Patienten, die Beurteilung der Bewusstseinslage, des Atem- und Kreislaufstatus sowie erforderlichenfalls eine assistierte Beatmung (Atemunterstützung).

Überdosierung (versehentliche Einnahme) bei einer Opioid-naiven Person

Für die Behandlung der Überdosierung (versehentliche Einnahme) bei einer Opioid-naiven Person sollte ein intravenöser Zugang gelegt und je nach klinischer Indikationsstellung Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten angewendet werden. Eine Atemdepression als Folge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkungsdauer des Opioid-Antagonisten (so liegt z. B. die Halbwertszeit von Naloxon im Bereich von 30 bis 81 Minuten), so dass eine wiederholte Gabe erforderlich sein kann. Einzelheiten zur Anwendung sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des jeweiligen Opioid-Antagonisten zu entnehmen.

Überdosierung bei Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten

Für die Behandlung einer Überdosierung bei Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten, sollte ein intravenöser Zugang gelegt werden. Der adäquate Einsatz von Naloxon oder eines anderen Opioid-Antagonisten kann in manchen Fällen durchaus gerechtfertigt sein, ist allerdings mit dem Risiko der Auslösung einer akuten Entzugssymptomatik assoziiert.

Obwohl nach der Anwendung von Effentora keine die Atmung beeinträchtigende Muskelsteifigkeit beobachtet wurde, ist diese für Fentanyl und andere Opioide bekannt. Für diesen Fall sollte mit einer assistierten Beatmung, der Gabe eines Opioid-Antagonisten und, als letzte Alternative, mit Muskelrelaxanzien behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioide;
ATC-Code: N02AB03.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vorwiegend mit dem Opioid- μ -Rezeptor interagiert. Seine primären therapeutischen Wirkungen sind Analgesie und Sedierung. Die sekundären pharmakologischen Wirkungen sind Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Obstipation, Miosis, physische Abhängigkeit und Euphorie.

Die analgetischen Wirkungen von Fentanyl sind plasmaspiegelabhängig. Im Allgemeinen erhöht sich die wirksame Konzentration und die Konzentration, bei der eine Toxizität auftritt, mit zunehmender Gewöhnung gegenüber Opioiden. Wie schnell sich eine Toleranz entwickelt, ist individuell sehr verschieden. Folglich sollte die Dosistitration für Effentora bis zum Erreichen des gewünschten Effekts individuell erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Sämtliche Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten einschließlich Fentanyl rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko einer Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber atemdepressiven Effekten entwickeln.

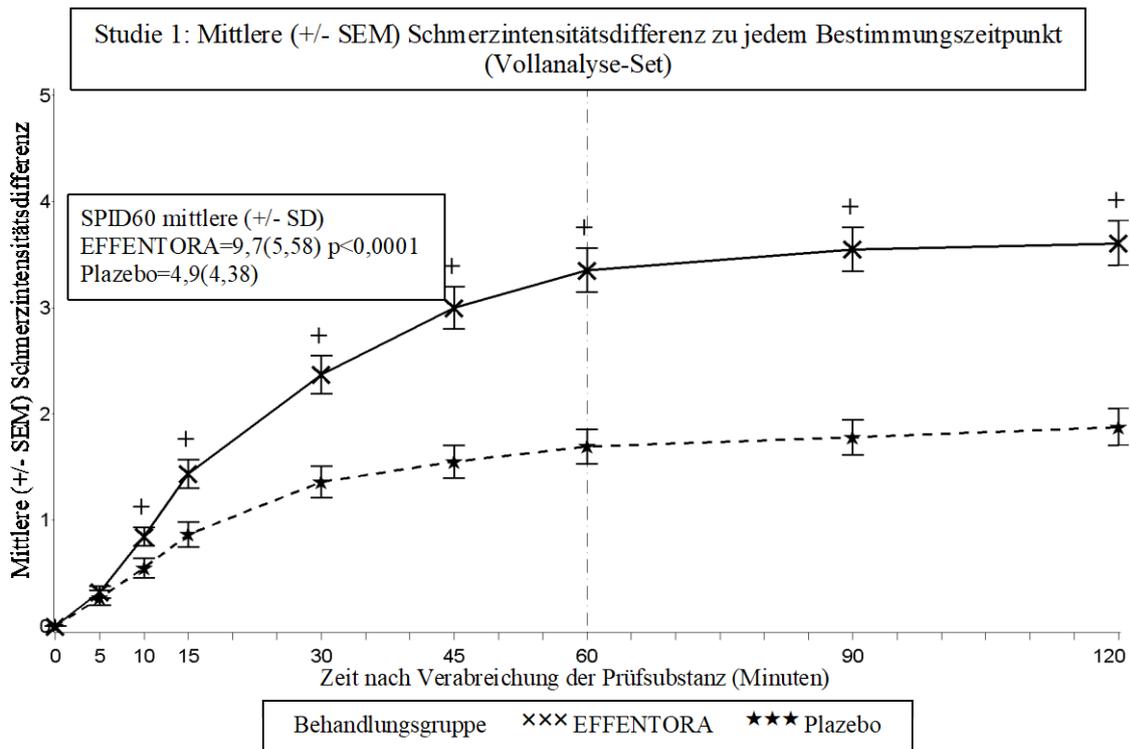
Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder –Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den feststellbaren Veränderungen gehören u. a. eine Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum und ein Absinken des Kortisol- und Testosteronspiegels im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Anzeichen und Symptomen manifestieren (siehe auch Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

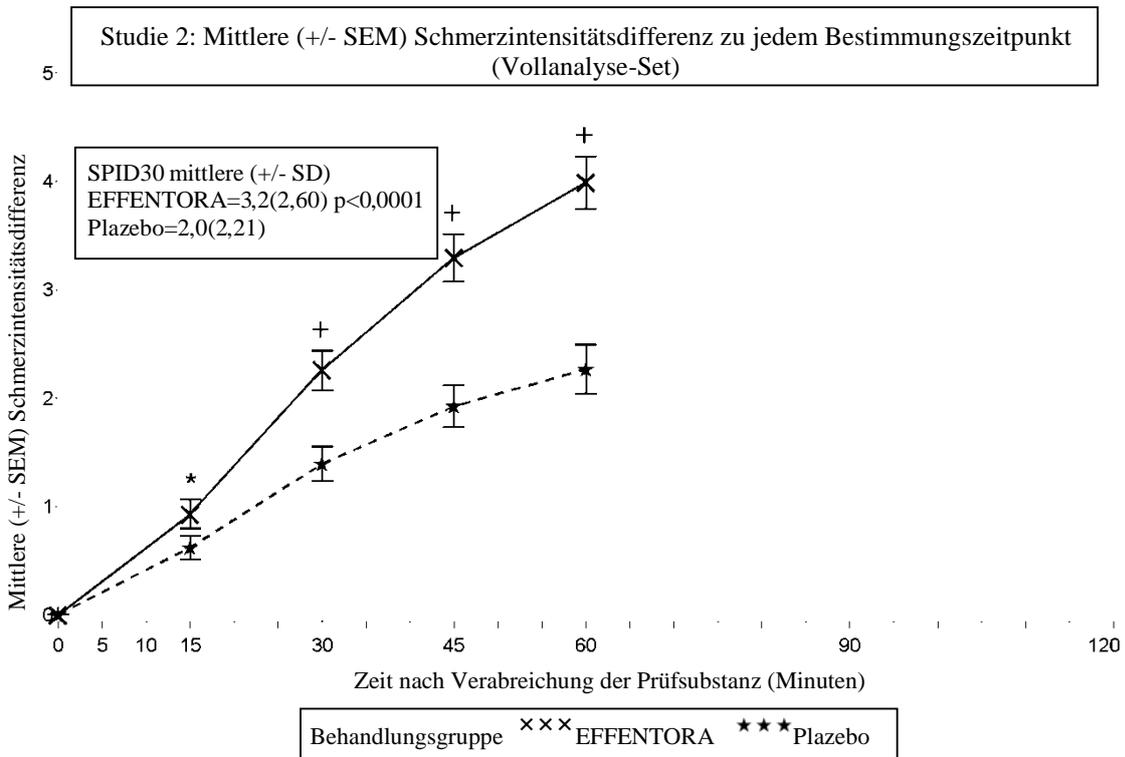
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Effentora wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Effentora bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht. Es wurden zwei doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Crossover-Studien mit insgesamt 248 Patienten mit Durchbruchschmerzen und Krebs durchgeführt, die im Durchschnitt 1 bis 4 Durchbruchschmerzattacken pro Tag unter einer Opioid-Basistherapie erlitten. Während einer initialen offenen Phase wurden die Patienten auf eine wirksame Dosis Effentora eingestellt. Patienten, bei denen diese wirksame Dosis ermittelt werden konnte, wurden in die doppelblinde Phase der Studie aufgenommen. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Bewertung der Schmerzintensität durch den Patienten. Die Patienten bewerteten die Schmerzintensität nach einer 11-Punkte-Skala. Für jede Durchbruchschmerzattacke wurde die Schmerzintensität vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung bewertet.

Siebenundsechzig Prozent der Patienten konnten auf eine wirksame Dosis eingestellt werden.

In der pivotalen klinischen Studie (Studie 1) war der primäre Endpunkt die durchschnittliche aufsummierte Schmerzintensitätsdifferenz, gemessen ab der Dosisverabreichung bis einschließlich 60 Minuten danach (SPID60), welche im Vergleich zur Plazebo-Behandlung statistisch signifikant ausfiel ($p < 0,0001$).



+ p<0,0001 EFFENTORA versus Plazebo, zum Vorteil von EFFENTORA, nach einer Varianzanalyse
PID=Schmerzintensitätsdifferenz; SEM=Standardfehler des Mittelwertes



* p<0,01 EFFENTORA versus Plazebo, zum Vorteil von EFFENTORA, nach einseitigem Wilcoxon-Rangsummentest
+ p<0,0001 EFFENTORA versus Plazebo, zum Vorteil von EFFENTORA, nach einseitigem Wilcoxon-Rangsummentest
PID=Schmerzintensitätsdifferenz; SEM=Standardfehler des Mittelwertes

In der zweiten pivotalen Studie (Studie 2) war der primäre Endpunkt die SPID30, welche ebenfalls im Vergleich zur Plazebo-Behandlung statistisch signifikant ausfiel ($p < 0,0001$).

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzintensitätsdifferenz wurde unter Effentora versus Plazebo bereits nach 10 Minuten in Studie 1 und nach 15 Minuten (früheste Messung) in Studie 2 festgestellt. Diese Unterschiede fielen auch weiterhin zu jedem nachfolgenden Bestimmungszeitpunkt in jeder der beiden Studien signifikant aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

Fentanyl ist stark lipophil und kann sehr rasch über die Mundschleimhaut und etwas langsamer über den konventionellen gastrointestinalen Weg resorbiert werden. Es wird einer First-Pass-Metabolisierung in Leber und Darm unterzogen. Die Metaboliten haben keinen Anteil an den therapeutischen Wirkungen von Fentanyl.

Bei Effentora kommt eine Freisetzungstechnik zum Einsatz, die sich einer Brause-Reaktion bedient, welche Rate und Menge des über die Wangenschleimhaut aufgenommenen Fentanyls steigert. Vorübergehende pH-Veränderungen, die mit der Brause-Reaktion einhergehen, können die Auflösung (bei einem niedrigeren pH-Wert) und die Membrandurchlässigkeit (bei einem höheren pH-Wert) optimieren.

Die Verweilzeit (definiert als die Zeitdauer, die die Tablette nach buccaler Anwendung benötigt, um zu zerfallen), beeinflusst nicht die frühe systemische Verfügbarkeit von Fentanyl. In einer Vergleichsstudie mit einer 400 µg Effentora Tablette, die entweder buccal (d. h. zwischen Wange und Zahnfleisch) oder sublingual appliziert wurde, wurden die Kriterien für Bioäquivalenz erfüllt.

Die Wirkung einer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Effentora wurde nicht untersucht.

Resorption:

Nach Anwendung von Effentora in der Mundhöhle wird Fentanyl mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von 65 % leicht resorbiert. Das Resorptionsprofil von Effentora resultiert größtenteils aus einer initial raschen Aufnahme über die Wangenschleimhaut, wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen nach venöser Probenentnahme im Allgemeinen innerhalb einer Stunde nach Anwendung in der Mundhöhle erreicht werden. Etwa 50 % der angewendeten Gesamtdosis wird rasch transmukosal resorbiert und wird systemisch verfügbar. Die verbleibende Hälfte der Gesamtdosis wird geschluckt und langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Etwa 30 % der geschluckten Menge (50 % der Gesamtdosis) entgeht der First-Pass-Elimination in Leber und Darm und wird systemisch verfügbar.

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pharmakokinetische Parameter* bei erwachsenen Probanden, die Effentora erhalten

Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Effentora 400 Mikrogramm
Absolute Bioverfügbarkeit	65 % (± 20 %)
Transmukosal aufgenommener Anteil	48 % ($\pm 31,8$ %)
T _{max} (Minuten) **	46,8 (20-240)

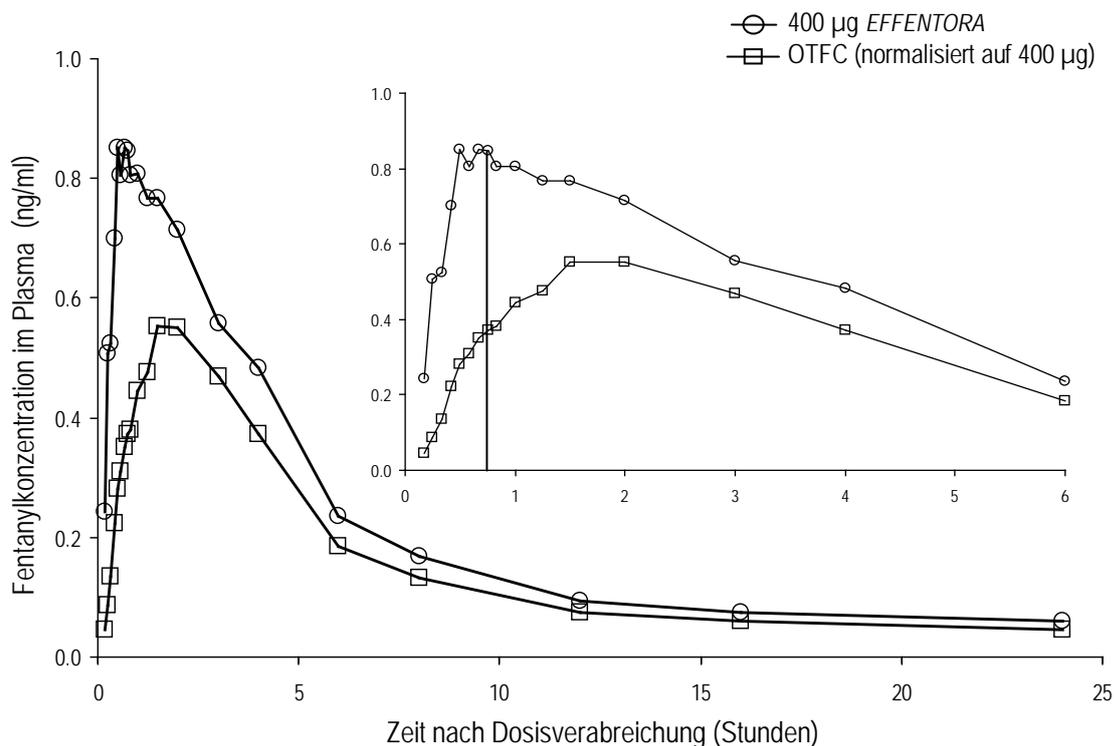
Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Effentora 400 Mikrogramm
C_{max} (ng/ml)	1,02 (\pm 0,42)
$AUC_{0-t_{max}}$ (ng x h/ml)	0,40 (\pm 0,18)
AUC_{0-inf} (ng x h/ml)	6,48 (\pm 2,98)

* basierend auf venösen Blutproben (Plasma). Die Fentanyl-Konzentrationen waren im Serum höher als im Plasma: Serum AUC und C_{max} waren ungefähr 20 % bzw. 30 % höher als Plasma AUC und C_{max} . Der Grund dieses Unterschiedes ist unbekannt.

** Daten für T_{max} sind als Median angegeben (Bereich).

In pharmakokinetischen Studien, die die absolute und relative Bioverfügbarkeit von Effentora und oral-transmukosal verabreichtem Fentanylcitrat (OTFC) verglichen, wies die Fentanylresorptionsrate und -menge für Effentora eine 30 % bis 50 % höhere Exposition auf als die von oral-transmukosal verabreichtem Fentanylcitrat. Wenn von anderen oralen Fentanylcitrat-Arzneimitteln umgestellt wird, ist eine unabhängige Dosistitration mit Effentora erforderlich, da die Bioverfügbarkeit der Arzneimittel signifikant unterschiedlich ist. Jedoch kann bei diesen Patienten eine Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, die höher als 100 Mikrogramm liegt.

Mittlere Plasmakonzentration versus Zeit
Profile nach Einzeldosen von EFFENTORA und OTFC bei gesunden Probanden



OTFC Daten wurden angepasst verwendet (800 µg auf 400 µg)

Unterschiede in der Verfügbarkeit von Effentora wurden in einer klinischen Studie bei Patienten mit einer Mukositis des Schweregrads 1 beobachtet. Bei Patienten mit Mukositis war die C_{max} 1 % und die AUC_{0-8} 25 % höher als bei denjenigen ohne Mukositis. Die beobachteten Unterschiede waren nicht klinisch signifikant.

Verteilung

Fentanyl ist in hohem Maße lipophil und verteilt sich mit einem großen scheinbaren Verteilungsvolumen gut über das Gefäßsystem. Nach buccaler Anwendung von Effentora erfährt Fentanyl initial eine rasche Verteilung, die ein Gleichgewicht von Fentanyl zwischen Plasma und stark durchbluteten Geweben (Hirn, Herz und Lungen) darstellt. Anschließend erfolgt eine Umverteilung von Fentanyl zwischen tiefem Kompartiment (Muskeln und Fett) und Plasma.

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 80 % bis 85 %. Das Hauptbindungsprotein ist alpha-1-saures Glykoprotein, aber auch Albumin und Lipoproteine haben einen gewissen Anteil. Der freie Anteil von Fentanyl erhöht sich bei Vorliegen einer Azidose.

Biotransformation

Die Verstoffwechselungswege nach buccaler Anwendung von Effentora waren bislang nicht Gegenstand klinischer Studien. Fentanyl wird in der Leber und Darmschleimhaut durch CYP3A4 Isoform zu Norfentanyl metabolisiert. In Tierstudien ist Norfentanyl pharmakologisch nicht aktiv. Mehr als 90 % der verabreichten Fentanyl-Dosis wird durch Biotransformation zu N-dealkylierten und hydroxylierten inaktiven Metaboliten eliminiert.

Elimination

Nach intravenöser Gabe von Fentanyl werden weniger als 7 % der verabreichten Dosis unverändert im Urin ausgeschieden und nur etwa 1 % finden sich unverändert in den Faeces wieder. Die Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden, während die fäkale Exkretion weniger wichtig ist.

Nach der Anwendung von Effentora ist die terminale Eliminationsphase von Fentanyl das Ergebnis der Umverteilung zwischen Plasma und tiefem Kompartiment. Diese Phase der Elimination ist langsam und resultiert in einer medianen terminalen Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ von etwa 22 Stunden nach buccaler Anwendung der efferveszierenden Formulierung und etwa 18 Stunden nach intravenöser Anwendung. Die Gesamtplasma-Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung beträgt etwa 42 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Es konnte eine Dosisproportionalität von 100 Mikrogramm bis 1.000 Mikrogramm gezeigt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur embryonalen-/fetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen zeigten keine Substanz-induzierten Missbildungen oder Entwicklungsstörungen bei Verabreichung während der Organogenese.

In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/Tag, s.c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet. Dieser Effekt ist vermutlich eine Folge der sedierenden Auswirkungen von Fentanyl im Tierversuch.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war bei ausgeprägt maternal toxischen Dosierungen die Überlebensrate der Nachkommen signifikant herabgesetzt. Weitere Befunde nach Gabe von maternal toxischen Dosen waren bei F1 Jungtieren eine Verzögerung der physischen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens. Diese Effekte könnten entweder indirekt durch ein verändertes Pflegeverhalten der Mutter und/oder eine verminderte Milchproduktion oder durch eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere ausgelöst worden sein.

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit

subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fentanylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Natriumhydrogencarbonat
Natriumcarbonat
Citronensäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-laminierte Blisterpackung aus PVC / Aluminiumfolie / Polyamid / PVC mit Papier / Polyester-Deckfolie.

Die Blisterpackungen werden in Kartons zu 4 oder 28 Tabletten angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Patienten und die sie versorgenden Personen sind anzuweisen, übrige Tabletten, die sich noch in der Packung befinden, zu entsorgen, sobald diese nicht mehr gebraucht werden.

Angebrochenes oder nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten
EU/1/08/441/001-002

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltableten
EU/1/08/441/003-004

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltableten
EU/1/08/441/005-006

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltableten
EU/1/08/441/007-008

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltableten
EU/1/08/441/009-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. April 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Niederlande

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Vermarktung/Anwendung von Effentora in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Schulungsprogramms einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderen Aspekten des Programms mit der national zuständigen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass alle Ärzte, Apotheker und Patienten, bei denen davon auszugehen ist, dass sie Effentora verschreiben/abgeben/anwenden, Schulungsmaterial zur richtigen und sicheren Anwendung des Arzneimittels erhalten.

Das Schulungsmaterial für Patienten enthält Folgendes:

- Packungsbeilage (Gebrauchsinformation)
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Informationen zum erweiterten digitalen Zugang

Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen

- EFFENTORA darf nur angewendet werden, wenn die Patienten/Betreuungspersonen geeignete Informationen hinsichtlich der Anwendung des Arzneimittels und der Vorsichtsmaßnahmen erhalten haben.
- Erläuterung des Anwendungsgebiets.
- Erläuterung zu Durchbruchschmerzen, Schmerzwahrnehmung der Patienten und der Schmerzbehandlung.
- Erklärung von Off-Label-Anwendung (Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation), Falschanwendung, Missbrauch, Medikationsfehlern, Überdosierung, Tod und Sucht.
- Definition eines Patienten, bei dem das Risiko einer Überdosierung, einer Falschanwendung, eines Missbrauchs, einer Abhängigkeit und Sucht besteht, zur Information der verschreibenden Ärzte/Apotheker.
- EFFENTORA darf nicht zur Behandlung anderer kurzzeitiger Schmerzen oder Schmerzzustände und/oder zur Behandlung von mehr als 4 krebsbedingten Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag angewendet werden (Abschnitt 3 der Packungsbeilage).
- Formulierungen sind untereinander nicht austauschbar.
- Notwendigkeit, sich bei Fragen an den verschreibenden Arzt/Apotheker zu wenden.
- Erläuterung, wie EFFENTORA angewendet wird.

Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält Folgendes:

- Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Packungsbeilage
- Leitfaden für Ärzte
- Checkliste für die Verschreibung
- Informationen zum erweiterten digitalen Zugang

Leitfaden für Ärzte

- Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet/überwacht werden, der Erfahrung im Umgang mit der Opioid-Therapie bei Krebspatienten hat, insbesondere im Hinblick auf die Entlassung aus dem Krankenhaus nach Hause.
- Erläuterung von Off-Label-Anwendung (d. h. Anwendungsgebiet, Alter) sowie der schwerwiegenden Risiken von Falschanwendung, Missbrauch, Medikationsfehlern, Überdosierung, Tod und Sucht.
- Notwendigkeit der Information von Patienten/Betreuungspersonen über:
 - Behandlungsmanagement und Risiken für Missbrauch und Abhängigkeit.
 - Notwendigkeit der regelmäßigen Überprüfung durch den verschreibenden Arzt.
 - Ermutigung zur Meldung aller Probleme bei der Durchführung der Behandlung.
- Feststellung und Überwachung von Patienten, bei denen vor und während der Behandlung das Risiko eines Missbrauchs bzw. der missbräuchlichen Verwendung besteht, zur Erkennung der Hauptmerkmale einer Opioidgebrauchsstörung: Unterscheidungsmerkmale von opioidbedingten Nebenwirkungen und einer Opioidgebrauchsstörung.
- Bedeutung der Meldung von Off-Label-Anwendung, Falschanwendungen, Missbrauch, Sucht und Überdosierung.
- Notwendigkeit einer auf den jeweiligen Patienten abgestimmten Behandlung, wenn eine Opioidgebrauchsstörung festgestellt wird.

Ärzte, die EFFENTORA verschreiben, müssen Patienten kritisch auswählen und über folgende Punkte aufklären:

- Hinweise zur Anwendung von EFFENTORA.
- Das Arzneimittel niemals mit anderen zu teilen oder auf nicht vorgesehene Weise anzuwenden.
- Aktualisierte Informationen in der Packungsbeilage, einschließlich Hyperalgesie, Anwendung während der Schwangerschaft, Arzneimittelwechselwirkungen wie z. B. mit Benzodiazepinen, iatrogene Sucht, Entzug und Abhängigkeit.
- Der verschreibende Arzt muss die Checkliste für die Verschreibung verwenden.

Checkliste für die Verschreibung

Erforderliche Maßnahmen vor der Verschreibung von EFFENTORA. Vor Verschreibung von EFFENTORA müssen alle der folgenden Punkte beachtet und abgearbeitet sein:

- Sicherstellung, dass alle Elemente des zugelassenen Anwendungsgebiets erfüllt sind.
- Dem Patienten bzw. der Betreuungsperson Anweisungen für die Anwendung von EFFENTORA geben.
- Sicherstellung, dass der Patient die Packungsbeilage in der EFFENTORA-Schachtel liest.
- Aushändigung der mitgelieferten Patientenbroschüre zu EFFENTORA an den Patienten. Die Broschüre enthält Informationen zu:
 - Krebs und Schmerzen.
 - EFFENTORA. Worum handelt es sich? Wie wird es angewendet?
 - EFFENTORA. Risiken des Missbrauchs.

- Erläuterung der Risiken der Anwendung von mehr als der empfohlenen Menge EFFENTORA.
- Erläuterung der Anwendung der Dosiskontrollkarten.
- Informierung des Patienten über die Anzeichen einer Überdosierung mit Fentanyl und die Notwendigkeit sofortiger medizinischer Hilfe.
- Erläuterung der sicheren Aufbewahrung und der Notwendigkeit, das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Erinnerung des Patienten bzw. der Betreuungsperson, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie Fragen oder Bedenken in Bezug auf die Anwendung von EFFENTORA oder die damit verbundenen Risiken für Falschanwendung und Missbrauch haben.

Das Schulungsmaterial für Apotheker enthält Folgendes:

- Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Packungsbeilage
- Leitfaden für Apotheker
- Checkliste für die Abgabe
- Informationen zum erweiterten digitalen Zugang

Leitfaden für Apotheker

- Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet/überwacht werden, der Erfahrung im Umgang mit der Opioid-Therapie bei Krebspatienten hat, insbesondere im Hinblick auf die Entlassung aus dem Krankenhaus nach Hause.
- Erläuterung von Off-Label-Anwendung (d. h. Anwendungsgebiet, Alter) sowie der schwerwiegenden Risiken von Falschanwendung, Missbrauch, Medikationsfehlern, Überdosierung, Tod und Sucht.
- Notwendigkeit der Information von Patienten/Betreuungspersonen über:
 - Behandlungsmanagement und Risiken für Missbrauch und Abhängigkeit.
 - Notwendigkeit der regelmäßigen Überprüfung durch den verschreibenden Arzt.
 - Ermutigung zur Meldung aller Probleme bei der Durchführung der Behandlung.
- Überwachung von Patienten, bei denen vor und während der Behandlung das Risiko eines Missbrauchs bzw. der missbräuchlichen Verwendung besteht, zur Erkennung der Hauptmerkmale einer Opioidgebrauchsstörung: Unterscheidungsmerkmale von opioidbedingten Nebenwirkungen und einer Opioidgebrauchsstörung.
- Bedeutung der Meldung von Off-Label-Anwendung, Falschanwendung, Missbrauch, Sucht und Überdosierung.
- Der Arzt sollte bei Verdacht auf eine Opioidgebrauchsstörung verständigt werden.
- Der Apotheker muss mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, bevor es dem Patienten ausgehändigt wird.
- EFFENTORA ist nicht mit anderen fentanylhaltigen Arzneimitteln austauschbar.

Apotheker, die EFFENTORA abgeben, müssen die Patienten über folgende Punkte aufklären:

- Hinweise zur Anwendung von EFFENTORA.

- Zur Vorbeugung von Diebstahl und Missbrauch von EFFENTORA muss der Apotheker Patienten darüber informieren, dass das Arzneimittel an einem sicheren Ort aufzubewahren ist.
- Apotheker müssen die Checkliste für Apotheker verwenden.

Checkliste für die Abgabe

Erforderliche Maßnahmen vor der Abgabe von EFFENTORA. Vor der Abgabe von EFFENTORA müssen alle der folgenden Punkte beachtet und abgearbeitet sein:

- Sicherstellung, dass alle Elemente des zugelassenen Anwendungsgebiets erfüllt sind.
- Dem Patienten bzw. der Betreuungsperson Anweisungen für die Anwendung von EFFENTORA geben.
- Sicherstellung, dass der Patient die Packungsbeilage in der EFFENTORA-Schachtel liest.
- Aushändigung der mitgelieferten Patientenbroschüre zu EFFENTORA an den Patienten. Die Broschüre enthält Informationen zu:
 - Krebs und Schmerzen.
 - EFFENTORA. Worum handelt es sich? Wie wird es angewendet?
 - EFFENTORA. Risiken des Missbrauchs.
- Erläuterung der Risiken bei der Anwendung von mehr als der empfohlenen Menge EFFENTORA.
- Erläuterung der Anwendung der Dosiskontrollkarten.
- Informierung des Patienten über die Anzeichen einer Überdosierung mit Fentanyl und die Notwendigkeit sofortiger medizinischer Hilfe.
- Erläuterung der sicheren Aufbewahrung und der Notwendigkeit, das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren

Digitaler Zugang zu Schulungsmaterial

Der digitale Zugang zu allen Aktualisierungen des Schulungsmaterials wird erweitert. Schulungsmaterial für Verschreiber (Ärzte), Apotheker und Patienten sind über eine Webseite zugänglich und können dort heruntergeladen werden. Einzelheiten der erweiterten digitalen Zugänglichkeit werden ggf. mit den zuständigen nationalen Behörden bzw. der EMA besprochen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anwendung in der Mundhöhle.
In die Wangentasche einlegen. Darf nicht gelutscht, gekaut oder im Ganzen geschluckt werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Beachten Sie die beigelegte Packungsbeilage für wichtige Warnhinweise und Anleitungen.

Eine versehentliche Anwendung kann schwere Schäden hervorrufen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/001
EU/1/08/441/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anwendung in der Mundhöhle.
In die Wangentasche einlegen. Darf nicht gelutscht, gekaut oder im Ganzen geschluckt werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Beachten Sie die beigelegte Packungsbeilage für wichtige Warnhinweise und Anleitungen.

Eine versehentliche Anwendung kann schwere Schäden hervorrufen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/003
EU/1/08/441/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 200

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anwendung in der Mundhöhle.
In die Wangentasche einlegen. Darf nicht gelutscht, gekaut oder im Ganzen geschluckt werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Beachten Sie die beigelegte Packungsbeilage für wichtige Warnhinweise und Anleitungen.

Eine versehentliche Anwendung kann schwere Schäden hervorrufen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/005

EU/1/08/441/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 400

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anwendung in der Mundhöhle.
In die Wangentasche einlegen. Darf nicht gelutscht, gekaut oder im Ganzen geschluckt werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Beachten Sie die beigelegte Packungsbeilage für wichtige Warnhinweise und Anleitungen.

Eine versehentliche Anwendung kann schwere Schäden hervorrufen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/007

EU/1/08/441/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 600

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND (ART)EN DER ANWENDUNG

Anwendung in der Mundhöhle.
In die Wangentasche einlegen. Darf nicht gelutscht, gekaut oder im Ganzen geschluckt werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Beachten Sie die beigelegte Packungsbeilage für wichtige Warnhinweise und Anleitungen.

Eine versehentliche Anwendung kann schwere Schäden hervorrufen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/009
EU/1/08/441/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 800

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten
Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten

Fentanyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Effentora und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Effentora beachten?
3. Wie ist Effentora anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Effentora aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Effentora und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Effentora ist Fentanyl als Citrat. Effentora ist ein schmerzstillendes Arzneimittel, das als Opioid bezeichnet und in der Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten angewendet wird, die bereits andere schmerzlindernde Arzneimittel aus der Gruppe der Opioide gegen ihre Dauerschmerzen (d. h. über den ganzen Tag anhaltende Tumorschmerzen) erhalten.

Bei Durchbruchschmerzen handelt es sich um plötzlich auftretende Schmerzattacken, die zusätzlich auftreten können, auch wenn Sie Ihre übliche Opioidbehandlung zur Schmerzstillung erhalten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Effentora beachten?

Effentora darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie zur Behandlung Ihrer Dauerschmerzen nicht regelmäßig ein verordnetes Opioid (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) jeden Tag nach einem festen Dosierplan über mindestens eine Woche eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel nicht erhalten haben, **dürfen Sie Effentora nicht anwenden**, da dies ansonsten das Risiko für eine gefährlich verlangsamte und/oder flache Atmung oder sogar einen Atemstillstand erhöhen kann.
- wenn Sie allergisch gegen Fentanyl oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an schweren Atemproblemen oder an einer schweren obstruktiven Lungenerkrankung leiden.
- wenn Sie unter kurzzeitigem Schmerz (aber keinem Durchbruchschmerz) leiden, der durch Verletzungen, Operationen oder durch Kopfschmerzen / Migräne hervorgerufen wurde.
- wenn Sie mit einem Arzneimittel behandelt werden, das 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat) enthält.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nehmen Sie während Ihrer Behandlung mit Effentora weiterhin Ihre anderen schmerzlindernden Arzneimittel aus der Gruppe der Opioide gegen ihre Dauerschmerzen (d. h. über den ganzen Tag anhaltende Tumorschmerzen) ein.

Nehmen Sie während Ihrer Behandlung mit Effentora keine anderen Fentanyl-Präparate ein, welche Sie vorher für Ihre Durchbruchschmerzen verschrieben bekommen haben. Sollten Sie noch welche von diesen Fentanyl-Präparaten zu Hause haben, kontaktieren Sie Ihren Apotheker, damit er Ihnen sagen kann, wie Sie diese Entsorgen sollen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben (siehe Abschnitt 5 „Wie ist Effentora aufzubewahren?“ für weitere Informationen).

Sprechen Sie in folgenden Fällen bitte VOR der Anwendung von Effentora mit Ihrem Arzt oder Apotheker:

- wenn Ihre anderen schmerzlindernden Arzneimittel aus der Gruppe der Opioide, die Sie gegen Ihre Dauerschmerzen (d. h. über den ganzen Tag anhaltende Tumorschmerzen) einnehmen, noch nicht stabilisiert sind,
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die die Atmung beeinflusst (wie zum Beispiel Asthma, Keuchatmung (Giemen) oder Kurzatmigkeit),
- wenn Sie eine Kopfverletzung haben,
- wenn Ihr Herz außergewöhnlich langsam schlägt oder Sie sonstige Herzprobleme haben,
- wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben, da diese Organe Einfluss auf die Art und Weise nehmen, wie Ihr Körper das Arzneimittel abbaut,
- wenn Sie eine geringe Menge an Flüssigkeit im Blutkreislauf oder einen niedrigen Blutdruck haben,
- wenn Sie über 65 Jahre alt sind; möglicherweise benötigen Sie eine geringere Dosis, und jede Dosiserhöhung wird von Ihrem Arzt sorgfältig geprüft,
- wenn Sie Probleme mit dem Herzen haben, insbesondere bei einem langsamen Herzschlag,
- wenn Sie Benzodiazepine einnehmen (siehe Abschnitt 2 unter „Anwendung von Effentora zusammen mit anderen Arzneimitteln“); die Anwendung von Benzodiazepinen kann die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bis hin zum Tod erhöhen,
- wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen (SSRIs [selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer], SNRIs [Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer], MAO-[Monoaminoxidase-] Hemmer; siehe Abschnitt 2 unter „Effentora darf nicht angewendet werden“ und „Anwendung von Effentora zusammen mit anderen Arzneimitteln“); die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Effentora kann zum **Serotonin-Syndrom, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand**, führen (siehe Abschnitt 2 unter „Anwendung von Effentora zusammen mit anderen Arzneimitteln“),
- wenn bei Ihnen während der Anwendung von Opioiden jemals eine Nebennierenrindeninsuffizienz, eine Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren, oder ein Mangel an Geschlechtshormonen (Androgenmangel) aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4 unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen“),
- wenn Sie Opioide oder andere Arzneimittel, Alkohol oder illegale Drogen missbraucht haben oder von diesen abhängig waren.
- wenn Sie Alkohol trinken; lesen Sie bitte den Abschnitt „Anwendung von Effentora zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“,

Wenden Sie sich in folgenden Fällen noch **WÄHREND** der Anwendung von Effentora an Ihren Arzt:

- wenn Sie an Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.
- wenn Sie eine Kombination der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Zusammen könnten diese Symptome auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen, eine potenziell

lebensbedrohliche Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren.

- Schlafbezogene Atemstörungen: Effentora kann schlafbezogene Atemstörungen, wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafes) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes), verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafes, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verminderung der Dosis in Betracht ziehen.

Langzeitanwendung und Gewöhnung

Dieses Arzneimittel enthält Fentanyl, ein Schmerzmittel aus der Gruppe der Opioide. Die wiederholte Anwendung von Opioidschmerzmitteln kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (d. h., Sie gewöhnen sich daran; dies wird als Arzneimitteltoleranz bezeichnet). Bei der Anwendung von Effentora können Sie auch schmerzempfindlicher werden. Dies wird als Hyperalgesie bezeichnet. Eine Erhöhung der Effentora-Dosis kann helfen, die Schmerzen eine Zeit lang zu reduzieren, sie kann Ihnen aber auch schaden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie feststellen, dass Ihr Arzneimittel weniger wirksam wird. Ihr Arzt wird entscheiden, ob es für Sie besser ist, die Dosis zu erhöhen oder Ihre Anwendung von Effentora schrittweise zu verringern.

Abhängigkeit und Sucht

Die wiederholte Anwendung von Effentora kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was wiederum zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann. Das Risiko für solche Nebenwirkungen kann mit höherer Dosis und längerer Anwendungsdauer zunehmen. Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr die Kontrolle darüber zu besitzen, wie viel Arzneimittel Sie anwenden müssen oder wie oft. Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin anwenden müssen, auch wenn es nicht hilft, Ihre Schmerzen zu lindern.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie können ein höheres Risiko haben, von Effentora abhängig oder danach süchtig zu werden, wenn

- Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht hat oder davon abhängig war („Sucht“).
- Sie Raucher sind.
- Sie schon einmal psychische Probleme (Depression, Angst oder eine Persönlichkeitsstörung) hatten oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.

Wenn Sie während der Anwendung von Effentora eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind.

- Sie müssen das Arzneimittel länger anwenden, als von Ihrem Arzt empfohlen wurde.
- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis anwenden.
- Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen an, als den Gründen, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B., „um ruhig zu bleiben“ oder „um schlafen zu können“.
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Anwendung des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren.
- Wenn Sie die Anwendung des Arzneimittels stoppen, fühlen Sie sich unwohl (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder anwenden („Entzugssymptome“).

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den besten Behandlungsweg für Sie, einschließlich der Frage, wann Sie aufhören sollten es anzuwenden und wie Sie dies sicher tun können.

Suchen Sie in folgenden Fällen **DRINGEND** einen Arzt auf:

- wenn Sie während der Anwendung von Effentora Symptome wie Atemschwierigkeiten oder Schwindel, ein Anschwellen der Zunge, der Lippen oder im Hals bemerken; dies könnten frühe Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein (Anaphylaxis, Hypersensivität; siehe Abschnitt 4 unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen“.

Was zu tun ist, wenn Effentora versehentlich angewendet wurde

Wenn Sie meinen, dass jemand versehentlich Effentora angewendet hat, verständigen Sie unverzüglich einen Arzt. Versuchen Sie, die Person bis zum Eintreffen des Notarztes wach zu halten.

Wenn jemand versehentlich Effentora angewendet hat, so treten möglicherweise die gleichen Nebenwirkungen wie in Abschnitt 3 „Wenn Sie eine größere Menge von Effentora angewendet haben, als Sie sollten“ beschrieben auf.

Kinder und Jugendliche

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren verabreichen.

Anwendung von Effentora zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bevor Sie mit der Anwendung von Effentora beginnen, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden anderen Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, einzunehmen / anzuwenden:

- zeitgleiche Anwendung von Effentora und Arzneimitteln, die Sie schläfrig machen (d. h. eine sedierende Wirkung haben), wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel; diese erhöht das Risiko von Benommenheit, Atemschwierigkeiten (respiratorische Insuffizienz) und Koma und kann lebensbedrohlich sein; daher sollte die gleichzeitige Anwendung nur in Betracht gezogen werden, wenn keine anderen Behandlungen möglich sind.

Wenn Ihnen Ihr Arzt jedoch Effentora zusammen mit sedierenden Arzneimitteln verschreibt, muss er die Dosis und Dauer dieser gleichzeitigen Anwendung entsprechend eingrenzen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle sedierenden Arzneimittel, die Sie einnehmen, wie Schlaftabletten, Arzneimittel zur Behandlung von Angst, bestimmte Arzneimittel, mit denen allergische Reaktionen behandelt werden (Antihistaminika) oder Tranquilizer, und befolgen Sie die Dosisempfehlungen Ihres Arztes genau. Es kann hilfreich sein, auch Freunde oder Verwandte zu bitten, auf die oben genannten Anzeichen und Symptome an Ihnen zu achten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, sobald Sie solche Symptome feststellen,

- einige muskelentspannende Arzneimittel (Muskelrelaxantien) wie Baclofen oder Diazepam (siehe auch den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“),
- jegliche Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Effentora abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (zur Beherrschung einer HIV-Infektion angewendete Arzneimittel) oder andere sogenannte CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen), Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen), Aprepitant (angewendet bei starker Übelkeit), sowie Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Herzerkrankungen),
- bei Einnahme sogenannter Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (angewendet bei schweren Depressionen) oder wenn Sie diese in den letzten 2 Wochen eingenommen haben.
- eine bestimmte Art starker Schmerzmittel, sogenannte partielle Agonisten/Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Während der Anwendung dieser Arzneimittel könnten bei Ihnen Symptome eines Entzugssyndroms (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) auftreten.
- einige Schmerzmittel gegen Nervenschmerzen (Gabapentin und Pregabalin).
- Das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Effentora kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen, und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife,

Koordinationsmangel und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Effentora für Sie geeignet ist.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Anwendung von Effentora zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

- Effentora kann vor oder nach, nicht aber während der Mahlzeiten angewendet werden. Sie können vor der Anwendung von Effentora etwas Wasser trinken, um den Mund zu befeuchten, sobald die Tablette aber in die Wangentasche eingelegt ist, sollten Sie nichts mehr trinken oder essen.
- Sie sollten keinen Grapefruitsaft trinken, wenn Sie Effentora anwenden, da dies Einfluss darauf haben kann, wie Ihr Körper Effentora abbaut.
- Sie dürfen unter der Anwendung von Effentora keinen Alkohol trinken, da dies das Risiko des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen, auch mit tödlichem Ausgang, erhöhen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Effentora darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn Sie dies nicht zuvor mit Ihrem Arzt besprochen haben.

Wenn Effentora während der Schwangerschaft über einen längeren Zeitraum angewendet wird, besteht außerdem ein Risiko, dass beim neugeborenen Kind Entzugssymptome auftreten, die lebensbedrohlich sein können, wenn sie nicht erkannt und ärztlich behandelt werden.

Effentora darf während der Geburt nicht angewendet werden, da Fentanyl beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen kann.

Stillzeit

Fentanyl kann in die Muttermilch übergehen und beim gestillten Säugling Nebenwirkungen hervorrufen. Wenden Sie Effentora nicht an, wenn Sie stillen. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Anwendung von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie sollten mit Ihrem Arzt besprechen, ob es für Sie nach der Anwendung von Effentora unbedenklich ist, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen. Sie dürfen sich nicht hinter das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich schläfrig oder benommen fühlen, verschwommen oder Doppelbilder sehen oder wenn es Ihnen schwer fällt, sich zu konzentrieren. Es ist wichtig für Sie zu wissen, wie Sie auf Effentora reagieren, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Effentora enthält Natrium

Effentora 100 Mikrogramm

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Buccaltablette. Dies entspricht 0,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Effentora 200 Mikrogramm, Effentora 400 Mikrogramm, Effentora 600 Mikrogramm, Effentora 800 Mikrogramm

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Buccaltablette. Dies entspricht 1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Effentora anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung wird Ihr Arzt außerdem mit Ihnen besprechen, was Sie von der Anwendung von Effentora erwarten können, wann und wie lange Sie es anwenden müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren sollten und wann sie aufhören müssen, es anzuwenden (siehe auch Abschnitt 2).

Dosierung und Häufigkeit

Wenn Sie Effentora zum ersten Mal anwenden, wird Ihr Arzt mit Ihnen zusammen die Dosis ermitteln, die Ihre Durchbruchschmerzen lindert. Es ist sehr wichtig, dass Sie Effentora genau nach Anweisung des Arztes anwenden. Die Anfangsdosis beträgt 100 Mikrogramm.

Während der Ermittlung der bei Ihnen wirksamen Dosis kann Ihr Arzt Sie anweisen, mehr als eine Tablette pro Attacke anzuwenden. Wenn Ihre Durchbruchschmerzen nicht innerhalb von 30 Minuten gelindert sind, wenden Sie während der Einstellungsphase (Titration) nur 1 weitere Tablette Effentora an.

Sobald die bei Ihnen wirksame Dosis mit Ihrem Arzt ermittelt wurde, wenden Sie in der Regel 1 Tablette für eine Durchbruchschmerzattacke an. Im weiteren Verlauf der Behandlung könnte eventuell eine Anpassung der Schmerztherapie durch die Anwendung höherer Dosen erforderlich werden. Wenn Ihre Durchbruchschmerzen nicht innerhalb von 30 Minuten gelindert sind, wenden Sie während dieser Neueinstellungsphase nur 1 weitere Tablette Effentora an.

Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihre ermittelte Dosis Effentora nicht Ihre Durchbruchschmerzen lindert. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Dosis geändert werden muss.

Vor der Behandlung der nächsten Durchbruchschmerzattacke mit Effentora sollten mindestens 4 Stunden vergehen.

Sie müssen unverzüglich Ihren Arzt informieren, wenn Sie Effentora häufiger als viermal pro Tag anwenden, da dann möglicherweise eine Änderung Ihres Behandlungsschemas erforderlich ist. Ihr Arzt kann die Behandlung gegen Ihre Dauerschmerzen ändern. Wenn Ihre Dauerschmerzen wieder unter Kontrolle gebracht sind, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosis für Effentora ändern. Wenn Ihr Arzt eine von Effentora verursachte erhöhte Schmerzempfindlichkeit („Hyperalgesie“) feststellt, muss Ihre Dosis von Effentora möglicherweise verringert werden (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Um eine möglichst effektive Linderung zu erfahren, informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Schmerzen und wie Effentora bei Ihnen wirkt, so dass die Dosis erforderlichenfalls angepasst werden kann.

Verändern Sie die Dosis für Effentora oder Ihre sonstigen Schmerzmittel nicht eigenmächtig. Jede Änderung in der Dosierung muss von Ihrem Arzt verordnet und überwacht werden.

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie sich über die richtige Dosis nicht ganz sicher sind oder wenn Sie Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben.

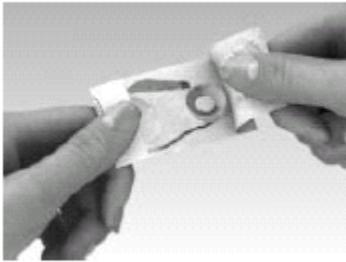
Art der Anwendung

Effentora Buccaltabletten sind zur Anwendung in der Mundhöhle bestimmt. Nach dem Einlegen der Tablette in die Mundhöhle löst sich diese auf, und der Wirkstoff wird über die Mundschleimhaut in das Blut aufgenommen. Das auf diese Weise angewendete Arzneimittel wird schnell aufgenommen und ermöglicht eine rasche Linderung Ihrer Durchbruchschmerzen.

Anwendung des Arzneimittels

- Öffnen Sie die Blisterpackung erst unmittelbar vor der Anwendung der Tablette. Die Tablette muss nach der Entnahme aus der Blisterpackung sofort verwendet werden.
- Trennen Sie eine Blistereinheit aus dem Blisterstreifen ab, indem Sie diese entlang der vorgestanzten Linie abreißen.

- Knicken Sie die Blistereinheit entlang der markierten Linie.
- Ziehen Sie die Rückseite des Blisters ab bis die Tablette freiliegt. Versuchen Sie NICHT, die Tablette durch die Blisterpackung zu drücken, da dies die Tablette beschädigen könnte.



- Entnehmen Sie die Tablette aus der Blistereinheit und platzieren Sie die ganze Tablette **unverzüglich** in der Nähe eines Backenzahns zwischen Zahnfleisch und Wange (siehe Abbildung). Ihr Arzt könnte Sie möglicherweise anweisen, die Tablette stattdessen unter die Zunge zu legen.
- Versuchen Sie nicht, die Tablette zu zerdrücken oder zu teilen.



- Die Tablette nicht zerbeißen, lutschen, kauen oder im Ganzen schlucken, da dies eine geringere Schmerzstillung zur Folge hat als wenn die Tablette wie verordnet angewendet wird.
- Die Tablette sollte zwischen Wange und Zahnfleisch belassen werden, bis sie sich vollständig aufgelöst hat, was gewöhnlich etwa 14 bis 25 Minuten dauert.
- Der Auflösungsprozess der Tablette kann mit dem Gefühl sanften Sprudels (wie bei Brause) in der Wangentasche einhergehen.
- Im Falle einer Reizung können Sie die Tablette auch an einer anderen Stelle des Zahnfleisches platzieren.
- Wenn nach 30 Minuten noch Reste der Tablette vorhanden sind, können diese mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Effentora angewendet haben, als Sie sollten

- Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Übelkeit bzw. Schwindel. Wenn Sie sich schon bevor sich die Tablette vollständig aufgelöst hat sehr benommen oder schläfrig fühlen, spülen Sie den Mund mit Wasser und spucken Sie die verbliebenen Tablettenreste unverzüglich in ein Waschbecken oder eine Toilette.
- Eine schwere Nebenwirkung von Effentora ist eine langsame und / oder flache Atmung. Diese kann auftreten, wenn Ihre Dosis Effentora zu hoch ist oder wenn Sie eine zu große Menge von Effentora angewendet haben. In schwerwiegenden Fällen kann die Anwendung von zu viel Effentora auch zu einem Koma führen. Wenn Sie sich sehr schwindlig oder sehr schläfrig fühlen oder eine langsame oder flache Atmung haben, nehmen Sie bitte unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch.
- Eine Überdosierung kann auch zu einer Erkrankung des Gehirns führen, die als toxische Leukenzephalopathie bezeichnet wird.

Wenn Sie die Anwendung von Effentora vergessen haben

Wenn die Durchbruchschmerzen noch anhalten, können Sie die Anwendung von Effentora, wie vom Arzt verordnet, nachholen. Wenn die Durchbruchschmerzen bereits abgeklungen sind, wenden Sie Effentora erst wieder bei Auftreten der nächsten Schmerzattacke an.

Wenn Sie die Anwendung von Effentora abbrechen

Sie sollten Effentora absetzen, wenn bei Ihnen keine Durchbruchschmerzen mehr auftreten. Sie müssen jedoch weiterhin Ihre üblichen schmerzstillenden Opioid-Arzneimittel zur Behandlung Ihrer dauerhaften Tumorschmerzen nach Anweisung Ihres Arztes einnehmen. Nach Absetzen von Effentora könnten bei Ihnen Entzugssymptome auftreten, die den möglichen Nebenwirkungen von Effentora ähneln. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Entzugssymptome auftreten oder Sie Bedenken bezüglich der Schmerzlinderung haben. Ihr Arzt wird beurteilen, ob Sie Arzneimittel zur Verminderung oder Beseitigung der Entzugssymptome benötigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

- **Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind eine flache Atmung, niedriger Blutdruck und Schock. Effentora kann wie andere fentanylhaltige Arzneimittel sehr schwere Atemprobleme verursachen, die zum Tod führen können. Wenn Sie sehr schläfrig werden oder langsam und / oder flach atmen, müssen Sie oder die Sie versorgende Person sofort Ihren Arzt verständigen und einen Notarzt rufen.**
- **Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Kombination der folgenden Symptome bei sich feststellen**
 - Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Erschöpfung, Schwäche, Schwindel und niedriger BlutdruckZusammen können diese Symptome ein Anzeichen für eine möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung sein, die Nebennierenrindeninsuffizienz genannt wird. Bei dieser Erkrankung produzieren die Drüsen der Nebennierenrinde nicht genügend Hormone.

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelte betreffen

- Schwindel, Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- am Ort der Tablettenanwendung: Schmerzen, Geschwürbildung, Reizung, Blutung, Taubheitsgefühl, Gefühlsverlust, Rötung, Schwellung oder Fleckenbildung

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Angstgefühl oder Verwirrtheit, Depression, Schlafstörungen
- abnorme Geschmacksempfindungen, Gewichtsabnahme
- Schläfrigkeit, Sedierung, übermäßige Müdigkeit, Schwäche, Migräne, Taubheitsgefühl, Schwellungen an Armen oder Beinen, Substanzentzugssymptomatik (kann sich durch das Auftreten folgender Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen), Zittern, Stürze, Schüttelfrost

- Verstopfung, Entzündung der Mundhöhle, Mundtrockenheit, Durchfall, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Magenbeschwerden, Verdauungsstörung, Zahnschmerzen, Mundsoor
- Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, Hautausschlag
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen
- verminderte Anzahl weißer Blutzellen, verminderte Anzahl von roten Blutzellen, Blutdruckabfall oder Blutdruckanstieg, ungewöhnlich schneller Herzschlag
- Muskelschmerzen, Rückenschmerzen
- Ermüdung

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 1.00 Behandelten betreffen

- starke Halsschmerzen
- verminderte Anzahl der an der Blutgerinnung beteiligten Zellen
- Stimmungslage euphorisch, nervös, abnormal, unruhig oder verlangsamt; Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen), Bewusstseinsbeschränkung, Veränderung des Geisteszustandes, Desorientiertheit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Gleichgewichtsverlust, Schwindelgefühl, Probleme beim Sprechen, Ohrenklingeln, Ohrenschmerzen
- Sehstörungen oder verschwommenes Sehen, rote Augen
- ungewöhnlich langsamer Herzschlag, starkes Wärmegefühl (Hitzewallungen)
- schwere Atemprobleme, Atemschwierigkeiten während des Schlafens
- Eines oder mehrere der folgenden Probleme in der Mundhöhle: Geschwülbildung, Gefühlsverlust, leichte Schmerzen, ungewöhnliche Verfärbung, Weichgewebeerkrankung, Zungenerkrankung, schmerzhafte oder blasige oder ulzerierte Zunge, Zahnfleischschmerzen, aufgesprungene Lippen, Zahnerkrankung
- Entzündung der Speiseröhre, Lähmung des Darms, Erkrankungen der Gallenblase
- Kältschweißigkeit, Gesichtsschwellung, generalisierter Juckreiz, Haarausfall, Muskelzuckungen, Muskelschwäche, Unwohlsein, Engegefühl in der Brust, Durst, Frieren, Schwitzen, Schwierigkeiten beim Harnlassen
- Unwohlsein
- Hitzegefühl

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

- Denkstörungen, Bewegungsstörungen
- Blasenbildung im Mund, trockene Lippen, Eiteransammlung unter der Mundschleimhaut
- Testosteronmangel, abnormes Gefühl im Auge, Auftreten von Lichtblitzen, brüchige Nägel
- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Rötung, Schwellung von Lippen und Gesicht, Nesselausschlag

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Bewusstlosigkeit, Aussetzen der Atmung, Krämpfe (Konvulsionen)
- Mangel an Sexualhormonen (Androgendefizit)
- Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) (siehe Abschnitt 2)
- Arzneimittelmissbrauch (siehe Abschnitt 2)
- Arzneimittelgewöhnung (siehe Abschnitt 2)
- Delirium (Symptome können in einer Kombination von Erregtheit, Unruhe, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Angst, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen, Schlafstörungen, Alpträumen bestehen)
- Die längerfristige Behandlung mit Fentanyl in der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 2).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Effentora aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schwere Schäden verursachen und tödlich wirken, wenn sie es versehentlich oder absichtlich anwenden oder einnehmen.

Der schmerzlindernde Wirkstoff in Effentora ist sehr stark und könnte bei versehentlicher Einnahme durch ein Kind lebensbedrohlich sein. Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Effentora enthält

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Jede Tablette enthält entweder:

- 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat),
- 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat),
- 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat),
- 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat) oder
- 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Citronensäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Effentora aussieht und Inhalt der Packung

Die Buccaltabletten sind flache, runde, zu den Kanten hin abgeschrägte Tabletten mit der Prägung „C“ auf der einen Seite und „1“ bei den 100 Mikrogramm Tabletten, „2“ bei den 200 Mikrogramm Tabletten, „4“ bei den 400 Mikrogramm Tabletten, „6“ bei den 600 Mikrogramm Tabletten bzw. „8“ bei den 800 Mikrogramm Tabletten auf der anderen Seite.

Jede Blisterpackung enthält 4 Buccaltabletten und wird in Packungen zu 4 oder 28 Buccaltabletten angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Hersteller

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Niederlande

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: + 372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG.
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: (+ 36) 1 288 6400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 197007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Fentanyl (transmukosale Anwendung) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht von Literaturberichten, Spontanberichten und der früheren Maßnahmen, die für andere Opioidprodukte (z. B. fentanylhaltige transdermale Pflaster, Injektionslösung) ergriffen wurden, ist der PRAC der Ansicht, dass den verschreibenden Ärzten und Patienten zusätzliche Informationen über Opioidgebrauchsstörungen mitgeteilt werden sollten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von fentanylhaltigen Arzneimitteln (transmukosale Anwendung), entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht von Literaturberichten, Spontanberichten und der früheren Maßnahmen, die für andere Opioidprodukte (z. B. fentanylhaltige transdermale Pflaster, Injektionslösung) ergriffen wurden, ist der PRAC der Ansicht, dass weitere Informationen über die Lagerung an einem sicheren und geschützten Ort in den Produktinformationen enthalten sein sollten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von fentanylhaltigen Arzneimitteln (transmukosale Anwendung), entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten über toxische Leukoenzephalopathie im Zusammenhang mit einer Fentanyl-Überdosierung, die sowohl in der Fachliteratur als auch in Spontanberichten dokumentiert sind und die Fälle einschließen, bei denen zumindest ein begründeter Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit einer Überdosierung von Fentanyl besteht, kam der Berichtersteller des PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von fentanylhaltigen Arzneimitteln (transmukosale Anwendung) entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt der CHMP den allgemeinen Schlussfolgerungen des PRAC und den Gründen für die Empfehlung zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fentanyl (transmukosale Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fentanyl enthält/enthalten (transmukosale Anwendung), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.