

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Effentora 100 microgram buccale tabletten  
Effentora 200 microgram buccale tabletten  
Effentora 400 microgram buccale tabletten  
Effentora 600 microgram buccale tabletten  
Effentora 800 microgram buccale tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Effentora 100 microgram buccale tabletten

Elke buccale tablet bevat 100 microgram fentanyl (als citraat).  
Hulpstof met bekend effect: elk tablet bevat 10 mg natrium.

### Effentora 200 microgram buccale tabletten

Elke buccale tablet bevat 200 microgram fentanyl (als citraat).  
Hulpstof met bekend effect: elk tablet bevat 20 mg natrium.

### Effentora 400 microgram buccale tabletten

Elke buccale tablet bevat 400 microgram fentanyl (als citraat).  
Hulpstof met bekend effect: elk tablet bevat 20 mg natrium.

### Effentora 600 microgram buccale tabletten

Elke buccale tablet bevat 600 microgram fentanyl (als citraat).  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 20 mg natrium.

### Effentora 800 microgram buccale tabletten

Elke buccale tablet bevat 800 microgram fentanyl (als citraat).  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 20 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Buccale tablet.

### Effentora 100 microgram buccale tabletten

Platte, witte, ronde tablet met schuine randen, met aan de ene kant een 'C' ingestanst en aan de andere kant een '1'.

### Effentora 200 microgram buccale tabletten

Platte, witte, ronde tablet met schuine randen, met aan de ene kant een 'C' ingestanst en aan de andere kant een '2'.

### Effentora 400 microgram buccale tabletten

Platte, witte, ronde tablet met schuine randen, met aan de ene kant een 'C' ingestanst en aan de andere kant een '4'.

### Effentora 600 microgram buccale tabletten

Platte, witte, ronde tablet met schuine randen, met aan de ene kant een 'C' ingestanst en aan de andere kant een '6'.

### Effentora 800 microgram buccale tabletten

Platte, witte, ronde tablet met schuine randen, met aan de ene kant een 'C' ingestanst en aan de andere kant een '8'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Effentora is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen met kanker die voor chronische kankerpijn al onderhoudstherapie met opioïden ontvangen.

Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bij overigens gecontroleerde persisterende pijn.

Patiënten die onderhoudstherapie met opioïden ontvangen, zijn diegenen die gedurende een week of langer minimaal 60 mg morfine per dag oraal gebruiken, of minimaal 25 microgram fentanyl per uur transdermaal, of minimaal 30 mg oxycodon per dag, of minimaal 8 mg hydromorfon per dag oraal of een equivalent analgetische dosis van een ander opioïd.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. Artsen dienen rekening te houden met de mogelijkheid van misbruik van fentanyl. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om niet gelijktijdig twee verschillende formuleringen van fentanyl te gebruiken voor de behandeling van doorbraakpijnen, en om andere voorgeschreven fentanylproducten tegen doorbraakpijn weg te gooien indien op Effentora wordt overgegaan. Het aantal tabletsterktes dat de patiënt op een willekeurig moment tot zijn beschikking heeft, dient tot een minimum beperkt te worden om verwarring en mogelijke overdosering te voorkomen.

#### Dosering

##### *Dosistitratie*

Effentora moet individueel worden getitreerd tot een 'effectieve' dosis die adequate analgesie biedt en waarmee de bijwerkingen tot een minimum worden beperkt. In klinisch onderzoek was de effectieve dosis Effentora voor doorbraakpijn niet voorspelbaar aan de hand van de dagelijkse onderhoudsdosis opioïd.

Totdat een effectieve dosis is bereikt, moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt.

##### Titratie bij patiënten die niet overstappen vanaf andere fentanylbevattende producten

De initiële dosis Effentora moet 100 microgram zijn, en wordt naar behoefte naar boven toe getitreerd via de reeks beschikbare tabletsterktes (100, 200, 400, 600, 800 microgram).

##### Titratie bij patiënten die overstappen vanaf andere fentanylbevattende producten

Gezien de verschillende absorptieprofielen mag het overstappen niet geschieden op basis van een 1:1 ratio. Als wordt overgestapt van een ander oraal product met fencylcitraat dan is onafhankelijke dosistitratie met Effentora nodig omdat de biologische beschikbaarheid van product tot product aanzienlijk verschilt. Bij deze patiënten kan een aanvangsdosis hoger dan 100 microgram worden overwogen.

##### *Titratiemethode*

Als tijdens de titratie niet binnen 30 minuten na aanvang van de toediening van een enkele tablet een adequate analgesie is bereikt, mag een tweede tablet Effentora van dezelfde sterkte worden gebruikt.

Als voor de behandeling van een episode van doorbraakpijn meer dan één tablet noodzakelijk is, kan voor het behandelen van de volgende episode van doorbraakpijn een verhoging van de dosis naar de volgende hogere beschikbare sterkte worden overwogen.

Tijdens titratie kunnen meerdere tabletten worden gebruikt: tijdens de dosistitratie kunnen overeenkomstig het volgende schema voor de behandeling van een enkele episode van doorbraakpijn maximaal vier tabletten van 100 microgram of maximaal vier tabletten van 200 microgram worden gebruikt:

- Als het aanvankelijke tablet van 100 mg niet afdoende is, kan de patiënt worden geïnstrueerd de volgende episode van doorbraakpijn te behandelen met twee tabletten van 100 mg. Het verdient aanbeveling aan elke kant van de mond één tablet te plaatsen. Als deze dosis als effectieve dosis wordt beschouwd, kan de behandeling van volgende episodes van doorbraakpijn worden voortgezet met een enkele tablet Effentora van 200 microgram.
- Als een enkele tablet van 200 microgram Effentora (of twee tabletten van 100 microgram) niet als afdoende wordt beschouwd, kan de patiënt worden geïnstrueerd om voor de behandeling van de volgende episode van doorbraakpijn twee tabletten van 200 microgram te gebruiken (of vier tabletten van 100 microgram). Het verdient aanbeveling aan elke kant van de mond twee tabletten te plaatsen. Als deze dosis als effectieve dosis wordt beschouwd, kan de behandeling van volgende episodes doorbraakpijn worden voortgezet met een enkel tablet Effentora van 400 microgram.
- Voor titratie naar 600 microgram en 800 microgram moeten tabletten van 200 microgram worden gebruikt.

Doses hoger dan 800 microgram werden in klinisch onderzoek niet onderzocht.

Voor de behandeling van een individuele episode van doorbraakpijn mogen niet meer dan twee tabletten worden gebruikt, behalve bij titratie met gebruik van maximaal vier tabletten zoals hierboven is beschreven.

De patiënt moet minimaal 4 uur wachten voordat tijdens titratie een volgende episode van doorbraakpijn met Effentora wordt behandeld.

#### *Onderhoudstherapie*

Zodra tijdens de titratie een effectieve dosis is vastgesteld, moet de patiënt doorgaan met het gebruik van deze dosis in de vorm van één tablet van die bepaalde sterkte. Doorbraakpijnepisodes kunnen variëren in intensiteit en de benodigde Effentora-dosis zou kunnen toenemen in de tijd door progressie van de onderliggende kanker. In deze gevallen kan een tweede tablet met dezelfde sterkte worden gebruikt. Indien een tweede tablet Effentora nodig is gedurende opeenvolgende episodes, dient de gebruikelijke onderhoudsdosis aangepast te worden (zie onder). Patiënten dienen ten minste 4 uur te wachten voordat tijdens onderhoudstherapie een volgende episode van doorbraakpijn met Effentora wordt behandeld.

#### *Dosisaanpassing*

De onderhoudsdosis van Effentora moet worden verhoogd wanneer een patiënt per episode van doorbraakpijn meer dan een tablet nodig heeft voor verscheidene opeenvolgende episodes van doorbraakpijn. Voor het opnieuw aanpassen van de dosis gelden dezelfde principes als beschreven onder *dosistitratie* (zie hierboven).

Het opnieuw aanpassen van de onderhoudstherapie dosering met opioïden kan noodzakelijk zijn als de patiënt zich consistent presenteert met meer dan vier episodes van doorbraakpijn per 24 uur.

Indien de pijn onvoldoende onder controle is, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van een onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

#### *Duur en doelen van de behandeling*

Voor aanvang van de behandeling met Effentora dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de

dosering indien nodig aan te passen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4). Effentora mag niet langer dan nodig worden gebruikt.

#### *Staken van de behandeling*

De behandeling met Effentora dient onmiddellijk te worden stopgezet als de patiënt geen doorbraakpijnepisodes meer heeft. De behandeling voor de persisterende achtergrondpijn moet worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Als alle therapie met opioïden moet worden stopgezet, moet de arts de patiënt nauwgezet controleren om het risico op plotselinge ontwenningseffecten te beheersen.

#### *Lever- of nierfunctiestoornis*

Effentora moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een matige of ernstige lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met een droge mond*

Patiënten die last hebben van een droge mond wordt geadviseerd om voorafgaand aan de toediening van Effentora ter bevochtiging van de mondholte water te drinken. Als de bruistablet bij deze aanbeveling niet voldoende oplost, is wellicht een verandering van therapie aan te raden.

#### *Gebruik bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)*

In klinisch onderzoek bleek dat bij patiënten die ouder waren dan 65 jaar over het algemeen werd getitreerd naar een lagere effectieve dosis dan bij jongere patiënten. Het verdient aanbeveling om bij het titreren van de dosis Effentora bij oudere patiënten extra voorzichtig te zijn.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Effentora bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Een Effentora-tablet dat eenmaal aan vocht is blootgesteld, maakt gebruik van een schuimvormende reactie voor het afgeven van de werkzame stof. Daarom moet de patiënt worden geïnstrueerd het blistervakje pas te openen als hij/zij klaar is voor plaatsing van de tablet in de buccale holte.

#### *Openen van de blisterverpakking*

Aan patiënten moet worden geïnstrueerd dat zij NIET proberen de tablet door het blistervakje heen naar buiten te duwen, omdat hierdoor het buccale tablet beschadigd kan raken. De juiste methode om de tablet uit de blisterverpakking te halen is:

Een van de blistervakjes moet van de blisterverpakking worden losgehaald door deze bij de perforaties los te scheuren. Het blistervakje moet dan op de lijn die op de folie aan de onderkant is afgedrukt op de aangegeven plaats worden omgebogen. De folie aan de onderkant moet worden losgetrokken zodat de tablet vrijkomt.

De patiënt moet worden geïnstrueerd dat de tablet niet mag worden verkruid of gebroken.

Nadat de tablet uit de blisterverpakking is verwijderd, mag de tablet niet worden bewaard omdat de integriteit van de tablet niet kan worden gegarandeerd en vanwege het risico van accidentele blootstelling aan een tablet.

#### *Toediening van de tablet*

De patiënt moet de tablet uit het blistervakje verwijderen en het Effentora-tablet onmiddellijk in zijn geheel in de buccale holte plaatsen (dichtbij een achterste molaar tussen de wang en het tandvlees).

Op de tablet Effentora mag niet worden gezogen, niet worden gekauwd en het mag niet worden doorgeslikt, omdat dit resulteert in lagere plasmaconcentraties dan wanneer het op de voorgeschreven wijze wordt gebruikt.

Effentora moet in de buccale holte worden geplaatst en daar net zo lang worden gehouden totdat de tablet uiteenvalt, wat gewoonlijk ongeveer 14-25 minuten duurt.

Als alternatief kan de tablet sublinguaal geplaatst worden (zie rubriek 5.2)

Indien na 30 minuten restanten van de tablet Effentora achterblijven, mogen deze met een glas water worden doorgeslikt.

De tijdsduur die na oromucosale toediening nodig is voor het volledig uiteenvallen van de tablet lijkt geen invloed hebben op de vroege systemische blootstelling aan fentanyl.

Patiënten mogen niets eten of drinken terwijl er een tablet in de buccale holte zit.

In geval van buccale slijmvliesirritatie verdient het aanbeveling binnen de buccale holte een andere plaats voor de tablet te kiezen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.
- Een ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.
- Behandeling van een acute pijn anders dan een doorbraakpijn.
- Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die natriumoxybaat bevatten.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Vanwege de risico's, waaronder een fatale afloop, die gepaard gaan met onbedoelde blootstelling, verkeerd gebruik en misbruik, moet patiënten en hun verzorgers worden geadviseerd Effentora te bewaren op een veilige en afgesloten plaats die niet toegankelijk is voor anderen.

#### Accidenteel gebruik bij kinderen

Patiënten en degenen die hen verzorgen moeten worden geïnstrueerd dat Effentora een werkzaam bestanddeel bevat in een hoeveelheid die dodelijk kan zijn, met name voor kinderen. Daarom moeten alle tabletten buiten het zicht en bereik van kinderen worden gehouden.

#### Monitoring

Om de risico's van opioïdgerelateerde bijwerkingen te minimaliseren en om de effectieve dosis vast te stellen is het van belang dat de patiënt tijdens het titratieproces nauwkeurig wordt gecontroleerd.

#### Onderhoudsbehandeling met opioïden

Het is belangrijk dat de onderhoudsbehandeling met opioïden, die voor de aanhoudende pijn worden gebruikt, is gestabiliseerd voordat met de behandeling met Effentora wordt begonnen en dat de patiënt doorgaat met de onderhoudsbehandeling met opioïden terwijl Effentora wordt gebruikt. Het product mag niet worden gegeven aan patiënten die geen onderhoudsbehandeling met opioïden krijgen, aangezien het risico op ademhalingsdepressie en overlijden dan verhoogd is.

#### Ademhalingsdepressie

Net als bij andere opioïden bestaat het risico van een klinisch significante ademhalingsdepressie die samenhangt met het gebruik van fentanyl. Onjuiste selectie van patiënten (bijvoorbeeld patiënten

zonder onderhoudstherapie met opioïden) en/of onjuiste dosering hebben geresulteerd in een fatale afloop, zowel bij Effentora als ook bij andere fentanylproducten.

Effentora mag alleen gebruikt worden onder voorwaarden die beschreven staan in rubriek 4.1.

#### Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Extra voorzichtigheid moet worden betracht bij het titreren van Effentora bij patiënten met niet-ernstige COPD (chronic obstructive pulmonary disease) of een andere medische aandoening waardoor zij gepredisponeerd kunnen zijn voor een ademhalingsdepressie, omdat zelfs bij normale therapeutische doses Effentora de aansturing van de ademhaling nog meer kan afnemen, zelfs tot aan ademhalingsinsufficiëntie.

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioidgebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen de totale dosis opioïden te verlagen.

#### Alcohol

Het gelijktijdige gebruik van alcohol met fentanyl kan een toegenomen dempende werking hebben, hetgeen kan resulteren in een fatale afloop (zie rubriek 4.5).

#### Risico's van gelijktijdige toediening met benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder Effentora, met benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen kan leiden tot diepe sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen opioïden en benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen alleen gelijktijdig te worden voorgeschreven aan patiënten voor wie andere behandelopties niet toereikend zijn.

Als er een beslissing is genomen om Effentora gelijktijdig met benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen voor te schrijven, dienen de laagste effectieve doseringen en de minimale duur van gelijktijdig gebruik te worden gekozen. Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord ter controle op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie (zie rubriek 4.5).

#### Verhoogde intracranieële druk, bewustzijnsstoornis

Effentora mag alleen met uiterste voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor de intracranieële effecten van CO<sub>2</sub>-retentie, zoals patiënten bij wie aanwijzingen bestaan voor een verhoogde intracranieële druk of bewustzijnsstoornissen. Opioïden kunnen het klinisch verloop van een patiënt met hoofdletsel maskeren en mogen alleen worden gebruikt als dit klinisch gerechtvaardigd is.

#### Brady-aritmieën

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaande bradyaritmieën.

#### Lever- of nierfunctiestoornis

Bovendien moet voorzichtigheid worden betracht bij de toediening van Effentora bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. De invloed van lever- en nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van het geneesmiddel is niet onderzocht. Bij intraveneuze toediening is echter aangetoond dat de klaring van fentanyl door lever- en nierinsufficiëntie als gevolg van veranderingen in de metabole klaring en plasma-eiwitten wordt gewijzigd. Na toediening van Effentora kunnen een gestoorde lever- en nierfunctie allebei de biologische beschikbaarheid van ingeslikte fentanyl verhogen en de systemische klaring verlagen, wat kan leiden tot sterkere en langere opioïde effecten. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden tijdens het titratieproces bij patiënten met een matige of ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met hypovolemie en hypotensie is een zorgvuldige afweging op zijn plaats.

#### Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Effentora gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

Ontwikkeling van een in potentie levensbedreigend serotoninesyndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), en geneesmiddelen die de metabolisatie van serotonine verstoren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAO-remmers]). Dit kan optreden binnen de aanbevolen dosering.

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree).

Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met Effentora te worden gestaakt.

#### Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, fysieke afhankelijkheid en psychische afhankelijkheid kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden. Misbruik van fentanyl kan voorkomen, vergelijkbaar met misbruik van andere opioïden. Alle patiënten die met opioïden worden behandeld, dienen te worden gemonitord ter controle op tekenen van misbruik en verslaving. Patiënten met een verhoogd risico op misbruik van opioïden kunnen wel met opioïden behandeld worden, maar deze patiënten dienen extra te worden gemonitord ter controle op tekenen van misbruik of verslaving.

Herhaald gebruik van Effentora kan leiden tot opioïdengebruiksstoornis (opioïd use disorder, OUD). Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op opioïdverslaving verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Effentora kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van een opioïdverslaving is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis of familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruik (waaronder alcoholmisbruik), bij rokers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische aandoeningen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

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

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroeg vragen om een nieuwe dosis). Dit is ook van toepassing op het beoordelen van gelijktijdig gebruik van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opioïdverslaving moet overleg met een verslavingsdeskundige worden overwogen.

#### Endocriene effecten

Opioïden kunnen invloed hebben op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of op de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as. Wijzigingen die onder andere kunnen voorkomen, zijn een verhoging van serumprolactine en een afname van plasmacortisol en plasmatestosteron. Als gevolg van deze hormonale veranderingen kunnen klinische tekenen en symptomen optreden.

#### Hyperalgesie

Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole na een verhoogde dosis fentanyl rekening worden gehouden met de mogelijkheid van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie. Het kan aangewezen zijn om de dosis fentanyl te verlagen of de behandeling met fentanyl stop te zetten of te herzien.

#### Anafylaxie en overgevoeligheid



Anafylaxie en overgevoeligheid zijn gemeld in verband met het gebruik van orale transmucosale fentanylproducten (zie rubriek 4.8).

### Hulpstof(fen)

Natrium

#### *Effentora 100 microgram buccale tabletten*

Dit geneesmiddel bevat 10 mg natrium per buccale tablet, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### *Effentora 200 microgram buccale tabletten*

#### *Effentora 400 microgram buccale tabletten*

#### *Effentora 600 microgram buccale tabletten*

#### *Effentora 800 microgram buccale tabletten*

Dit geneesmiddel bevat 20 mg natrium per buccale tablet, overeenkomend met 1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden

Fentanyl wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humane cytochroom P450 3A4-iso-enzymstelsel (CYP3A4), daarom kunnen mogelijk interacties optreden wanneer Effentora gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden.

### CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de 3A4-activiteit induceren, kunnen de werkzaamheid van Effentora reduceren.

### CYP3A4-remmers

Het gelijktijdig gebruik van Effentora met sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matig sterke CYP3A4-remmers (zoals amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, grapefruitsap en verapamil) kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van fentanyl, die een mogelijk ernstige geneesmiddelreactie kan veroorzaken, inclusief een fatale ademhalingsdepressie. Patiënten die Effentora gelijktijdig met matig sterke of sterke CYP3A4-remmers ontvangen, moeten gedurende langere tijd zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij een verhoging van de dosis moet de benodigde voorzichtigheid worden betracht.

### Geneesmiddelen die een toegenomen dempende werking kunnen hebben op het CZS

Gelijktijdige toediening van fentanyl met andere depressoren van het centrale zenuwstelsel, inclusief andere opioïden, sedativa of hypnotica (waaronder benzodiazepinen), algemene anesthetica, fenothiazines, kalmerende middelen, relaxantia van de skeletmusculatuur, sederende antihistaminen, gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) en alcohol kan een extra dempende werking hebben, hetgeen kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

### Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen verhoogt het risico van sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden, vanwege een additief CZS-onderdrukkend effect. De dosis en de duur van het gelijktijdige gebruik dienen beperkt te worden (zie rubriek 4.4).

### Partiële opiaat agonisten/antagonisten

Het gelijktijdig gebruik met partiële opiaat agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt niet aanbevolen. Deze stoffen hebben een hoge affiniteit voor opiaatreceptoren met

een relatief lage intrinsieke activiteit waardoor ten dele het analgetisch effect van fentanyl geantagoneerd wordt en dat kan leiden tot ontweningsverschijnselen in opiaat afhankelijke patiënten.

#### Serotonerge middelen

Gelijktijdige toediening van fentanyl en een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) kan het risico van serotoninesyndroom, een in potentie levensbedreigende aandoening, verhogen. Effentora wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die in de afgelopen 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt omdat bij gebruik van opioïde analgetica ernstige en onvoorspelbare potentiëring door MAO-remmers is gemeld.

#### Natriumoxybaat

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met natriumoxybaat en fentanyl is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De behandeling met natriumoxybaat dient te worden gestaakt voordat met de behandeling met Effentora wordt begonnen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Effentora dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij langdurig gebruik van fentanyl tijdens de zwangerschap is er een risico op neonataal ontweningsverschijnselen-syndroom voor opioïden dat levensbedreigend kan zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Het moet worden behandeld volgens de protocollen ontwikkeld door experts in de neonatologie. Als bij een zwangere vrouw langdurig gebruik van opioïden noodzakelijk is, adviseer de patiënt dan over het risico van neonataal ontweningsverschijnselen-syndroom voor opioïden en zorg ervoor dat geschikte behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.8).

Het verdient aanbeveling fentanyl niet te gebruiken tijdens de bevalling (ook niet bij een keizersnede) omdat fentanyl de placenta passeert en bij de foetus een ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Indien Effentora wordt toegediend, moet voor het kind een antidotum voorhanden zijn.

#### Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het kind dat borstvoeding krijgt sedatie en een ademhalingsdepressie veroorzaken. Fentanyl mag niet door vrouwen die borstvoeding geven, worden gebruikt en borstvoeding mag niet opnieuw gestart worden tot minimaal 5 dagen na de laatste toediening van fentanyl.

#### Vruchtbaarheid

Met betrekking tot mensen zijn er geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar. In dieronderzoek was de mannelijke vruchtbaarheid verminderd (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Opioïde analgetica verstoren echter het mentale en/of fysieke vermogen dat nodig is voor het uitvoeren van potentieel gevaarlijke taken (zoals het besturen van een voertuig en het bedienen van machines). Aan patiënten moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen als zij bij het gebruik van Effentora last hebben van slaperigheid, duizeligheid of visusstoornissen en zij mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat ze weten hoe ze op het middel reageren.

### **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De voor opioïden typerende bijwerkingen kunnen bij gebruik van Effentora worden verwacht. In veel gevallen zullen deze stoppen of in intensiteit afnemen bij voortgezet gebruik van het geneesmiddel, naarmate de patiënt naar de best passende dosis wordt getitreerd. De ernstigste bijwerkingen zijn echter ademhalingsdepressie (wat potentieel kan leiden tot apnoe of tot ademhalingsstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock en alle patiënten moeten hierop nauwkeurig worden gecontroleerd.

De klinische onderzoeken met Effentora werden opgezet om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van doorbraakpijn te evalueren en alle patiënten gebruikten gelijktijdig opioïden, zoals morfine met vertraagde afgifte of transdermale fentanyl, voor hun persisterende pijn. Daarom is het niet mogelijk om de bijwerkingen van alleen Effentora duidelijk te scheiden van de bijwerkingen van de andere middelen.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Effentora en/of andere fentanylbevattende verbindingen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen. De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens MedDRA terminologie, systeemorgaanklasse en frequentie (frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak  $\geq 1/10$ , vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ , niet bekend (geen schatting mogelijk op basis van bestaande gegevens)); binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt:

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Onbekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis	Faryngitis	Orale pustel	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Neutropenie	Trombocytopenie		
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid*	
Endocriene aandoeningen				Hypogonadisme	Bijnierinsufficiëntie Androgeen-deficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie			
Psychische stoornissen		Depressie Angst Verwardheid Slapeloosheid	Euforische stemming Nervositeit Hallucinaties Visuele hallucinatie Veranderde geestestoestand Desoriëntatie		Geneesmiddelafhankelijkheid (verslaving) Geneesmiddelmisbruik (zie rubriek 4.4) Delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	Dysgeusie Slaperigheid Lethargie Tremor Sedatie Hypo-esthesie Migraine	Verlaagd bewustzijnsniveau Aandachtsstoornis Evenwichtsstoornis Dysartrie	Cognitieve aandoening Motorische disfunctie	Bewusteloosheid* Convulsie
Oogaandoeningen			Visusstoornis Rode ogen Wazig zien Verminderde gezichtsscherpte	Vreemd gevoel in het oog Fotopsie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo Tinnitus Oorklachten		
Hartaandoeningen		Tachycardie	Bradycardie		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Hypertensie	Roodheid van de huid Opvliegers		

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Onbekend</b>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspnoe Faryngolaryngeale pijn	Ademhalingsdepressie Slaapapnoesyndroom		Ademhalingsstilstand*
Maagdarmla-aandoeningen	Misselijkheid Braken	Obstipatie Stomatitis Droge mond Diarree Buikpijn Gastrooesofageale refluxziekte Maagklachten Dyspepsie Kiespijn	Ileus Mondzweren Orale hypoesthesie Mondklachten Verkleuring van het mondslijmvlies Afwijkingen van de weke delen van de mond Glossodynie Blaarvorming van de tong Pijn aan het tandvlees Ulceratie van de tong Afwijkingen van de tong Oesofagitis Kloofjes in de lippen Tandafwijkingen	Blaarvorming van het mondslijmvlies Droge lippen	
Lever- en gelaandoeningen			Dilatatie van de galwegen		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Jeuk Hyperhidrose Uitslag	Koud zweet Gezwellen gezicht Gegeneraliseerde pruritus Alopecia	Onychorrhexis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie Rugpijn	Spiertrekkingen Spierzwakte		
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie		

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Onbekend</b>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaatsreacties, inclusief bloedingen, pijn, ulcus, irritatie, paresthesie, anesthesie, erytheem, oedeem, zwelling en blaasjes	Perifeer oedeem Vermoeidheid Asthenie Ontwenningverschijnselen* Rillingen	Malaise Traagheid Borstklachten Zich vreemd voelen Zenuwachtigheid Dorst Koudegevoel Warmtegevoel		Pyrexie Neonataal ontwenningverschijnselensyndroom (zie rubriek 4.6) Geneesmiddelen-tolerantie
Onderzoeken		Gewichtsafname	Verlaagd aantal trombocyten Snellere hartslag Lagere hematocrietwaarde Lagere hemoglobine-waarde		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen			
* Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen					

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Tolerantie

Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

##### Geneesmiddelfafhankelijkheid

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

Opioïdontwenningverschijnselen als misselijkheid, overgeven, diarree, angst, rillingen, tremor en zweten zijn waargenomen met transmucosaal fentanyl.

Verlies van bewustzijn en ademhalingsstilstand zijn waargenomen in relatie met een overdosering (zie rubriek 4.9).

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld tijdens de postmarketingfase, waaronder huiduitslag, erytheem, zwelling van lippen en gezicht, en urticaria (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Naar verwachting zijn de symptomen van een overdosis fentanyl in aard gelijk aan die van intraveneus fentanyl en ander opioïden, en zijn deze een uitbreiding van de farmacologische werking, met als ernstigste significante bijwerkingen veranderde geestestoestand, bewusteloosheid, coma, hypotensie, ademhalingsdepressie, ademnood en ademhalingsinsufficiëntie, die tot de dood hebben geleid. Gevallen van Cheyne-Stokes-ademhaling zijn waargenomen bij overdosering fentanyl, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Toxische leuko-encefalopathie is ook waargenomen bij overdosering met fentanyl.

### Behandeling

Onmiddellijke behandeling van een overdosis opioïden omvat onder meer het verwijderen van de buccale tablet Effentora, als dit zich nog steeds in de mond bevindt, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de luchtwegen open zijn, fysieke en verbale stimulatie van de patiënt, beoordeling van het bewustzijnsniveau, van de status van de ademhaling en van de bloedsomloop, en indien nodig ondersteuning van de ademhaling.

#### *Overdosis (accidentele ingestie) bij een persoon die niet eerder met opioïden is behandeld*

Voor behandeling van een overdosis (accidentele ingestie) bij een persoon die niet eerder met opioïden is behandeld, moet intraveneuze toegang worden verkregen en moet indien klinisch geïndiceerd naloxon of een andere opioïdantagonist worden toegediend. De duur van de ademhalingsdepressie na een overdosis kan langer zijn dan de effecten van de werking van de opioïdantagonist (de halfwaardetijd van naloxon varieert bijvoorbeeld van 30 tot 81 minuten) en herhaalde toediening kan noodzakelijk zijn. Raadpleeg voor gegevens over de betreffende opioïdantagonist de daarbij horende samenvatting van de productkenmerken.

#### *Overdosis bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ondergaan*

Voor behandeling van een overdosis bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ondergaan, moet intraveneuze toegang worden verkregen. Een verstandig gebruik van naloxon of van een andere opioïdantagonist kan in sommige gevallen gerechtvaardigd zijn, maar dit gaat gepaard met het risico van het versnellen van een acuut onthoudingssyndroom.

Hoewel na het gebruik van Effentora geen spierrigiditeit is waargenomen die de ademhaling belemmert, is dit bij het gebruik van fentanyl en andere opioïden wel mogelijk. Als dit optreedt, moet dit worden behandeld door ondersteuning van de ademhaling, door toediening van een opioïdantagonist, en als laatste alternatief door gebruik van een neuromusculaire blokker.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: analgetica; opioïden, ATC-code N02AB03.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Fentanyl is een opioïde analgeticum waarbij voornamelijk een interactie plaatsvindt met de  $\mu$ -receptor van het opioïd. De primaire therapeutische werking is analgesie en sedatie. De secundaire farmacologische effecten zijn ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, obstipatie, miosis, fysieke afhankelijkheid en euforie.

Het analgetische effect van fentanyl is gerelateerd aan de plasmaspiegel. Over het algemeen nemen de effectieve concentratie en de concentratie waarbij toxiciteit optreedt toe bij het toenemen van de tolerantie voor opioïden. De snelheid waarmee de tolerantie ontstaat, is van persoon tot persoon zeer verschillend. Als gevolg hiervan moet de dosis Effentora per persoon worden getitreerd om het gewenste effect te bereiken (zie rubriek 4.2).

Alle opioïde  $\mu$ -receptoragonisten, inclusief fentanyl, veroorzaken een dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Het risico van ademhalingsdepressie neemt af bij patiënten die chronisch met

opioïden worden behandeld, omdat deze patiënten een tolerantie ontwikkelen voor ademhalingsdepressie-effecten.

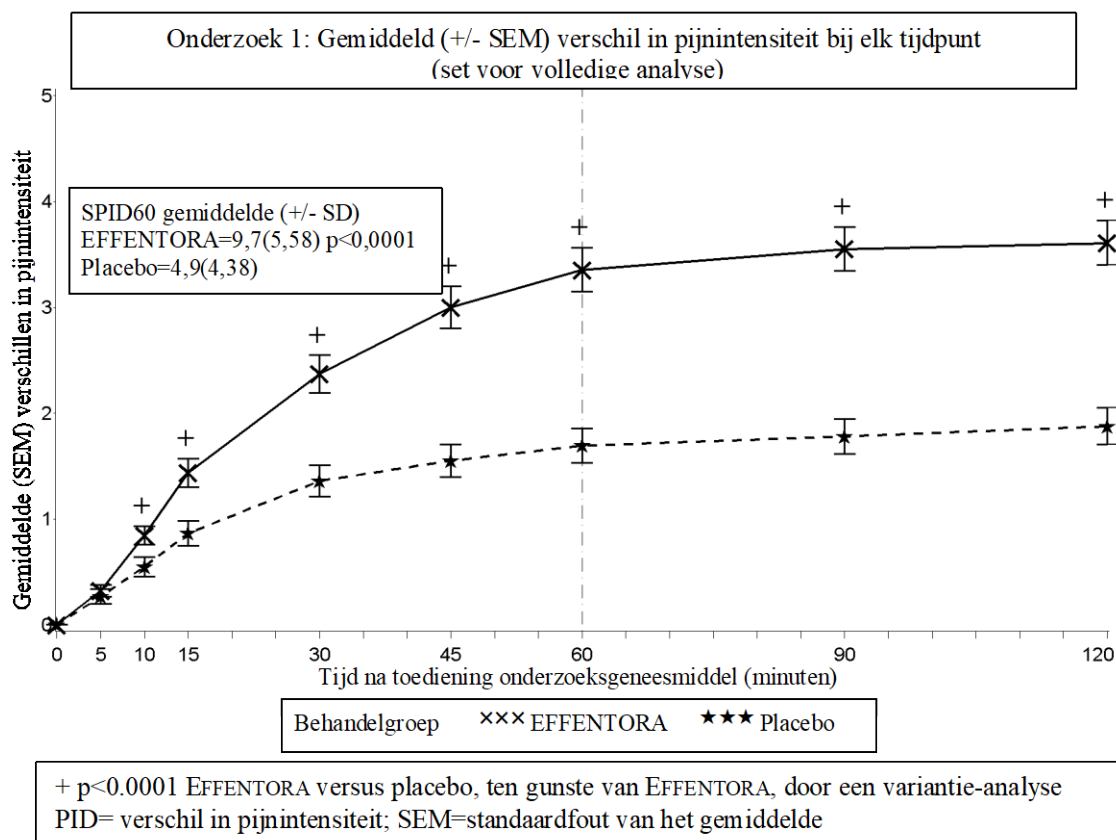
Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en –gonadenas beïnvloeden. Enkele veranderingen die te zien kunnen zijn, zijn onder andere een verhoging van prolactine in serum en dalingen van cortisol en testosteron in plasma. Klinische verschijnselen en symptomen kunnen zich manifesteren als gevolg van deze hormonale veranderingen (zie ook rubriek 4.8).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

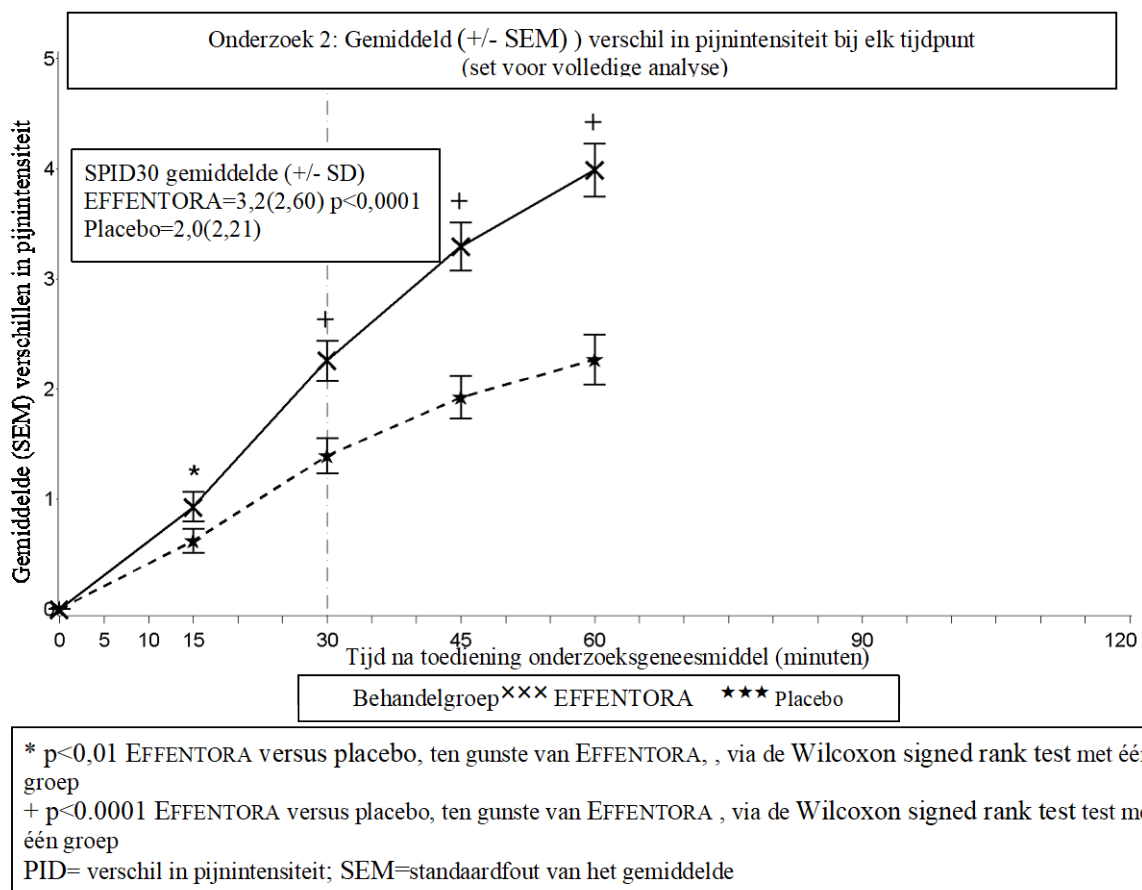
De veiligheid en werkzaamheid van Effentora zijn beoordeeld bij patiënten die het geneesmiddel gebruiken bij de aanvang van de episode van doorbraakpijn. Preventief gebruik van Effentora voor voorspelbare pijnepisodes is niet in de klinische trials onderzocht. Er zijn twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, cross-over-onderzoeken verricht waarbij in totaal 248 patiënten met doorbraakpijn en kanker werden opgenomen die gemiddeld 1 tot 4 episodes doorbraakpijn per dag ervoeren, terwijl zij onderhoudstherapie met opioïden ontvingen. Tijdens een initiële open-label-fase werden patiënten getitreerd naar een effectieve dosis Effentora. Patiënten bij wie een effectieve dosis werd vastgesteld mochten aan de dubbelblinde fase van het onderzoek deelnemen. De primaire variabele voor werkzaamheid was de beoordeling van de pijnintensiteit door de patiënt. De patiënten beoordeelden de pijnintensiteit op een 11-puntsschaal. Voor elke episode van doorbraakpijn werd de pijnintensiteit voorafgaand aan en op verschillende tijdstippen na de behandeling beoordeeld.

Bij 67 procent van de patiënten was titratie naar een effectieve dosis mogelijk.

In het pivotale klinische onderzoek (onderzoek 1) was het primaire eindpunt de gemiddelde som van de verschillen in pijnintensiteitsscores vanaf het moment van dosering tot 60 minuten later, inclusief (SPID60), wat statistisch significant was in vergelijking met een placebo ( $p < 0,0001$ ).







In het tweede pivotale onderzoek (onderzoek 2) was het primaire eindpunt SPID30, dat ook statistisch significant was in vergelijking met een placebo ( $p < 0,0001$ ).

Statistisch significante verbetering in het verschil in de pijnintensiteit werd in onderzoek 1 al binnen 10 minuten en in onderzoek 2 al binnen 15 minuten (vroegste gemeten tijdspunt) waargenomen bij Effentora versus placebo. In elk van de onderzoeken bleven de verschillen op elk volgend tijdspunt significant.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Algemene introductie*

Fentanyl is in hoge mate lipofiel en kan zeer snel worden geabsorbeerd via de orale mucosa en langzamer via de conventionele gastrointestinale route. Het ondergaat first-pass metabolisering in de lever en de darmen en de metabolieten dragen niet bij aan de therapeutische werking van fentanyl.

Voor Effentora is gebruik gemaakt van een andere technologie voor afgifte van het geneesmiddel waarbij gebruik wordt gemaakt van een schuimvormende reactie die de snelheid waarmee en de mate waarin fentanyl via de buccale mucosa wordt geabsorbeerd vergroot. Veranderingen in de pH van voorbijgaande aard die de schuimvormende reactie vergezellen, kunnen de oplossing optimaliseren (bij een lagere pH) en membraanpermeatie (bij een hogere pH).

Verblijfstijd (gedefinieerd als tijdsduur die de tablet nodig heeft om volledig te desintegreren na buccale toediening), heeft geen invloed op de vroege systemische blootstelling aan fentanyl. Een vergelijkende studie met één tablet Effentora van 400 mcg buccaal toegediend (bijv. tussen de wang en het tandvlees) of sublinguaal toegediend voldeed aan de criteria voor bio-equivalentie.

De effecten van nier- of leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van Effentora zijn niet bestudeerd.

### Absorptie:

Na oromucosale toediening van Effentora wordt fentanyl snel geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid van 65%. Het absorptieprofiel van Effentora is grotendeels het gevolg van een snelle initiële absorptie vanuit de buccale mucosa, met piekplasmaconcentraties na veneuze monsterneming die gewoonlijk binnen een uur na oromucosale toediening werden verkregen. Ongeveer 50% van de totale toegediende dosis wordt transmucosaal snel geabsorbeerd en komt systemisch beschikbaar. De resterende helft van de totale dosis wordt ingeslikt en langzaam vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Ongeveer 30% van de ingeslikte hoeveelheid (50% van de totale dosis) ontsnapt aan de first-pass eliminatie door de lever en de darmen en komt systemisch beschikbaar.

De belangrijkste farmacokinetische parameters worden in de tabel hieronder aangegeven.

### Farmacokinetische parameters\* bij volwassen proefpersonen die Effentora ontvangen

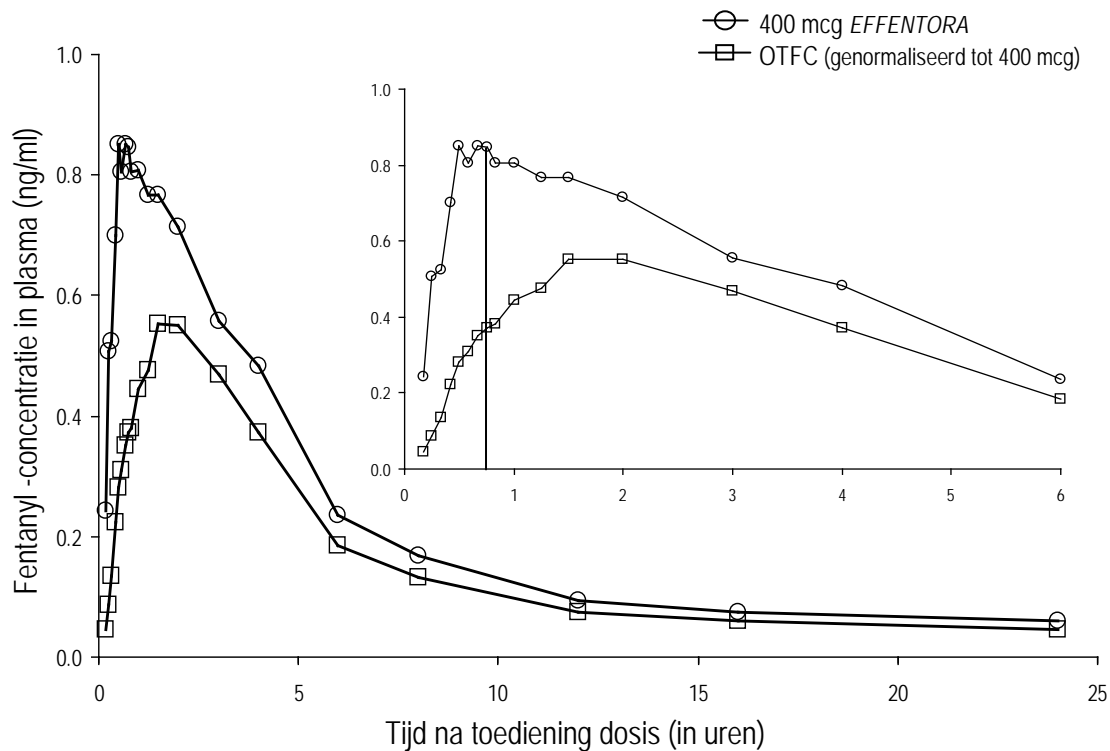
<b>Farmacokinetische parameter (gemiddeld)</b>	<b>Effentora 400 microgram</b>
<b>Absolute biologische beschikbaarheid</b>	<b>65%</b> ( $\pm 20\%$ )
<b>Transmucosaal geabsorbeerde fractie</b>	<b>48%</b> ( $\pm 31,8\%$ )
<b>T<sub>max</sub> (minuut) **</b>	<b>46,8</b> (20-240)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>1,02</b> ( $\pm 0,42$ )
<b>AUC<sub>0-tmax</sub> (ng.uur/ml)</b>	<b>0,40</b> ( $\pm 0,18$ )
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (ng.uur/ml)</b>	<b>6,48</b> ( $\pm 2,98$ )

\* Op basis van veneuze bloedmonsters (plasma). Fentanylconcentraties in serum waren hoger dan die in plasma: de AUC en C<sub>max</sub> in serum waren respectievelijk circa 20% en 30% hoger dan de AUC en C<sub>max</sub> in plasma. DE oorzaak van dit verschil is niet bekend.

\*\*Gegevens voor T<sub>max</sub> gepresenteerd als mediaan (bereik).

In farmacokinetisch onderzoek waarin de absolute en relatieve biologische beschikbaarheid van Effentora en orale transmucosale fentanyl (OTFC) met elkaar werden vergeleken, vertoonde de snelheid en mate van absorptie van fentanyl in Effentora een blootstelling die 30% tot 50% hoger was dan die voor orale transmucosale fentanylcitraat. Als wordt overgestapt van een ander oraal product met fentanylcitraat dan is onafhankelijke dosistitratie met Effentora nodig omdat de biologische beschikbaarheid van product tot product aanzienlijk verschilt. Bij deze patiënten kan een aanvangsdosis hoger dan 100 microgram worden overwogen.

Gemiddelde plasmaconcentratie versus tijd  
 Profielen na enkele doses van *EFFENTORA* en OTFC bij gezonde proefpersonen



OTFC-gegevens werden aangepast (800 mcg tot 400 mcg)

Verschillen in blootstelling met Effentora werden waargenomen in een klinisch onderzoek bij patiënten met graad-1-mucositis. De  $C_{max}$  en  $AUC_{0-8}$  waren respectievelijk 1% en 25% hoger bij patiënten met mucositis ten opzichte van patiënten zonder mucositis. De waargenomen veranderingen waren niet klinisch significant.

Distributie

Fentanyl is in hoge mate lipofiel en wordt goed verdeeld voorbij het vasculaire systeem, met een groot klaarblijkelijk verdelingsvolume. Na buccale toediening van Effentora ondergaat fentanyl een snelle initiële distributie die een evenwichtige verdeling van fentanyl aangeeft tussen het plasma en het in hoge mate doorbloede weefsels (hersenen, hart en longen). Als gevolg hiervan wordt fentanyl opnieuw gedistribueerd tussen de diepe weefselcompartimenten (spieren en vet) en het plasma.

De plasma-eiwitbinding van fentanyl is 80% tot 85%. Het belangrijkste bindende eiwit is alfa-1-zuur glycoproteïne, maar zowel albumine als lipoproteïnen dragen hier in zekere mate aan bij. Bij acidose neemt de vrije fractie van fentanyl toe.

Biotransformatie

De metabole route na buccale toediening van Effentora is niet in klinisch onderzoek gekarakteriseerd. Fentanyl wordt door het CYP3A4-isoform in de lever en in het darmslijmvlies gemetaboliseerd tot norfentanyl. In experimenteel onderzoek bij dieren is norfentanyl niet farmacologisch actief. Meer dan 90% van de toegediende doses fentanyl wordt geëlimineerd via biotransformatie van N-gedealkyleerde en gehydroxyleerde inactieve metabolieten.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van fentanyl wordt minder dan 7% van de toegediende dosis ongewijzigd in de urine uitgescheiden, en slechts ongeveer 1% wordt ongewijzigd in de feces uitgescheiden. De metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden, terwijl de fecale excretie minder belangrijk is.

Na toediening van Effentora is de terminale eliminatiefase van fentanyl het gevolg van de redistributie tussen plasma en een diep weefselcompartiment. Deze fase van de eliminatie gaat langzaam, en resulteert in een mediane terminale halfwaardetijd  $t_{1/2}$  van ongeveer 22 uur na buccale toediening van de schuimvormende samenstelling en ongeveer 18 uur na intraveneuze toediening. De totale plasmaklaring van fentanyl na intraveneuze toediening is ongeveer 42 l/uur.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Dosisproportionaliteit van 100 microgram naar 1000 microgram is aangetoond.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Onderzoek naar toxiciteit voor embryofetale ontwikkeling uitgevoerd bij ratten en konijnen toonde geen door de verbinding geïnduceerde misvormingen of variaties in de ontwikkeling bij toediening gedurende de periode van organogenese.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroegembryonale ontwikkeling bij ratten werd een door mannetjes gemedieerd effect waargenomen bij hoge doseringen (300 mcg/kg/dag s.c.) en dit wordt beschouwd als een secundair effect van het sedatieve effect van fentanyl in experimenteel onderzoek bij dieren.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, was het overlevingspercentage van de nakomelingen significant lager bij doses die ernstige maternale toxiciteit veroorzaakten. Andere bevindingen bij maternale toxische doseringen in F1-pups waren vertraagde lichamelijke ontwikkeling, sensorische functies, reflexen en gedrag. Deze effecten konden zowel een indirect gevolg zijn van een veranderde moederlijke verzorging en/of door verlaagde lactatiesnelheid of een direct gevolg van de fentanyl op de pups.

Carcinogeniciteitsstudies (een 26 weken durende dermale alternatieve bioassay in Tg.AC transgene muizen; een 2-jarige subcutane carcinogeniciteitsstudie bij ratten) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Bij de beoordeling van coupes van hersenen in het carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werden laesies gevonden in hersenen van dieren die hoge doses fentanylcitraat toegediend hadden gekregen. Het is niet bekend wat de relevantie van deze bevindingen is voor mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Natriumzetmeelglycolaat type A  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Natriumcarbonaat  
Citroenzuur  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Met aluminium gelamineerde blisterverpakking van PVC/Al-folie/polyamide/PVC met papieren/polyester afsluitfolie.

De blisterverpakkingen worden geleverd in dozen van 4 of 28 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Aan patiënten en verzorgers moet worden geadviseerd ongeopende tabletten die van een recept zijn overgebleven af te voeren zodra ze niet meer nodig zijn.

Al het resterende in gebruik genomen of niet in gebruik genomen maar niet meer nodige geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

Effentora 100 microgram buccale tabletten  
EU/1/08/441/001-002

Effentora 200 microgram buccale tabletten  
EU/1/08/441/003-004

Effentora 400 microgram buccale tabletten  
EU/1/08/441/005-006

Effentora 600 microgram buccale tabletten  
EU/1/08/441/007-008

Effentora 800 microgram buccale tabletten  
EU/1/08/441/009-010

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 april 2008

Datum van laatste verlenging: 20 februari 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Effentora in elke Lidstaat op de markt gebracht wordt, moet de houder van de handelsvergunning overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en



de opzet van het educatieve programma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle artsen, apothekers en patiënten die naar verwachting Effentora zullen voorschrijven/afleveren/gebruiken, voorlichtingsmateriaal over het juiste en veilige gebruik van het product krijgen.

***Voorlichtingsmateriaal voor patiënten moet het volgende bevatten:***

- Bijsluiter
- Leidraad voor patiënt/verzorger
- Verbeterde toegang tot online-informatie

Leidraad voor patiënten/verzorgers

- Effentora mag alleen worden gebruikt als de patiënt/verzorger de juiste informatie heeft ontvangen over het gebruik van het geneesmiddel en de veiligheidsmaatregelen.
- Uitleg over de indicatie.
- Uitleg over doorbraakpijn, pijnperceptie van de patiënt en de behandeling daarvan.
- Uitleg over gebruik voor andere doeleinden dan waarvoor het middel is goedgekeurd (off-labelgebruik), verkeerd gebruik, misbruik, medicatiefouten, overdosering, overlijden en verslaving.
- Definitie van een patiënt met verhoogd risico op overdosering, verkeerd gebruik, misbruik, afhankelijkheid en verslaving, om voorschrijvers/apothekers te informeren.
- Effentora niet gebruiken voor de behandeling van enige andere vorm van kortdurende pijn of pijnstatus en/of voor de behandeling van meer dan 4 doorbraakpijnepisodes per dag bij kanker (zie rubriek 3 van de bijsluiter).
- Formuleringen zijn niet onderling uitwisselbaar.
- De noodzaak van verwijzing naar de voorschrijver/apotheker in geval van vragen.
- Hoe wordt Effentora gebruikt?

***Voorlichtingsmateriaal voor artsen moet het volgende bevatten:***

- De Samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter
- Leidraad voor artsen
- Checklist voor voorschrijvers
- Verbeterde toegang tot online-informatie

Leidraad voor artsen

- Behandeling moet worden gestart door en onder toezicht blijven van een arts die ervaring heeft met het begeleiden van de behandeling van kankerpatiënten met opioïden, met name bij de overgang van ziekenhuis naar huis.
- Uitleg over off-labelgebruik (d.w.z. wat betreft indicatie, leeftijd) en de ernstige risico's van verkeerd gebruik, misbruik, medicatiefouten, overdosering, overlijden en verslaving.
- De noodzaak van communicatie met patiënten/verzorgers:

- Behandelbeleid en risico's van misbruik en afhankelijkheid.
- De noodzaak van periodieke controles door voorschrijvers.
- Aansporing om elk probleem met het behandelbeleid te rapporteren.
- Identificatie en monitoring van patiënten met een verhoogd risico op misbruik en verkeerd gebruik, vóór en tijdens de behandeling, om de belangrijkste kenmerken van opioïdengebruiksstoornis (opioïd use disorder, OUD) te identificeren: onderscheidende kenmerken van opioïdgerelateerde bijwerkingen en opioïdengebruiksstoornis.
- Belang van het melden van off-labelgebruik, verkeerd gebruik, misbruik, verslaving en overdosering.
- Noodzaak van een behandelplan op maat voor de individuele patiënt wanneer OUD wordt vastgesteld.

Voorschrijvers van Effentora moeten de patiënten kritisch selecteren en hen adviseren over:

- Instructies voor gebruik van Effentora.
- Patiënten mogen hun medicatie nooit aan anderen geven of voor een ander doel gebruiken.
- Bijgewerkte informatie in de productinformatie over hyperalgesie, gebruik tijdens de zwangerschap, interacties met andere geneesmiddelen zoals met benzodiazepinen, iatrogene verslaving, ontwenning en afhankelijkheid.
- De voorschrijver moet gebruikmaken van de checklist voor voorschrijvers.

#### Checklist voor voorschrijvers

Benodigde acties voordat u Effentora voorschrijft. Volg alle onderstaande stappen voordat u Effentora voorschrijft:

- Zorg dat wordt voldaan aan alle elementen van de goedgekeurde indicatie.
- Geef de patiënt en/of verzorger instructies voor het gebruik van Effentora.
- Zorg dat de patiënt de bijsluiter in de doos van Effentora leest.
- Geef de patiënt de geleverde patiëntenbrochure van Effentora met de volgende informatie:
  - Kanker en pijn.
  - Effentora. Wat is het? Hoe moet ik het gebruiken?
  - Effentora. Risico's van verkeerd gebruik.
- Leg uit wat de risico's zijn als de patiënt meer dan de aanbevolen hoeveelheid Effentora gebruikt.
- Leg uit hoe de kaarten voor dosismonitoring werken.
- Leg de patiënt uit wat de tekenen van een overdosering van fentanyl zijn en dat het noodzakelijk is om bij die tekenen direct medische hulp te zoeken.
- Leg uit dat de patiënt het geneesmiddel op een veilige plaats en buiten het zicht en bereik van kinderen moet bewaren.
- Herinner de patiënt en/of verzorger eraan dat zij contact moeten opnemen met hun arts als zij vragen of zorgen hebben over het gebruik van Effentora of over de bijbehorende risico's van verkeerd gebruik en misbruik.

***Voorlichtingsmateriaal voor apothekers moet het volgende bevatten:***

- De Samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter
- Leidraad voor apothekers
- Checklist voor uitgave
- Verbeterde toegang tot online-informatie

Leidraad voor apothekers

- Behandeling moet worden gestart door en onder toezicht blijven van een arts die ervaring heeft met het begeleiden van de behandeling van kankerpatiënten met opioïden, met name bij de overgang van ziekenhuis naar huis.
- Uitleg over off-labelgebruik (d.w.z. wat betreft indicatie, leeftijd) en de ernstige risico's van verkeerd gebruik, misbruik, medicatiefouten, overdosering, overlijden en verslaving.
- De noodzaak van communicatie met patiënten/verzorgers:
  - Behandelbeleid en risico's van misbruik en afhankelijkheid.
  - De noodzaak van periodieke controle door voorschrijvers.
  - Aansporing om elk probleem met het behandelbeleid te rapporteren.
- Monitoring van patiënten met een verhoogd risico op misbruik en verkeerd gebruik tijdens de behandeling, om de belangrijkste kenmerken van opioïdengebruiksstoornis (*opioid use disorder*, OUD) te identificeren: onderscheidende kenmerken van opioïdgerelateerde bijwerkingen en opioïdengebruiksstoornis.
- Belang van het melden van off-labelgebruik, verkeerd gebruik, misbruik, verslaving en overdosering.
- Wanneer OUD wordt vastgesteld, moet contact worden opgenomen met de arts.
- De apotheker moet vertrouwd zijn met de voorlichtingsmaterialen voordat het geneesmiddel aan de patiënt wordt gegeven.
- Effentora is niet uitwisselbaar met andere fentanylproducten.

De apotheker die Effentora uitgeeft, moet de patiënt adviseren over:

- Instructies voor gebruik van Effentora.
- De apotheker moet patiënten informeren dat zij het geneesmiddel op een veilige plaats moeten bewaren om diefstal, verkeerd gebruik en gebruik voor andere doeleinden te voorkomen.
- De apotheker moet gebruikmaken van de checklist voor apothekers.

Checklist voor uitgave

Benodigde acties voordat u Effentora uitgeeft. Volg alle onderstaande stappen voordat u Effentora uitgeeft:

- Zorg dat wordt voldaan aan alle elementen van de goedgekeurde indicatie.
- Geef de patiënt en/of verzorger instructies voor het gebruik van Effentora.
- Zorg dat de patiënt de bijsluiter in de doos van Effentora leest.

- Geef de patiënt de geleverde patiëntenbrochure van Effentora met de volgende informatie:
  - Kanker en pijn.
  - Effentora. Wat is het? Hoe moet ik het gebruiken?
  - Effentora. Risico's van verkeerd gebruik.
- Leg uit wat de risico's zijn als de patiënt meer dan de aanbevolen hoeveelheid Effentora gebruikt.
- Leg uit hoe de kaarten voor dosismonitoring werken.
- Leg de patiënt uit wat de tekenen van een overdosering van Effentora zijn en dat het noodzakelijk is om bij die tekenen direct medische hulp te zoeken.
- Leg uit dat de patiënt het geneesmiddel op een veilige plaats en buiten het zicht en bereik van kinderen moet bewaren.

#### Toegang tot online voorlichtingsmateriaal

Toegang tot alle updates van voorlichtingsmateriaal wordt verbeterd. Voorlichtingsmateriaal voor de voorschrijver (arts), apotheker en patiënt komt beschikbaar op een website en kan daar worden gedownload. De details van verbeterde beschikbaarheid online worden, voor zover nodig, besproken met de nationale bevoegde autoriteiten en het Europees Geneesmiddelenbureau.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 100 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke buccale tablet bevat 100 microgram fentanyl (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natrium. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

4 buccale tabletten  
28 buccale tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oromucosaal gebruik.  
In de buccale holte plaatsen. Niet op zuigen, kauwen of in zijn geheel doorslikken. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

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

**Dit product mag alleen worden gebruikt door patiënten die voor chronische kankerpijn al onderhoudstherapie met opioïden ontvangen.** Lees voor belangrijke waarschuwingen en aanwijzingen de bijsluiter.

**Accidenteel gebruik kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nederland

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

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

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Effentora 100

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET 4 TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 100 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

1. Afscheuren
2. Ombuigen
3. Lostrekken

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 200 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke buccale tablet bevat 200 microgram fentanyl (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natrium. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

4 buccale tabletten  
28 buccale tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oromucosaal gebruik.  
In de buccale holte plaatsen. Niet op zuigen, kauwen of in zijn geheel doorslikken. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

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

**Dit product mag alleen worden gebruikt door patiënten die voor chronische kankerpijn al onderhoudstherapie met opioïden ontvangen.** Lees voor belangrijke waarschuwingen en aanwijzingen de bijsluiter.

**Accidenteel gebruik kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nederland

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

EU/1/08/441/003

EU/1/08/441/004

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Effentora 200

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET 4 TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 200 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

1. Afscheuren
2. Ombuigen
3. Lostrekken

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 400 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke buccale tablet bevat 400 microgram fentanyl (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natrium. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

4 buccale tabletten  
28 buccale tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oromucosaal gebruik.  
In de buccale holte plaatsen. Niet op zuigen, kauwen of in zijn geheel doorslikken. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

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

**Dit product mag alleen worden gebruikt door patiënten die voor chronische kankerpijn al onderhoudstherapie met opioïden ontvangen.** Lees voor belangrijke waarschuwingen en aanwijzingen de bijsluiter.

**Accidenteel gebruik kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nederland

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

EU/1/08/441/005

EU/1/08/441/006

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Effentora 400

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET 4 TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 400 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

1. Afscheuren
2. Ombuigen
3. Lostrekken

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 600 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke buccale tablet bevat 600 microgram fentanyl (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natrium. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

4 buccale tabletten  
28 buccale tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oromucosaal gebruik.  
In de buccale holte plaatsen. Niet op zuigen, kauwen of in zijn geheel doorslikken. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

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

**Dit product mag alleen worden gebruikt door patiënten die voor chronische kankerpijn al onderhoudstherapie met opioïden ontvangen.** Lees voor belangrijke waarschuwingen en aanwijzingen de bijsluiter.

**Accidenteel gebruik kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nederland

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

EU/1/08/441/007

EU/1/08/441/008

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Effentora 600

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET 4 TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 600 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

1. Afscheuren
2. Ombuigen
3. Lostrekken

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 800 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke buccale tablet bevat 800 microgram fentanyl (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natrium. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

4 buccale tabletten  
28 buccale tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oromucosaal gebruik.  
In de buccale holte plaatsen. Niet op zuigen, kauwen of in zijn geheel doorslikken. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

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

**Dit product mag alleen worden gebruikt door patiënten die voor chronische kankerpijn al onderhoudstherapie met opioïden ontvangen.** Lees voor belangrijke waarschuwingen en aanwijzingen de bijsluiter.

**Accidenteel gebruik kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nederland

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

EU/1/08/441/009

EU/1/08/441/010

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Effentora 800

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET 4 TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Effentora 800 microgram buccale tabletten  
Fentanyl

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TEVA B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

1. Afscheuren
2. Ombuigen
3. Lostrekken

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Effentora 100 microgram buccale tabletten**  
**Effentora 200 microgram buccale tabletten**  
**Effentora 400 microgram buccale tabletten**  
**Effentora 600 microgram buccale tabletten**  
**Effentora 800 microgram buccale tabletten**

fentanyl

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

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

### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

#### **1. Wat is Effentora en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof van Effentora is fentanylcitraat. Effentora is een geneesmiddel voor pijnverlichting dat ook wel een opioïd wordt genoemd, en dat wordt gebruikt voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassen patiënten met kanker die al andere opioïden gebruiken voor hun aanhoudende kankerpijn (24 uur per dag).

Doorbraakpijn is extra, plotselinge pijn die optreedt ook al heeft u uw gebruikelijke pijnverlichtende opioïd -geneesmiddelen ingenomen.

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

##### **Wanneer mag u dit middel NIET gebruiken?**

- U heeft niet regelmatig een opioïde geneesmiddel gebruikt dat aan u is voorgeschreven (bijvoorbeeld codeïne, fentanyl, hydromorfon, morfine, oxycodon, pethidine), elke dag volgens een regelmatig schema, gedurende minimaal een week, om uw aanhoudende pijn onder controle te houden. Als u deze geneesmiddelen niet heeft gebruikt, **mag u Effentora niet** gebruiken, omdat het de kans kan vergroten dat uw ademhaling gevaarlijk langzaam en/of oppervlakkig wordt, of zelfs stopt.
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U lijdt aan ernstige ademhalingsproblemen of ernstige obstructieve longaandoeningen.
- U lijdt aan een andere kortdurende pijn dan doorbraakpijn, zoals pijn na een verwonding of operatie, hoofdpijn of migraine.
- U neemt een geneesmiddel dat natriumoxybaat bevat.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Blijf uw opioïde pijnmedicatie gebruiken die u voor uw aanhoudende (24 uur per dag) kankerpijn gebruikt gedurende uw behandeling met Effentora.

Tijdens uw behandeling met Effentora, dient u geen andere fentanylproducten te gebruiken die u reeds waren voorgeschreven tegen doorbraakpijn. Indien u nog ongebruikte fentanylproducten van de vorige behandeling thuis heeft liggen, neem dan contact op met uw apotheker over het zorgvuldig verwijderen ervan.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en afgesloten plaats die niet toegankelijk is voor anderen (zie rubriek 5. *Hoe bewaart u dit middel?* voor meer informatie).

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts of apotheker **VOORDAT** u dit middel gebruikt:

- Uw andere opioïde pijnmedicatie die u voor uw aanhoudende kankerpijn gebruikt is nog niet gestabiliseerd.
- U lijdt aan een aandoening die een effect heeft op uw ademhaling (zoals astma, een piepende ademhaling of kortademigheid).
- U heeft hoofdletsel.
- U heeft een uitzonderlijk langzame hartslag of andere hartproblemen.
- U heeft lever- of nierproblemen, omdat deze organen invloed hebben op de manier waarop uw lichaam het geneesmiddel afbreekt.
- U heeft weinig vloeistof in de bloedsomloop of een lage bloeddruk.
- U bent ouder dan 65 jaar - u heeft mogelijk een lagere dosis nodig. Elke dosisverhoging zal zeer zorgvuldig door uw arts worden beoordeeld.
- U heeft problemen met uw hart, met name een trage hartslag.
- U gebruikt benzodiazepinen (zie rubriek 2 onder "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?"). Als u benzodiazepinen gebruikt, kunt u een grotere kans hebben op ernstige bijwerkingen, waaronder overlijden.
- U gebruikt middelen tegen depressie (antidepressiva) of tegen psychose (antipsychotica) (selectieve serotonineheropnameremmers [SSRI's], serotonine-norepinefrineheropnameremmers [SNRI's], monoamineoxidaseremmers [MOA-remmers]; zie rubriek 2 onder "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?" en "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?"). Het gebruik van deze geneesmiddelen met Effentora kan leiden tot een **serotonine-syndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening** (zie rubriek 2 onder "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").
- U heeft ooit bijnierinsufficiëntie, een aandoening waarbij de bijniere niet genoeg hormonen aanmaken, of een gebrek aan geslachtshormonen (androgenefficiëntie) bij gebruik van opioïden ontwikkeld (zie rubriek 4 onder "Ernstige bijwerkingen").
- U heeft ooit opioïden of een ander medicijn, alcohol of drugs misbruikt of u bent daaraan verslaafd geweest.
- U drinkt alcohol; raadpleeg de rubriek "Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?".

Raadpleeg in het volgende geval uw arts **TERWIJL** u Effentora gebruikt:

- U heeft pijn of bent gevoeliger voor pijn (hyperalgesie) en de pijn reageert niet op een hogere dosis van uw geneesmiddel, zoals voorgeschreven door uw arts.
- U ervaart een combinatie van de volgende verschijnselen: misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust (anorexie), vermoeidheid, zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk. Samen kunnen deze verschijnselen een teken zijn van een mogelijk levensbedreigende aandoening, bijnierinsufficiëntie genaamd, een aandoening waarbij de bijniere onvoldoende hormonen aanmaken.
- Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen: Effentora kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (ademhalingspauzes tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (laag zuurstofgehalte in het bloed). Mogelijke klachten zijn: ademhalingspauzes tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite om door te blijven slapen of overmatige slaperigheid overdag. Als u of iemand anders deze klachten waarneemt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan een dosisvermindering overwegen.



### Langdurig gebruik en tolerantie

Dit geneesmiddel bevat fentanyl, een opioïde geneesmiddel. Herhaald gebruik van opioïde pijnstillers kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend; dit wordt geneesmiddel tolerantie genoemd). U kunt ook gevoeliger voor pijn worden wanneer u Effentora gebruikt. Dit wordt hyperalgesie genoemd. Het verhogen van de dosis Effentora kan helpen uw pijn enige tijd te verminderen, maar het kan ook schadelijk zijn. Als u merkt dat uw geneesmiddel minder werkzaam wordt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal beslissen of het voor u beter is om de dosis te verhogen of om uw gebruik van Effentora geleidelijk te verlagen.

### Afhankelijkheid en verslaving

Herhaald gebruik van Effentora kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, met levensbedreigende overdosering als mogelijk gevolg. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosis en een langere gebruiksduur. Door afhankelijkheid of verslaving kunt u het gevoel krijgen dat u niet meer weet hoeveel geneesmiddel u moet gebruiken of hoe vaak u het moet gebruiken. U kunt het gevoel hebben dat u uw geneesmiddel moet blijven gebruiken, zelfs als dit uw pijn niet verlicht.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te worden varieert van persoon tot persoon. Mogelijk loopt u een groter risico om afhankelijk te worden van of verslaafd te raken aan Effentora als:

- er bij u of iemand in uw familie ooit sprake is geweest van misbruik of afhankelijkheid van alcohol, receptplichtige geneesmiddelen of illegale drugs ('verslaving');
- u rookt;
- u ooit stemmingsproblemen hebt gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere psychische stoornissen door een psychiater bent behandeld.

Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt terwijl u Effentora gebruikt, kan dit erop wijzen dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt.

- U moet het geneesmiddel langer gebruiken dan uw arts u heeft geadviseerd.
- U moet meer gebruiken dan de aanbevolen dosis.
- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld om 'kalm te blijven' of om 'u te helpen slapen'.
- U hebt herhaalde, mislukte pogingen ondernomen om te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel of om het gebruik ervan te beperken.
- Wanneer u stopt met het gebruik van het geneesmiddel, voelt u zich onwel (bijv. misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten), en u voelt zich beter wanneer u het geneesmiddel opnieuw gebruikt ('ontwenningverschijnselen').

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, waaronder wanneer het gepast is om te stoppen en hoe u veilig kunt stoppen.

### Roep in het volgende **SPOEDEISENDE** geval medische hulp in:

- U krijgt verschijnselen zoals moeite met ademen of duizeligheid, gezwollen tong, lip of keel, terwijl u Effentora gebruikt. Dit kunnen vroege verschijnselen zijn van een ernstige allergische reactie (anafylaxie, overgevoeligheid; zie rubriek 4 onder "Ernstige bijwerkingen").

### **Wat u moet doen als iemand per ongeluk Effentora heeft ingenomen**

Als u denkt dat iemand per ongeluk Effentora heeft ingenomen, roep dan onmiddellijk medische hulp in. Probeer de persoon wakker te houden totdat de spoedeisende hulp ter plekke is.

Als iemand per ongeluk Effentora heeft ingenomen, kan hij dezelfde bijwerkingen hebben als die worden beschreven in rubriek 3 "Heeft u te veel van dit middel ingenomen?"

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Effentora nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker, in het bijzonder wanneer dit de volgende middelen betreft:

- Gelijktijdig gebruik van Effentora en slaapverwekkende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen verhoogt het risico van dufheid, moeite met ademen (respiratoire depressie) en coma en kan levensbedreigend zijn. Om deze reden dient gelijktijdig gebruik alleen te worden overwogen wanneer andere behandelopties niet mogelijk zijn.

Als uw arts Effentora echter samen met slaapverwekkende geneesmiddelen voorschrijft, moet hij/zij de dosis en de duur van de gelijktijdige behandeling beperken.

Vertel uw arts over alle slaapverwekkende geneesmiddelen die u inneemt (zoals slaappillen, geneesmiddelen die angst behandelen, bepaalde middelen die allergische reacties behandelen (antihistaminen) of kalmeringsmiddelen) en volg het doseringsadvies van uw arts nauwgezet. Het kan helpen om vrienden of familieleden te vertellen dat ze moeten letten op de hierboven vermelde tekenen en verschijnselen. Neem contact op met uw arts als u zulke verschijnselen krijgt.

- Sommige spierverslappers, zoals baclofen, diazepam (zie ook de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").
- Elk geneesmiddel dat een effect kan hebben op de manier waarop uw lichaam Effentora afbreekt, zoals ritonavir, nelfinavir, amprenavir en fosamprenavir (geneesmiddelen die helpen bij het onder controle houden van een hiv-infectie) of andere zogenaamde CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol of fluconazol (worden gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties), troleandomycine, claritromycine of erytromycine (geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties), aprepitant (wordt gebruikt bij ernstige misselijkheid) en diltiazem en verapamil (geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartziekten).
- Geneesmiddelen die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) worden genoemd (worden gebruikt bij een ernstige depressie) of wanneer u deze in de afgelopen twee weken heeft gebruikt.
- Bepaalde soorten van krachtige pijnstillers die partiële agonisten/antagonisten worden genoemd, bijv. buprenorfine, nalbufine en pentazocine (geneesmiddelen voor de behandeling van pijn). U zou verschijnselen van ontwenningssyndroom kunnen krijgen (misselijkheid, overgeven, diarree, angst, rillingen, beven en zweten) terwijl u deze geneesmiddelen gebruikt.
- Sommige pijnstillers voor zenuwpijn (gabapentine en pregabaline).
- De kans op bijwerkingen is groter als u bepaalde geneesmiddelen tegen depressie of tegen psychose gebruikt. Effentora kan een wisselwerking hebben met deze geneesmiddelen en u kunt veranderingen in uw gemoedstoestand ervaren (bijvoorbeeld opwinding, hallucinaties [waarnemingen van dingen die er niet zijn], coma) en andere effecten, zoals een lichaamstemperatuur boven 38 °C, versnelde hartslag, instabiele bloeddruk en overdreven sterke reflexen, spierstijfheid, gebrek aan coördinatie en/of verschijnselen van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree). Uw arts zal u zeggen of Effentora geschikt is voor u.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

- Effentora mag voor of na, maar niet tijdens de maaltijden worden gebruikt. U mag wat water drinken voordat u Effentora gebruikt om uw mond wat vochtiger te maken, maar u mag niet eten of drinken zolang u dit geneesmiddel in uw mond heeft.
- U mag geen grapefruitsap drinken terwijl u Effentora gebruikt, omdat dit de manier waarop uw lichaam Effentora afbreekt, kan beïnvloeden.
- Drink geen alcohol terwijl u Effentora gebruikt. Dit kan het risico op het doormaken van ernstige bijwerkingen verhogen, inclusief overlijden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

#### Zwangerschap

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

Als Effentora langdurig tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, is er ook het risico dat het pasgeboren kind ontwenningsverschijnselen heeft die levensbedreigend kunnen zijn als ze niet worden herkend en behandeld door een arts.

U mag Effentora niet gebruiken tijdens de bevalling, omdat fentanyl een ademhalingsdepressie bij de pasgeboren baby kan veroorzaken.

#### Borstvoeding

Fentanyl kan in de moedermelk terecht komen en kan bij de baby die borstvoeding krijgt bijwerkingen veroorzaken. Gebruik Effentora niet als u borstvoeding geeft. U dient niet met borstvoeding te starten tot minstens 5 dagen na de laatst ingenomen dosis Effentora.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U moet met uw arts bespreken of het voor u na het gebruik van Effentora veilig is om voertuigen te besturen of machines te bedienen. Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u: zich slaperig of duizelig voelt; wazig of dubbel ziet; of problemen heeft om u te concentreren. Het is belangrijk dat u weet hoe u op Effentora reageert voordat u voertuigen bestuurt of machines bedient.

#### **Effentora bevat natrium**

##### *Effentora 100 microgram*

Dit middel bevat 10 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per buccale tablet. Dit komt overeen met 0,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

##### *Effentora 200 microgram, Effentora 400 microgram, Effentora 600 microgram, Effentora 800 microgram*

Dit middel bevat 20 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per buccale tablet. Dit komt overeen met 1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

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

Voor aanvang van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling zal uw arts ook met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van Effentora, wanneer en hoe lang u het middel moet gebruiken, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u moet stoppen met het gebruik van het middel (zie ook rubriek 2).

#### **Dosering en frequentie**

Wanneer u voor het eerst begint met het gebruik van Effentora, dan zal uw arts samen met u zoeken naar de dosis die uw doorbraakpijn verlicht. Het is heel belangrijk dat u Effentora nauwkeurig volgens de instructies van uw arts gebruikt.

De aanvangsdosis is 100 microgram. Bij het bepalen van wat de juiste dosis voor u is, kan uw arts u instrueren meer dan één tablet per episode in te nemen. Als uw doorbraakpijn na 30 minuten niet verbeterd is, gebruik dan niet meer dan één tablet Effentora tijdens de instel periode.

Nadat de arts samen met u de juiste dosis heeft vastgesteld, neem niet meer dan 1 tablet per episode van doorbraakpijn als algemene regel. Bij verdere verloop van uw behandeling kan uw behoefde voor de analgetische therapie veranderen. Hogere doseringen kunnen nodig zijn. Als uw doorbraakpijn na 30 minuten niet verbeterd is, gebruik dan op dat moment niet meer dan 1 tablet Effentora extra gedurende deze nieuwe dosis herinstelling periode.

Neem contact op met uw arts als de vastgestelde dosis Effentora uw doorbraakpijn niet verlicht. Uw arts beslist of uw dosering moet worden veranderd.

Wacht minimaal 4 uur voordat u een nieuwe episode van doorbraakpijn met Effentora behandelt.

U moet het uw arts onmiddellijk laten weten als u Effentora meer dan viermaal per dag gebruikt, omdat mogelijk een verandering in uw behandelingsschema nodig is. Uw arts kan de behandeling van uw aanhoudende pijn veranderen; wanneer uw aanhoudende pijn onder controle is, kan het zijn dat uw arts de dosis Effentora moet aanpassen. Als uw arts een toegenomen gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) vermoedt die verband houdt met Effentora, kan een verlaging van uw dosis Effentora worden overwogen (zie rubriek 2 onder "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?"). Voor de meest effectieve verlichting is het belangrijk dat u uw arts informeert over uw pijn en hoe Effentora voor u werkt, zodat de dosis zonodig kan worden aangepast.

Verander niet zelf de dosis Effentora of de dosis van andere geneesmiddelen tegen de pijn. Elke verandering in de dosering moet wel door uw arts worden voorgeschreven en worden bewaakt.

Als u niet zeker bent van de juiste dosis, of als u vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts.

### **Wijze van toediening**

Effentora buccale tablet is voor oromucosaal gebruik. Dat betekent dat wanneer u een tablet in uw mond plaatst, deze oplost en het geneesmiddel via uw mondslimvlies in uw bloed wordt opgenomen. Door het geneesmiddel op deze manier in te nemen, kan het snel worden geabsorbeerd en uw doorbraakpijn snel verlichten.

### **Inname van het geneesmiddel**

- Open het blistervakje wanneer u klaar bent voor het gebruik van de tablet. De tablet moet onmiddellijk worden gebruikt zodra het uit het blistervakje is verwijderd.
- Haal een van de blistervakjes los van de blisterstrip door deze bij de perforaties los te scheuren.
- Buig het blistervakje op de aangegeven lijn om.
- Haal de achterkant van de blisterverpakking los zodat de tablet vrij komt. Probeer NIET om de tablet door het blistervakje heen te duwen, omdat hierdoor de tablet beschadigd kan raken.



- Verwijder de tablet uit het blistervakje en plaats de tablet **onmiddellijk** in zijn geheel dichtbij een molaar (een van de achterste grote kiezen) tussen de wang en het tandvlees (zoals op de foto is aangegeven). Soms echter kan uw arts u instrueren om de tablet onder uw tong te plaatsen.
- Probeer de tabletten niet te verkrumelen of te splijten.



- U mag niet op de tablet bijten, zuigen of kauwen en de tablet niet inslikken, omdat dit minder pijnverlichting tot gevolg heeft dan wanneer u de tablet gebruikt zoals is aangegeven.

- De tablet moet tussen de wang en het tandvlees worden gehouden totdat het is opgelost, wat gewoonlijk ongeveer 14 tot 25 minuten duurt.
- Het kan zijn dat u een licht bubbelend gevoel tussen uw wang en tandvlees ervaart terwijl de tablet zich oplost.
- In het geval van irritatie, kunt u de plaats van de tablet op uw tandvlees veranderen.
- Indien er na 30 minuten nog stukjes van de tablet achterblijven, mogen deze met een glas water worden doorgeslikt.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

- De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, misselijkheid en duizeligheid. Als u zich erg duizelig, of erg slaperig gaat voelen voordat de tablet volledig is opgelost, spoel dan uw mond met water en spuug de overblijvende stukjes van de tablet meteen uit in een wastafel of toilet.
- Een ernstige bijwerking van Effentora is een langzame en/of oppervlakkige ademhaling. Dit kan optreden als uw dosis Effentora te hoog is of als u te veel Effentora gebruikt. In ernstige gevallen kan het innemen van te veel Effentora ook tot coma leiden. Als u zich erg duizelig of erg slaperig voelt, of een langzame of oppervlakkige ademhaling heeft, roep dan onmiddellijk medische hulp in.
- Overdosering kan ook leiden tot een hersenaandoening die toxische leuko-encefalopathie wordt genoemd.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als de doorbraakpijn er nog steeds is, kunt u Effentora gebruiken zoals door uw arts is voorgeschreven. Als de doorbraakpijn is gestopt, neem dan geen Effentora meer in tot aan de volgende episode met doorbraakpijn.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

U moet met het gebruik van Effentora stoppen wanneer u geen doorbraakpijn meer heeft. U moet echter uw gebruikelijke opioïde geneesmiddel voor pijnverlichting blijven innemen om uw aanhoudende kankerpijn te behandelen, zoals uw arts heeft geadviseerd. U kunt ontwenningssverschijnselen krijgen die vergelijkbaar zijn met de mogelijk bijwerkingen van Effentora wanneer u stopt met het gebruik van Effentora. Als u ontwenningssverschijnselen krijgt, of als u zich zorgen maakt over uw pijnverlichting, moet u contact opnemen met uw arts. Uw arts zal nagaan of u een geneesmiddel nodig heeft om de ontwenningssverschijnselen te verminderen of te verhelpen.

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u een van deze dingen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.

### **Ernstige bijwerkingen**

- **De ernstigste bijwerkingen van Effentora zijn een oppervlakkige ademhaling, een lage bloeddruk en shock. Effentora kan net als andere fentanylproducten zeer ernstige ademhalingsproblemen veroorzaken die tot de dood kunnen leiden. Als u erg slaperig wordt of als u een langzame en/of oppervlakkige ademhaling heeft, dan moeten u of uw verzorger onmiddellijk contact opnemen met uw arts en om noodhulp vragen.**
- **Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een combinatie van de volgende verschijnselen heeft**
  - Misselijkheid, braken, anorexie, vermoeidheid, gevoel van zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk

Deze gezamenlijke verschijnselen kunnen een teken zijn van een mogelijk levensbedreigende aandoening, bijnierinsufficiëntie genaamd. Het is een aandoening waarbij de bijniere niet

voldoende hormonen produceren.

### **Andere bijwerkingen**

**Zeer vaak:** kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden

- duizeligheid, hoofdpijn
- zich misselijk voelen, overgeven
- op de plaats waar de tablet wordt aangebracht: pijn, zweren, irritatie, bloeden, een doof gevoel, gevoelsverlies, roodheid, zwelling of vlekken

**Vaak:** kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden

- zich angstig voelen of verward, depressie, slapeloosheid
- abnormale smaak, gewichtsverlies
- slaperigheid, verdoving, overmatige vermoeidheid, zwakte, migraine, gevoelsverlies, zwelling van de armen of benen, geneesmiddelontwenningssyndroom (kan zich uiten in het optreden van de volgende bijwerkingen: misselijkheid, overgeven, diarree, angst, koude rillingen, rillingen en zweten), beven, vallen, koude rillingen
- obstipatie, ontsteking in de mond, droge mond, diarree, brandend maagzuur, verlies van eetlust, maagpijn, last van de maag, indigestie, kiespijn, spruw in de mond
- jeuk, overmatig transpireren, huiduitslag
- kortademigheid, pijnlijke keel
- daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal rode bloedcellen, verhoogde of verlaagde bloeddruk, ongebruikelijk snelle hartslag
- spierpijn, rugpijn
- vermoeidheid

**Soms:** kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden

- pijnlijke keel
- daling van het aantal cellen die helpen bij het stollen van het bloed
- zich opgetogen, nerveus, abnormaal, schrikachtig of traag voelen; dingen zien of horen die er niet echt zijn (hallucinaties), verminderd bewustzijn, verandering in de geestestoestand, gedesoriënteerd zijn, concentratieproblemen, verlies van balans, draaiduizeligheid, spraakproblemen, oorsuizen, last van het oor
- gezichtsstoornis of wazig zien, rood oog
- ongebruikelijk langzame hartslag, het erg warm hebben (opvliegers)
- ernstige ademhalingsproblemen, bemoeilijkte ademhaling tijdens het slapen
- een of meer van de volgende problemen in de mond: zweren, gevoelsverlies, ongemak, ongebruikelijke kleur, aandoening van de weke delen, aandoening van de tong, pijnlijke tong of blaren of zweren op de tong, pijn aan het tandvlees, gebarsten lippen, tandaandoening
- ontsteking van de slokdarm, verlamde darmen, galblaasaandoening
- koud zweet, gezwollen gezicht, jeuk over het hele lichaam, haarverlies, spiertrekkingen, spierzwakte, zich niet goed voelen, last van de borst, dorst, het koud hebben, het warm hebben, problemen met plassen
- malaise
- blozen

**Zelden:** kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden

- Denkproblemen, bewegingsstoornis
- Blaren in de mond, droge lippen, ophoping van pus onder de huid in de mond
- Tekort aan testosteron, een abnormaal gevoel in het oog, lichtflitsen zien, broze nagels
- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, roodheid, gezwollen lippen en gezicht, netelroos (galbulten)

**Niet bekend:** de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Verlies van bewustzijn, ademhalingsstilstand, stuipen (toevallen)
- Tekort aan geslachtshormonen (androgeendeficiëntie)
- Afhankelijkheid van het geneesmiddel (verslaving) (zie rubriek 2)

- Misbruik van het geneesmiddel (zie rubriek 2)
- Geneesmiddelen tolerantie (zie rubriek 2)
- Delier (verschijnselen kunnen onder andere een combinatie zijn van opwinding, rusteloosheid, gedesorienteerd zijn, verwardheid, angst, dingen zien of horen die er niet echt zijn, slaapstoornis en nachtmerries)
- Langdurige behandeling met fentanyl tijdens de zwangerschap kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij het pasgeboren kind die levensbedreigend kunnen zijn (zie rubriek 2)

### **Het melden van bijwerkingen**

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

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en afgesloten plaats die niet toegankelijk is voor anderen. Het kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn voor mensen die dit geneesmiddel onbedoeld of opzettelijk gebruiken zonder dat het aan hen is voorgeschreven.

**Het pijnverlichtende geneesmiddel in Effentora is zeer sterk en kan levensbedreigend zijn als dit per ongeluk door een kind wordt ingenomen. Dit geneesmiddel moet buiten het zicht en bereik van kinderen worden gehouden.**

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de blisterverpakking en op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is fentanyl. Elke tablet bevat:

- 100 microgram fentanyl (als citraat)
- 200 microgram fentanyl (als citraat)
- 400 microgram fentanyl (als citraat)
- 600 microgram fentanyl (als citraat)
- 800 microgram fentanyl (als citraat)

De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumzetmeelglycolaat type A, natriumwaterstofcarbonaat, natriumcarbonaat, citroenzuur, magnesiumstearaat.

### **Hoe ziet Effentora eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De buccale tabletten zijn plat, met een ronde schuine rand, waarbij bij Effentora 100 microgram aan de ene kant een 'C' in de tablet is gestanst, en aan de andere kant een '1', bij Effentora 200 microgram een '2', bij Effentora 400 microgram een '4', bij Effentora 600 microgram een '6', bij Effentora 800 microgram een '8'.

Elke blisterverpakking bevat 4 buccale tabletten, die worden geleverd in dozen van 4 of 28 buccale tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**Fabrikant**

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of bel het volgende nummer:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: + 372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 197007 0

**España**

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

**Polska**

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



**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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

#### **BIJLAGE IV**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor fentanyl (transmucosale toedieningswijze), heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de meldingen in de literatuur, spontane meldingen en eerder genomen maatregelen voor andere opioïden (bijv. fentanyl als transdermale pleisters, oplossing voor injectie), is het PRAC van mening dat voorschrijvers en patiënten aanvullende informatie over stoornis in het gebruik van opioïden (opioïdverslaving) moeten krijgen. Het PRAC is tot het besluit gekomen dat de productinformatie van producten die fentanyl bevatten (transmucosale toedieningswijze) dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de meldingen in de literatuur, spontane meldingen en eerder genomen maatregelen voor andere opioïden (bijv. fentanyl als transdermale pleisters, oplossing voor injectie), is het PRAC van mening dat aanvullende informatie over de bewaring op een veilige en beveiligde plaats in de productinformatie moet worden opgenomen. Het PRAC is tot het besluit gekomen dat de productinformatie van producten die fentanyl bevatten (transmucosale toedieningswijze) dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over toxische leuko-encefalopathie in een context van overdosering uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder gevallen waarbij er sprake is van minstens een redelijke mogelijkheid van een causaal verband met een overdosis fentanyl, is de PRAC-rapporteur tot het besluit gekomen dat de productinformatie van producten die fentanyl bevatten (transmucosale toedieningswijze) dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na evaluatie van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de door het PRAC getrokken algemene conclusies en redenen voor de aanbeveling.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor fentanyl (transmucosale toedieningswijze) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) fentanyl (transmucosale toedieningswijze) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.