

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter

Hver bukkaltablett indeholder 100 mikrogram fentanyl (som citrat).
Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablett indeholder 10 mg natrium.

Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter

Hver bukkaltablett indeholder 200 mikrogram fentanyl (som citrat).
Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablett indeholder 20 mg natrium.

Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter

Hver bukkaltablett indeholder 400 mikrogram fentanyl (som citrat).
Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablett indeholder 20 mg natrium.

Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter

Hver bukkaltablett indeholder 600 mikrogram fentanyl (som citrat).
Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablett indeholder 20 mg natrium.

Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter

Hver bukkaltablett indeholder 800 mikrogram fentanyl (som citrat).
Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablett indeholder 20 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Bukkaltablett.

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter

Flad, hvid, rund tablett med skrå kanter, præget på den ene side med et "C" og på den anden side med "1"

Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter

Flad, hvid, rund tablett med skrå kanter, præget på den ene side med et "C" og på den anden side med "2"

Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter

Flad, hvid, rund tablett med skrå kanter, præget på den ene side med et "C" og på den anden side med "4"

Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter

Flad, hvid, rund tablett med skrå kanter, præget på den ene side med et "C" og på den anden side med "6"

Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter

Flad, hvid, rund tablett med skrå kanter, præget på den ene side med et "C" og på den anden side med "8"

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Effentora er indiceret til behandling af gennembrudssmerter hos voksne med cancer, der i forvejen modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.

Gennembrudssmerter er en forbigående forværring af smerte, der fremkommer hos patienter, som ellers har en kontrolleret vedvarende smerte.

Patienter, der modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, er patienter, der tager mindst 60 mg oral morfin daglig, mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, mindst 30 mg oxycodon daglig, mindst 8 mg oral hydromorfon daglig eller en tilsvarende analgetisk dosis af et andet opioid i en uge eller længere.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør påbegyndes og gennemføres under vejledning af en læge med erfaring i opioidbehandling af cancerpatienter. Lægen bør være opmærksom på risikoen for misbrug af fentanyl. Patienten bør instrueres om ikke sideløbende at bruge to forskellige fentanylformuleringer til behandling af gennembrudssmerter samt at kassere ethvert fentanylprodukt, der er ordineret til behandling af gennembrudssmerter, når der skiftes til Effentora. Antallet af tabletstyrker, som til enhver tid er tilgængelige for patienten, bør minimeres for at forhindre forvirring og mulig overdosering.

Dosering

Dosistitrering

Effentora bør titreres individuelt for at finde frem til en "effektiv" dosis, der giver tilstrækkelig analgesi og minimerer bivirkningerne. I kliniske studier kunne den effektive Effentora-dosis for gennembrudssmerter ikke forudsiges ud fra den daglige vedligeholdelsesdosis af opioider. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt, indtil den effektive dosis nås.

Titration hos patienter, der ikke skifter fra andre produkter, der indeholder fentanyl

Startdosis af Effentora bør være 100 mikrogram, hvorefter der optitreres efter behov ved brug af de tilgængelige tabletstyrker (100, 200, 400, 600, 800 mikrogram).

Titration hos patienter, der skifter fra andre produkter, der indeholder fentanyl

På grund af forskellige absorptionsprofiler må der ikke skiftes i forholdet 1:1. Hvis der skiftes fra et andet oralt produkt, der indeholder fencylcitrat, kræves der uafhængig Effentora dosistitrering, da biotilgængeligheden produkterne imellem er signifikant forskellig. Til disse patienter kan en startdosis højere end 100 mikrogram dog overvejes.

Titration metode

Hvis der under titrationen ikke opnås tilstrækkelig analgesi inden for 30 minutter efter, at patienten har taget en enkelt tablet, kan patienten tage endnu en Effentora-tablet af samme styrke.

Hvis behandling af et anfald af gennembrudssmerter kræver mere end én tablet, bør man overveje en dosisforhøjelse til næste tilgængelige højere styrke til behandling af det næste anfald af gennembrudssmerter.

Under titrationen kan der anvendes flere tabletter. Der må anvendes op til fire 100 mikrogram eller op til fire 200 mikrogram tabletter til behandling af et enkelt anfald af gennembrudssmerter under dosistitrationen som angivet nedenfor:

- Hvis den første 100 mikrogram tablet ikke har nogen virkning, instrueres patienten i at behandle det næste anfald af gennembrudssmerter med to 100 mikrogram tabletter. Det anbefales at placere én tablet i hver side af munden. Hvis denne dosis synes at være effektiv, kan efterfølgende anfald af gennembrudssmerter behandles med en enkelt 200 mikrogram Effentora-tablet.
- Hvis en enkelt 200 mikrogram Effentora-tablet (eller to 100 mikrogram tabletter) ikke synes at være effektiv, instrueres patienten i at anvende to 200 mikrogram tabletter (eller fire 100 mikrogram tabletter) til at behandle det næste anfald af gennembrudssmerter. Det anbefales, at to tabletter placeres i hver side af munden. Hvis denne dosis synes at være effektiv, kan efterfølgende anfald af gennembrudssmerter behandles med en enkelt 400 mikrogram Effentora-tablet.
- Til titrering til 600 mikrogram og 800 mikrogram bør der anvendes tabletter af 200 mikrogram.

Der blev ikke evalueret doser over 800 mikrogram i kliniske studier.

Der bør ikke anvendes mere end to tabletter til at behandle et enkelt anfald af gennembrudssmerter bortset fra under titrering med op til fire tabletter, som beskrevet ovenfor.

Under titreringen bør patienterne vente mindst fire timer, inden de behandler et nyt anfald af gennembrudssmerter med Effentora.

Vedligeholdelsesbehandling

Når der først er blevet fastsat en effektiv dosis under titreringen, bør patienten fortsætte med at tage denne dosis som en enkelt tablet af den givne styrke. Intensiteten af anfaldene af gennembrudssmerter kan variere, og den nødvendige Effentora-dosis kan stige med tiden på grund af progression af den tilgrundliggende cancersygdom. I disse tilfælde kan yderligere én Effentora-tablet af samme styrke anvendes. Hvis tillæg af én Effentora-tablet har været påkrævet flere gange i træk, skal den sædvanlige vedligeholdelsesdosis justeres (se nedenstående).

Under vedligeholdelsesbehandlingen bør patienten vente mindst fire timer, inden et nyt anfald af gennembrudssmerter behandles med Effentora.

Efterjustering af dosis

Vedligeholdelsesdosen af Effentora bør øges, hvis en patient har behov for mere end én tablet pr. anfald af gennembrudssmerter ved flere på hinanden følgende anfald. For justering af dosis gælder samme principper, som beskrevet for *dosistitrering* (se ovenfor).

Det kan være nødvendigt at justere baggrundsbehandlingen med opioider, hvis patienten konsekvent har flere end fire anfald af gennembrudssmerter i løbet af 24 timer.

Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af tilgrundliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4.)

Behandlingsvarighed og -mål

Før påbegyndelse af behandling med Effentora bør der aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingsvarighed og -mål, og en plan for afslutning af behandlingen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere dosis. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom tages i betragtning (se pkt. 4.4). Effentora må ikke bruges længere end nødvendigt.

Seponering

Effentora skal straks seponeres, når patienten ikke længere har episoder med gennembrudssmerter.

Behandlingen for vedvarende baggrundssmerter skal opretholdes i henhold til ordinationen.

Hvis det er påkrævet at seponere al opioidbehandling, skal lægen følge patienten nøje, for at håndtere risikoen for abstinenssymptomer fra pludseligt ophør.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Effentora bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat eller svært nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Patienter med xerostomi

Patienter, der oplever xerostomi, rådes til at drikke vand for at fugte mundhulen, inden de anvender Effentora. Hvis dette ikke giver tilstrækkelig brusende virkning, kan det være tilrådeligt af skifte til en anden behandlingsform.

Brugen hos ældre (over 65 år)

I kliniske studier blev patienter over 65 år generelt titreret til en lavere effektiv dosis end yngre patienter. Det anbefales at udvise særlig forsigtighed i forbindelse med titrering af Effentora-doser til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Effentoras sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Så snart en Effentora-tablet kommer i kontakt med fugt, reagerer den ved at bruse op, hvorved det aktive stof afgives. Patienterne bør derfor instrueres i ikke at tage tabletten ud af blisterpakningen, før de er klar til at placere tabletten i mundhulen.

Åbning af blisterpakningen

Patienterne bør informeres om, at de IKKE må forsøge at presse tabletten ud gennem blistret, da dette kan beskadige tabletten. Den korrekte måde at tage en tablet ud af blisterpakningen er: Riv én af blister-enhederne af blisterkortet ved perforeringerne. Bøj derefter blister-enheden langs stregen på folien på bagsiden af blistret. Træk folien på bagsiden af blister-enheden af for at blotlægge tabletten.

Patienterne bør informeres om, at de ikke må forsøge at knuse eller dele tabletten.

Så snart tabletten er taget ud af blistret, må den ikke gemmes, da tablettens beskaffenhed i så fald ikke kan garanteres, og fordi der kan ske utilsigtet eksponering over for tabletten.

Anvendelsesmåde

Patienterne skal tage tabletten ud af blisterpakningen og straks placere hele Effentora-tabletten i mundhulen (nær en kindtand mellem gummen og kinden).

Effentora-tabletten må ikke suges/suttes på, tygges eller synkes, da dette vil resultere i lavere plasmakoncentrationer, end når tabletten tages som anvist.

Effentora-tabletten bør placeres og forblive inde i mundhulen indtil, den er helt opløst, hvilket normalt tager cirka 14-25 minutter.

Alternativt kan tabletten placeres sublingualt (se pkt. 5.2).

Hvis der efter 30 minutter stadig er rester af Effentora-tabletten tilbage, kan de synkes sammen med et glas vand.

Hvor længe det tager tabletten at blive fuldstændig opløst efter oromukosal administration synes ikke at have indflydelse på, hvor tidligt den systemiske eksponering for fentanyl indtræder.

Patienterne må ikke indtage mad eller drikke, mens de har en tablet i munden.
Hvis der optræder irritation i gummen/kinden, anbefales det at finde en ny placering til tabletten.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Patienter der ikke modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, da der er øget risiko for respirationsdepression.
- Svær respirationsdepression eller svære obstruktive lungesygdomme.
- Behandling af andre akutte smerter end gennembrudssmerter.
- Patienter der er i behandling med lægemidler, som indeholder natriumoxybat.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af risiciene, herunder død, i forbindelse med utilsigtet eksponering, forkert anvendelse og misbrug, skal patienter og deres omsorgspersoner rådes til at opbevare Effentora på et sikkert sted, som andre ikke har adgang til.

Utilsigtet brug hos børn

Patienter og deres plejere/hjælpere skal informeres om, at Effentora indeholder et aktivt stof i en mængde, der kan være dødelig især for børn. Derfor skal alle tabletter opbevares utilgængeligt for børn.

Monitorering

For at mindske risikoen for opioidrelaterede bivirkninger og fastlægge den "effektive" dosis er det af største vigtighed, at patienten nøje overvåges af uddannet sundhedspersonale under titreringsprocessen.

Opioid-vedligeholdelsesbehandling

Det er vigtigt, at opioid-vedligeholdelsesbehandlingen mod vedvarende smerter er stabiliseret, inden behandlingen med Effentora indledes, og at patienten fortsat får opioid-vedligeholdelsesbehandling under behandlingen med Effentora. Dette produkt må ikke gives til patienter, der ikke modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, da der er øget risiko for respirationsdepression og død.

Respirationsdepression

Som med alle opioider er der en risiko for klinisk signifikant respirationsdepression i forbindelse med brugen af fentanyl. Dårlig patientudvælgelse (f.eks. brug hos patienter, der ikke er i opioid-vedligeholdelsesbehandling) og/eller fejdosering har medført død med Effentora og med andre fentanylpræparater.

Effentora bør kun bruges ved tilstande som anført i pkt. 4.1.

Kronisk obstruktiv lungesygdom

Der skal derfor udvises særlig forsigtighed i forbindelse med titrering af Effentora hos patienter med ikke alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre medicinske tilstande, der gør dem disponerede for respirationsdepression, da selv normale terapeutiske doser af Effentora yderligere kan nedsætte respirationsrefleksens indtil respirationssvigt.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter med CSA skal det overvejes at nedsætte den samlede opioiddosis.

Alkohol

Samtidig brug af alkohol og fentanyl kan potentielt de suppressive virkninger, hvilket kan resultere i død (se pkt. 4.5).

Risici ved administration sammen med benzodiazepiner eller relaterede lægemidler

Brug af opioider, herunder Effentora, sammen med benzodiazepiner eller relaterede lægemidler kan føre til dyb sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici må opioider og benzodiazepiner eller relaterede lægemidler kun ordineres sammen med Effentora hos patienter, hvor alternative behandlingsmuligheder er utilstrækkelige.

Hvis det besluttes at ordinere Effentora sammen med benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, skal der vælges den lavest effektive dosering og den samtidige anvendelse skal være af minimal varighed. Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation (se pkt. 4.5).

Forhøjet intrakranielt tryk, svækket bevidsthed

Effentora bør kun administreres med yderste forsigtighed til patienter, der kan være specielt følsomme over for de intrakranielle virkninger af CO₂-retention, såsom patienter med tegn på forhøjet intrakranielt tryk eller svækket bevidsthed. Opioider kan maskere det kliniske forløb hos en patient med en hovedlæsion og bør kun anvendes, hvis det er klinisk forsvarligt.

Bradyarytmi

Fentanyl kan forårsage bradykardi. Fentanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere eller allerede eksisterende bradyarytmier.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Effentora bør desuden administreres med forsigtighed til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Betydningen af nedsat lever- eller nyrefunktion på lægemidlets farmakokinetik er ikke blevet evalueret. Ved intravenøs administration er det dog påvist, at clearance af fentanyl ændres på grund af ændringer i den metaboliske clearance og i plasma proteiner hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Efter administration af Effentora kan nedsat lever- og nyrefunktion både øge biotilgængeligheden og nedsætte den systemiske clearance af slugt fentanyl. Dette kan medføre øgede og forlængede opioide virkninger. Der bør derfor udvises særlig forsigtighed under titreringen hos patienter med moderat eller svær lever- eller nyresygdom.

Behandling af hypovolæmiske patienter og patienter med hypotension bør kun ske efter nøje overvejelse.

Serotonergt syndrom

Der rådes til forsigtighed, når Effentora administreres sammen med lægemidler, der påvirker de serotonerge neurotransmittersystemer.

Udviklingen af et muligt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af serotonerge lægemidler, såsom selektive serotoningenoptagelseshæmmere (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI'er) og serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI'er), og sammen med lægemidler, der hæmmer serotoninmetabolismen (herunder monoaminoxidasehæmmere [monoamine oxidase inhibitors, MAO-hæmmere]). Dette kan forekomme med den anbefalede dosis.

Serotonergt syndrom kan omfatte ændringer i mental status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære anomalier (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis et serotonergt syndrom mistænkes, bør behandling med Effentora seponeres.

Tolerance og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerance, fysisk afhængighed og psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider. Fentanyl kan misbruges på lignende vis som andre opioider, og alle patienter i behandling med opioider skal monitoreres for tegn på misbrug og afhængighed. Patienter med øget risiko for

opioidmisbrug kan stadig behandles hensigtsmæssigt med opioider. Disse patienter skal dog monitoreres yderligere for tegn på forkert brug, misbrug eller afhængighed.

Gentagen brug af Effentora kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (*Opioid Use Disorder*, OUD). En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller tilsigtet forkert brug af Effentora kan føre til overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er øget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med stofbrugsforstyrrelser (herunder alkoholbrugsforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før påbegyndelse af behandling med Effentora og under behandlingen bør behandlingsmålene og en plan for seponering aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også orienteres om risici for og tegn på OUD. Patienten skal rådes til at kontakte lægen, hvis disse tegn forekommer.

Patienterne skal monitoreres for tegn på stofopsøgende adfærd (f.eks. for tidlig anmodning om receptfornyelse). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). Konsultation med en afhængighedsspecialist bør overvejes, hvis patienten har tegn og symptomer på OUD.

Endokrine virkninger

Opioider kan muligvis påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonade-aksen. Nogle af de forandringer, der kan observeres, omfatter en stigning i serumprolaktin og et fald i plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske tegn og symptomer kan være manifestationer fra disse hormonale forandringer.

Hyperalgesi

Som ved andre opioider skal muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde af utilstrækkelig smertekontrol som reaktion på en øget dosis af fentanyl. En reduktion af fentanyl dosis eller seponering af behandling med fentanyl eller en behandlingsgennemgang kan være indiceret.

Anafylaksi og overfølsomhed

Der er blevet rapporteret om anafylaksi og overfølsomhed i forbindelse med anvendelse af orale transmukøse fentanylpræparater (se pkt. 4.8).

Hjælpestof(fer)

Natrium

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. bukkaltablett, svarende til 0,5 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter

Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter

Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter

Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter

Dette lægemiddel indeholder 20 mg natrium pr. bukkaltablett, svarende til 1 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der påvirker CYP3A4-aktivitet

Fentanyl metaboliseres hovedsagelig via det humane CYP3A4-isoenzymssystem (CYP3A4). Der kan derfor optræde potentielle interaktioner, når Effentora gives samtidig med stoffer, der påvirker CYP3A4-aktivitet.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration med stoffer, der inducerer CYP3A4-aktivitet, kan reducere effekten af Effentora.

CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af Effentora og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, grapefrugtjuice og verapamil) kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af fentanyl, hvilket potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger herunder dødelig respirationsdepression. Patienter, der behandles med Effentora samtidig med moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere bør monitoreres omhyggeligt i længere tid. Dosisstigning bør foretages med forsigtighed.

Stoffer, der kan potentielt øge de suppressive virkninger på CNS

Samtidig administration af fentanyl og andre CNS-depressiva, herunder andre opioider, sedativa eller hypnotika (herunder benzodiazepiner), medikamenter til generel anæstesi, fenotiaziner, beroligende midler, skeletmuskel-relaxantia, sederende antihistaminer, gabapentinoide (gabapentin og pregabalin) og alkohol kan potentielt øge de suppressive virkninger, hvilket kan resultere i respirationsdepression, hypotension, koma eller død (se pkt. 4.4).

Sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler

Hvis opioider bruges sammen med sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, øger det risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-undertrykkende virkning. Dosis og varigheden af samtidig anvendelse skal begrænses (se pkt. 4.4).

Partielle opioide agonister/antagonister

Samtidig brug af partielle opioide agonister/antagonister (f.eks. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) frarådes. De har høj affinitet til opioide receptorer med relativt lav egenvirkning og modvirker derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan forårsage abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter.

Serotonerge stoffer:

Samtidig administration af fentanyl og et serotonergt stof, såsom en selektiv serotoninoptagelseshæmmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalinoptagelseshæmmer (SNRI) eller en monoamineoxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan øge risikoen for serotonergt syndrom, en muligt livstruende sygdom. Effentora bør ikke anvendes til patienter, som er blevet behandlet med MAO-hæmmere inden for de seneste 14 dage, da der er rapporteret alvorlig og uforudsigelig øget virkning af MAO-hæmmere i forbindelse med opioide analgetika.

Natriumoxybat

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder natriumoxybat og fentanyl er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Behandlingen med natriumoxybat skal seponeres før start af behandling med Effentora.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af fentanyl til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Effentora bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Ved langvarig anvendelse af fentanyl under graviditeten, er der en risiko for neonatalt opioidt abstinenssyndrom, som kan være livstruende hvis det ikke opdages og behandles. Det kræver behandling i henhold til instruktioner udarbejdet af eksperter i neonatologi. Hvis anvendelse af opioider er nødvendigt i lange perioder til en gravid kvinde, skal patienten informeres om risikoen for

neonatalt opioidt abstinenssyndrom, og det skal sikres, at passende behandling er tilgængelig (se pkt. 4.8).

Det frarådes at bruge fentanyl under veer og fødsel (herunder kejsersnit), da fentanyl passerer placenten og kan forårsage respirationsdepression hos fostret. Hvis der administreres Effentora, skal der være en antidot parat til barnet.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælken og kan forårsage sedation og respirationsdepression hos det diende barn. Fentanyl bør ikke anvendes af ammende kvinder, og amning bør ikke genoptages før mindst 5 dage efter den sidste dosis fentanyl.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af fentanyl på fertilitet. I dyreforsøg var fertiliteten hos hanner nedsat (se pkt 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Imidlertid nedsætter opioide analgetika den mentale og/eller fysiske evne, der kræves til at udføre farlige opgaver (f.eks. at køre bil eller betjene maskiner). Patienterne bør rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner, hvis de oplever søvnighed, svimmelhed eller synsforstyrrelser, mens de tager Effentora, og til først at køre bil eller betjene maskiner når de ved, hvordan de reagerer på medicinen.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Der kan forventes typiske opioide bivirkninger fra Effentora-behandlingen. Ofte ophører disse eller aftager i intensitet ved fortsat brug af lægemidlet, når medicinen er titreret til den rette dosis til patienten. De mest alvorlige bivirkninger er dog respirationsdepression (der kan føre til apnø eller respirationsophør), kredsløbsdepression, hypotension og shock, og alle patienter bør overvåges nøje for disse bivirkninger.

De kliniske studier af Effentora blev gennemført med henblik på at evaluere sikkerhed og effekt af behandling af gennembrudssmerter. Samtlige patienter tog endvidere opioider såsom morfin som depottabletter eller transdermal fentanyl for deres vedvarende smerte. Det er derfor ikke muligt definitivt at skelne virkningerne fra Effentora fra virkningerne fra anden smertestillende medicin.

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Effentora og/eller andre fentanyl-holdige stoffer i kliniske studier og efter markedsføring. Bivirkningerne er anført herunder i henhold til foretrukken MedDRA-terminologi efter systemorganklasser og hyppighed (hyppigheder defineres som: meget almindelig $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe angives bivirkningerne efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger angives først:

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis	Faryngitis	Pustler i munden	
Immunsystemet				Overfølsomhed*	
Blod og lymfesystem		Anæmi Neutropeni	Trombocytopeni		

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Det endokrine system				Hypogonadisme	Adrenal insufficiens Androgenmangel
Metabolisme og ernæring		Anoreksi			
Psykiske forstyrrelser		Depression Angst Konfusion Søvnløshed	Euforisk stemning Nervøsitet Hallucination Synshallucination Ændring af mental tilstand Desorientering		Stofafhængighed Stofmisbrug (se punkt 4.4) Delirium
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine	Dysgeusi Døsighed Letargi Tremor Sedation Hypæstesi Migræne	Nedsat bevidsthedsniveau Opmærksomhedsforstyrrelse Balanceforstyrrelse Dysartri	Kognitiv forstyrrelse Motorisk dysfunktion	Bevidsthedstab* Krampe-anfald
Øjne			Synsforstyrrelse Okular hyperæmi Sløret syn Nedsat syn	Unormal fornemmelse i øjet Fotopsi	
Øre og labyrint			Vertigo Tinnitus Øreproblemer		
Hjerte		Takykardi	Bradykardi		
Vaskulære sygdomme		Hypotension Hypertension	Rødme Hedetur		
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø Faryngolaryngealsmerte	Respirationsdepression Søvnapnøsyndrom		Respirationsstop*
Mave-tarmkanalen	Kvalme Opkastning	Forstoppelse Stomatitis Mundtørhed Diare Mavesmerter Gastroøsofageal refluks sygdom Maveubehag Dyspepsi Tandpine	Ileus Mundsår Oral hypæstesi Ubehag i munden Misfarvning af mundslimhinden Lidelse i det bløde væv i munden Glossodyn Blister på tungen Smerte i gummen Sår på tungen Lidelse i tungen Øsofagitis Sprukne læber Tandlidelse	Blister i mundslimhinden Tørre læber	
Lever og galdeveje			Biliær dilatation		

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv		Pruritus Hyperhidrose Udslæt	Koldsved Hævelser i ansigtet Generel pruritus Alopeci	Onykoreksi	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi Ryg smerter	Muskeltræknin- ger Muskelsvaghed		
Nyrer og urinveje			Urinretention		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner ved applikationsstedet herunder blødning, smerte, sår, irritation, paræstesi, anæstesi, erytem, ødem, hævelse og blærer	Perifert ødem Træthed Asteni Abstinenssyndrom* Kulderystelser	Ubehag Sløvhed Ubehag i brystet Unormal fornemmelse Anspændt følelse Tørst Frysende fornemmelse Varmefølelse		Pyreksi Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.4 og 4.6) Tolerance
Undersøgelser		Vægttab	Nedsat blodpladetal Øget hjertefrekvens Nedsat hæmatokrit Nedsat hæmoglobin		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Fald			
Se pkt. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger					

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tolerance

Der kan udvikles tolerance ved gentagen brug.

Stofafhængighed

Gentagen brug af Effentora kan medføre stofafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for stofafhængighed er forskellig og afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen og varigheden af opioidbehandling (se pkt. 4.4).

Opioidabstinenssymptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, angst, kulderystelser, tremor og svedtendens er observeret med transmukusalt fentanyl.

Bevidsthedstab og respirationsophør er observeret i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.9).

Overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret efter markedsføring, herunder udslæt, erytem, hævelse af læber og ansigt samt urticaria (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på fentanyloverdosering forventes at svare til de symptomer, der forbindes med intravenøs fentanyl og andre opioider, og er i forlængelse af stoffets farmakologiske virkning, hvor de alvorligste signifikante bivirkninger er ændret mental tilstand, bevidsthedstab, koma, hypotension, respirationsdepression, åndedrætsbesvær og respirationssvigt, som har resulteret i død.

Der er observeret tilfælde af Cheyne-Stokes respiration ved overdosering af fentanyl, især hos patienter med hjertesvigt i anamnesen.

Der er også observeret toksisk leukoencefalopati ved overdosering af fentanyl.

Behandling

Umiddelbar behandling af opioidoverdosering omfatter fjernelse af Effentora-bukkaltabletten, hvis den stadig er i munden, at sikre frie luftveje, fysisk og verbal stimulering af patienten, vurdering af bevidsthedsniveau, åndedræts- og kredsløbsstatus samt om nødvendigt assisteret ventilation (åndedrætshjælp).

Overdosering (utilsigtet indtagelse) hos en person, som ikke tidligere har fået opioider

Ved behandling af overdosering (utilsigtet indtagelse) hos en person, som ikke tidligere har fået opioider, skal der sørges for intravenøs adgang, og naloxon eller en anden opioid-antagonist bør anvendes, alt efter hvad der er klinisk indiceret. Respirationsdepression efter overdosering kan vare længere end effekten af opioid-antagonisten (f.eks. er halveringstiden af naloxon mellem 30 og 81 minutter), og gentagen indgivelse kan være nødvendig. Der henvises til produktresumeeet for den enkelte opioid-antagonist for nærmere oplysninger om sådan anvendelse.

Overdosering hos patienter i opioid-vedligeholdelsesbehandling

Til behandling af overdosering hos patienter i opioid-vedligeholdelsesbehandling bør der sørges for intravenøs adgang. Velovervejet anvendelse af naloxon eller anden opioid-antagonist kan være berettiget i visse tilfælde, men er forbundet med risiko for akut abstinenssyndrom.

Selv om muskulær rigiditet med påvirkning af respirationen ikke er set efter anvendelse af Effentora, kan dette forekomme i forbindelse med fentanyl og andre opioider. Skulle dette forekomme, bør det behandles ved brug af assisteret ventilation, med en opioid-antagonist og som det sidste alternativ med et neuromuskulært blokerende middel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: analgetika; opioider; ATC-kode: N02AB03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Fentanyl er et opioidanalgetikum, der overvejende interagerer med opioid- μ -receptoren. Dets primære terapeutiske virkninger er smertestillende og beroligende. De sekundære farmakologiske virkninger er respirationsdepression, bradykardi, hypotermi, forstoppelse, miosis, fysisk afhængighed og eufori.

Den analgetiske virkning af fentanyl er relateret til plasmakoncentrationen. Generelt stiger den effektive koncentration og den koncentration, der fremkalder toksicitet, i takt med øget tolerance over for opioider. Hvor hurtigt patienterne udvikler tolerance varierer meget fra patient til patient. Derfor skal Effentora-doserne titreres individuelt for at opnå den ønskede virkning (se pkt. 4.2).

Alle opioid- μ -receptor-agonister, inklusive fentanyl, medfører dosisafhængig respirationsdepression. Risikoen for respirationsdepression er mindre hos patienter, der er i kronisk opioidbehandling, da disse patienter udvikler tolerance over for respirationsdepressive virkninger.

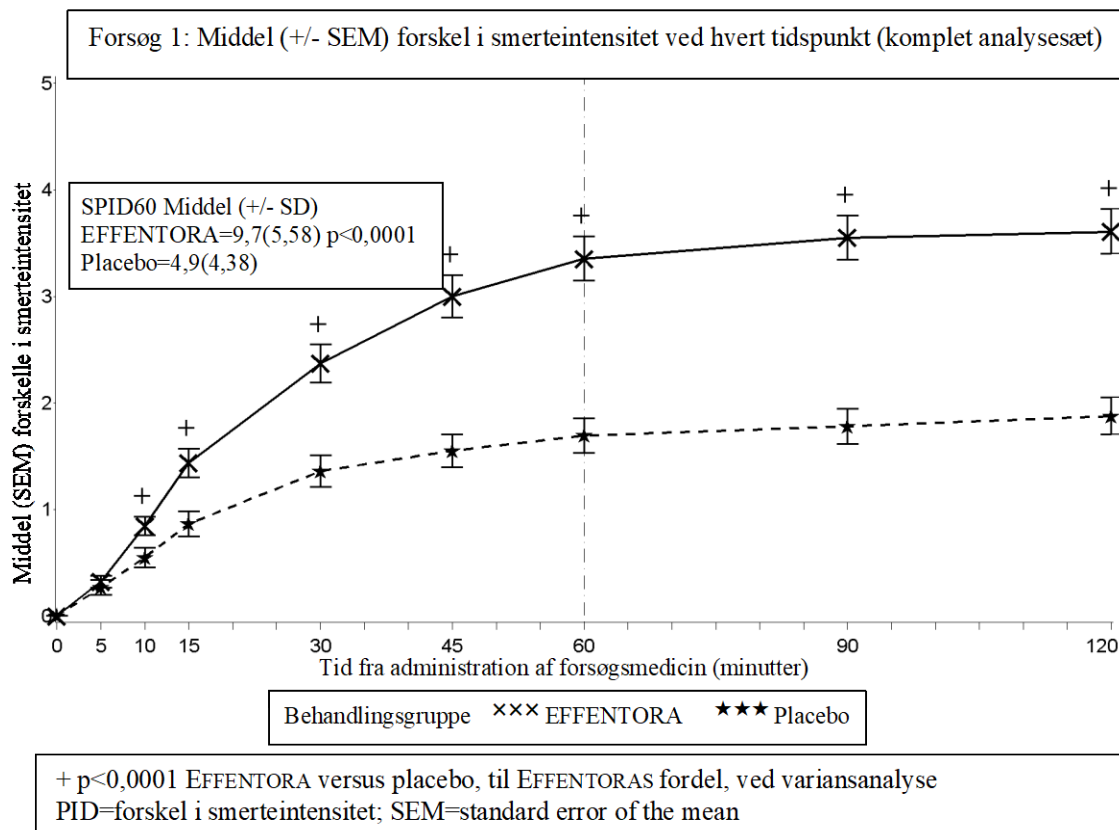
Opioider kan muligvis påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonade-aksen. Nogle af de forandringer, der kan observeres, omfatter en stigning i serumprolaktin og et fald i plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske tegn og symptomer kan være manifestationer fra disse hormonale forandringer (se også pkt. 4.8).

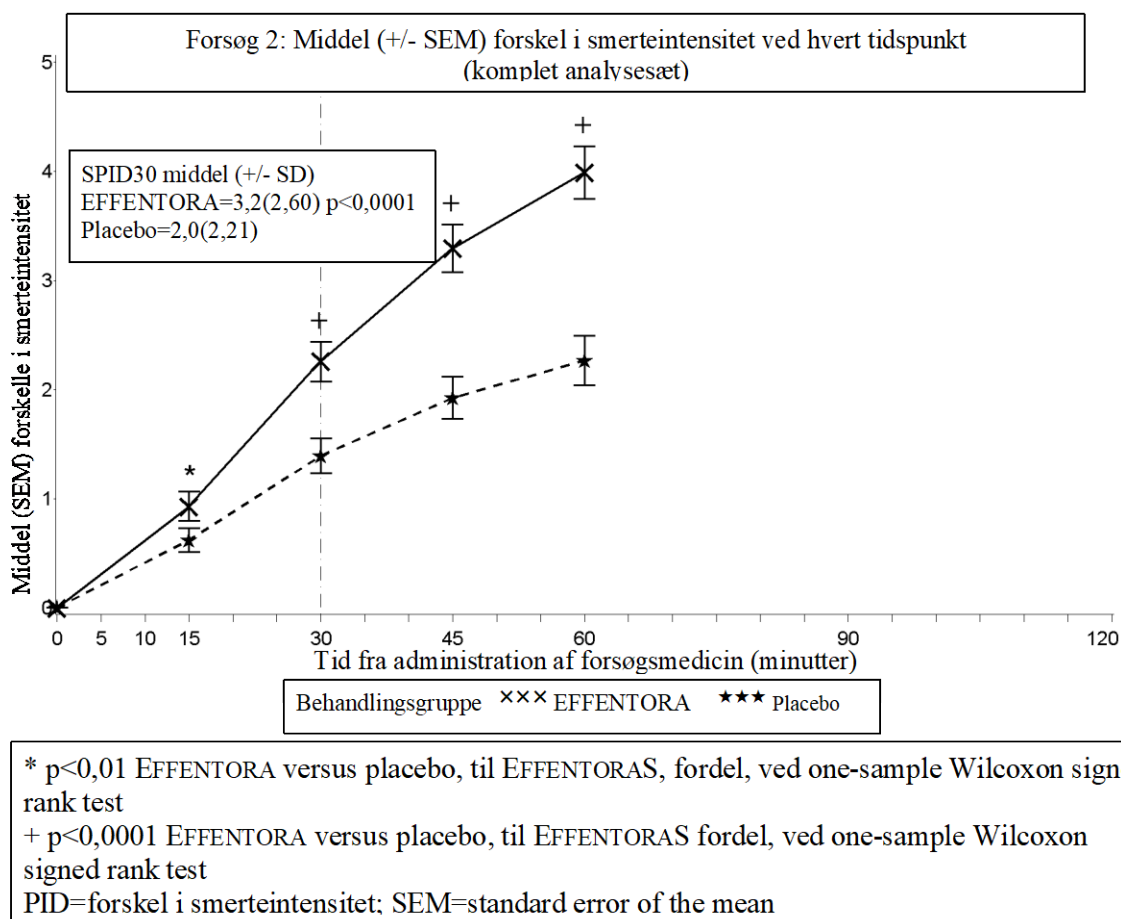
Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og effekten af Effentora er blevet evalueret hos patienter, der tager lægemidlet, når anfaldet af gennembrudssmerter starter. Forebyggende brug af Effentora mod forudsigelige smerteepisoder blev ikke undersøgt i de kliniske forsøg. Der er udført to dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede, crossover-studier med i alt 248 cancerpatienter med gennembrudssmerter, som oplevede i gennemsnit 1 til 4 anfald af gennembrudssmerter om dagen, mens de modtog opioid-vedligeholdelsesbehandling. Under den første åbne fase blev patienterne titreret til en effektiv dosis af Effentora. Patienter, som identificerede en effektiv dosis, gik videre i studiets dobbeltblinde fase. Den primære effektvariabel var patientens vurdering af smerteintensitet. Patienterne vurderede smerteintensiteten på en 11 punkts-skala. For hvert anfald af gennembrudssmerter blev smerteintensiteten vurderet inden behandlingen samt ved flere tidspunkter efter behandlingen.

67 % af patienterne kunne titreres til en effektiv dosis.

I det pivotale, kliniske studie (studie 1) var det primære endepunkt den gennemsnitlige sum af forskellene i smerteintensitet fra doseringen til 60 minutter efter, inklusive (SPID60), som var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$).





I det andet pivotale studie (studie 2) var det primære endepunkt SPID30, som ligeledes var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$).

Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i forskellen i smerteintensitet med Effentora versus placebo så tidligt som ved 10 minutter i studie 1 og så tidligt som ved 15 minutter (det tidligst målte tidspunkt) i studie 2. Disse forskelle fortsatte med at være signifikante ved hvert efterfølgende tidspunkt i hvert enkelt studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generel introduktion

Fentanyl er meget lipofilt og absorberes meget hurtigt fra mundslimhinden og langsommere via den konventionelle gastrointestinale vej. Det undergår "førstepassage" hepatisk og intestinal metabolisme, og metabolitterne bidrager ikke til fentanyls terapeutiske virkninger.

Effentora overføres ved en brusende reaktion, som øger hastigheden og mængden af det fentanyl, der bliver absorberet gennem slimhinden i mundhulen. Forbigående pH-ændringer i forbindelse med den brusende reaktion kan optimere opløsningen af tabletten (ved en lavere pH-værdi) samt gennemtrængningen af membranen (ved en højere pH-værdi).

"Dwell time" (defineret som den tid, det tager, til tabletten er fuldstændigt opløst, efter at den er lagt op under kinden), har ikke indflydelse på, hvor tidligt den systemiske eksponering for fentanyl indtræder. Et sammenlignende studie mellem én 400 mikrogram Effentora-tablet givet enten bukkalt (dvs. mellem kinden og gummen) eller sublingualt opfyldte kriterierne for bioækvivalens.

Indflydelsen af nedsat nyre- eller leverfunktion på Effentoras farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Absorption:

Efter oromukosal administration af Effentora absorberes fentanyl hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 65 %. Effentoras absorptionsprofil er i høj grad resultatet af den første hurtige absorption fra mundens slimhinde. Peak plasma-koncentrationer, målt med venøse blodprøver, opnås sædvanligvis inden for en time efter oromukosal administration. Cirka 50 % af den totalt administrerede dosis absorberes hurtigt transmukosalt og bliver systemisk tilgængelig. Den resterende halvdel af den totale dosis sluges og bliver langsomt absorberet fra mave-tarm-kanalen. Cirka 30 % af den slugte mængde (50 % af den totale dosis) undgår førstestepassage-elimination i leveren og tarmene og bliver systemisk tilgængelig.

De vigtigste farmakokinetiske parametre vises i følgende tabel.

Farmakokinetiske parametre* hos voksne forsøgspersoner, der behandles med Effentora

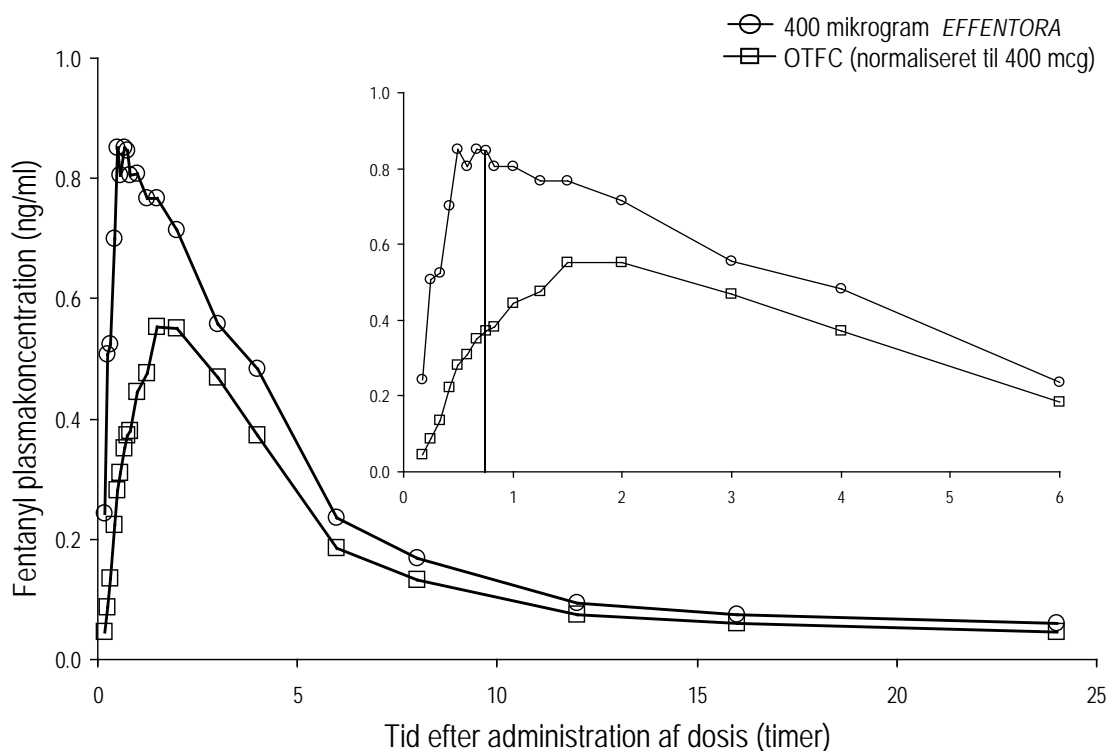
Farmakokinetisk parameter (middel)	Effentora 400 mikrogram
Absolut biotilgængelighed	65 % (±20 %)
Andel der absorberes transmukosalt	48 % (±31,8 %)
T_{max} (minut) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng.t/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng.t/ml)	6,48 (± 2,98)

* Baseret på venøse blodprøver (plasma). De koncentrationer af fentanyl, der blev opnået i serum var højere end koncentrationerne i plasma: Serum AUC og C_{max} var henholdsvis cirka 20 % og 30 % højere end plasma AUC og C_{max}. Grunden til denne forskel er ukendt.

** Data for T_{max} vist som middel (område).

I farmakokinetiske studier, der sammenlignede Effentoras absolutte og relative biotilgængelighed med oral transmukosal fentanylcitrat (OTFC), resulterede hastigheden og omfanget af fentanyl-absorption i Effentora i en eksponering, der var mellem 30 % og 50 % større end eksponeringen efter dosering med oral transmukosal fentanylcitrat. Hvis der skiftes fra et andet oralt produkt, der indeholder fentanylcitrat, kræves der uafhængig Effentora dosistitrering, da biotilgængeligheden produkterne imellem er signifikant forskellig. Til disse patienter kan en startdosis højere end 100 mikrogram dog overvejes

Middel plasmakoncentration versus tid
 Profiler efter enkelte doser af *EFFENTORA* og OTFC hos raske forsøgspersoner



OTFC data normaliseret (800 mikrogram til 400 mikrogram)

I et klinisk studie med patienter med grad 1-mucositis blev der observeret forskelle i eksponeringen med Effentora. C_{max} og AUC_{0-8} var henholdsvis 1 % og 25 % højere hos patienter med mucositis end hos patienter uden mucositis. De observerede forskelle var ikke klinisk signifikante.

Fordeling

Fentanyl er yderst lipofilt og fordeles godt uden for det vaskulære system med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen. Efter bukkal administration af Effentora fordeles fentanyl hurtigt, hvilket resulterer i, at fentanyl fordeles ligeligt mellem plasma og de højt perfunderede væv (hjerne, hjerte og lunger). Efterfølgende redistribueres fentanyl mellem de dybe væv (muskel og fedt) og plasma.

Fentanyls plasmaproteinbinding er 80 % til 85 %. Det vigtigste bindingsprotein er alfa-1-syre-glykoprotein, men både albumin og lipoproteiner medvirker i nogen grad. Den frie fraktion af fentanyl øges ved acidose.

Biotransformation

De metaboliske veje efter bukkal administration af Effentora er ikke blevet karakteriseret i kliniske studier. Fentanyl metaboliseres i leveren og i tarmenes slimhinder til norfentanyl af CYP3A4-isoformen. I dyreforsøg er norfentanyl ikke farmakologisk aktiv. Mere end 90 % af det administrerede fentanyl elimineres ved biotransformation til N-dealkylerede og hydroxylerede inaktive metabolitter.

Elimination

Efter intravenøs administration af fentanyl udskilles mindre end 7 % af den administrerede dosis uændret i urinen, og kun cirka 1 % udskilles uændret i fæces. Metabolitterne udskilles hovedsageligt i urinen, mens fækal udskillelse er mindre væsentlig.

Efter administration af Effentora er fentanyls terminale eliminationsfase resultatet af redistribution mellem plasma og dybt væv. Denne eliminationsfase er langsom, hvilket resulterer i en middel terminal eliminationshalveringstid $t_{1/2}$ på cirka 22 timer efter bukkal administration af det brusende

præparat og cirka 18 timer efter intravenøs administration. Fentanyls totale plasmaclearance efter intravenøs administration er cirka 42 l/t.

Linearitet/non-linearitet

Der er påvist dosisproportionalitet fra 100 mikrogram til 1.000 mikrogram.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Studier af embryo/føtal udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen stoffremkaldte misdannelser eller udviklingsafvigelser ved indgift i organogeneseperioden.

I et fertilitets- og tidligt embryoudviklingsstudie på rotter blev en han-medieret effekt observeret ved høje doser (300 mikrogram/kg/døgn s.c.), hvilket anses for at være sekundært til fentanyls sedative virkning i dyrestudier.

I studier af præ- og postnatal udvikling hos rotter var overlevelsesraten af afkommet signifikant reduceret ved doser, som forårsagede alvorlig maternel toksicitet. Yderligere fund i F1 unger ved maternelt toksiske doser var forsinket fysisk udvikling samt forsinket udvikling af sensoriske funktioner, reflekser og adfærd. Disse virkninger kunne enten være indirekte effekter grundet ændret maternel omsorg og/eller nedsat ammefrekvens eller en direkte virkning af fentanyl på ungerne.

Karcinogenicitetsstudier (26-ugers dermal alternativ bioassay på Tg.AC-transgene mus; 2-års subkutan karcinogenicitetsstudie på rotter) med fentanyl viste ingen resultater, der indikerer onkogen potentiale. Evaluering af hjernesnit fra karcinogenicitetsstudiet med rotter viste hjernelæsioner hos dyr, der fik administreret høje doser fentanylcitrat. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumstivelsesglycolat type A
Natriumhydrogencarbonat
Natriumcarbonat
Citronsyre
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminiumlamineret blisterkort af PVC/aluminiumfolie/polyamid/PVC med papir/polyester lågmateriale.

Blisterpakninger leveres i æsker af 4 eller 28 tabletter. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Patienter og plejere/hjælpere skal informeres om at bortskaffe eventuelt resterende tabletter, så snart der ikke længere er behov for dem.

Anvendt og ikke anvendt lægemiddel, som ikke længere behøves, samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter
EU/1/08/441/001-002

Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter
EU/1/08/441/003-004

Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter
EU/1/08/441/005-006

Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter
EU/1/08/441/007-008

Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter
EU/1/08/441/009-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. april 2008

Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før Effentora markedsføres i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringsstilladelsen skal sikre, at alle læger, apotekspersonale og patienter, der forventes at ordinere/udlevere/bruge Effentora, får uddannelsesmateriale angående den korrekte og sikre brug af præparatet.

Uddannelsesmateriale til patienterne vil indeholde følgende:

- Indlægsseddel med patientinformation
- En vejledning til patient/omsorgsperson
- Fremhævelse af digital adgang til oplysninger

Vejledning til patient/omsorgsperson

- EFFENTORA må kun anvendes, hvis patienter/omsorgspersoner har fået korrekte oplysninger om brugen af dette lægemiddel og sikkerhedsforanstaltningerne.
- Forklaring af indikation.
- Forklaring af gennembrudssmerter, patienternes opfattelse af smerter og behandling heraf.
- Forklaring af *off-label*-brug, forkert brug, misbrug, medicineringsfejl, overdosering, død og afhængighed.
- Definition af en patient med risiko for overdosering, misbrug, forkert brug, vanedannelse og afhængighed for at informere de ordinerende læger/apotekspersonalet.
- Ikke at bruge EFFENTORA til at behandle nogen andre kortvarige smerter eller smertestatus og/eller til behandling af flere end 4 episoder med gennembrudssmerter dagligt (punkt 3 i indlægssedlen).
- Der kan ikke skiftes mellem formuleringerne.
- Behov for at henvise til den ordinerende læge/apotekspersonalet, hvis der er spørgsmål.
- Sådan skal du bruge EFFENTORA

Uddannelsesmateriale til lægerne vil indeholde følgende:

- Produktresuméet og indlægssedlen
- Guide til læger
- Tjekliste til ordination
- Digital adgang til flere oplysninger

Guide til læger

- Behandlingen skal påbegyndes/overvåges af en læge med erfaring i at håndtere behandlingen med opioider til cancerpatienter, især overgangen fra hospitalet til hjemmet.
- Forklaring af *off-label*-brug (dvs. indikation, alder) og den alvorlige risiko for forkert brug, misbrug, medicineringsfejl, overdosering, død og afhængighed.
- Behov for kommunikation med patienter/plejere:
 - Håndtering af behandling og risiko for misbrug og afhængighed.
 - Behov for periodisk gennemgang af de ordinerende læger.
 - Opfordring til at indberette alle problemer med håndteringen af behandlingen.

- Identifikation og overvågning af patienter med risiko for forkert brug og misbrug inden og under behandlingen, for at identificere vigtige tegn på opioidbrugsforstyrrelse (*opioid use disorder*, OUD): kendetegnende egenskaber ved opioidrelaterede bivirkninger og opioidbrugsforstyrrelse.
- Vigtigheden af at indberette *off-label*-brug, forkert brug, misbrug, afhængighed og overdosering.
- Behov for at tilpasse behandlingen, hvis OUD opdages.

Personer, der ordinerer EFFENTORA, skal udvælge patienterne kritisk og rådgive dem om:

- Brugsanvisning for EFFENTORA
- Aldrig at dele deres medicin eller omstille formålet med at bruge det.
- Opdateret etiketteringsinformation, herunder hyperalgesi, brug under graviditet, lægemiddelinteraktioner, såsom med benzodiazepiner, iatrogen afhængighed, abstinens og afhængighed.
- Den ordinerende læge skal bruge tjeklisten til ordination.

Tjekliste til ordination

Påkrævede handlinger, inden EFFENTORA ordineres. Udfør venligst alle de følgende ting, inden du ordinerer EFFENTORA:

- Sørg for, at alle elementer af den godkendte indikation er opfyldt.
- Giv patienten og/eller omsorgspersonen anvisninger i at bruge EFFENTORA.
- Sørg for, at patienten læser indlægssedlen, der medfølger i æsken med EFFENTORA.
- Sørg for, at patienten får den leverede patientbrochure for EFFENTORA, der dækker følgende:
 - Cancer og smerter.
 - EFFENTORA. Hvad er det? Hvordan bruger jeg det?
 - EFFENTORA. Risiko for misbrug.
- Forklar risikoen ved at bruge mere end den anbefalede mængde EFFENTORA.
- Forklar brugen af dosisovervågningskortene.
- Informer patienten om tegn på overdosering med fentanyl og behovet for umiddelbar lægehjælp.
- Forklar sikker opbevaring og behovet for at opbevare det utilgængeligt for børn.
- Påmind patienten og/eller omsorgspersonen om, at de skal spørge lægen, hvis de har spørgsmål eller bekymringer om, hvordan EFFENTORA skal bruges, eller om de tilhørende risici for misbrug og forkert brug.

Uddannelsesmateriale til apotekspersonalet vil indeholde følgende:

- Produktresuméet og indlægssedlen
- Guide til apotekspersonalet
- Tjekliste til udlevering
- Digital adgang til flere oplysninger

Guide til apotekspersonalet

- Behandlingen skal påbegyndes/overvåges af en læge med erfaring i at håndtere behandlingen med opioider til cancerpatienter, især overgangen fra hospitalet til hjemmet.
- Forklaring af *off-label*-brug (dvs. indikation, alder) og den alvorlige risiko for forkert brug, misbrug, medicineringsfejl, overdosering, død og afhængighed.
- Behov for kommunikation med patienter/plejere:
 - Håndtering af behandling og risiko for misbrug og afhængighed.
 - Behov for periodisk gennemgang af de ordinerende læger.
 - Opfordring til at indberette alle problemer med håndteringen af behandlingen.
- Overvågning af patienter med risiko for forkert brug og misbrug inden og under behandlingen, for at identificere vigtige tegn på opioidbrugsforstyrrelse (*opioid use disorder*, OUD): kendetegnende egenskaber ved opioidrelaterede bivirkninger og opioidbrugsforstyrrelse.
- Vigtigheden af at indberette *off-label*-brug, forkert brug, misbrug, afhængighed og overdosering.
- Kontakt lægen, hvis der erkendes OUD.
- Apotekspersonalet skal være bekendte med uddannelsesmaterialer, inden det gives til patienten.
- EFFENTORA kan ikke udskiftes med andre fentanylpræparater.

Apotekspersonalet, der udleverer EFFENTORA, skal rådgive patienterne om:

- Brugsanvisning for EFFENTORA.
- Apotekspersonalet skal informere patienterne om, at for at undgå tyveri og misbrug af EFFENTORA, skal de opbevare det på et sikkert sted for at undgå misbrug og diversion.
- Apotekspersonalet læge skal bruge tjeklisten til apotekspersonale.

Tjekliste til udlevering

Påkrævede handlinger, inden EFFENTORA udleveres. Udfør venligst alle følgende ting inden EFFENTORA udleveres:

- Sørg for, at alle elementer af den godkendte indikation er opfyldt.
- Giv patienten og/eller omsorgspersonen anvisninger i at bruge EFFENTORA.
- Sørg for, at patienten læser indlægssedlen, der medfølger i kartonæsken med EFFENTORA.
- Sørg for, at patienten får den leverede patientbrochure for EFFENTORA, der dækker følgende:
 - Cancer og smerter.
 - EFFENTORA. Hvad er det? Hvordan bruger jeg det?
 - EFFENTORA. Risiko for misbrug.
- Forklar risikoen ved at bruge mere end den anbefalede mængde EFFENTORA.
- Forklar brugen af dosisovervågningskortene.

- Informer patienten om tegn på overdosering med fentanyl og behovet for umiddelbar lægehjælp.
- Forklar sikker opbevaring og behovet for at opbevare det utilgængeligt for børn.

Digital adgang til uddannelsesmateriale

Den digitale adgang til alle uddannelsesmaterialer vil blive fremhævet. Uddannelsesmateriale til den ordinerende læge, apotekspersonalet og patienten vil være tilgængeligt via en hjemmeside og kan downloades. Detaljer for fremhævet digital adgang vil blive diskuteret med den nationale kompetente myndighed og EMA som relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver bukkaltablett indeholder 100 mikrogram fentanyl (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 bukkaltabletter
28 bukkaltabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til anvendelse i mundhulen.
Placeres i mundhulen. Må ikke suges/suttet på, tygges eller synkes hel. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**Dette produkt må kun anvendes af patienter, der i forvejen modtager opioid-
vedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.** Læs vedlagte indlægsseddel for vigtige
advarsler og anvisninger.

Utilsigtet anvendelse kan forårsage alvorlig skade og have dødelig udgang.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/441/001

EU/1/08/441/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Effentora 100

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 4 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

1. Riv af
2. Bøj
3. Træk af

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver bukkaltablett indeholder 200 mikrogram fentanyl (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 bukkaltabletter
28 bukkaltabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til anvendelse i mundhulen.
Placeres i mundhulen. Må ikke suges/suttet på, tygges eller synkes hel. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**Dette produkt må kun anvendes af patienter, der i forvejen modtager opioid-
vedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.** Læs vedlagte indlægsseddel for vigtige
advarsler og anvisninger.

Utilsigtet anvendelse kan forårsage alvorlig skade og have dødelig udgang.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/441/003

EU/1/08/441/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Effentora 200

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 4 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

1. Riv af
2. Bøj
3. Træk af

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver bukkaltablett indeholder 400 mikrogram fentanyl (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 bukkaltabletter
28 bukkaltabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til anvendelse i mundhulen.
Placeres i mundhulen. Må ikke suges/suttet på, tygges eller synkes hel. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**Dette produkt må kun anvendes af patienter, der i forvejen modtager opioid-
vedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.** Læs vedlagte indlægsseddel for vigtige
advarsler og anvisninger.

Utilsigtet anvendelse kan forårsage alvorlig skade og have dødelig udgang.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/441/005

EU/1/08/441/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Effentora 400

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 4 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

1. Riv af
2. Bøj
3. Træk af

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver bukkaltablett indeholder 600 mikrogram fentanyl (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 bukkaltabletter
28 bukkaltabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til anvendelse i mundhulen.
Placeres i mundhulen. Må ikke suges/suttet på, tygges eller synkes hel. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**Dette produkt må kun anvendes af patienter, der i forvejen modtager opioid-
vedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.** Læs vedlagte indlægsseddel for vigtige
advarsler og anvisninger.

Utilsigtet anvendelse kan forårsage alvorlig skade og have dødelig udgang.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/441/007

EU/1/08/441/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Effentora 600

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 4 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

1. Riv af
2. Bøj
3. Træk af

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver bukkaltablett indeholder 800 mikrogram fentanyl (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 bukkaltabletter
28 bukkaltabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til anvendelse i mundhulen.
Placeres i mundhulen. Må ikke suges/suttet på, tygges eller synkes hel. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**Dette produkt må kun anvendes af patienter, der i forvejen modtager opioid-
vedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.** Læs vedlagte indlægsseddel for vigtige
advarsler og anvisninger.

Utilsigtet anvendelse kan forårsage alvorlig skade og have dødelig udgang.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/441/009

EU/1/08/441/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Effentora 800

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 4 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter
Fentanyl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

1. Riv af
2. Bøj
3. Træk af

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Effentora 100 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 200 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 400 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 600 mikrogram bukkaltabletter
Effentora 800 mikrogram bukkaltabletter

Fentanyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Effentora til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Effentora
3. Sådan skal De tage Effentora
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Effentora er fentanylcitrat. Effentora er et smertestillende lægemiddel, også kaldet et opioid, som anvendes til behandling af gennembrudssmerter hos voksne kræftpatienter, der allerede tager andre opioide lægemidler for deres vedvarende kræftsmerte (smerter, der er der hele døgnet). Gennembrudssmerte er en yderligere pludselig smerte, der optræder på trods af, at De tager Deres normale smertestillende medicin.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage effentora

Tag IKKE Effentora:

- hvis De ikke regelmæssigt bruger ordineret medicin (opioider) (f.eks. codein, fentanyl, hydromorphon, morfin, oxycodon, pethidin), hver dag i henhold til et regelmæssigt skema, i mindst en uge, for at kontrollere Deres vedvarende smerte. Hvis De ikke har brugt denne slags medicin, **må De ikke** anvende Effentora, fordi det kan øge risikoen for, at Deres vejrtrækning kunne blive faretruende langsomt og/eller overfladisk eller endda helt ophøre.
- hvis De er allergisk over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer i Effentora (angivet i punkt 6).
- hvis De lider af alvorlige vejrtrækningsproblemer eller alvorlig obstruktiv lungesygdom.
- hvis De lider af andre kortvarige smerter end gennembrudssmerter, såsom smerter fra skader eller efter en operation, hovedpine eller migræne.
- hvis De tager medicin, der indeholder natriumoxybat.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortsæt med at tage Deres smertestillende medicin (opioider) for Deres vedvarende kræftsmerte (smerter, der er der hele døgnet), mens De bliver behandlet med Effentora.

Brug ikke andre fentanylpræparater tidligere ordineret for Deres gennembrudssmerter, mens De bliver behandlet med Effentora. Hvis De stadig har nogle af disse fentanylpræparater hjemme, skal De kontakte apoteket angående bortskaffelse.

Opbevar lægemidlet på et sikkert sted, hvor andre ikke kan få adgang til det (se afsnit 5 for yderligere oplysninger).

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, **FØR** De bruger Effentora, hvis:

- Deres anden smertestillende medicin (opioider), som De tager for Deres vedvarende (som er der hele døgnet) kræft smerter, endnu ikke er stabiliseret.
- De har en lidelse, der påvirker Deres vejrtrækning (som for eksempel astma, hiven efter vejret eller kortåndethed).
- De har en hovedlæsion.
- De har usædvanlig langsom hjerterytme eller andre hjerte problemer.
- De har lever- eller nyre problemer, da disse organer har indvirkning på, hvordan medicinen bliver nedbrudt i kroppen.
- De har blodmangel eller lavt blodtryk.
- De er over 65 år - De kan have behov for en lavere dosis, og alle dosisforhøjelser vil blive meget grundigt gennemgået af Deres læge.
- De har problemer med Deres hjerte, især en meget langsom hjerterefrekvens.
- De bruger benzodiazepiner (se pkt. 2 under "Brug af anden medicin sammen med Effentora"). Brugen af benzodiazepiner kan øge risikoen for at få alvorlige bivirkninger, herunder død
- De bruger antidepressiv eller antipsykotisk medicin (selektive serotoningenoptagelseshæmmere [SSRI'er], serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere [SNRI'er], monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere); se pkt. 2 under "Brug ikke Effentora" og "Brug af anden medicin sammen med Effentora"). Brugen af disse lægemidler sammen med Effentora kan føre til et **serotoninsyndrom, en mulig livstruende tilstand** (se pkt. 2 under "Brug af anden medicin sammen med Effentora").
- De nogensinde har udviklet binyreinsufficiens, en tilstand, hvor binyrerne ikke danner nok hormoner, eller mangel på kønshormoner (androgenmangel) ved anvendelse af et opioid (se punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger").
- De nogensinde har misbrugt eller været afhængig af opioider eller noget andet lægemiddel, alkohol eller ulovlige stoffer.
- De drikker alkohol, se punktet om brug af Effentora sammen med mad, drikke og alkohol.

Kontakt lægen, **MENS** De bruger Effentora, hvis:

- De oplever smerter eller øget følsomhed for smerte (hyperalgesi), der ikke reagerer på en højere dosis af Deres medicin, som lægen har ordineret.
- De oplever en kombination af følgende symptomer: kvalme, opkastning, spisevægring, træthed, svaghed, svimmelhed og lavt blodtryk. Sammen kan disse symptomer være tegn på en potentielt livstruende tilstand, der kaldes binyreinsufficiens, en tilstand, hvor binyrerne ikke danner nok hormoner.
- Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser: Effentora kan medføre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser som for eksempel pauser i vejrtrækningen under søvn (søvnapnø) og søvnrelateret lavt iltindhold i blodet (hypoksæmi). Symptomerne kan blandt andet være pauser i vejrtrækningen under søvn, natlig opvågning på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller ekstrem døsigdom om dagen. Hvis De eller en anden person observerer disse symptomer, skal De kontakte lægen. Lægen kan overveje at nedsætte Deres dosis.

Langtidsanvendelse og tolerance

Dette lægemiddel indeholder fentanyl, som er et opioid. Gentagen brug af opioide smertestillende midler kan medføre, at lægemidlet er mindre effektivt (din krop vænner sig til det, hvilket kaldes tolerance). Du kan også blive mere følsom over for smerter, når du bruger Effentora. Dette kaldes hyperalgesi. En øget dosis af Effentora kan medvirke til at lindre smerterne yderligere i et stykke tid, men det kan også være skadeligt. Hvis du bemærker, at dit lægemiddel bliver mindre effektivt, skal du tale med lægen. Lægen vil afgøre, om det er bedst for dig at øge dosis eller gradvis mindske brugen af Effentora.

Afhængighed

Gentagen brug af Effentora kan også medføre misbrug og afhængighed, som igen kan medføre livstruende overdosering. Risikoen for disse bivirkninger kan stige med en højere dosis og længere behandlingsvarighed. Afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor stor en mængde lægemiddel du har behov for, eller hvor ofte du har behov for at anvende det. Du kan føle, at du skal fortsætte med at anvende lægemidlet, selv om det ikke lindrer dine smerter.

Risikoen for at blive afhængig er forskellig fra person til person. Du kan have større risiko for at blive afhængig af Effentora, hvis:

- du eller nogen i din familie tidligere har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed")
- du er ryger
- du nogensinde har haft problemer med din sindsstemning (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske problemer.

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn under din behandling med Effentora, kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig:

- Du har behov for at anvende lægemidlet i længere tid end anbefalet af lægen.
- Du har behov for en større dosis end den anbefalede.
- Du anvender lægemidlet af andre årsager end dem, det er ordineret til, f.eks. "for at bevare roen" eller "hjælpe dig med at sove".
- Hvis du gentagne gange forgæves har forsøgt at holde op med at tage lægemidlet eller kontrollere din brug af lægemidlet.
- Når du holder op med at tage lægemidlet, bliver du utilpas (f.eks. kan du få kvalme, kaste op, få diarré, blive angst, få kulderystelser, begynde at ryste og/eller begynde at svede), og du får det bedre, når du begynder at tage lægemidlet igen ("abstinenser").

Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du tale med lægen for at drøfte den bedste behandlingsvej for dig, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at holde op med at tage lægemidlet, og hvordan du gør det på en sikker måde.

Søg AKUT lægehjælp, hvis:

- De får symptomer, såsom vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, hævelse af tungen, læberne eller halsen, mens De bruger Effentora. Det kan være tidlige symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi, overfølsomhed, se pkt. 4 under "Alvorlige bivirkninger")

Hvad De skal gøre, hvis en anden person utilsigtet tager Effentora

Hvis De mener, at en anden person utilsigtet har taget Effentora, skal De omgående søge lægehjælp. Forsøg at holde personen vågen, indtil ambulancen kommer.

Hvis en anden person utilsigtet tager Effentora, kan de opleve de samme bivirkninger, som de bivirkninger, der er beskrevet i afsnit 3 "Hvis De har taget for meget Effentora".

Børn og unge

Giv ikke denne medicin til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Effentora

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, inden De begynder at tage Effentora, hvis De tager et eller flere af følgende lægemidler eller har gjort det for nylig:

- Brug af Effentora sammen med sløvende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, øger risikoen for dødsghed, vejrtrækningsbesvær (respirationsdepression), koma og kan være livstruende. På grund af dette må en samtidig anvendelse kun overvejes, når andre behandlingsmuligheder ikke er mulige.

Hvis din læge imidlertid ordinerer Effentora sammen med sløvende lægemidler, skal dosis og varighed af den samtidige behandling begrænses af lægen.

Fortæl lægen om alle sløvende lægemidler, De tager (såsom sovepiller, angstdæmpende medicin, nogle lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (antihistaminer) eller beroligende medicin), og følg nøje lægens dosisbefaling. Det kan være en hjælp af informere venner eller slægtninge, så de er opmærksomme på de tegn og symptomer, der angives ovenfor. Kontakt lægen, når De oplever sådanne symptomer.

- Nogle muskelafslappende midler - såsom baclofen, diazepam (se også pkt. "Advarsler og forsigtighedsregler".
- Lægemidler, der kunne påvirke den måde, hvorpå Deres krop nedbryder Effentora, såsom ritonavir, nelfinavir, amprenavir og fosamprenavir (lægemidler, der hjælper med til at kontrollere HIV-infektion) eller andre såkaldte CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol, itraconazol eller fluconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner), troleandomycin, clarithromycin eller erythromycin (lægemidler til behandling af bakterieinfektioner), aprepitant (anvendes mod svær kvalme) og diltiazem og verapamil (lægemidler, der anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjertesygdomme).
- Lægemidler, der kaldes monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (anvendes mod svær depression), eller hvis De har taget disse inden for de sidste to uger.
- Visse former for kraftige smertelindrende lægemidler, delvise agonister/antagonister, f.eks. buprenorfin, nalbufin og pentazocin (lægemidler til behandling af smerte). De kan opleve abstinenssymptomer (kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, tremor og svedtendens), mens De anvender disse lægemidler.
- Nogle smertelindrende lægemidler mod nervesmerter (gabapentin og pregabalin).
- Risikoen for bivirkninger øges, hvis De tager medicin såsom visse former for medicin mod depression eller antipsykotiske midler. Effentora kan påvirke disse lægemidler, og De kan opleve ændringer af Deres mentale status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma) og andre virkninger som en kropstemperatur over 38 °C, øget hjerterefrekvens, ustabil blodtryk og overdrevne reflekser, muskelstivhed, manglende koordination og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Deres læge vil fortælle Dem, om Effentora er egnet til Dem.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Brug af Effentora sammen med mad, drikke og alkohol

- Effentora kan anvendes før eller efter, men ikke under måltider. Inden De tager Effentora, må De gerne drikke lidt vand som en hjælp til at gøre munden fugtig, men De må ikke drikke eller spise noget som helst, mens De tager medicinen.
- De må ikke drikke grapefrugtjuice, mens De tager Effentora, da det kan påvirke den måde, hvorpå Effentora bliver nedbrudt i kroppen.
- De må ikke drikke alkohol, mens De tager Effentora, da alkohol kan øge risikoen for alvorlige, herunder dødelige bivirkninger.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Graviditet

Effentora bør ikke anvendes under graviditet, medmindre De har drøftet det med Deres læge. Hvis Effentora anvendes i lang tid under graviditeten, er der også en risiko for, at det nyfødte barn får abstinenssymptomer, som kan være livstruende, hvis de ikke opdages og behandles af lægen.

De bør ikke anvende Effentora under fødsel, da fentanyl kan forårsage respirationsdepression hos det nyfødte barn.

Amning

Fentanyl kan passere over i modermælken og kan forårsage bivirkninger hos det diende barn. De må ikke anvende Effentora, hvis De ammer. De må først begynde at amme mindst 5 dage efter den sidste dosis Effentora.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De bør drøfte med Deres læge, hvorvidt det er sikkert for Dem at køre bil eller betjene maskiner, efter at De har taget Effentora. Køb ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med maskiner, hvis De: føler Dem søvrig eller svimmel; har sløret syn eller dobbeltsyn; eller hvis De har vanskeligt ved at koncentrere Dem. Det er vigtigt, at De ved, hvordan De reagerer på Effentora, inden De kører bil eller arbejder med maskiner.

Effentora indeholder natrium

Effentora 100 mikrogram

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. bukkaltablet. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Effentora 200 mikrogram, Effentora 400 mikrogram, Effentora 600 mikrogram, Effentora 800 mikrogram

Dette lægemiddel indeholder 20 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. bukkaltablet. Dette svarer til 1 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal de tage Effentora

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Før påbegyndelse af behandlingen og løbende under behandlingen vil lægen også drøfte med dig, hvad du kan forvente ved at anvende Effentora, hvornår og hvor længe du skal tage lægemidlet, hvornår du skal kontakte lægen, og hvornår du skal ophøre med at tage lægemidlet (se også afsnit 2).

Dosering og hyppighed

Når De starter med at tage Effentora, vil Deres læge hjælpe Dem med at finde lige netop den dosis, der kan lindre Deres gennembrudssmerter. Det er meget vigtigt, at De tager Effentora nøjagtigt efter lægens anvisning. Startdosis er 100 mikrogram. Under fastsættelsen af den dosis, der er bedst egnet til Dem, vil Deres læge muligvis bede Dem om at tage mere end én tablet pr. episode. Hvis Deres gennembrudssmerter ikke er lindret efter 30 minutter, må De kun tage 1 ekstra Effentora-tablet i titreringsperioden.

Så snart den rigtige dosis er blevet fastsat af Dem og Deres læge, skal De generelt tage 1 tablet mod en episode af gennembrudssmerter. Deres behov for smertestillende medicin kan ændre sig i løbet af behandlingen. Det kan være nødvendigt med højere doser. Hvis Deres gennembrudssmerter ikke er lindret efter 30 minutter, må De kun tage 1 ekstra Effentora-tablet i denne dosisjusteringsperiode. Kontakt Deres læge, hvis Deres fastsatte Effentora-dosis ikke lindrer Deres gennembrudssmerter. Deres læge vil tage stilling til, hvorvidt det er nødvendigt at ændre Deres dosis.

Vent mindst fire timer, inden De behandler et nyt anfald af gennembrudssmerter med Effentora.

De skal omgående fortælle det til Deres læge, hvis De tager Effentora mere end fire gange om dagen, da det kan være nødvendigt at ændre Deres behandlingsprogram. Lægen kan ændre behandlingen for Deres vedvarende smerte, når Deres vedvarende smerte er under kontrol, kan det være nødvendigt for

lægen at foretage ændring i doseringen af Effentora. Hvis lægen mistænker en Effentora-relateret øget følsomhed over for smerter (hyperalgesi), kan det overvejes at nedsætte Deres dosis af Effentora (se pkt. 2 under ”Advarsler og forsigtighedsregler”). For at opnå den mest effektive smertelindring skal De fortælle Deres læge om Deres smerter og om, hvordan Effentora virker for Dem, så lægen om nødvendigt kan ændre Deres dosis.

De må ikke selv ændre Deres dosis af Effentora eller Deres andre smertestillende lægemidler. En ændring i doseringen skal ordineres og overvåges af Deres læge.

Hvis De ikke er sikker på, hvilken dosis der er den rigtige til Dem, eller hvis De har spørgsmål vedrørende brugen af dette lægemiddel, bør De kontakte Deres læge.

Administration

Effentora-bukkaltabletter er til anvendelse i mundhulen. Når De placerer en tablet i munden, bliver tablettens opløst, og lægemidlet absorberes gennemslimhinderne i munden ind i blodsystemet. Når medicinen tages på denne måde, bliver den absorberet hurtigt og kan dermed lindre Deres gennembrudssmerter.

Hvordan De tager medicinen

- Åbn først blister-enheden, når De er klar til at tage tablettens. Tablettens skal tages omgående, så snart den er taget ud af blisteren.
- Fjern én blister-enhed fra blisterkortet ved at rive den af langs perforeringerne.
- Bøj blister-enheden langs stregen, som vist.
- Træk blister-enhedens bagside af for at blotlægge tablettens. Forsøg IKKE at presse tablettens ud gennem blistret, da dette kan beskadige tablettens.



- Tag tablettens ud af blisteren, og placer **omgående** hele tablettens nær en kindtand mellem gummen og kinden (som vist på billedet). I nogle tilfælde kan lægen give Dem besked om, at De skal placere tablettens under tungen i stedet.
- Forsøg ikke at knuse eller dele tablettens.



- De må ikke bide i, suge/sutte på, tygge eller synke tablettens, da dette vil resultere i mindre smertelindring, end hvis tablettens tages som anvist.
- Tablettens bør blive liggende mellem gummen og kinden, indtil den er opløst, hvilket normalt tager cirka 14 til 25 minutter.
- De vil muligvis mærke en svagt boblende fornemmelse mellem gummen og kinden, mens tablettens opløses.
- I tilfælde af irritation kan De ændre placeringen af tablettens på gummen.
- Hvis der efter 30 minutter stadig er rester af Effentora-tablettens tilbage, kan de synkes sammen med et glas vand.

Hvis De har taget for meget Effentora

- De hyppigste bivirkninger er, at man bliver søvngig, føler at man skal kaste op eller bliver svimmel. Hvis De begynder at føle Dem meget svimmel eller meget søvngig, inden tabletten er helt opløst, skal De straks skylle munden med vand og spytte de resterende tabletstykker ud enten i vasken eller i toilettet.
- En alvorlig bivirkning fra Effentora er langsomt og/eller overfladisk vejrtrækning. Dette kan forekomme, hvis Deres Effentora-dosis er for stor, eller hvis De tager for meget Effentora. I alvorlige tilfælde, hvor De har taget for meget Effentora, kan det også resultere i koma. Hvis De føler Dem meget svimmel, meget søvngig eller har meget langsom eller overfladisk vejrtrækning, skal De straks søge lægehjælp.
- Overdosering kan også medføre en hjernesygdom kaldet toksisk leukoencefalopati.

Hvis De har glemt at tage Effentora

Hvis De får et anfald af gennembrudssmerter, skal De tage Effentora som anvist af Deres læge. Så længe De ikke oplever gennembrudssmerter, skal De ikke tage Effentora. Når De igen får et anfald af gennembrudssmerter, skal De igen tage Effentora.

Hvis De holder op med at tage Effentora

De bør ophøre med at tage Effentora, når De ikke længere har gennembrudssmerter. De skal imidlertid fortsætte med at tage Deres normale smertelindrende lægemidler med opioider til at behandle Deres vedvarende kræftsmarter efter lægens anvisning. De kan opleve abstinenssymptomer, der ligner de mulige bivirkninger ved Effentora, når De afbryder Effentora. Hvis De oplever abstinenssymptomer, eller Deres smertelindring bekymrer Dem, bør De kontakte lægen. Deres læge vil evaluere, om De behøver medicin til at reducere eller eliminere abstinenssymptomer.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis De oplever en eller flere af disse bivirkninger, bør De kontakte Deres læge.

Alvorlige bivirkninger

- **De alvorligste bivirkninger er overfladisk vejrtrækning, lavt blodtryk og shock. Effentora kan i lighed med anden medicin indeholdende fentanyl forårsage meget alvorlige vejrtrækningsproblemer, som kan medføre død. Hvis De bliver meget søvngig eller har langsomt og/eller overfladisk vejrtrækning, skal De eller Deres hjælper/plejer omgående kontakte Deres læge og ringe efter ambulancen.**
- **Kontakt straks lægen, hvis De oplever en kombination af følgende symptomer**
 - Kvalme, opkastning, spisevægring, træthed, svaghed, svimmelhed og lavt blodtryk.I kombination kan disse symptomer være et tegn på en muligvis livstruende tilstand, der kaldes adrenal insufficiens. En tilstand, hvor binyrerne ikke danner nok hormoner.

Andre bivirkninger

Meget almindelige: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- Svimmelhed, hovedpine
- kvalme, opkastning
- smerte, sår, irritation, blødning, sovende fornemmelse, følelsesløshed, rødme, hævelse eller pletter på det sted, hvor tabletten lægges op

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- følelse af angst eller forvirring, depression, søvnløshed
- unormal smagssans, væggtab
- søvnighed, sedation, voldsom træthed, svaghed, migræne, følelseløshed, hævede arme eller ben, abstinenser (kan manifestere sig ved, at der opstår de følgende bivirkninger kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, tremor og svedtendens), rystelser, faldtendens, kulderystelser
- forstoppelse, betændelse i munden, tør mund, diare, halsbrand, appetitmangel, mavesmerter, maveubehag, fordøjelsesbesvær, tandpine, trøske
- kløe, voldsom svedtendens, udslæt
- åndenød, smertende svælg
- nedsat antal hvide og røde blodlegemer, nedsat eller forhøjet blodtryk, usædvanlig hurtig hjerterytme (puls)
- muskelsmerter, rygsmerter
- træthed

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- ondt i halsen
- fald i antallet af celler, der hjælper med til at få blodet til at størkne (blodplader)
- følelse af at være opstemt, nervøs, unormal, anspændt eller langsom; se eller høre ting, der faktisk slet ikke er der (hallucinationer), nedsat bevidsthed, ændring i den mentale tilstand, desorientering, manglende koncentration, manglende balance, svimmelhed, taleproblemer, ringen for ørerne, ubehag i ørerne
- forstyrret eller sløret syn, røde øjne
- usædvanlig langsom hjerterytme, følelse af, at have det meget varmt (hedeture)
- svære vejrtrækningsproblemer, vejrtrækningbesvær under søvn
- ét eller flere af følgende problemer i munden: sår, følelseløshed, ubehag, unormal farve, problemer i det bløde væv, tungelidelse, smerte eller blæner eller sår på tungen, smerte i gummerne, sprukne læber, tandlidelse
- betændelse i spiserøret, tarmslyng, galdeblærelidelse
- koldsved, hævet ansigt, generel kløe, hårtab, muskeltrækninger, muskelsvaghed, en følelse af ikke at have det godt, ubehag i brystet, tørst, man fryser eller har det varmt, besvær med at lade vandet
- utilpashed
- rødme

Sjældne: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

- tankeforstyrrelse, bevægelsesforstyrrelse
- blærer i munden, tørre læber, ansamling af pus under huden i munden
- for lavt testosteron, unormal følelse i øjet, observation af lysglimt, skøre negle
- allergiske reaktioner, såsom udslæt, rødme, hævelse af læber og ansigt, nældefeber

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- bevidsthedstab, vejrtrækningsstop, krampeanfald (kramper)
- mangel på kønshormoner (androgenmangel)
- stofafhængighed (se afsnit 2)
- stofmisbrug (se afsnit 2)
- tolerance (se afsnit 2)
- delirium (symptomer kan omfatte en kombination af ophidselse, rastløshed, desorientering, forvirring, angst, se eller høre ting, der faktisk slet ikke er der, søvnforstyrrelser, mareridt)
- langvarig behandling med fentanyl under graviditet kan forårsage abstinenssymptomer hos det nyfødte barn, som kan være livstruende (se punkt 2)

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet et sikkert sted, hvor andre ikke kan få adgang til det. Det kan forårsage alvorlige skader og medføre død for personer, der tager dette lægemiddel ved et uheld eller forsætligt, når det ikke er ordineret til dem.

Det smertelindrende stof i Effentora er meget stærkt, og det kan være livstruende, hvis et barn utilsigtet kommer til at tage det. Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Effentora indeholder:

Aktivt stof: fentanyl. Hver tablet indeholder enten:

- 100 mikrogram fentanyl (som citrat)
- 200 mikrogram fentanyl (som citrat)
- 400 mikrogram fentanyl (som citrat)
- 600 mikrogram fentanyl (som citrat)
- 800 mikrogram fentanyl (som citrat)

Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumstivelseglycolat type A, natriumhydrogencarbonat, natriumcarbonat, citronsyre, magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Bukkaltabletterne er flade, runde tabletter med skrå kanter, præget på den ene side med et "C" og på den anden side med "1" for Effentora 100 mikrogram, med "2" for Effentora 200 mikrogram, med "4" for Effentora 400 mikrogram, med "6" for Effentora 600 mikrogram og med "8" for Effentora 800 mikrogram.

Hvert blisterkort indeholder 4 bukkaltabletter og leveres i æsker af 4 eller 28 bukkaltabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstiller

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: + 372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 197007 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for fentanyl (transmukosal administrationsvej) er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af rapporter i litteraturen, spontane indberetninger og tidligere indsatser vedrørende andre opioide produkter (f.eks. fentanylindeholdende depotplastre og injektionsvæske, opløsning) anser PRAC det for nødvendigt at formidle yderligere oplysninger om opioidbrugsforstyrrelse (OUD) til patienter og ordinerende læger. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder fentanyl (transmukosal administrationsvej), skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af rapporter i litteraturen, spontane indberetninger og tidligere indsatser vedrørende andre opioide produkter (f.eks. fentanylindeholdende depotplastre og injektionsvæske, opløsning) anser PRAC det for nødvendigt at angive yderligere oplysninger i produktinformationen om forsvarlig opbevaring på et sikkert sted. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder fentanyl (transmukosal administrationsvej), skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af forhåndenværende data om toksisk leukoencefalopati i forbindelse med overdosering, der er set i litteraturen og fra spontane indberetninger, herunder tilfælde med i det mindste en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng med overdosering af fentanyl, konkluderede PRAC's Rapporteur, at produktinformationen for produkter, der indeholder fentanyl (transmukosal administrationsvej), skal ændres i overensstemmelse hermed.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for fentanyl (transmukosal administrationsvej) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder fentanyl (transmukosal administrationsvej), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.