

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltableten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Buccaltablette enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 10 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosistitration

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

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

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

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

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

Vorgehensweise bei der Titration

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

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

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

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

Dosen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

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

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

Erhaltungstherapie

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

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

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

Anpassung der Dosis

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

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

Beendigung der Therapie

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung:

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

Patienten mit Xerostomie:

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

Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre):

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

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

Öffnen der Blisterpackung

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

Eine Blistereinheit sollte durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abgetrennt werden. Die Blistereinheit sollte dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten

Linie, wie angezeigt, geknickt werden. Anschließend sollte die rückseitige Folie abgezogen werden, um die Tablette zur Entnahme freizulegen.

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

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

Anwendung der Tablette

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

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

Effentora sollte nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche belassen werden bis sich die Tablette aufgelöst hat. Dies dauert in der Regel etwa 14-25 Minuten.

Wahlweise kann die Tablette auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit retardierten Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Effentora begonnen wird, und dass der Patient die Basistherapie mit retardierten Opioiden weiterführt, während er Effentora einnimmt.

Atemdepression

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

Effentora sollte nur unter den in Abschnitt 4.1 festgelegten Bedingungen angewendet werden.

Chronische obstruktive Lungenerkrankung

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

Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigttes Bewusstsein

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

Herzerkrankung

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Ebenfalls mit Vorsicht sollte Effentora bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Effentora kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioidwirkungen zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten.

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Gewöhnung, Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Gewöhnung und physische und / oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Allerdings ist eine iatrogen hervorgerufene Sucht nach therapeutischer Anwendung von Opioiden selten.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von fentanylhaltigen Arzneimitteln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kochsalzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro Tablette. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Interaktionen auftreten, wenn Effentora zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Effentora herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Effentora mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Effentora zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über längere Zeit sorgfältig überwacht werden. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Gabe von anderen zentral-dämpfenden Substanzen wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben.

Die Anwendung von Effentora wird nicht empfohlen bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten haben, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

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

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitanwendung kann Fentanyl beim Neugeborenen eine Entzugssymptomatik hervorrufen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

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

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

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort wie Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschenbildung	Periphere Ödeme, Fatigue, Asthenie, Substanzentzugssyndrom, Schüttelfrost	Unwohlsein, Trägheit, Beschwerden im Brustkorb, Krankheitsgefühl, Nervöse Unruhe, Durst, Frieren, Schwitzen		Pyrexie
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Verminderte Thrombozytenzahl, Erhöhte Herzfrequenz, Verminderter Hämatokrit, Vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz, physische und / oder psychische Abhängigkeit können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie Fentanyl entwickeln.

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

Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet. Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet, darunter Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

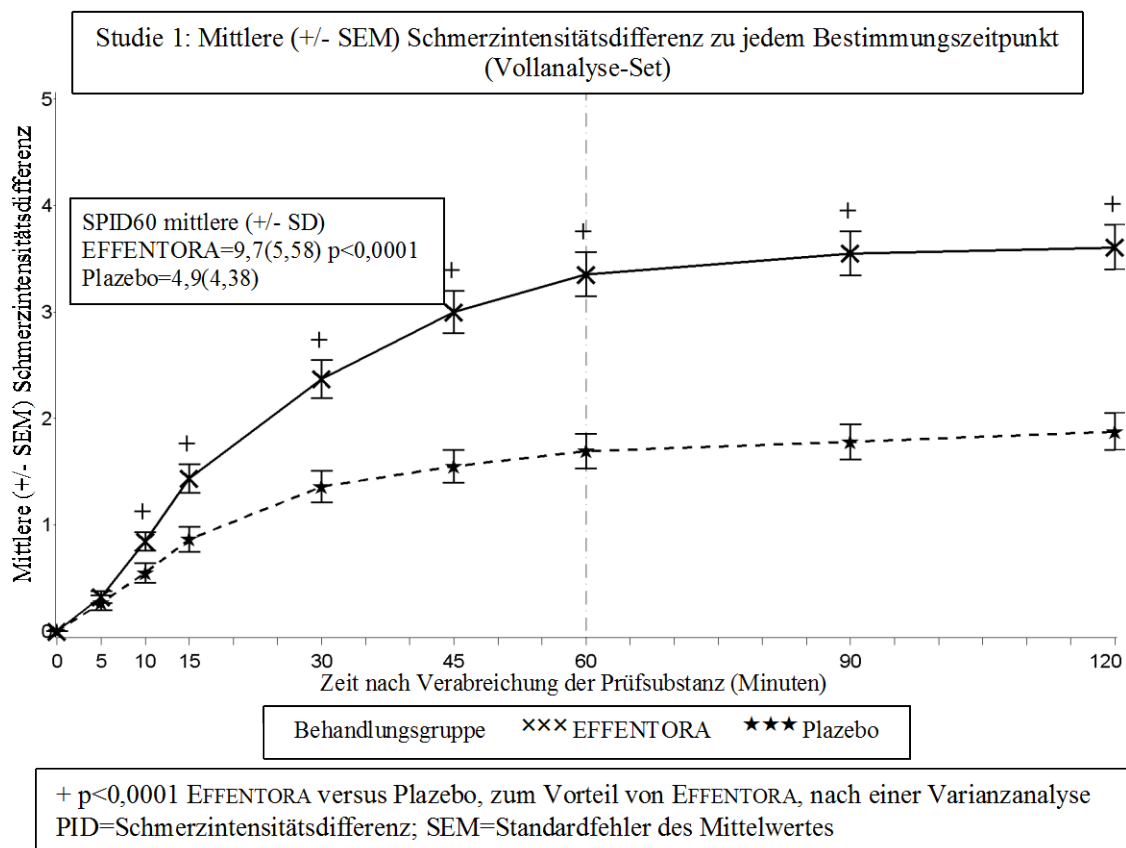
Sämtliche Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten einschließlich Fentanyl rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko einer Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber atemdepressiven Effekten entwickeln.

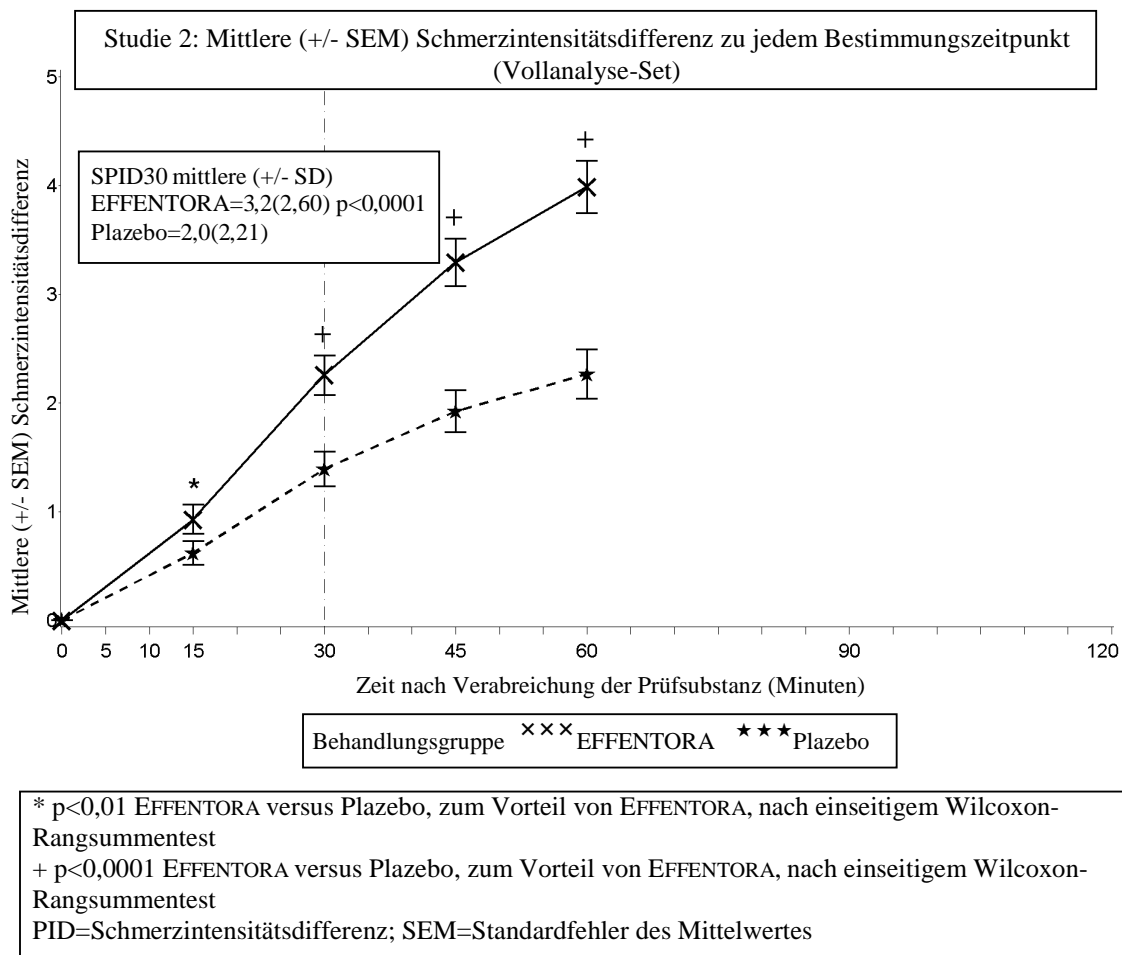
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Effentora wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Effentora bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht. Es wurden zwei doppelblinde,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

Durchbruchschmerzattacke wurde die Schmerzintensität vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung bewertet.

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

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





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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

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

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

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

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

Resorption:

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

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pharmakokinetische Parameter* bei erwachsenen Probanden, die Effentora erhalten

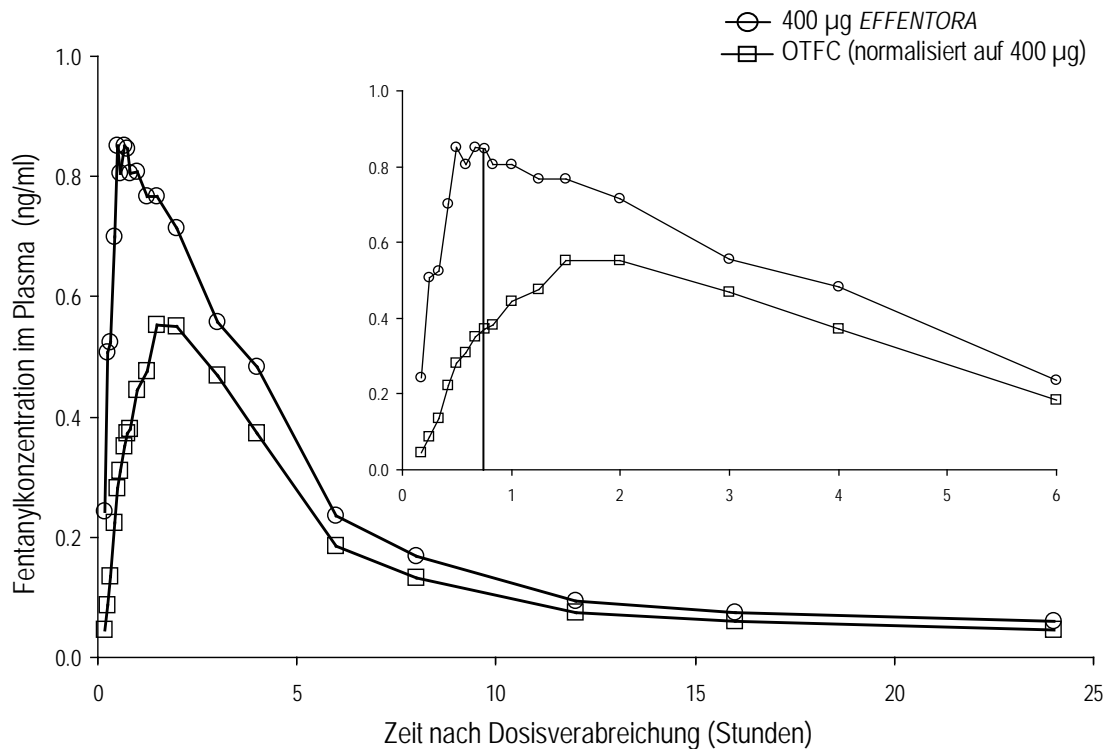
Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Effentora 400 Mikrogramm
Absolute Bioverfügbarkeit	65 % (± 20 %)
Transmukosal aufgenommener Anteil	48 % (± 31,8 %)
T_{max} (Minuten) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng x h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng x h/ml)	6,48 (± 2,98)

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

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

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

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



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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fencylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltableten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Buccaltablette enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosistitration

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

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

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

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

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

Vorgehensweise bei der Titration

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

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

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

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

Dosen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

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

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

Erhaltungstherapie

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

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

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

Anpassung der Dosis

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

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

Beendigung der Therapie

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

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

Patienten mit Xerostomie

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

Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

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

Öffnen der Blisterpackung

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

Eine Blistereinheit sollte durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abgetrennt werden. Die Blistereinheit sollte dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten

Linie, wie angezeigt, geknickt werden. Anschließend sollte die rückseitige Folie abgezogen werden, um die Tablette zur Entnahme freizulegen.

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

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

Anwendung der Tablette

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

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

Effentora sollte nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche belassen werden bis sich die Tablette aufgelöst hat. Dies dauert in der Regel etwa 14-25 Minuten.

Wahlweise kann die Tablette auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit retardierten Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Effentora begonnen wird, und dass der Patient die Basistherapie mit retardierten Opioiden weiterführt, während er Effentora einnimmt.

Atemdepression

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

Effentora sollte nur unter den in Abschnitt 4.1 festgelegten Bedingungen angewendet werden.

Chronische obstruktive Lungenerkrankung

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

Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigt Bewusstsein

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

Herzerkrankung

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Ebenfalls mit Vorsicht sollte Effentora bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Effentora kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioideffekte zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten.

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Gewöhnung, Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Gewöhnung und physische und / oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Allerdings ist eine iatrogen hervorgerufene Sucht nach therapeutischer Anwendung von Opioiden selten.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von fentanylhaltigen Arzneimitteln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kochsalzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Natrium pro Tablette. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Interaktionen auftreten, wenn Effentora zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Effentora herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Effentora mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Effentora zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über längere Zeit sorgfältig überwacht werden. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Gabe von anderen zentral-dämpfenden Substanzen wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben.

Die Anwendung von Effentora wird nicht empfohlen bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten haben, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

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

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitanwendung kann Fentanyl beim Neugeborenen eine Entzugssymptomatik hervorrufen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

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

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

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort wie Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschenbildung	Periphere Ödeme, Fatigue, Asthenie, Substanzentzugssyndrom, Schüttelfrost	Unwohlsein, Trägheit, Beschwerden im Brustkorb, Krankheitsgefühl, Nervöse Unruhe, Durst, Frieren, Schwitzen		Pyrexie
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Verminderte Thrombozytenzahl, Erhöhte Herzfrequenz, Verminderter Hämatokrit, Vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz, physische und / oder psychische Abhängigkeit können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie Fentanyl entwickeln.

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

Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet. Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet, darunter Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

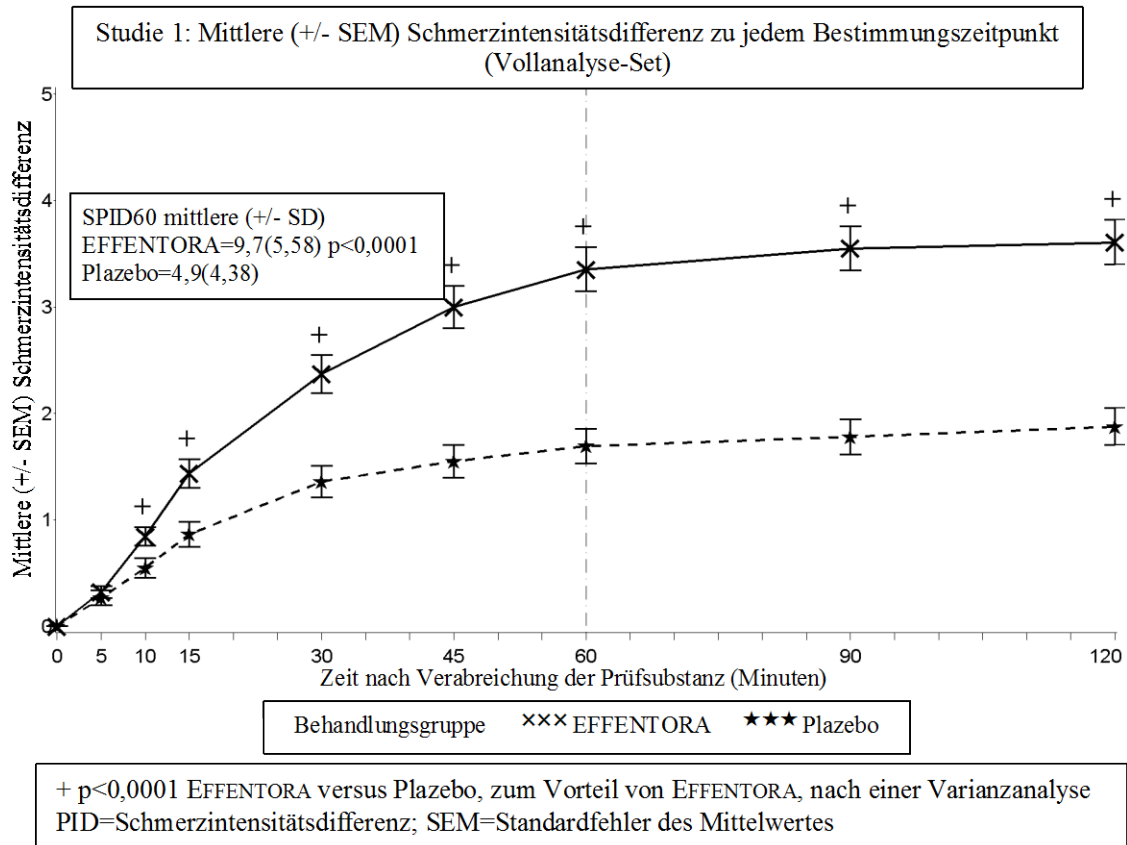
Sämtliche Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten einschließlich Fentanyl rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko einer Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber atemdepressiven Effekten entwickeln.

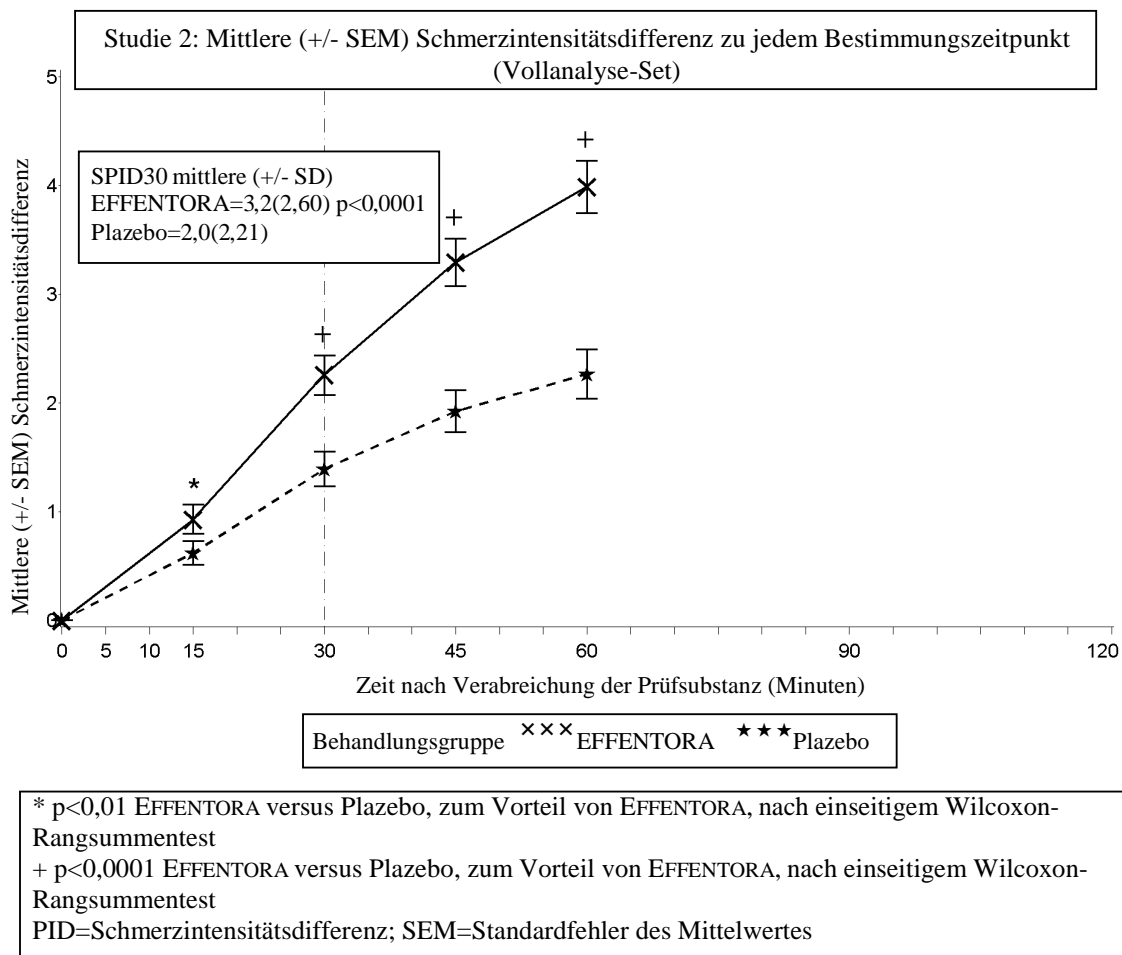
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Effentora wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Effentora bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht. Es wurden zwei doppelblinde,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

Durchbruchschmerzattacke wurde die Schmerzintensität vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung bewertet.

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

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





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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

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

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

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

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

Resorption:

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

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pharmakokinetische Parameter* bei erwachsenen Probanden, die Effentora erhalten

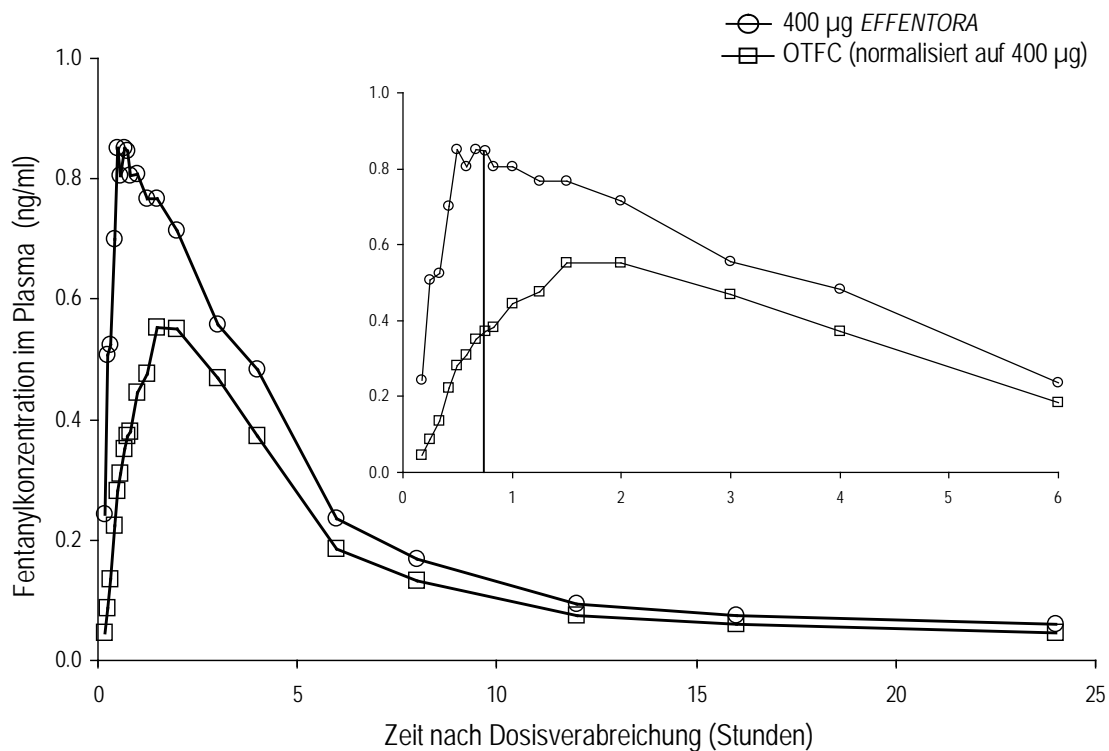
Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Effentora 400 Mikrogramm
Absolute Bioverfügbarkeit	65 % (± 20 %)
Transmukosal aufgenommener Anteil	48 % (± 31,8 %)
T_{max} (Minuten) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng x h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng x h/ml)	6,48 (± 2,98)

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

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

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

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



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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fencylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/003-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltableten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Buccaltablette enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosistitration

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

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

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

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

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

Vorgehensweise bei der Titration

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

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

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

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

Dosen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

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

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

Erhaltungstherapie

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

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

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

Anpassung der Dosis

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

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

Beendigung der Therapie

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung:

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

Patienten mit Xerostomie:

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

Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

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

Öffnen der Blisterpackung

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

Eine Blistereinheit sollte durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abgetrennt werden. Die Blistereinheit sollte dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten

Linie, wie angezeigt, geknickt werden. Anschließend sollte die rückseitige Folie abgezogen werden, um die Tablette zur Entnahme freizulegen.

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

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

Anwendung der Tablette

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

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

Effentora sollte nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche belassen werden bis sich die Tablette aufgelöst hat. Dies dauert in der Regel etwa 14-25 Minuten.

Wahlweise kann die Tablette auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit retardierten Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Effentora begonnen wird, und dass der Patient die Basistherapie mit retardierten Opioiden weiterführt, während er Effentora einnimmt.

Atemdepression

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

Effentora sollte nur unter den in Abschnitt 4.1 festgelegten Bedingungen angewendet werden.

Chronische obstruktive Lungenerkrankung

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

Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigt

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

Herzerkrankung

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Ebenfalls mit Vorsicht sollte Effentora bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Effentora kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioidwirkungen zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten.

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Gewöhnung, Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Gewöhnung und physische und / oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Allerdings ist eine iatrogen hervorgerufene Sucht nach therapeutischer Anwendung von Opioiden selten.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von fentanylhaltigen Arzneimitteln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kochsalzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Natrium pro Tablette. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Interaktionen auftreten, wenn Effentora zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Effentora herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Effentora mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Effentora zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über längere Zeit sorgfältig überwacht werden. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Gabe von anderen zentral-dämpfenden Substanzen wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben.

Die Anwendung von Effentora wird nicht empfohlen bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten haben, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

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

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitanwendung kann Fentanyl beim Neugeborenen eine Entzugssymptomatik hervorrufen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

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

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

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort wie Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschenbildung	Periphere Ödeme, Fatigue, Asthenie, Substanzentzugssyndrom, Schüttelfrost	Unwohlsein, Trägheit, Beschwerden im Brustkorb, Krankheitsgefühl, Nervöse Unruhe, Durst, Frieren, Schwitzen		Pyrexie
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Verminderte Thrombozytenzahl, Erhöhte Herzfrequenz, Verminderter Hämatokrit, Vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz, physische und / oder psychische Abhängigkeit können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie Fentanyl entwickeln.

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

Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet. Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet, darunter Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

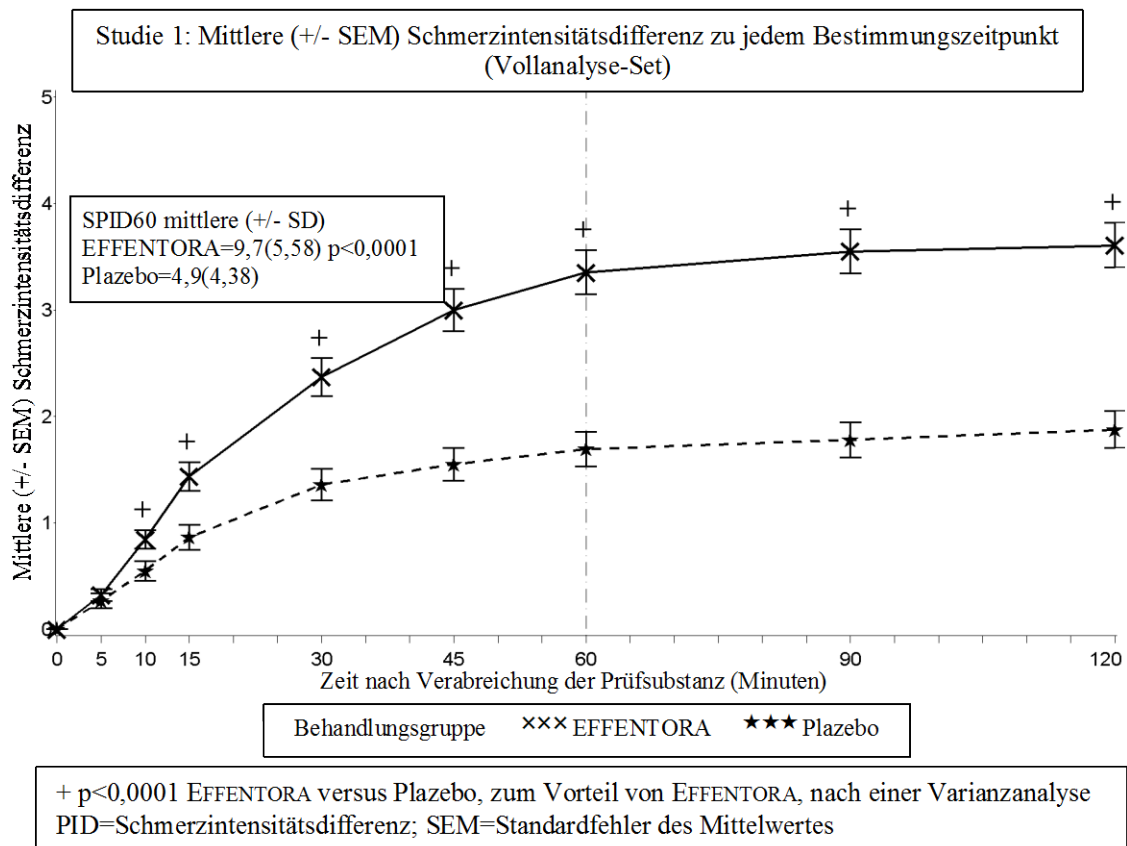
Sämtliche Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten einschließlich Fentanyl rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko einer Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber atemdepressiven Effekten entwickeln.

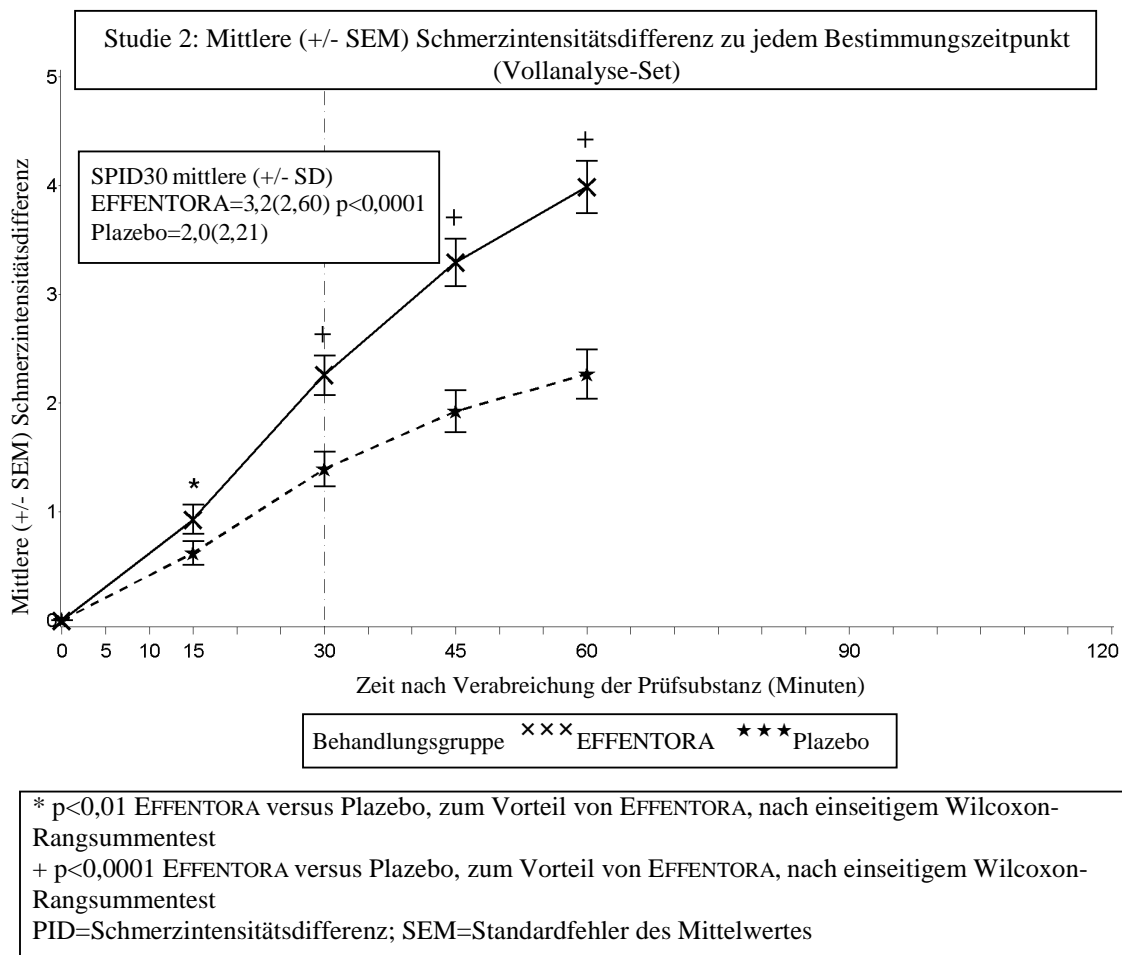
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Effentora wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Effentora bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht. Es wurden zwei doppelblinde,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

Durchbruchschmerzattacke wurde die Schmerzintensität vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung bewertet.

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

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





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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

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

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

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

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

Resorption:

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

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pharmakokinetische Parameter* bei erwachsenen Probanden, die Effentora erhalten

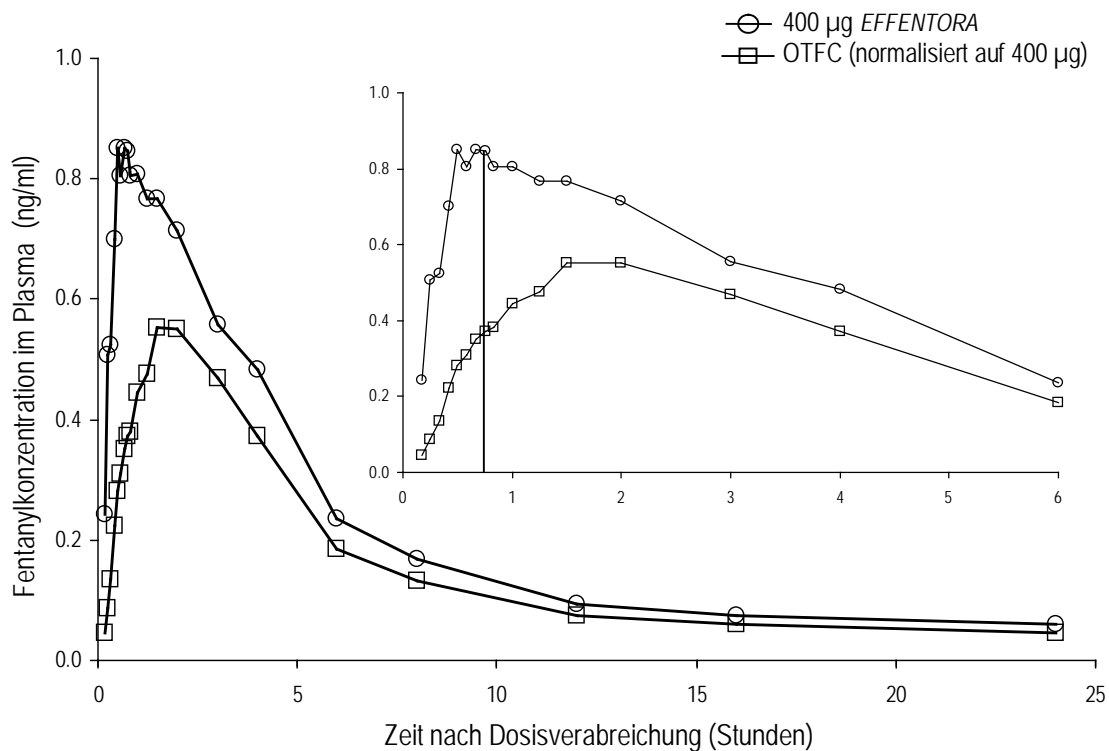
Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Effentora 400 Mikrogramm
Absolute Bioverfügbarkeit	65 % (± 20 %)
Transmukosal aufgenommener Anteil	48 % (± 31,8 %)
T_{max} (Minuten) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng x h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng x h/ml)	6,48 (± 2,98)

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

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

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

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



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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fencylrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/005-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltableten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Buccaltablette enthält 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosistitration

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

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

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

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

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

Vorgehensweise bei der Titration

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

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

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

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

Dosen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

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

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

Erhaltungstherapie

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

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

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

Anpassung der Dosis

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

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

Beendigung der Therapie

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung:

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

Patienten mit Xerostomie:

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

Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre):

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

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

Öffnen der Blisterpackung

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

Eine Blistereinheit sollte durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abgetrennt werden. Die Blistereinheit sollte dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten

Linie, wie angezeigt, geknickt werden. Anschließend sollte die rückseitige Folie abgezogen werden, um die Tablette zur Entnahme freizulegen.

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

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

Anwendung der Tablette

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

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

Effentora sollte nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche belassen werden bis sich die Tablette aufgelöst hat. Dies dauert in der Regel etwa 14-25 Minuten.

Wahlweise kann die Tablette auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit retardierten Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Effentora begonnen wird, und dass der Patient die Basistherapie mit retardierten Opioiden weiterführt, während er Effentora einnimmt.

Atemdepression

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

Effentora sollte nur unter den in Abschnitt 4.1 festgelegten Bedingungen angewendet werden.

Chronische obstruktive Lungenerkrankung

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

Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigt

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

Herzerkrankung

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Ebenfalls mit Vorsicht sollte Effentora bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Effentora kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioidwirkungen zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten.

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Gewöhnung, Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Gewöhnung und physische und / oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Allerdings ist eine iatrogen hervorgerufene

Sucht nach therapeutischer Anwendung von Opioiden selten.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von fentanylhaltigen Arzneimitteln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kochsalzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Natrium pro Tablette. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Interaktionen auftreten, wenn Effentora zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Effentora herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Effentora mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Effentora zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über längere Zeit sorgfältig überwacht werden. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Gabe von anderen zentral-dämpfenden Substanzen wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben.

Die Anwendung von Effentora wird nicht empfohlen bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten haben, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

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

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitanwendung kann Fentanyl beim Neugeborenen eine Entzugssymptomatik hervorrufen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

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

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

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort wie Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschenbildung	Periphere Ödeme, Fatigue, Asthenie, Substanzentzugssyndrom, Schüttelfrost	Unwohlsein, Trägheit, Beschwerden im Brustkorb, Krankheitsgefühl, Nervöse Unruhe, Durst, Frieren, Schwitzen		Pyrexie
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Verminderte Thrombozytenzahl, Erhöhte Herzfrequenz, Verminderter Hämatokrit, Vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz, physische und / oder psychische Abhängigkeit können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie Fentanyl entwickeln.

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

Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet. Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet, darunter Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

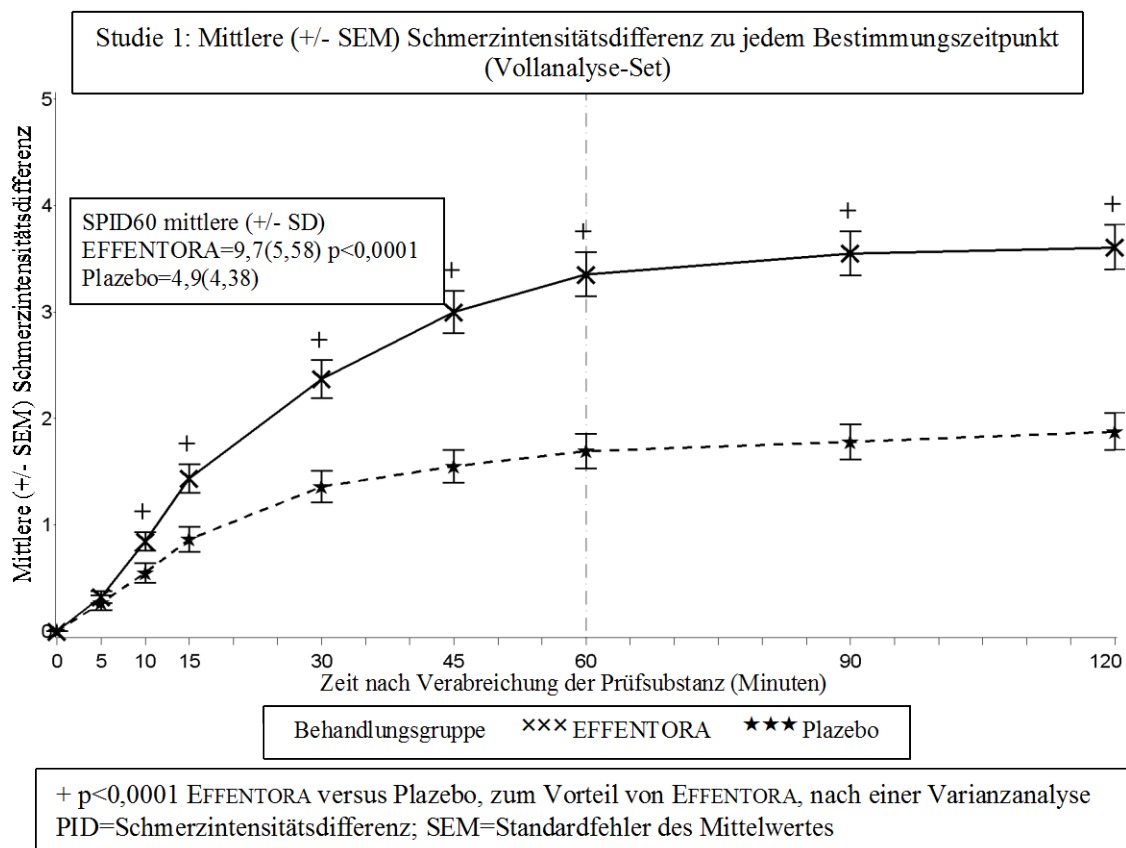
Sämtliche Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten einschließlich Fentanyl rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko einer Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber atemdepressiven Effekten entwickeln.

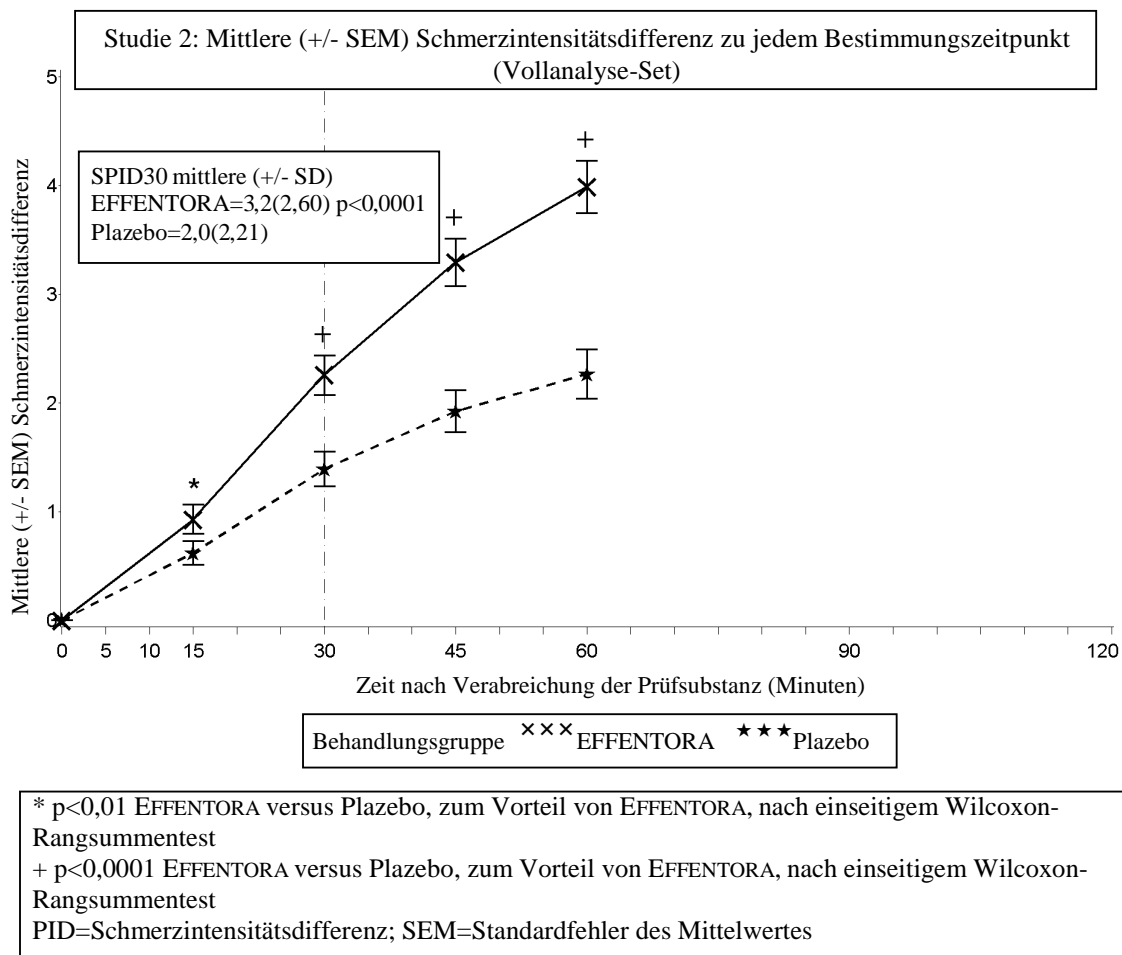
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Effentora wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Effentora bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht. Es wurden zwei doppelblinde,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

Durchbruchschmerzattacke wurde die Schmerzintensität vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung bewertet.

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

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





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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

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

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

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

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

Resorption:

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

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pharmakokinetische Parameter* bei erwachsenen Probanden, die Effentora erhalten

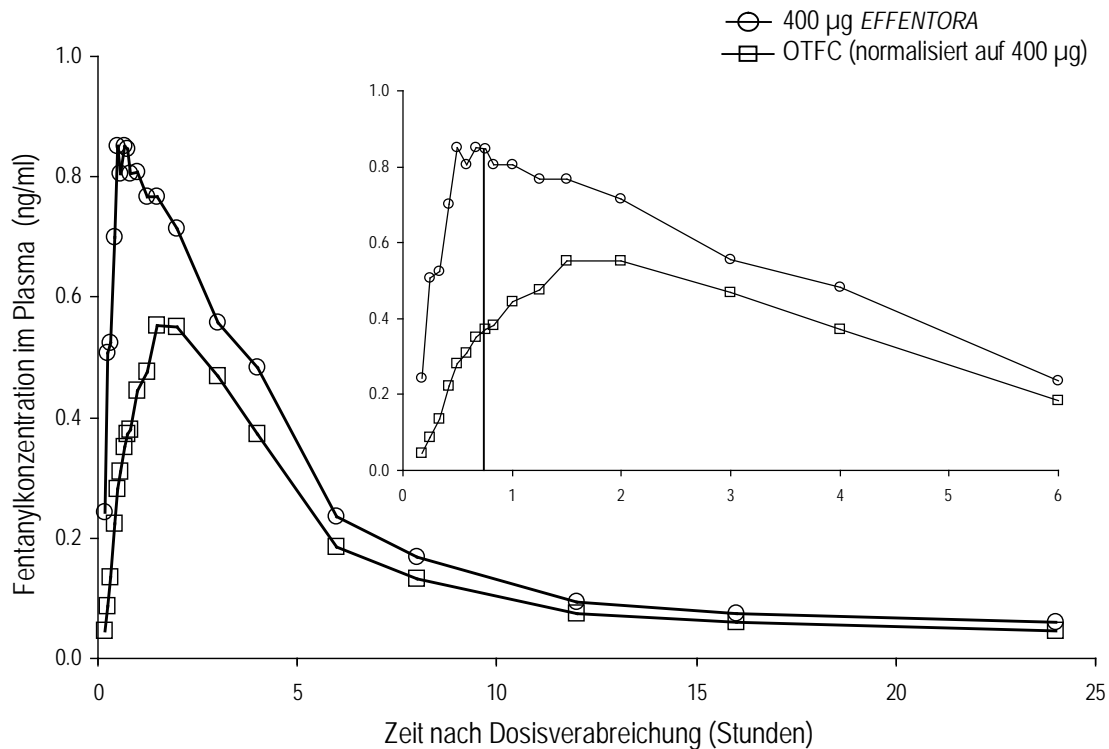
Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Effentora 400 Mikrogramm
Absolute Bioverfügbarkeit	65 % (± 20 %)
Transmukosal aufgenommener Anteil	48 % (± 31,8 %)
T_{max} (Minuten) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng x h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng x h/ml)	6,48 (± 2,98)

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

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

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

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



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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fencylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/007-008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Buccaltablette enthält 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 20 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosistitration

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

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

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

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

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

Vorgehensweise bei der Titration

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

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

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

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

Dosen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

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

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

Erhaltungstherapie

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

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

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

Anpassung der Dosis

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

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

Beendigung der Therapie

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung:

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

Patienten mit Xerostomie:

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

Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre):

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

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

Öffnen der Blisterpackung

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

Eine Blistereinheit sollte durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abgetrennt werden. Die Blistereinheit sollte dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten

Linie, wie angezeigt, geknickt werden. Anschließend sollte die rückseitige Folie abgezogen werden, um die Tablette zur Entnahme freizulegen.

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

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

Anwendung der Tablette

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

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

Effentora sollte nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche belassen werden bis sich die Tablette aufgelöst hat. Dies dauert in der Regel etwa 14-25 Minuten.

Wahlweise kann die Tablette auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit retardierten Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Effentora begonnen wird, und dass der Patient die Basistherapie mit retardierten Opioiden weiterführt, während er Effentora einnimmt.

Atemdepression

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

Effentora sollte nur unter den in Abschnitt 4.1 festgelegten Bedingungen angewendet werden.

Chronische obstruktive Lungenerkrankung

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

Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigt

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

Herzerkrankung

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

Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Ebenfalls mit Vorsicht sollte Effentora bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Effentora kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioidwirkungen zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten.

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Gewöhnung, Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Gewöhnung und physische und / oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Allerdings ist eine iatrogen hervorgerufene Sucht nach therapeutischer Anwendung von Opioiden selten.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von fentanylhaltigen Arzneimitteln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kochsalzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Natrium pro Tablette. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Interaktionen auftreten, wenn Effentora zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Effentora herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Effentora mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Effentora zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über längere Zeit sorgfältig überwacht werden. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Gabe von anderen zentral-dämpfenden Substanzen wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben.

Die Anwendung von Effentora wird nicht empfohlen bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten haben, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

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

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitanwendung kann Fentanyl beim Neugeborenen eine Entzugssymptomatik hervorrufen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

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

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

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort wie Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschenbildung	Periphere Ödeme, Fatigue, Asthenie, Substanzentzugssyndrom, Schüttelfrost	Unwohlsein, Trägheit, Beschwerden im Brustkorb, Krankheitsgefühl, Nervöse Unruhe, Durst, Frieren, Schwitzen		Pyrexie
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Verminderte Thrombozytenzahl, Erhöhte Herzfrequenz, Verminderter Hämatokrit, Vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

Beschreibung ausgeählter Nebenwirkungen

Toleranz, physische und / oder psychische Abhängigkeit können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie Fentanyl entwickeln.

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

Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet. Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet, darunter Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

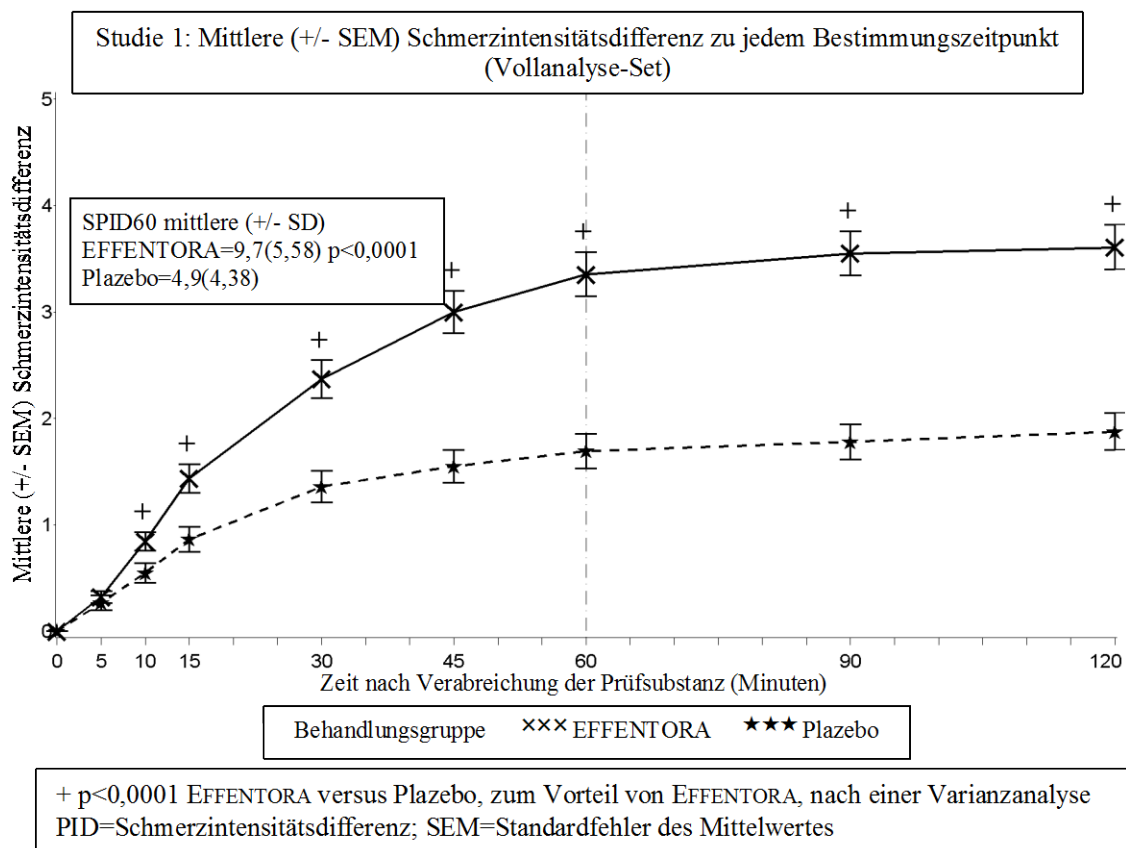
Sämtliche Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten einschließlich Fentanyl rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko einer Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber atemdepressiven Effekten entwickeln.

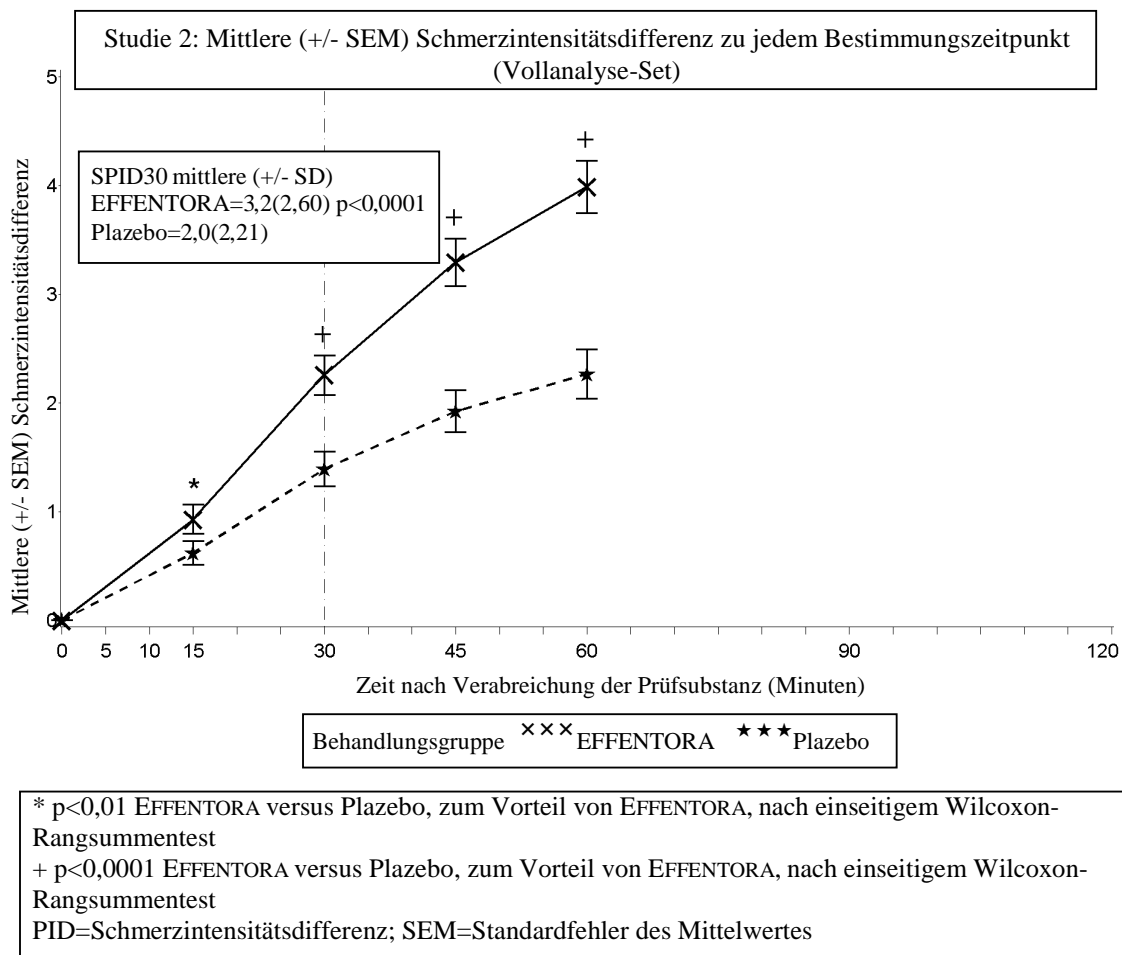
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Effentora wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Effentora bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht. Es wurden zwei doppelblinde,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

Durchbruchschmerzattacke wurde die Schmerzintensität vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung bewertet.

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

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





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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

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

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

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

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

Resorption:

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

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pharmakokinetische Parameter* bei erwachsenen Probanden, die Effentora erhalten

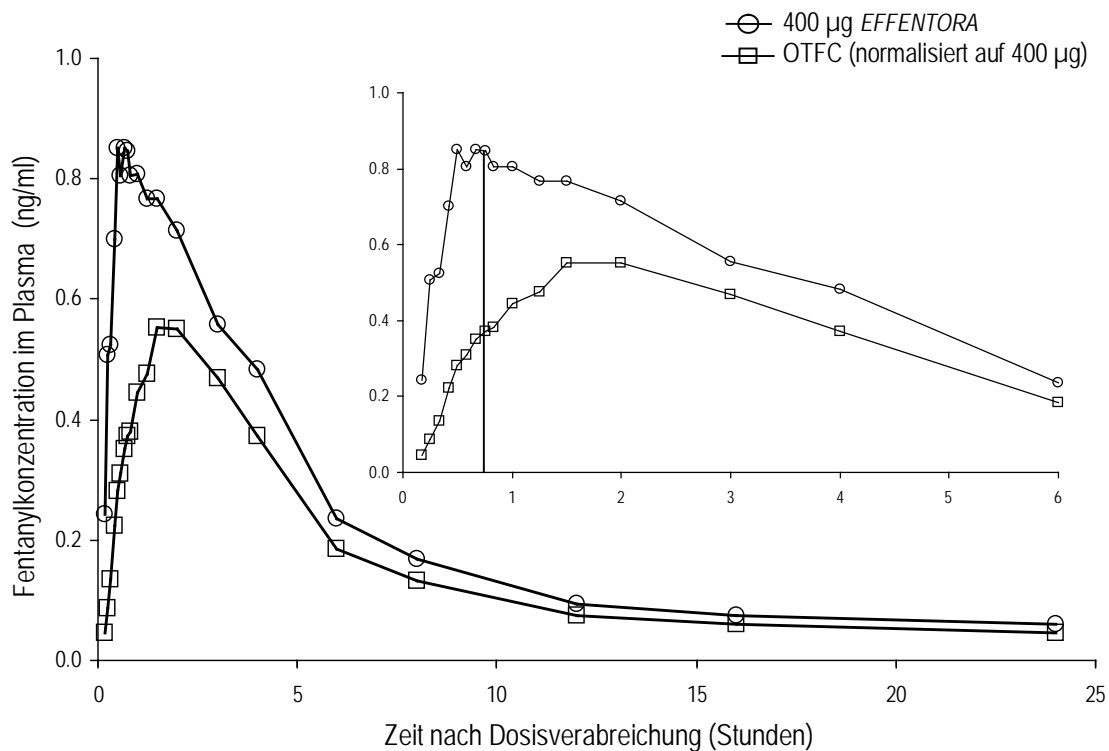
Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Effentora 400 Mikrogramm
Absolute Bioverfügbarkeit	65 % (± 20 %)
Transmukosal aufgenommener Anteil	48 % (± 31,8 %)
T_{max} (Minuten) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng x h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng x h/ml)	6,48 (± 2,98)

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

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

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

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



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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fencylrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/009-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

In jedem Mitgliedsstaat, in dem EFFENTORA in den Verkehr gebracht wird, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde ein aktualisiertes Schulungsprogramm vereinbaren. Der MAH stellt sicher, dass nach Besprechungen und Übereinkunft mit den national zuständigen Behörden in jedem Mitgliedstaat, in dem EFFENTORA in den Verkehr

gebracht wird, alle Ärzte, die EFFENTORA voraussichtlich verschreiben werden, ein Informationspaket mit folgenden Materialien erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage
- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Schulungsmaterial für Patienten

Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen wird die folgenden 4 Posten enthalten:

- Leitfaden zur Verordnung von Opioiden
- Broschüre zu Durchbruchschmerzen
- Leitfaden zur Verordnung von EFFENTORA
- Anleitung zur Titration

Das Schulungsmaterial für Ärzte hat die folgenden wesentlichen Elemente zu enthalten:

- Verordnung von EFFENTORA nur durch Ärzte mit Erfahrungen in der Durchführung einer Opioidtherapie bei Tumorpatienten
- Verordnung von EFFENTORA nur bei ausgewählten kritisch kranken Patienten mit engmaschiger Überwachung
 - Anleitungen für die Einnahme der Fentanyl-Buccaltablette und der Platzierung der Buccaltablette
 - Anleitungen zum Öffnen der kindergesicherten Blisterpackung
 - Informationen über das korrekte Anwendungsgebiet und über die Gefahr eines Missbrauchs
 - Informationen über die Titrationsphase, wie in der Fachinformation angegeben
- Hinweise zur sicheren Anwendung (um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden), zur Aufbewahrung (um das Risiko einer versehentlichen Exposition zu vermeiden und zur Entsorgung der Fentanyl-Buccaltablette
- Folgende besonders hervorgehobene Warnhinweise:
 1. Effentora darf nur bei Durchbruchschmerzen aufgrund einer Tumorerkrankung und nicht bei anderen Schmerzzuständen verordnet werden
 2. Effentora darf nicht bei Patienten verordnet werden, die nur kurzzeitige Schmerzen haben
 3. Effentora darf nicht bei Patienten verordnet werden, die keine Dauertherapie mit Opioid-Schmerzmitteln erhalten
 4. Effentora darf nicht bei Patienten unter 18 Jahren verordnet werden

Das Schulungsmaterial für Patienten wird die folgenden 3 Posten enthalten:

1. Ein Dokument, in dem die Titrationsphase und die Empfehlungen zur Dosierung nach Beginn der Behandlung erklärt werden
2. Ein Frage- und Antwort-Dokument, das mögliche Fragen zu folgenden Punkten beantwortet:
 - Was sind Durchbruchschmerzen?
 - Wofür wird EFFENTORA angewendet?
 - Wie ist EFFENTORA einzunehmen? (wie es einzunehmen ist, wie die wirksame Dosis während der Titrationsphase erreicht wird)
 - Welche Nebenwirkungen sind möglich? (welche am wahrscheinlichsten auftreten, wie sie zu erkennen sind und wann der Arzt informiert werden muss)
 - Gefahr von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
 - Wichtigste Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Wie lassen sich die Hauptrisiken vermeiden? (Einnahme des Arzneimittels wie verordnet; Opioid-Erhaltungstherapie fortsetzen; EFFENTORA für Kinder unzugänglich aufbewahren; Diebstahl und Missbrauch verhindern)

- Sichere Anwendung, Aufbewahrung und Entsorgung von EFFENTORA

3. Ein Schmerztagebuch, in das täglich die Schmerzintensität eingetragen wird, als Hilfsmittel für Patienten und Ärzten zur Nachverfolgung der täglichen Symptome und der Wirksamkeit der Behandlung

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits andere Opioide erhalten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/001

EU/1/08/441/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 100

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 100 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits andere Opioide erhalten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/003

EU/1/08/441/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 200

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 200 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits andere Opioide erhalten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/005

EU/1/08/441/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 400

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 400 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits andere Opioide erhalten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/007

EU/1/08/441/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 600

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZU 4 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 600 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Buccaltablette enthält 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Buccaltabletten
28 Buccaltabletten

5. HINWEISE ZUR UND (ART)EN DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur von Patienten angewendet werden, die bereits andere Opioide erhalten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/441/009

EU/1/08/441/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Effentora 800

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Effentora 800 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TEVA B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

1. Abreißen
2. Knicken
3. Abziehen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Effentora und wofür wird es angewendet?

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

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

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

Effentora darf nicht eingenommen werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Effentora einnehmen.

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

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

Vor der Behandlung mit Effentora sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte auf Sie zutreffen:

- wenn Ihre anderen schmerzlindernden Arzneimittel aus der Gruppe der Opiode, die Sie gegen Ihre Dauerschmerzen (d. h. über den ganzen Tag anhaltende Tumorschmerzen) einnehmen, noch nicht stabilisiert sind,
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die die Atmung beeinflusst (wie zum Beispiel Asthma, Keuchatmung (Giemen) oder Kurzatmigkeit),
- wenn Sie eine Kopfverletzung haben,
- wenn Ihr Herz außergewöhnlich langsam schlägt oder Sie sonstige Herzprobleme haben,
- wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben, da diese Organe Einfluss auf die Art und Weise nehmen, wie Ihr Körper das Arzneimittel abbaut,
- wenn Sie eine geringe Menge an Flüssigkeit im Blutkreislauf oder einen niedrigen Blutdruck haben,
- wenn Sie Probleme mit dem Herzen haben, insbesondere bei einem langsamen Herzschlag,
- wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen, lesen Sie bitte den Abschnitt „Einnahme von Effentora zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Die Anwendung des Arzneimittels Effentora kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Was zu tun ist, wenn Effentora versehentlich eingenommen wurde

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

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

Kinder und Jugendliche

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche von 0 bis 18 Jahren verabreichen.

Einnahme von Effentora zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

- jegliche Arzneimittel, die Sie normalerweise schläfrig machen könnten (d. h. eine sedierende Wirkung haben) wie Schlaftabletten, Arzneimittel zur Behandlung von Angst, Antihistaminika oder Tranquilizer,
- jegliche Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Effentora abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (zur Beherrschung einer HIV-Infektion angewendete Arzneimittel) oder andere sogenannte CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen), Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen), Aprepitant (angewendet bei starker Übelkeit), sowie Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Herzerkrankungen),
- bei Einnahme sogenannter Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (angewendet bei schweren Depressionen) oder wenn Sie diese in den letzten 2 Wochen eingenommen haben.

- eine bestimmte Art starker Schmerzmittel, sogenannte partielle Agonisten/Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Während der Anwendung dieser Arzneimittel könnten bei Ihnen Symptome eines Entzugssyndroms (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) auftreten.
- Das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Effentora kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen, und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife, Koordinationsmangel und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Effentora für Sie geeignet ist.

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

Einnahme von Effentora zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Effentora enthält Natrium

Jede Tablette Effentora 100 Mikrogramm enthält 10 mg Natrium. Jede Tablette Effentora 200 Mikrogramm, Effentora 400 Mikrogramm, Effentora 600 Mikrogramm und Effentora 800 Mikrogramm enthält 20 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen und Rat von Ihrem Arzt einholen.

3. Wie ist Effentora einzunehmen?

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

Dosierung und Häufigkeit

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

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

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

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

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

Sie müssen unverzüglich Ihren Arzt informieren, wenn Sie Effentora häufiger als viermal pro Tag einnehmen, da er dann möglicherweise Ihre Basismedikation gegen Ihre Dauerschmerzen ändert. Wenn Ihre Dauerschmerzen wieder unter Kontrolle gebracht sind, kann eine Anpassung der Dosis für Effentora erforderlich werden. Um eine möglichst effektive Linderung zu erfahren, informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Schmerzen und wie Effentora bei Ihnen wirkt, so dass die Dosis erforderlichenfalls angepasst werden kann.

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

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

Art der Anwendung

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

Anwendung des Arzneimittels

- Öffnen Sie die Blisterpackung erst unmittelbar vor der Anwendung der Tablette. Die Tablette muss nach der Entnahme aus der Blisterpackung sofort verwendet werden.
- Trennen Sie eine Blistereinheit aus dem Blisterstreifen ab, indem Sie diese entlang der vorgestanzten Linie abreißen.
- Knicken Sie die Blistereinheit entlang der markierten Linie.
- Ziehen Sie die Rückseite des Blisters ab bis die Tablette freiliegt. Versuchen Sie NICHT, die Tablette durch die Blisterpackung zu drücken, da dies die Tablette beschädigen könnte.



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



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

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

- Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Übelkeit bzw. Schwindel. Wenn Sie sich schon bevor sich die Tablette vollständig aufgelöst hat sehr benommen oder schläfrig fühlen, spülen Sie den Mund mit Wasser und spucken Sie die verbliebenen Tablettenreste unverzüglich in ein Waschbecken oder eine Toilette.
- Eine schwere Nebenwirkung von Effentora ist eine langsame und / oder flache Atmung. Diese kann auftreten, wenn Ihre Dosis Effentora zu hoch ist oder wenn Sie eine zu große Menge von Effentora angewendet haben. Nehmen Sie in diesem Fall unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch.

Wenn Sie die Einnahme von Effentora vergessen haben

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

Wenn Sie die Einnahme von Effentora abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind eine flache Atmung, niedriger Blutdruck und Schock. Effentora kann wie andere fentanylhaltige Arzneimittel sehr schwere Atemprobleme verursachen, die zum Tod führen können. Wenn Sie sehr schläfrig werden oder langsam und / oder flach atmen, müssen Sie oder die Sie versorgende Person sofort Ihren Arzt verständigen und einen Notarzt rufen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelte betreffen):

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

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Angstgefühl oder Verwirrtheit, Depression, Schlafstörungen
- abnorme Geschmacksempfindungen, Gewichtsabnahme
- Schläfrigkeit, Sedierung, übermäßige Müdigkeit, Schwäche, Migräne, Taubheitsgefühl, Schwellungen an Armen oder Beinen, Substanzentzugssymptomatik (kann sich durch das Auftreten folgender Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen), Zittern, Stürze, Schüttelfrost
- Verstopfung, Entzündung der Mundhöhle, Mundtrockenheit, Durchfall, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Magenbeschwerden, Verdauungsstörung, Zahnschmerzen, Mundsoor
- Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, Hautausschlag
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen
- verminderte Anzahl weißer Blutzellen, verminderte Anzahl von roten Blutzellen, Blutdruckabfall oder Blutdruckanstieg, ungewöhnlich schneller Herzschlag
- Muskelschmerzen, Rückenschmerzen
- Ermüdung

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.00 Behandelten betreffen):

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

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

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

Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist:

- Bewusstlosigkeit, Aussetzen der Atmung, Konvulsionen (Krämpfe)

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Effentora aufzubewahren?

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Effentora enthält

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Jede Tablette enthält entweder:

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

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

Wie Effentora aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел.: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: + 372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel.Nr.: +43/1/97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals
Ireland
Tel: +353 (0) 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

Teva Norway AS
Sími: +47 66 77 55 90

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

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

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