

5. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sublifen, sublinguale resoribletter**

**0. D.SP.NR.**

32184

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sublifen

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver subliguale resoriblet indeholder:

157 mikrogram fentanylcitrat svarende til 100 mikrogram fentanyl.

314 mikrogram fentanylcitrat svarende til 200 mikrogram fentanyl.

628 mikrogram fentanylcitrat svarende til 400 mikrogram fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

100 mikrogram resoriblet er en 6 mm, hvid, rund tablet.

200 mikrogram resoriblet er en 7 mm × 5 mm, hvid, oval tablet.

400 mikrogram resoriblet er en 9 mm × 7 mm, hvid, rombeformet tablet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af gennembrudssmerter hos voksne patienter, der er i opioidbehandling for kroniske cancersmerter. Gennembrudssmerter er en forbigående forværring af en ellers kontrolleret kronisk baggrundssmerte.

**4.2 Dosering og administration**

Sublifen må kun administreres til patienter, som anses for at være tolerante over for deres opioidbehandling for persisterende cancersmerter. Patienter kan anses for at være opioidtolerante, hvis de tager mindst 60 mg morfin oralt dagligt, mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, mindst 30 mg oxycodon dagligt, mindst 8 mg oral hydromorfon dagligt eller en ækvianalgetisk dosis af et andet opioid i en uge eller mere.

Administration

Sublifen sublinguale resoribletter skal administreres direkte under tungen på det dybeste sted. Sublifen sublinguale resoribletter må ikke synkes, men skal have lov til at blive helt opløst i det sublinguale hulrum uden at tygges eller suges. Patienter skal rådes til ikke at spise eller drikke noget, før resoribletten er helt opløst.

Patienter, der lider af mundtørhed, kan væde mundslimhinden med vand, inden de tager Sublifen sublinguale resoribletter.

Dosistitrering

Formålet med dosistitrering er at identificere den optimale vedligeholdelsesdosis for fortsat behandling af perioder med gennembrudssmerter. Denne optimale dosis skal give tilstrækkelig analgesi med et acceptabelt bivirkningsniveau.

Den optimale dosis Sublifen vil blive fastlagt ved optitrering baseret på den enkelte patient. Der er adskillige doser tilgængelige til brug under dosistitreringsfasen. Den initiale dosis Sublifen, der gives, bør være 100 mikrogram, idet der optitreres efter behov ved brug af tilgængelige dosisstyrker. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt, indtil en optimal dosis er opnået.

Et skift fra andre fentanylholdige lægemidler til Sublifen må ikke ske i forholdet 1:1 på grund af forskellige absorptionsprofiler. Hvis patienter skifter fra et andet fentanylholdigt lægemiddel, kræves en ny dosistitrering med Sublifen.

Følgende dosisregimen anbefales til titrering, selv om lægen under alle omstændigheder skal tage patientens kliniske behov, alder og ledsagende sygdom i betragtning.

Alle patienter skal starte behandling med en enkelt 100 mikrogram resoriblet. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig analgesi inden for 15-30 minutter efter indtagelse af en enkelt resoriblet, kan der gives en supplerende (anden) 100 mikrogram resoriblet mere. Hvis analgesi ikke opnås inden for 15-30 minutter for den første dosis, bør en dosisøgning til den næste styrke af resoriblet overvejes til den næste episode af gennembrudssmerter (jf. nedenstående figur).

Dosisoptrapning skal fortsætte trinvist, indtil der er opnået tilstrækkelig analgesi med tolerable bivirkninger. Dosisstyrken af den supplerende (anden) resoriblet skal øges fra 100 til 200 mikrogram ved doser på 400 mikrogram og derover. Dette er illustreret i nedenstående tabel. Der bør ikke administreres mere end to (2) doser i en enkelt periode med gennembrudssmerter under denne titreringsfase.

**SUBLIFEN TITRERINGSPROCES**

**Startdosis**

**100 µg**

**Tilstrækkelig smertelindring opnået indenfor for 15-30 minutter?**

**Ja**

**Nej**

**Tag en resoriblet mere**

(Se tabel for at bestemme styrken af den anden resoriblet)

**Øg styrken af den første resoriblet til den næste højere styrke til næste periode med gennembrudssmerter**

**Anvend denne dosis til efterfølgende perioder med gennembrudssmerter**

|  |  |
| --- | --- |
| Styrke (mikrogram) af første sublinguale resoriblet pr. episode med gennembrudssmerter | Styrke (mikrogram) af supplerende (anden) sublinguale resoriblet, der om nødvendigt skal tages 15-30 minutter efter første resoriblet |
| 100 | 100 |
| 200 | 100 |
| 300 | 100 |
| 400 | 200 |
| 600 | 200 |
| 800 | - |

Hvis der opnås tilstrækkelig analgesi ved den højere dosis, men bivirkninger anses for uacceptable, kan der administreres en intermediær dosis (ved brug af 100 mikrogram resoriblet, hvor det er passende).

Under titreringen kan patienterne vejledes i at bruge flere resoribletter á 100 mikrogram og/eller 200 mikrogram resoribletter til enkeltdoser. Der bør ikke tages mere end fire (4) resoribletter ad gangen.

Virkningen og sikkerheden af doser højere end 800 mikrogram er ikke vurderet hos patienter i kliniske studier.

For at minimere risikoen for opioidrelaterede bivirkninger og for at identificere den passende dosis, er det bydende nødvendigt, at patienterne kontrolleres nøje af sundhedspersoner under titreringsprocessen.

Under titreringen bør patienterne vente mindst 2 timer, før en ny episode med gennembrudssmerter behandles med Sublifen.

Vedligeholdelsesbehandling

Når en passende dosis er opnået, hvilket kan være mere end en resoriblet, skal patienter vedligeholdes på denne dosis og skal begrænse indtagelsen til højst fire doser Sublifen dagligt.

I vedligeholdelsesperioden bør patienterne vente mindst 2 timer, før en ny episode med gennembrudssmerter behandles med Sublifen sublinguale resoribletter.

Genjustering af dosis

Hvis responset (analgesi eller bivirkninger) på den titrerede dosis Sublifen ændrer sig markant, kan en dosisjustering være nødvendig for at sikre at en optimal dosis bibeholdes.

Hvis der opleves mere end fire perioder af gennembrudssmerter om dagen i mere end fire på hinanden følgende dage, skal dosis af det anvendte langtidsvirkende opioid mod persisterende smerter revurderes. Hvis det langtidsvirkende opioid eller dosis af det langtidsvirkende opioid ændres, skal dosis af Sublifen revurderes og gentitreres efter behov for at sikre, at patienten får en optimal dosis.

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

Det er bydende nødvendigt, at enhver gentitrering af dosis af et hvilket som helst analgetikum bliver kontrolleret af sundhedspersoner.

Behandlingsvarighed og -mål

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

Seponering af behandling

Sublifen sublinguale resoribletter bør straks seponeres, hvis patienten ikke længere har episoder med gennembrudssmerter. Behandlingen af persisterende baggrundssmerter bør fortsætte som ordineret.

Hvis det er nødvendigt at seponere al behandling med opioider, skal patienten overvåges tæt af lægen med henblik på risikoen for pludseligt indtrædende abstinensvirkninger.

Brug til børn og unge

Sublifen sublinguale resoribletter må ikke anvendes til patienter under 18 år på grund af manglende data for sikkerhed og virkning.

Brug til ældre patienter

Dosistitrering skal foregå med særlig forsigtighed, og patienterne skal observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet (se pkt. 4.4).

Brug til patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion skal observeres omhyggeligt for tegn på fentanyl-toksicitet under titreringsfasen med Sublifen sublinguale resoribletter (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter der ikke modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, da der er øget risiko for respirationsdepression.

Alvorlig respirationsdepression eller obstruktiv lungesygdom.

Behandling af andre akutte smerter end gennembrudssmerter.

Patienter i behandling med lægemidler, der indeholder natriumoxybat.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

På grund af risiciene, herunder død, i forbindelse med utilsigtet eksponering, forkert

anvendelse og misbrug, skal patienter og deres omsorgspersoner rådes til at opbevare

Sublifen på et sikkert sted, som andre ikke har adgang til.

Patienter og deres omsorgspersoner skal oplyses om, at Sublifen sublinguale resoribletter indeholder et aktivt stof i en mængde, der kan være dødelig for et barn, og at alle resoribletter derfor skal opbevares utilgængeligt for børn.

På grund af de potentielle alvorlige bivirkninger, der kan opstå under opioidbehandling med f.eks. Sublifen sublinguale resoribletter, skal patienter og deres omsorgspersoner gøres fuldt opmærksomme på betydningen af at indtage Sublifen sublinguale resoribletter korrekt, og hvad de skal gøre, hvis der opstår symptomer på overdosis.

Før behandlingen med Sublifen initieres, er det vigtigt, at patientens langtidsvirkende opioid-behandling, der anvendes til at kontrollere deres persisterende smerter, er blevet stabiliseret.

Tolerance og Opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Ved gentagen indtagelse af opioider såsom Sublifen kan der udvikles tolerance samt fysisk og/eller psykologisk afhængighed.

Gentagen brug af Sublifen sublinguale resoribletter kan føre til psykisk afhængighed af opioider (såkaldt Opioid Use Disorder (OUD)). En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller forsætligt misbrug af Sublifen sublinguale resoribletter kan resultere i overdosis og/eller død. Risikoen for at udvikle Opioid Use Disorder (OUD)) er øget hos patienter med stofmisbrug i anamnesen eller hos nærmeste familie (forældre eller søskende) (herunder også alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med andre psykiske lidelser i anamnesen (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

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

Patienterne skal overvåges for tegn på misbrugsadfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om recept-fornyelse). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). Hos patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug (OUD) bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

Respirationsdepression

Fælles for alle opioider er der en risiko for klinisk signifikant respirationsdepression forbundet med brugen af Sublifen sublinguale resoribletter. Der skal udvises særlig forsigtighed under dosistitrering med Sublifen hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre medicinske tilstande, der prædisponerer dem for respirationsdepression (f.eks. myasthenia gravis), som følge af risikoen for yderligere respirationsdepression, der ville kunne medføre respirationssvigt.

Forhøjet intrakranielt tryk

Sublifen sublinguale resoribletter må kun administreres med yderste forsigtighed til patienter, der kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af hyperkapni som f.eks. de patienter, der viser tegn på forhøjet intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau, koma eller hjernetumorer. Hos patienter med kranietraumer kan det kliniske forløb maskeres ved anvendelse af opioider. I sådanne tilfælde skal opioider kun anvendes, hvis det er absolut nødvendigt.

Hyperalgesi

Som med andre opioider bør muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde af utilstrækkelig smertekontrol som respons på en øget dosis fentanyl. En reduktion af fentanyldosis eller seponering af fentanylbehandling eller behandlingsrevision kan være indiceret.

Hjertesygdom

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

Ældre, kakektisk og debil population

Data fra studier med intravenøs fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og de kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ældre, kakektiske eller debile patienter skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og dosis skal om nødvendigt reduceres.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Sublifen sublinguale resoribletter bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, især under titreringsfasen. Brug af Sublifen sublinguale resoribletter til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion kan øge biotilgængeligheden af fentanyl og nedsætte dets systemiske clearance, hvilket kan føre til akkumulation samt øgede og forlængede opioidvirkninger.

Hypovolæmi og hypotension

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypovolæmi og hypotension.

Brug til patienter med mundsår eller mucositis

Sublifen er ikke undersøgt hos patienter med mundsår eller mucositis. Der kan være en risiko for øget systemisk lægemiddeleksponering hos sådanne patienter, og derfor anbefales det at udvise ekstra forsigtighed under dosistitrering.

Seponering af Sublifen sublinguale resoribletter

Der forventes ingen mærkbare virkninger ved seponering af behandling med Sublifen sublinguale resoribletter, men mulige abstinenssymptomer er angst, tremor, svedudbrud, bleghed, kvalme og opkastning.

Serotoninsyndrom

Der tilrådes forsigtighed, når Sublifen sublinguale resoribletter administreres sammen med lægemidler, der påvirker de serotoninerge neurotransmittersystemer.

Udviklingen af et potentielt livstruende serotoninsyndrom kan forekomme ved samtidig brug af serotoninerge lægemidler, såsom selektive serotoningenoptagshæmmere (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI’er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI’er), og sammen med lægemidler, der hæmmer serotoninmetabolismen (herunder monoaminoxidasehæmmere [monoamine oxidase inhibitors, MAO-hæmmere]). Dette kan forekomme med den anbefalede dosis.

Serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i den mentale helbredstilstand (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuro-muskulære anomalier (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis der er formodning om serotoninsyndrom, bør behandling med Sublifen sublinguale resoribletter seponeres.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Opioidbrug øger risikoen for central søvnapnø på en dosisafhængig måde. Det bør overvejes at reducere den samlede opioiddosis hos patienter, der udviser central søvnapnø.

Risiko ved samtidig brug af sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig brug af Sublifen og sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af denne risiko bør samtidig ordination af disse sedativa være forbeholdt patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Sublifen samtidig med sedativa, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som mulig.

Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at oplyse patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Sublifen sublinguale resoribletter indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af lægemidler indeholdende natriumoxybat og fentanyl er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Behandling med natriumoxybat skal seponeres, før behandlingsstart med Sublifen sublinguale resoribletter.

Fentanyl metaboliseres af CYP3A4. Aktive substanser, der hæmmer CYP3A4-aktivitet såsom makrolid-antibiotika (f.eks. erythromycin), azolsvampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol) eller visse protease-hæmmere (f.eks. ritonavir), kan øge fentanyls biotilgængelighed ved at nedsætte dets systemiske clearance og potentielt forstærke eller forlænge opioidvirkningerne. Det er kendt at grapefrugtjuice også hæmmer CYP3A4. Samtidig administration af midler, der inducerer CYP3A4-aktivitet, såsom antimykobakterielle midler (f.eks. rifampin, rifabutin), antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, phenytoin og phenobarbital), naturlægemidler (f.eks. prikbladet perikon, Hypericum perforatum), kan reducere fentanyls virkning. CYP3A4-induktorer udøver deres virkning på en tidsafhængig måde, og det kan tage mindst 2 uger, før de når den maksimale virkning efter introduktion. Omvendt kan det tage mindst 2 uger for CYP3A4-induktion at falde efter seponering. Patienter, der får fentanyl, og som afbryder behandling med CYP3A4-induktorer eller får dosis nedsat, kan have risiko for øget fentanyl-aktivitet eller -toksicitet. Fentanyl skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, hvis det indtages samtidigt med CYP3A4-hæmmere og/eller -induktorer.

Samtidig brug af andre CNS-depressiva såsom andre morfinderivater (analgetika og antitussiva), aæstesimidler, skeletmuskulaturrelaxantia, sedative antidepressiva, sedative H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (dvs. benzodiazepiner), hypnotika, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), antipsykotika, clonidin og beslægtede stoffer kan fremkalde øgede CNS-depressive virkninger, øget risiko for sedation, respirationsdepression, hypotension, koma og død som følge af additiv CNS-depressiv virkning. Dosis og behandlingsvarighed ved samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Alkohol potenserer de sedative virkninger af morfinbaserede analgetika, og derfor frarådes samtidig indtagelse af alkoholiske drikkevarer samt lægemidler, der indeholder alkohol, og Sublifen sublinguale resoribletter.

Brug af Sublifen frarådes til patienter, der har fået monoaminooxidase (MAO)-hæmmere inden for 14 dage, fordi alvorlig og uforudsigelig potensering af MAO-hæmmere er rapporteret i forbindelse med opioide analgetika.

Samtidig brug af partielle opioidagonister/-antagonister (f.eks. buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) frarådes. De har høj affinitet til opioidreceptorer med relativ lav intrinsisk aktivitet og antagoniserer derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan inducere abstinenssymptomer hos opioid-afhængige patienter.

Serotonerge lægemidler

Samtidig administration af fentanyl og et serotoergt stof, såsom en selektiv serotonin-genoptagshæmmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI) eller en monoamineoxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan øge risikoen for serotoninsyndrom, en mulig livstruende tilstand.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fentanyls sikkerhed under graviditet er ikke fastlagt. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet med nedsat fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Fentanyl må kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Langtidsbehandling under graviditet kan forårsage abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Fentanyl bør ikke anvendes under veer og fødsel (herunder kejsersnit), da fentanyl krydser placenta og kan medføre respirationsdepression hos fosteret eller hos den nyfødte.

Amning

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Opioide analgetika er dog kendt for at nedsætte den mentale og fysiske evne til at udføre potentielt farlige opgaver såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de bliver svimle eller døsige eller oplever tåge- eller dobbeltsyn, mens de tager Sublifen sublinguale resoribletter.

**4.8 Bivirkninger**

Typiske opioidbivirkninger kan forventes med Sublifen sublinguale resoribletter. De har tendens til at aftage i intensitet ved fortsat brug. De mest alvorlige potentielle bivirkninger forbundet med anvendelse af opioider er respirationsdepression (som kan føre til respirationsstop), hypotension og shock.

De kliniske studier med Sublifen sublinguale resoribletter var designet til at vurdere sikkerhed og effekt ved behandling af gennembrudssmerter hos kræftpatienter. Alle patienterne fik samtidigt opioider som f.eks. morfin som depottabletter, oxycodon som depottabletter eller transdermal fentanyl mod deres persisterende smerter. Virkningen af Sublifen alene kan derfor ikke defineres præcist.

De hyppigst observerede bivirkninger ved Sublifen sublinguale resoribletter omfatter typiske opioid-bivirkninger såsom kvalme, obstipation, somnolens og hovedpine.

Oversigt i tabelform over bivirkninger med Sublifen sublinguale resoribletter og/eller andre fentanylholdige præparater: Følgende bivirkninger er blevet indberettet med Sublifen og/eller andre fentanylholdige præparater i kliniske studier og efter markedsføring. De er anført herunder efter systemorganklasse og hyppighed (meget almindelig ≥1/10, almindelig ≥1/100 til <1/10, ikke almindelig ≥1/1.000 <1/100, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning iht. hyppighed** | | | |
|  | **Meget almindelig**  **(≥1/10)** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Anoreksi  Nedsat appetit |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Depression  Paranoia  Forvirring  Desorientering  Ændret mentaltilstand  Angst  Eufori  Dysfori  Emotionel labilitet  Opmærksomheds-forstyrrelse  Insomni | Hallucination  Stofafhængighed  Stofmisbrug  Delirium |
| **Nervesystemet** |  | Svimmelhed  Hovedpine  Somnolens | Amnesi Parosmi  Dysgeusi Tremor Letargi Hypæstesi Søvnforstyrrelser | Krampeanfald  Nedsat bevidsthedsniveau  Bevidstløshed |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn |  |
| **Hjerte** |  |  | Takykardi  Bradykardi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypotension |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø | Orofaryngeale smerter  Trykken i svælget | Respirationsdepression |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Stomatitis  Opkastning  Obstipation Mundtørhed | Mundsår  Gingival sår  Læbesår  Nedsat gastrisk tømning  Abdominale smerter  Dyspepsi  Ubehag i maven  Tungeproblemer  Aftøs stomatitis | Hævet tunge  Diarré |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hyperhidrose | Hudlæsion  Udslæt  Allergisk pruritus  Pruritus  Nattesved  Øget tendens til blå mærker | Urticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Artralgi  Muskuloskeletal stivhed Ledstivhed |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Erektil dysfunktion |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Træthed | \*Abstinens-syndrom  Asteni  Utilpashed | Rødme og hedeture  Perifert ødem  Pyreksi  Neonatal abstinenssyndrom  Stoftolerance |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** |  |  | Utilsigtet overdosis | Fald |

\* der er observeret opiatabstinenssymptomer såsom kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, tremor og svedtendens ved brug af transmukosal fentanyl

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Tolerance*

Der kan udvikles tolerance ved gentagen brug.

*Stofafhængighed*

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomerne på overdosering med fentanyl er en udvidelse af stoffets farmakologiske virkninger hvoraf den mest alvorlige er respirationsdepression, der kan føre til respirationsstop. Koma kan også forekomme. Der er også observeret toksisk leukoencefalopati ved overdosering af fentanyl.

Behandling af opioidoverdosering omfatter i første omgang fjernelse af eventuelle rester af Sublifen sublinguale resoribletter fra munden, fysisk og verbal stimulation af patienten og en vurdering af bevidsthedsniveauet. Frie luftveje skal etableres og vedligeholdes. Om nødvendigt anlægges en tungeholder eller et endotrakealt rør, der gives ilt og mekanisk ventilation initieres efter behov. Der skal sørges for opretholdelse af passende legemstemperatur og parenteral væskeindtagelse.

Til behandling af utilsigtet overdosering hos opioidnaive individer, skal der anvendes naloxon eller andre opioidantagonister som klinisk indiceret og i overensstemmelse med disses produktresumé. Gentagen administration af opioidantagonister kan være nødvendig, hvis varigheden af respirationsdepressionen er forlænget.

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af naloxon eller andre opioidantagonister til behandling af overdosering hos patienter, der får vedligeholdelsesdoser af opioid, på grund af risikoen for at fremkalde et akut abstinenssyndrom.

Hvis der forekommer alvorlig eller persisterende hypotension, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med passende parenteral væsketerapi.

Muskelstivhed, der påvirker respirationen, er rapporteret i forbindelse med fentanyl og andre opioider. I denne situation kan det være nødvendigt med endotracheal intubation, kunstig ventilation og administration af opioidantagonister samt muskelrelaksantia.

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

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtig)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, opioider, phenylpiperidinderivater, ATC-kode: N02AB03.

Fentanyl er et potent µ-opioid analgetikum med hurtig analgetisk virkning og kort virkningsvarighed. Fentanyl er ca. 100 gange mere potent end morfin som analgetikum. Sekundære virkninger af fentanyl på centralnervesystemet (CNS), respiratorisk og gastrointestinal funktion er typiske for opioid-analgetika og anses for at være klassevirkninger. Disse kan inkludere respirationsdepression, bradykardi, hypotermi, konstipation, miosis, fysisk afhængighed og eufori.

Fentanyls analgetiske virkning er relateret til blodkoncentrationen af den aktive substans. Hos opioidnaive patienter ligger fentanyls lavest effektive serumkoncentration til opnåelse af smertelindring i området 0,3 til 1,2 ng/ml, mens blodkoncentrationer på 10-20 ng/ml fremkalder kirurgisk anæstesi og udtalt respirationsdepression.

Hos patienter med kroniske cancersmerter, og som behandles med stabile vedligeholdelsesdoser af opioider, blev statistisk signifikante forbedringer af forskellen i smerteintensitet set med Sublifen sublinguale resoribletter sammenlignet med placebo fra 10 minutter efter administration og herefter (se nedenstående figur 1), med signifikant nedsat behov for akut smertebehandling.

Figur 1 Gennemsnitlig forskel i smerteintensitet fra baseline (± SE) for Sublifen sammenlignet med placebo (målt på en 0-10 Likert-skala)

0

1

2

3

4

0

10

20

30

40

50

60

**Mean Pain Intensity Difference**

**Tid (min)**

Placebo

Sublifen

P=0.0004

P=0.0002

P=0.0011

P=0.0055

**Gennemsnitlig PID (Pain Intensity Difference)**

Sublifens sublinguale resoribletter sikkerhed og virkning er undersøgt hos patienter, der tager lægemidlet ved starten af en periode med gennembrudssmerter. Forebyggende brug af Sublifen sublinguale resoribletter mod forudsigelige smerteperioder blev ikke undersøgt i de kliniske studier.

Som alle µ-opioidreceptoragonister fremkalder fentanyl dosisafhængig respirations­depression. Risikoen er højere for opioidnaive personer end hos patienter, der oplever svære smerter eller som er i kronisk opioidbehandling. Langtidsbehandling med opioider fører typisk til toleranceudvikling over for de sekundære virkninger.

Mens opioider generelt øger muskeltonus i urinrørets glatte muskulatur, har nettovirkningen tendens til at være variabel og fremkalder i visse tilfælde imperiøs vandladningstrang og hos andre vandladningsbesvær.

Opioider øger tonus og nedsætter de propulsive kontraktioner i den glatte muskulatur i mave-tarm-kanalen, der medfører en forlængelse i gastrointestinal gennemløbstid, hvilket kan være ansvarlig for fentanyls obstiperende virkning.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Fentanyl er et særdeles lipofilt lægemiddel, der absorberes meget hurtigt via den orale mukosa og langsommere via mave-tarmkanalen. Peroralt administreret fentanyl undergår udtalte hepatiske og intestinale førstepassage-virkninger.

Fordeling

Sublifen sublinguale resoribletter er en hurtigt opløsende sublingual tabletformulering. Hurtig absorption af fentanyl sker i løbet af ca. 30 minutter efter administration. Sublifens absolutte biotilgængelighed er beregnet til at være 54 %. Gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentrationer af fentanyl spænder fra 0,2 til 1,3 ng/ml (efter administration af 100 til 800 µg Sublifen) og nås inden for 22,5 til 240 minutter.

Ca. 80-85 % fentanyl bindes af plasmaproteiner, hovedsageligt α1-glycoprotein og i mindre grad albumin og lipoprotein. Fentanyls distributionsvolumen ved steady state er ca. 3-6 l/kg.

Biotransformation

Fentanyl metaboliseres primært via CYP3A4 til et antal farmakologisk inaktive metabolitter, herunder norfentanyl. Inden for 72 timer efter intravenøs administration af fentanyl udskilles ca. 75 % af dosis via urinen, mest som metabolitter med mindre end 10 % som uomdannet lægemiddel. Ca. 9 % af dosis genfindes i fæces primært som metabolitter. Fentanyls totale plasmaclearance er ca. 0,5 l/t/kg.

Elimination

Efter administration af Sublifen sublinguale resoribletter er fentanyls hovedeliminations­halveringstid ca. 7 timer (interval 3-12,5 timer) og den terminale halveringstid er ca. 20 timer (interval 11,5-25 timer).

Sublifens farmakokinetik har vist sig at være dosisproportional i dosisområdet 100-800 µg. Farmakokinetiske studier har vist, at flertabletdoser er bioækvivalente med enkelttabletter med tilsvarende dosis.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Nedsat lever- eller nyrefunktion kan forårsage øgede serumkoncentrationer. Ældre, kakektiske eller alment svækkede patienter kan have en nedsat fentanylclearance, som kan medføre en længere terminal halveringstid af stoffet (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Data vedrørende sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser viser ingen særlig risiko for mennesker, der ikke allerede er omtalt i af andre afsnit af dette produktresumé. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet og øget mortalitet hos rottefostre. Der er dog ikke påvist teratogene virkninger.

Mutagenicitetstest med bakterier og gnavere gav negative resultater. Ligesom andre opioider viste fentanyl mutagene virkninger in vitro i pattedyrsceller. En mutagen risiko ved terapeutisk brug synes usandsynlig, da virkningerne kun blev induceret ved meget høje koncentrationer.

Carcinogenicitetsstudier (26-ugers dermal alternativ bioassay på Tg.AC-transgene mus, 2-årigt subkutant carcinogenicitetsstudie på rotter) med fentanyl viste ingen resultater, der indikerer onkogent potentiale. Evaluering af hjernesnit fra carcinogenicitetsstudiet med rotter viste hjernelæsioner hos dyr, der fik administreret høje doser fentanylcitrat. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Kolloid vandfri silica (E551)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar lægemidlet i den originale blisteremballage for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Sublifen sublinguale resoribletter er pakket i børnesikrede aluminiumsblister (PA/Al/PVC), der er termoforseglet til en folie (Al/PET), som er indeholdt i en yderkarton.

Sublifen 100 fås i kartoner med 5 × 1,10 × 1 og 30 × 1 resoriblet

Sublifen 200 fås i kartoner med 5 × 1,10 × 1 og 30 × 1 resoriblet

Sublifen 400 fås i kartoner med 5 × 1,10 x 1 og 30 × 1 resoriblet

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes sikkert. Patienter/omsorgspersoner skal tilskyndes at returnere ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf tilbage til apotek og/eller bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Østrig

**Repræsentant**

G.L. Pharma Nordic Aktiebolag

Övägen 1

216 47 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mikrogram: 64919

200 mikrogram: 64920

400 mikrogram: 64921

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. juli 2024