

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Submena 100 mikrogram sublinguala resoribletter
Submena 200 mikrogram sublinguala resoribletter
Submena 300 mikrogram sublinguala resoribletter
Submena 400 mikrogram sublinguala resoribletter
Submena 600 mikrogram sublinguala resoribletter
Submena 800 mikrogram sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Submena 100 mikrogram sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 157 mikrogram fentanylcitrat motsvarande 100 mikrogram fentanyl

Submena 200 mikrogram sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 314 mikrogram fentanylcitrat motsvarande 200 mikrogram fentanyl

Submena 300 mikrogram sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 471 mikrogram fentanylcitrat motsvarande 300 mikrogram fentanyl

Submena 400 mikrogram sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 628 mikrogram fentanylcitrat motsvarande 400 mikrogram fentanyl

Submena 600 mikrogram sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 943 mikrogram fentanylcitrat motsvarande 600 mikrogram fentanyl

Submena 800 mikrogram sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 1257 mikrogram fentanylcitrat motsvarande 800 mikrogram fentanyl

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

100 mikrogram sublingual resoriblett är en 6 mm, vit, rund tablett
200 mikrogram sublingual resoriblett är en 7 × 5 mm, vit, oval tablett
300 mikrogram sublingual resoriblett är en 6 × 6 mm, vit, triangulär tablett
400 mikrogram sublingual resoriblett är en 9 × 7 mm, vit, rombformad tablett
600 mikrogram sublingual resoriblett är en 9 × 6 mm, vit, ”D”-formad tablett
800 mikrogram sublingual resoriblett är en 10 × 6 mm, vit, kapselformad tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av genombrottssmärta hos vuxna patienter som redan behandlas med opioider för långvarig cancersmärta. Genombrottssmärta är ett övergående smärtskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Submena ska endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Patienter kan betraktas som opioidtoleranta om de tar minst 60 mg oralt morfin dagligen, minst 25 mikrogram fentanyl transdermalt per timme, minst 30 mg oxikodon dagligen, minst 8 mg oralt hydromorfon dagligen eller en ekvianalgetisk dos av någon annan opioid under en vecka eller längre.

Administreringsätt

Submena sublinguala resoribletter ska administreras direkt under tungan, i den djupaste delen. Submena sublinguala resoribletter får inte sväljas, utan ska i stället få tid att lösas upp helt och hållet i den sublinguala kaviteten utan att tuggas eller sugas. Patienterna ska rekommenderas att inte äta eller dricka någonting förrän den sublinguala resoribletten är fullständigt upplöst.

Patienter med torr mun kan använda vatten för att fukta buckalslemlhinnan innan de tar Submena.

Dostitrering

Målet med dostitrering är att identifiera en optimal underhållsdos för fortgående behandling av episoder av genombrottssmärta. Denna optimala dos ska ge adekvat smärtlindring med en acceptabel förekomst av biverkningar.

Den optimala dosen av Submena bestäms genom en upptitrering, individuellt anpassad för varje patient. Flera olika doser finns tillgängliga för användning under dostitreringsfasen. Initialt bör en Submena-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyrkorna.

Patienterna ska övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls.

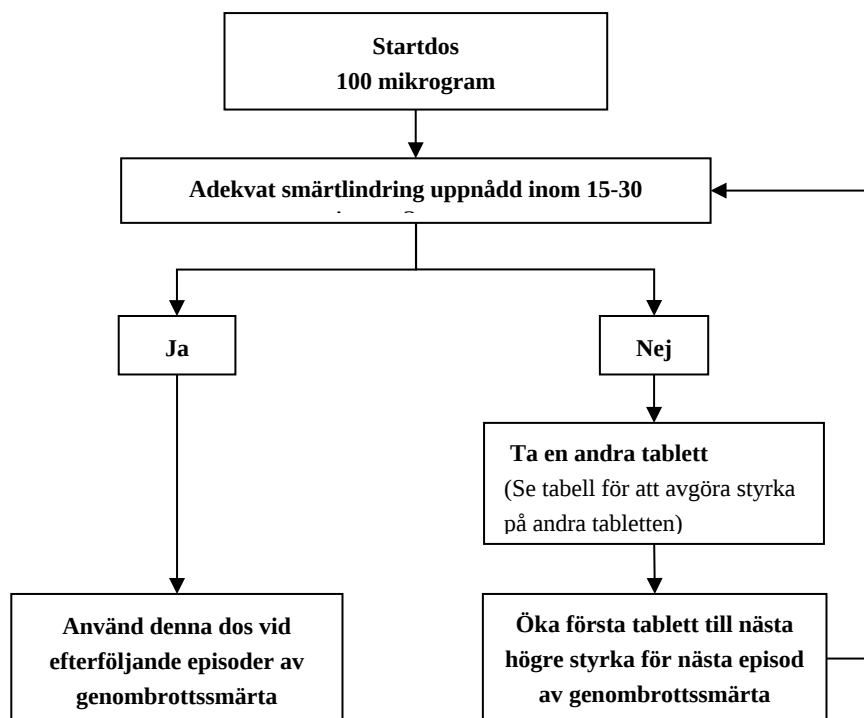
Ett byte från andra läkemedel som innehåller fentanyl till Submena får inte vara 1:1 på grund av olika absorptionsprofiler. Om patienten byter från ett annat läkemedel som innehåller fentanyl krävs en ny dostitrering med Submena.

Följande dosregim rekommenderas för titrering, även om behandlande läkare i varje enskilt fall ska ta hänsyn till patientens kliniska behov, ålder och övriga sjukdomar.

Samtliga patienter måste inleda behandlingen med en enstaka 100 mikrogram sublingual resoriblett. Om adekvat analgesi inte erhålles inom 15-30 minuter från administreringen av en enda sublingual resoriblett, kan en extra (andra) 100 mikrogram sublingual resoriblett administreras. Om adekvat analgesi inte erhålles inom 15-30 minuter efter den första dosen bör en dosökning till nästa högre tillgängliga tablettstyrka övervägas vid nästa episod av genombrottssmärta. (Se nedanstående figur).

Man bör fortsätta med en stegvis dosupptrappning till dess adekvat analgesi med tolerabla biverkningar uppnås. Dosstyrkan för den extra (andra) sublinguala resoribletten bör ökas från 100 till 200 mikrogram vid doser på 400 mikrogram och högre. Detta illustreras i tabellen nedan. Under titreringsfasen ska inte fler än två (2) doser administreras för varje enskild episod av genombrottssmärta.

TITRERINGSPROCESS FÖR SUBMENA



Styrka (mikrogram) för den första sublinguala resoribletten vid varje episod av genombrottssmärta	Styrka (mikrogram) för den extra (andra) sublinguala resoribletten, som vid behov tas 15-30 minuter efter den första resoribletten
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Om adekvat analgesi uppnås med den högre dosen, men biverkningarna bedöms som oacceptabla, kan en intermediär dos administreras (vid behov med hjälp av sublinguala resoribletter på 100 mikrogram).

Under titreringen kan patienterna instrueras att använda flera 100 mikrogramstabletter och/eller 200 mikrogramstabletter för en enskild dos. Högst fyra (4) tabletter ska användas vid ett och samma tillfälle.

Effekt och säkerhet med doser över 800 mikrogram har inte utvärderats hos patienter i kliniska studier.

För att minimera risken för opioidrelaterade biverkningar och identifiera optimal dos är det absolut nödvändigt att patienten övervakas noga av sjukvårdspersonal under titreringsprocessen.

Under titreringen skall patienterna vänta minst 2 timmar innan de behandlar ännu en episod av genombrottssmärta med Submena.

Underhållsbehandling

När optimal dos har fastställts, eventuellt omfattande mer än en tablett, ska patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Submena per dag.

Under underhållsperioden skall patienterna vänta minst 2 timmar innan de behandlar ännu en episod av genombrottssmärta med Submena.

Dosjusteringar

Om behandlingssvaret (analgesi eller oönskade reaktioner) på den titrerade Submena-dosen märkbart förändras, kan det vara nödvändigt med dosjustering för att säkerställa att en optimal dos bibehålls.

Om patienten har fler än fyra episoder av genombrottssmärta per dag under mer än fyra dagar i följd, ska dosen av den långverkande opioiden mot ihållande smärta utvärderas på nytt. Om den långtidsverkande opioiden byts ut eller om doseringen av den långtidsverkande opioiden höjs, kan dosen av Submena behöva omprövas och omtitreras för att säkerställa att patienten står på en optimal dos.

Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska risken för hyperalgesi, tolerans eller progression av den underliggande sjukdomen övervägas (se avsnitt 4.4).

Det är absolut nödvändigt att en eventuell omtitrering av något av insatta analgetika endast sker under övervakning av sjukvårdspersonal.

Behandlingslängd och behandlingsmål

Innan behandling med Submena inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd, behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande av utsättning och vid behov dosjusteringar. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4). Submena ska inte användas under längre tid än vad som är nödvändigt.

Utsättning av behandling

Submena ska omedelbart sättas ut om patienten inte längre har episoder av genombrottssmärta. Behandlingen av ihållande bakgrundssmärta ska fortsätta i enlighet med ordinationen.

Om det är nödvändigt att sätta ut all opioidbehandling måste läkaren noga övervaka patienten för att hantera risken för abrupta utsättningseffekter.

Användning för barn och ungdomar

Submena får ej användas till patienter under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Användning till äldre

Dostitreringen måste ske med särskild omsorg och patienterna observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet (se avsnitt 4.4).

Användning till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet under Submena-titreringsfasen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter utan underhållsbehandling med opioider eftersom det medför ökad risk för andningsdepression.

Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Behandling av akut smärta annan än genombrottssmärta.

Patienter som behandlas med läkemedel innehållande natriumoxibat.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av de risker, däribland dödsfall, som är förknippade med oavsiktligt intag, felaktig användning och missbruk, måste patienter och deras vårdgivare uppmanas att förvara Submena på ett säkert ställe, som inte är tillgängligt för andra.

Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Submena innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig för ett barn och att tabletterna därför alltid måste förvaras utom syn och räckhåll för barn.

På grund av de potentiellt allvarliga biverkningar som kan uppträda vid behandling med opioider som Submena måste patienter och deras vårdgivare vara fullt medvetna om vikten av att ta Submena på korrekt sätt och vilka åtgärder som ska vidtas om symptom på överdosering skulle uppträda.

Innan behandling med Submena påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Submena.

Upprepad användning av Submena kan leda till opioidbrukssyndrom (Opioid Use Disorder, OUD). Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom (OUD) är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Innan behandling med Submena inleds och under behandlingen ska läkare och patient i samråd fastställa behandlingsmål och utsättningsplan (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Andningsdepression

Som med alla opioider finns det risk för kliniskt signifikant andningsdepression vid användning av Submena. Särskild försiktighet bör iaktas under dositering av Submena hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression (t.ex. myastenia gravis). Detta till följd av risken för ytterligare andningsdepression, som skulle kunna leda till andningssvikt.

Ökat intrakraniellt tryck

Submena skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni, såsom patienter som uppvisar tecken på ett förhöjt intrakraniellt tryck, sänkt medvetande, koma eller hjärntumörer. Hos patienter med skallskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. I sådana fall bör opioider endast användas om det är absolut nödvändigt.

Hyperalgesi

Liksom med andra opioider ska risken för opioidinducerad hyperalgesi övervägas om patienten inte uppnår tillräcklig smärtkontroll trots ökad dos fentanyl. I sådana fall kan en sänkning av fentanyldosen eller utsättning av fentanylbehandlingen vara indicerad.

Hjärtsjukdom

Fentanyl kan ge upphov till bradykardi. Fentanyl bör användas med försiktighet till patienter med tidigare eller befintliga bradyarytmier.

Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd

Data från studier med intravenöst administrerat fentanyl antyder att äldre patienter kan ha ett nedsatt clearance, en förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för den aktiva substansen än yngre patienter. Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd ska observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet och dosen ska vid behov reduceras.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Submena ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, särskilt under titreringsfasen. Användning av Submena till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion kan öka biotillgängligheten för fentanyl och minska dess systemiska clearance, vilket skulle kunna medföra en ackumulering och ökade och förlängda opioideffekter.

Hypovolemi och hypotoni

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med hypovolemi och hypotension.

Användning till patienter med munsår eller mukosit

Submena har inte studerats hos patienter med munsår eller mukosit. Det kan föreligga en risk för förhöjd systemisk läkemedelsexponering och extra försiktighet rekommenderas därför vid dositering.

Utsättande av Submena

Det bör inte uppstå några märkbara symtom vid utsättande av Submena, men möjliga utsättningsymtom innefattar ångest, tremor, svettningar, blekhet, illamående och kräkningar.

Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iakttas när Submena administreras samtidigt med läkemedel som påverkar det serotonerga signalsubstanssystemet.

Ett eventuellt livshotande serotonergt syndrom kan uppkomma vid samtidig användning av serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonininoradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som påverkar metabolismen av serotonin (t.ex. monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mental status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska behandlingen med Submena sättas ut.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala dosen opioider till patienter med central sömnapné.

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel

Samtidig användning av Submena och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av sedativa läkemedel reserveras till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att Submena ska förskrivas samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta dosen användas och behandlingstiden hållas så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienter och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Submena innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller natriumoxibat och fentanyl är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Behandling med natriumoxibat ska avbrytas före behandlingsstart med Submena.

Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4. Samtidig administrering med medel som inducerar CYP3A4-aktivitet såsom medel mot mykobakterier (t.ex. rifampicin, rifabutin), antikonvulsiva medel (t.ex. karbamazepim, fenytoin och fenobarbital) och naturläkemedel (t.ex. johannesört, *Hypericum perforatum*) kan minska effekten av fentanyl. CYP3A4-inducerare utövar sin effekt på ett tidsberoende sätt och det kan ta minst 2 veckor innan de får maximal effekt efter insättning. Omvänt kan det vid utsättning ta minst 2 veckor innan CYP3A4-induktionen klingar av. Patienter som får fentanyl och som avbryter behandlingen med, eller minskar dosen av CYP3A4-inducerare kan löpa risk för ökad aktivitet eller toxicitet av fentanyl. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare och/eller -inducerare.

Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, gabapentinoider (gabapentin och pregabalin), antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna, ökad risk för sedering, respiratorisk depression, hypotoni, koma och död till följd av den förstärkta CNS-deprimerande effekten. Dos och duration för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas inte samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Submena.

Användning av Submena rekommenderas inte till patienter som fått monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) de senaste 14 dagarna eftersom allvarlig och oförutsägbar potentiering av MAO-hämmare har rapporterats med opioidanalgetika.

Samtidig användning av partiella opioidagonister/antagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin och pentazocin) rekommenderas inte. De har en hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg egen

aktivitet och motverkar därför delvis den analgetiska effekten hos fentanyl och kan inducera utsättningssymptom hos opioidberoende patienter.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en selektiv serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter med nedsatt fertilitet hos råttor (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Vid långtidsbehandling under graviditet kan fentanyl orsaka utsättningssymtom hos det nyfödda barnet.

Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet.

Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjolk och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Fentanyl ska inte användas av ammande kvinnor och amning får återupptas tidigast 5 dagar passerat efter den sista administreringen av fentanyl.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts med Submena.

Opioidanalgetika är dock kända för att försämra den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsig het eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Submena.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Submena; de tenderar att minska i intensitet med fortsatt användning. De allvarligaste potentiella biverkningarna förenade med användning av opioider är andningsdepression (som kan leda till andningsstillestånd), hypotension och chock.

De kliniska prövningarna med Submena var utformade för att utvärdera säkerhet och effekt vid behandling av genombrottssmärta hos cancerpatienter; alla patienter tog samtidigt opioider, såsom depotmorfin, depotoxikodon eller transdermalt fentanyl, för ihållande smärta. Det är därför inte möjligt att definitivt separera effekterna av enbart Submena.

De vanligaste observerade biverkningarna av Submena omfattar opioidbiverkningar, såsom illamående, förstoppning, somnolens och huvudvärk.

Sammanfattningstabell över biverkningar med Submena och/eller andra föreningar som innehåller fentanyl Följande biverkningar har rapporterats med Submena och/eller andra föreningar som innehåller fentanyl under kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. De är listade nedan, ordnade efter organsystemklass och frekvens. Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Biverkningar efter frekvens			
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	
Metabolism och nutrition			Anorexi Minskad aptit	
Psykiska störningar			Depression Paranoia Förvirrings- tillstånd Desorientering Förändringar i mental status Ångest Euforisk sinnestämning Dysfori Känslomässig labilitet Koncentrations- svårigheter Insomnia	Hallucinationer Läkemedels- beroende Läkemedelsmissbruk Delirium
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Somnolens	Amnesi Parosmi Dysgeusi Tremor Letargi Hypestesi Sömnrubbing	Kramper Nedsatt medvetandegrad Medvetsslöshet
Ögon			Dimsyn	
Hjärtat			Takykardi Bradykardi	
Blodkärll			Hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Orofaryngeal smärta Trånghets känsla i strupen	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Illamående	Stomatit Kräkningar Förstoppning Muntorrhet	Sår i munnen Sår i tandköttet Sår på läpparna Försämrade magsäckstömning Buksmärta Dyspepsi Magbesvär Tungförändringar Aftös stomatit	Svullen tunga Diarré
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Hudlesioner Utslag Allergisk pruritus Pruritus	Urtikaria

			Nattliga svettningar Ökad tendens att få blåmärken	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi Muskuloskeletal stelhet Ledstelhet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	*Abstinenssymtom Asteni Allmän sjukdomskänsla	Rodnad och värmevallningar Perifert ödem Pyrexia Neonatalt abstinenssyndrom Läkemedelstolerans
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Oavsiktlig överdos	Fall

**Symtom på opiatabstinens såsom illamående, kräkning, diarré, ångest, frossa, tremor och svettning har setts vid transmukosalt fentanyl*

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Submena kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtomen vid en överdosering av fentanyl innebär en förstärkning av de farmakologiska effekterna och den allvarligaste effekten utgörs av en andningsdepression, som kan leda till andningsstillestånd. Det är också känt att koma förekommer. Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

Den omedelbara behandlingen vid en överdosering innefattar borttagande av eventuella kvarvarande Submena sublinguala resoribletter ur munnen, fysisk och verbal stimulering av patienten och bedömning av medvetandegraden. Etablera och upprätthåll en öppen luftväg. Vid behov skall en svalg- eller trakealtub sättas på plats, syre administreras och mekanisk ventilation påbörjas. Upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vid behov parenteral vätsketillförsel.

Vid behandling av oavsiktlig överdos hos opioidnaiva personer skall naloxon eller andra opioidantagonister användas där detta är kliniskt indicerat och i enlighet med produktresuméerna för dessa läkemedel. Upprepad administrering av opioidantagonist kan erfordras om andningsdepressionen är långvarig.

Försiktighet måste iakttas vid användning av naloxon och andra opioidantagonister för behandling av överdos hos patienter som står på opioidbehandling, eftersom det finns en risk för akut utsättningssyndrom.

Om svår eller ihållande hypotension uppträder, bör man överväga möjligheten av hypovolemi, och tillståndet bör hanteras med lämplig parenteral vätskebehandling.

Muskelstelhet som påverkar andningen har rapporterats med fentanyl och andra opioider. Om detta inträffar kan endotrakeal intubation, assisterad ventilation och administrering av såväl opioidantagonister som muskelrelaxantia erfordras.

Fall av Cheynes-Stokes-andning har observerats vid överdosering av fentanyl, särskilt hos patienter med hjärtsvikt i anamnesen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

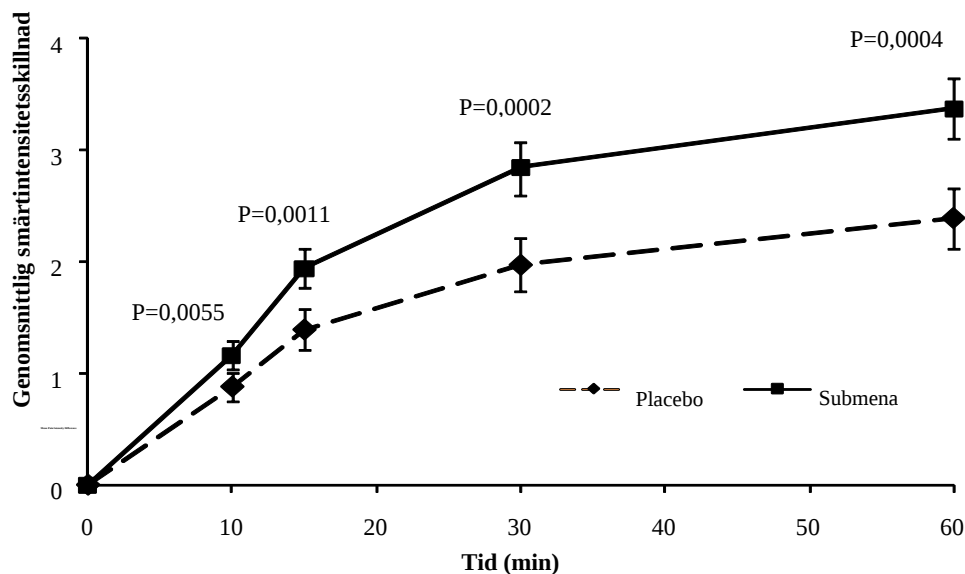
Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; Opioider; Fenylpiperidinderivat. ATC-kod: N02AB03

Fentanyl är ett potent μ -opioidanalgetikum med snabbt insättande smärtlindring och kortvarig effekt. Fentanyl är ett ungefär 100 gånger mer potent analgetikum än morfin. De sekundära effekterna av fentanyl på centrala nervsystemet (CNS), och på respiratorisk och gastrointestinal funktion är de typiska för opioidanalgetika och betraktas som klasseffekter. Dessa kan inkludera andningsdepression, bradykardi, hypotermi, förstoppning, mios, fysiskt beroende och eufori.

De analgetiska effekterna av fentanyl är relaterade till blodkoncentrationen av den aktiva substansen; hos opioidnaiva patienter ligger de lägsta serumkoncentrationerna med analgetisk effekt i området 0,3-1,2 ng/ml, medan blodkoncentrationer på 10-20 ng/ml ger kirurgisk anestesi och djup andningsdepression.

Hos patienter med kronisk cancersmärta som står på stabila underhållsdoser av opioider sågs statistiskt signifikant förbättring med avseende på skillnad i smärtintensitet för Submena jämfört med placebo, med början 10 minuter efter administration och framåt (se figur 1 nedan) med ett signifikant lägre behov av annan anfallskuperande behandling.

Figur 1: Genomsnittlig skillnad i smärtintensitet från baslinjen ($\pm$ SE) för Submena jämfört med placebo (mätt med en 0-10-gradig Likert-skala)



Submenas säkerhet och effekt har utvärderats hos patienter som tagit läkemedlet i början av en episod med genombrottssmärta. Profylaktisk användning av Submena inför förutsägbara smärtepisoder undersöktes inte vid de kliniska prövningarna.

Fentanyl ger, liksom alla μ -opioidreceptoragonister, en dosberoende andningsdepression. Denna risk är högre hos opioidnaiva patienter än hos patienter som lider av svår smärta eller står på kronisk opioidbehandling. Långtidsbehandling med opioider leder vanligen till utveckling av tolerans mot de sekundära effekterna.

Även om opioider generellt ökar tonus hos den glatta muskulaturen i urinvägarna, tenderar nettoeffekten att variera, så att man i vissa fall får urinträngningar, i andra fall svårighet att urinera.

Opioider ökar tonus och minskar de propulsiva kontraktionerna hos den glatta muskulaturen i magtarmkanalen. Detta leder till en förlängd passagetid genom magtarmkanalen, vilket kan vara orsaken till den obstiperande effekten hos fentanyl.

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller -gonadaxlarna. Några av de förändringar som kan ses är förhöjt serumprolaktin och lägre nivåer av kortisol och testosteron i plasma, vilket kan ge upphov till kliniska tecken och symtom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Fentanyl är en starkt lipofil läkemedelssubstans som absorberas mycket snabbt genom munslemhinnan och långsammare genom magtarmkanalen. Peroralt administrerat fentanyl har en markant hepatisk och intestinal första passage-effekt.

Distribution

Submena är en snabblöslig resoriblettberedning. Submena absorberas snabbt under cirka 30 minuter efter administrering. Den absoluta biotillgängligheten för Submena har beräknats till 54 %. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fentanyl ligger i intervallet från 0,2-1,3 ng/ml (efter administrering av 100-800 mikrogram Submena) och uppnås efter 22,5-240 minuter.

Cirka 80-85 % av fentanyl är bundet till plasmaproteiner, främst alfa-1-glykoprotein och i lägre grad albumin och lipoprotein. Distributionsvolymen för fentanyl vid steady state är cirka 3-6 l/kg.

Metabolism

Fentanyl metaboliseras främst via CYP3A4 till ett antal farmakologiskt inaktiva metaboliter, inklusive norfentanyl. Inom 72 timmar efter en intravenös fentanyladministrering utsöndras cirka 75 % av dosen i urinen, främst som metaboliter, och mindre än 10 % av dosen som oförändrad läkemedelssubstans. Cirka 9 % av dosen återfinns i faeces, främst som metaboliter. Totalt plasmaclearance för fentanyl är cirka 0,5 l/h/kg.

Eliminering

Efter administrering av Submena är den huvudsakliga eliminationshalveringstiden för fentanyl cirka 7 timmar (intervall 3-12,5 timmar) och den terminala halveringstiden cirka 20 timmar (intervall 11,5-25 timmar).

Farmakokinetiken för Submena har visats vara dosproportionell inom dosområdet 100-800 mikrogram. Farmakokinetiska studier har visat att flera tabletter är bioekvivalenta med enstaka tabletter i motsvarande dos.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan leda till förhöjda serumkoncentrationer. Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd kan ha en lägre fentanylclearance, vilket kan leda till en förlängd terminal halveringstid för substansen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data för säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering visar inte några särskilda risker för människa, som inte redan täcks av andra avsnitt i denna produktresumé. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet och ökad dödlighet hos råttfoster. Inga teratogena effekter har dock påvisats.

Mutagenicitetstestning på bakterier och på gnagare gav negativa resultat. Liksom andra opioider uppvisade fentanyl mutagena effekter *in vitro* på däggdjursceller. En mutagen risk förefaller osannolik vid terapeutisk användning, eftersom effekterna endast inducerades av mycket höga koncentrationer.

Karcinogenicitetsstudier (26 veckor lång, dermal, "alternative bioassay" på Tg.AC-transgena möss; två års subkutan karcinogenicitetsstudie på råttor) med fentanyl visade inga fynd med onkogen potential. Bedömning av bilder av hjärnan från karcinogenicitetsstudien på råttor visade hjärnlesioner på djur som fått höga doser av fentanylcitrat. Relevansen av dessa fynd för människor är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E551)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumsterat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Submena sublinguala resoribletter är förpackade i barnskyddande aluminiumblister (PA/Al/PVC) som värmeförseglats till en folie (Al/PET), i sin tur förpackad i en ytterkartong.

Submena 100 mikrogram finns tillgängligt i kartonger med 5 × 1, 10 × 1 och 30 × 1 tabletter

Submena 200 mikrogram finns tillgängligt i kartonger med 5 × 1, 10 × 1 och 30 × 1 tabletter

Submena 300 mikrogram finns tillgängligt i kartonger med 10 × 1 och 30 × 1 tabletter

Submena 400 mikrogram finns tillgängligt i kartonger med 5 × 1, 10 × 1 och 30 × 1 tabletter

Submena 600 mikrogram finns tillgängligt i kartonger med 5 × 1, 10 × 1 och 30 × 1 tabletter

Submena 800 mikrogram finns tillgängligt i kartonger med 5 × 1, 10 × 1 och 30 × 1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Patienter/vårdgivare ska uppmanas att lämna tillbaka eventuellt oanvänt läkemedel till apoteket, där det ska kasseras i enlighet med nationella och lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mikrogram: 61008

200 mikrogram: 61009

300 mikrogram: 61010

400 mikrogram: 61011

600 mikrogram: 61012

800 mikrogram: 61013

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-10-29

Datum för förnyat godkännande: 2026-08-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-19