I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 100 mikrogramų žandinės tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje žandinėje tabletėje yra 100 mikrogramų fentanilio (citrato forma).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas: vienoje tabletėje yra 10 mg natrio.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Žandinė tabletė.

Plokščia, balta, apvali tabletė nuožulniais kraštais; vienoje tabletės pusėje įspausta „C“, kitoje – „1“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EFFENTORA malšina skausmo proveržius vėžiu sergantiems suaugusiesiems, kuriems jau taikomas palaikomasis gydymas opioidais nuo lėtinio onkologinio skausmo.
Skausmo proveržiai yra laikinas skausmo sustiprėjimas, atsirandantis nepaisant veiksmingo nuolatinio skausmo slopinimo būdo taikymo.
Pacientai, kuriems taikomas palaikomasis gydymas opioidais, yra ligoniai, kurie vieną savaitę arba ilgiau vartoja ne mažiau kaip 60 mg per parą geriamojo morfino, ne mažiau kaip 25 mikrogramus per valandą transderminio fentanilio, ne mažiau kaip 30 mg per parą oksikodono, ne mažiau kaip 8 mg per parą geriamojo hidromorfono arba kito opioido atitinkamo analgezinio poveikio dozę.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir toliau prižiūrėti turi gydytojas, turintis patirties vėžiu sergančių pacientų gydymų opioidais. Gydytojai turi atsižvelgti į piktnaudžiavimo fentaniliu galimybę. Pacientus reikia perspėti, kad kartu vartoti dviejų skirtingų formų fentanilio skausmo proveržiams slopinti negalima ir kad jie, prieš pradėdami vartoti EFFENTORA, turi atiduoti sunaikinimui kitus fentanilio preparatus, kurie buvo skiriami skausmo proveržiams slopinti. Kad pacientas nesusipainiotų ir siekiant išvengti galimo perdozavimo, reikia periodiškai sumažinti paciento turimų įvairių stiprumų tablečių skaičių.

<u>Dozavimas</u>

Dozės titravimas

EFFENTORA dozė individualiai titruojama iki veiksmingosios dozės, užtikrinančios pakankamą analgezinį poveikį ir mažiausią nepageidaujamų reakcijų skaičių. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad EFFENTORA dozės skausmo proveržiams slopinti negalima nustatyti pagal palaikomąją opioidų paros dozę.
Iki pasiekiant veiksmingąją dozę, pacientus būtina atidžiai stebėti.

<u>Dozės titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu nekeičia kitų medikamentų, kurių sudėtyje yra fentanilio</u>
Pradinė EFFENTORA dozė yra 100 mikrogramų, kuri, jei reikia, palaipsniui didinama vartojant prieinamas kito stiprumo tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramų).

Titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu keičia kitus medikamentus, kurių sudėtyje yra fentanilio
Dėl skirtingos absorbcijos vaistiniai preparatai negali būti keičiami keičiami santykiu 1:1. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kito geriamojo fentanilio citrato, reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes skirtingų vaistinių preparatų biologinis prieinamumas reikšmingai skiriasi. Manoma, kad pradinė šių pacientų dozė yra didesnė negu 100 mikrogramų.

Titravimo metodas
Jeigu, titruojant dozę, per 30 minučių po vienos tabletės suvartojimo, skausmą malšinantis poveikis yra nepakankamas, galima vartoti dar vieną to paties stiprumo EFFENTORA tabletę.

Jeigu skausmo proveržiui malšinti reikia daugiau negu vienos tabletės, kitam skausmo proveržiui malšinti galima vartoti kito (didesnio) prieinamo stiprumo tabletę.

Titruojant galima vartoti kelias tabletes. Titruojant dozę, vieno skausmo proveržio numalšinimui galima vartoti ne daugiau keturių tablečių po 100 mikrogramų arba ne daugiau keturių tablečių po 200 mikrogramų.Dozė titruojama pagal šį planą.

- Jeigu pradinė 100 mikrogramų tabletė neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 100 mikrogramų tabletes. Patartina po vieną tabletę užsikišti už abiejų žandų. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 200 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Jei vienkartinė 200 mikrogramų EFFENTORA tabletė (arba dvi tabletės po 100 mikrogramų) neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 200 mikrogramų tabletes (arba keturias 100 mikrogramų tabletes). Patartina už abiejų žandų užsikišti po dvi tabletes. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 400 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Titruojant iki 600 mikrogramų ir 800 mikrogramų, būtina vartoti 200 mikrogramų tabletes.

Didesnių kaip 800 mikrogramų dozių poveikis klinikinių tyrimų metu netirtas.

Malšinant atskirus skausmo proveržius, būtina vartoti ne daugiau kaip dvi tabletes vaistinio preparato, išskyrus titravimą, kai vartojama iki keturių tablečių medikamento taip, kaip aprašyta anksčiau. Titravimo metu prieš malšinant kitą skausmo proveržį vaistu EFFENTORA, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Palaikomasis gydymas

Titravimo metu nustačius veiksmingąją dozę, pacientai turi toliau vartoti po vieną tokią dozę atitinkančio stiprumo tabletę. Skausmo proveržio epizodai gali būti įvairaus intensyvumo ir su laiku, dėl vėžio progresavimo, gali reikėti didesnės EFFENTORA dozės. Tokiais atvejais gali būti vartojama antra to paties stiprumo tabletė. Jeigu kelis kartus iš eilės reikėjo antros EFFENTORA tabletės, reikia koreguoti įprastinę palaikomąją dozę (žr. toliau).
Palaikomojo gydymo metu prieš vaistu EFFENTORA slopindami kitą skausmo proveržį, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Kartotinis dozės koregavimas

Palaikomoji EFFENTORA dozė turi būti didinama tada, kai pacientui kelis skausmo proveržius iš eilės vienam skausmo proveržiui numalšinti reikia daugiau nei vienos tabletės. Dozės koregavimas atliekamas tuo pačiu principu, kaip *dozės titravimas* (žr. aukščiau).

Jei per 24 valandas pacientai patiria daugiau kaip keturis skausmo proveržius iš eilės, kitų kartu palaikomajam gydymui vartojamų opioidų dozes gali tekti keisti.

Gydymo nutraukimas

EFFENTORA vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, jeigu pacientui nebepasireiškia skausmo proveržiai. Turi būti toliau taikomas skirtas nuolatinio foninio skausmo gydymas. Jei reikia nutraukti gydymą visais opioidais, gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad būtų kontroliuojama staigaus vartojimo nutraukimo šalutinio poveikio rizika.

Kepenų arba inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų arba kepenų veiklos sutrikimu, EFFENTORA reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems yra burnos sausmė

Pacientams, kuriems yra burnos sausmė, prieš vartojant EFFENTORA patartina sudrėkinti žandų ertmę išgeriant vandens. Jeigu ir šiuo būdu nepavyksta pasiekti tinkamo vaisto suputojimo, patartina apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę.

Vartojimas senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų)

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams titravimo metu nustatoma mažesnė veiksmingoji dozė, nei jaunesniems pacientams. Senyviems pacientams EFFENTORA dozę būtina titruoti atsargiau.

Vaikų populiacija

EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Sudrėkus EFFENTORA tabletei prasideda putojimo reakcija, kurios metu perduodama veiklioji medžiaga. Todėl pacientams patariama neatidaryti plokštelės lizdo, kol nebus pasiruošę užkišti tabletę už žando.

Lizdinės pakuotės atidarymas
Būtina įspėti pacientus NEMĖGINTI išstumti tabletės per plokštelę, nes tai gali pažeisti žandinę tabletę. Teisingai tabletė iš pakuotės išimama šiuo būdu.
Nuo lizdinės plokštelės per perforuotą liniją atplėšiama plokštelės dalis su vienu lizdu. Tada ši lizdinės ploštelės dalis sulenkiama išilgai dengiamojoje plėvelėje atspausdintos linijos ten, kur nurodyta. Nulupkite dengiamąją plėvelę, kad atsidengtų tabletė.
Pacientams būtina nurodyti nemėginti tabletės sutrinti ar perlaužti.

Negalima laikyti iš lizdinės pakuotės išimtos tabletės, nes taip negalima užtikrinti tabletės vientisumo ir kyla atsitiktinio vaistinio preparato vartojimo pavojus.

Tabletės vartojimas
Pacientai turi išimti tabletę iš lizdinės plokštelės ir iškart visą EFFENTORA tabletę užsikišti už žando (šalia krūminio danties tarp žando ir dantenų).

EFFENTORA tabletės negalima čiulpti, kramtyti arba nuryti, kadangi vartojant kitaip, nei nurodyta, vaistinio preparato koncentracija plazmoje būna mažesnė.

EFFENTORA tabletė už žando užkišama ir laikoma kol visiškai ištirps. Paprastai tai trunka 14–25 minutes.
Alternatyviai, tabletę galima pakišti po liežuviu (žr. 5.2 skyrių).

Jei po 30 minučių burnoje yra EFFENTORA tabletės likučių, juos galima nuryti užsigeriant stikline vandens.

Manoma, kad laikas, per kurį tabletė visiškai ištirpsta vartojant ant burnos gleivinės, neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui.

Laikant už žando tabletę pacientams negalima valgyti arba gerti.
Jeigu sudirginama žando gleivinė, patartina tabletę patalpinti kitoje žando ertmės vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems netaikomas palaikomasis gydymas opioidais, nes jiems yra didesnis kvėpavimo slopinimo pavojus.

Sunkus kvėpavimo slopinimas arba sunkios plaučių obstrukcinės ligos.

Kitokio ūmaus skausmo, kuris nėra skausmo proveržis, gydymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientus ir jų slaugytojus būtina įspėti, kad medikamento EFFENTORA veikliosios medžiagos kiekis gali būti mirtinas, ypač vaikui,. Todėl visas tabletes privaloma laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Siekiant sumažinti su opioidų vartojimų susijusių nepageidaujamų reiškinių pavojų ir nustatyti veiksmingąją dozę, titravimo proceso metu pacientus privalo atidžiai stebėti sveikatos priežiūros darbuotojai.

Prieš pradedant gydymą vaistu EFFENTORA svarbu stabilizuoti pacientų nuolatinį skausmą malšinantį ilgalaikį gydymą opioidais, o gydymo vaistu EFFENTORA metu pacientas turi toliau vartoti ilgalaikio poveikio opioidinius preparatus.

Kvėpavimo slopinimas
Kaip ir vartojant kitų opioidų, gydymas fentaniliu gali sukelti klinikai reikšmingą kvėpavimo slopinimą. Netinkamas pacientų parinkimas (pvz., skiriant pacientams, kurie nevartojo palaikomojo gydymo opioidais) ir (arba) netinkamos dozės vartojimas sukėlė mirtinas pasekmes gydant EFFENTORA, taip pat kaip ir gydant kitais fentanilio preparatais.
EFFENTORA galima vartoti tik esant 4.1 skyriuje nurodytomis sąlygomis.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
Ypač svarbu atsargiai titruoti EFFENTORA dozę pacientams, sergantiems nesunkia lėtine obstrukcine plaučių liga arba kitais sveikatos sutrikimais, keliančiais kvėpavimo funkcijos slopinimo pavojų, nes net įprastinės terapinės EFFENTORA dozės gali dar labiau susilpninti kvėpavimą ir sukelti kvėpavimo funkcijos nepakankamumą.

Padidėjęs galvospūdis, sutrikusi sąmonė
Ypač atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurie yra jautrūs kaukolės vidaus pokyčiams, atsirandantiems dėl CO_2 kaupimosi, pvz., pacientams, kuriems yra padidėjęs galvospūdis arba sutrikusi sąmonė. Opioidai gali maskuoti galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos eigą, todėl jiems opioidų vartojimas turi būti pagrįstas.

Širdies liga
Fentanilis gali sukelti bradikardiją. Pacientams, kurie anksčiau sirgo arba dabar serga širdies ritmo sutrikimais, pasireiškiančiais širdies susitraukimų dažnio sulėtėjimu, fentanilį reikia vartoti atsargiai.

Sutrikusi inkstų arba kepenų veikla
Taip pat atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurių sutrikusi inkstų arba kepenų veikla. Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų įtaka vaistinio preparato farmakokinetikai neįvertinta, tačiau

nustatyta, kad į veną švirkščiamo fentanilio klirensas esant kepenų ir inkstų veiklos nepakankamumui pakinta dėl metabolinio klirenso ir baltymų plazmoje pokyčių. Dėl kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų, suvartojus EFFENTORA gali padidėti nuryto fentanilio biologinis prieinamumas ir sumažėti jo sisteminis klirensas, dėl ko gali padidėti ir pailgėti opioidų poveikis. Todėl pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų arba inkstų veiklos nepakankamumu, dozės titravimą reikia atlikti ypač atsargiai.

Pacientams, kuriems yra hipovolemija ir hipotenzija vaistinio preparato vartojimą būtina atidžiai apsvarstyti.

Serotonino sindromas

Reikia imtis atsargumo priemonių, jei Effentora vartojamas kartu su vaistais, kurie veikia serotoninergines neuromediatorių sistemas.

Kartu vartojant serotonerginius vaistus, pvz., selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) bei serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), taip pat vaistus, kurie gali trikdyti serotonino metabolizmą (įskaitant monoaminooksidazės inhibitorius [MAO inhibitorius]), gali pasireikšti potencialiai gyvybei pavojingas serotonino sindromas. Jis gali pasireikšti vartojant rekomenduojamą dozę.

Esant serotonino sindromui, gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiai (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma), autonominis nestabilumas (pvz., tachikardija, nepastovus kraujospūdis, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimai (pvz,, hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimas, raumenų sąstingis) ir (arba) virškinimo trakto bei žarnyno simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas) ir kt.

Įtarus serotonino sindromą, gydymą Effentora reikia nutraukti.

Tolerancija, priklausomybė
Pakartotinai vartojant opioidų (fentanilio) gali išsivystyti fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė. Tačiau vartojant terapines dozes jatrogeninis potraukis opioidams išsivysto retai.

Kontroliuojamas natrio kiekis maiste
Šio vaisto tabletėje yra 10 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Anafilaksija ir padidėjęs jautrumas
Vartojant ant burnos gleivinės vartojamus fentanilio preparatus, nustatyta anafilaksija ir padidėjęs jautrumas (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Fentanilį metabolizuoja daugiausia žmogaus P450 citochromo 3A4 izofermentų sistema (CYP3A4), todėl EFFENTORA vartojant kartu su medžiagomis, veikiančiomis CYP3A4 aktyvumą, galima medikamentų sąveika. Vartojant kartu su 3A4 aktyvumą skatinančiomis medžiagomis gali sumažėti vaisto EFFENTORA veiksmingumas. EFFENTORA vartojant su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicinu, klaritromicinu ir nelfinaviru) arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, eritromicinu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrutų sultimis ir verapamiliu) gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje ir kilti sunkaus šalutinio vaistinio preparato poveikio, įskaitant mirtiną kvėpavimo slopinimą, pavojus. Pacientus, kurie EFFENTORA vartoja su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia ilgai ir atidžiai stebėti. Būtina atsargiai didinti medikamento dozę.

Vartojant kartu su kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant kitus opioidus, raminamuosius arba migdomuosius, visus anestetikus, fenotiazinus, trankviliantus, skeleto raumenų relaksantus, raminamojo poveikio antihistamininius medikamentus ir alkoholį, gali pasireikšti papildomas slopinantis poveikis.

EFFENTORA nepatartina vartoti pacientams, kuriems per pastarąsias 14 dienų vartojo monamino oksidazės (MAO) inhibitorių, nes yra duomenų, kad vartojant opioidinių analgetikų galimas sunkus ir nenuspėjamas MAO inhibitorių poveikio sustiprėjimas.

Nerekomenduojama vartoti kartu su daliniais opioidų agonistais/antagonistais (pvz., buprenorfinu, nalbufinu, pentazocinu). Šių medžiagų trauka opioidų receptoriams labai didelė, o sukeliamas poveikis sąlyginai mažas, todėl jos iš dalies silpnina fentanilio analgezinį poveikį ir gali sukelti nutraukimo simptomus nuo opioidų priklausomiems pacientams.

Serotoninerginiai vaistai
Vartojant fentanilį su serotonerginiu preparatu, tokiu kaip selektyvusis serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI) arba monoaminooksidazės inhibitorius (MAO inhibitorius), gali padidėti gyvybei pavojingos būklės – serotonino sindromo – rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Reikiamų duomenų apie fentanilio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. EFFENTORA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Po ilgalaikio gydymo fentanilis gali sukelti abstinenciją naujagimiui.
Patartina nevartoti fentanilio gimdymo (taip pat ir atliekant Cezario pjūvio operaciją), nes fentanilis prasiskverbia per placentą ir vaisiui gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Jeigu gimdyvė vartojo EFFENTORA, būtina pasirengti naujagimiui vartoti antidoto.

Žindymas
Fentanilio patenka į motinos pieną; žindomam kūdikiui jis gali sukelti raminamąjį poveikį bei kvėpavimo slopinimą. Fentanilio žindyvėms vartoti negalima ir negalima vėl pradėti žindymo, kol po paskutinės fentanilio dozės suvartojimo praėjo mažiau nei 5 paros.

Vaisingumas
Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu stebėtas patinų vaisingumo sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau opioidiniai analgetikai sutrikdo protinius ir (arba) fizinius sugebėjimus, reikalingus potencialiai pavojingoms užduotims atlikti (pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus). Pacientams patartina nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, jeigu vartodami EFFENTORA patiria mieguistumą, svaigulį arba regėjimo sutrikimus ir nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, kol tęsiasi šis poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka
Manoma, kad vartojant EFFENTORA gali pasireikšti tipiškos opioidų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos. Dažnai jos išnyksta arba susilpnėja toliau vartojant vaistinio preparato, kai pacientui titravimo būdu nustatoma veiksmingoji dozė. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra kvėpavimo slopinimas (galintis sukelti apnėją ir kvėpavimo sustojimą), kraujotakos slopinimas, hipotenzija ir šokas, todėl visus pacientus dėl šių poveikių reikia atidžiai stebėti.

Klinikiniuose EFFENTORA saugumo ir veiksmingumo gydant skausmo proveržius tyrimuose,dalyvavę pacientai nuolatiniam skausmui malšinti papildomai vartojo opioidų (pvz.,

pailginto atpalaidavimo morfino arba transderminio fentanilio). Todėl neįmanoma aiškiai atskirti vien tik EFFENTORA sukelto šalutinio poveikio.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie šiuos EFFENTORA ir (arba) kitų junginių, kurių sudėtyje yra fentanilio, nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujami reiškiniai toliau išvardyti pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį (dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ≥1/10; dažni, nuo ≥1/100 iki <1/10; nedažni, nuo ≥ 1/1 000 iki <1/100; reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis); kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos		burnos kandidamikozė	faringitas	burnos pūlinėlinė	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		anemija, neutropenija	trombocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai				padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai				hipogonadizmas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		anoreksija			
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas, sumišimo būsena, nemiga	euforinė nuotaika, nervingumas, haliucinacijos, matymo haliucinacijos, psichinės būklės pokyčiai, vaistų priklausomybė (potraukis), dezorientacija		
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, galvos skausmas	disgeuzija, mieguistumas letargija, drebulys, sedacija, hipestezija, migrena	prislopinta sąmonė, dėmesio sutrikimai, pusiausvyros sutrikimai, dizartrija	kognityvinių funkcijų sutrikimai, motorikos disfunkcija	sąmonės praradimas, traukuliai
Akių sutrikimai			matymo sutrikimai, akių hiperemija, neryškus matymas, regos aštrumo sumažėjimas	neįprastas pojūtis akyje, fotopsija	
Ausų ir labirintų sutrikimai			vertigo, tinitas, nemalonus pojūtis ausyje		

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Širdies sutrikimai		tachikardija	bradikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		hipotenzija, hipertenzija	veido raudonis, karščio pylimas		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dispnėja, ryklės ir gerklų skausmas	kvėpavimo funkcijos slopinimas, miego apnėjos sindromas		kvėpavimo sustojimas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	vidurių užkietėjimas, stomatitas, burnos džiuvimas, viduriavimas pilvo skausmas, gastroezofagini o refliukso liga, nemalonus pojūtis skrandyje, dispepsija, dantų skausmas	ileusas, burnos išopėjimas, burnos hipestezija, nemalonus pojūtis burnoje, burnos gleivinės spalvos pakitimai, burnos minkštųjų audinių sutrikimai, liežuvio skausmas, liežuvio pūslelinė, dantenų skausmas, liežuvio išopėjimas, liežuvio sutrikimai, ezofagitas, suskirdusios lūpos, dantų sutrikimai	burnos gleivinės pūslelinė, lūpų sausumas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			tulžies latakų išsiplėtimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		niežėjimas, hiperhidrozė, bėrimas	šaltas prakaitas, veido tinimas, generalizuotas niežulys, alopecija	nagų trapumas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		mialgija, nugaros skausmas	raumenų spazmai, raumenų silpnumas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			šlapimo susilaikymas		

	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant kraujavimą, skausmą, opą, sudirginimą, parestezią, anestezią, eritemą, edemą, tinimą ir pūslelinę	periferinė edema, nuovargis, astenija, abstinencijos sindromas, šaltkrėtis	negalavimas, vangumas, nemalonus pojūtis krūtinėje, neįprasta savijauta, nervingumo pojūtis, troškulys, šalčio pojūtis, karščio pojūtis		Karščiavimas
Tyrimai		kūno masės sumažėjimas	sumažėjęs trombocitų kiekis, padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis, sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs hemoblogino kiekis		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		griuvimas			

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Pakartotinai skiriant opioidų, pvz., fentanilio, gali išsivystyti tolerancija ir fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė.
Vartojant fentanilį per gleivinę, nustatyti šie opioidų vartojimo nutraukimo simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nerimas, šaltkrėtis, drebulys ir prakaitavimas.
Pastebėta, kad nuo perdozavimo pacientai gali prarasti sąmonę ir gali sustoti jų kvėpavimas.
Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, eritemą, lūpų ir veido patinimą bei dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Manoma, kad fenatnilio perdozavimo simptomai turi būti panašaus pobūdžio į veną švirkščiamo fentanilio ir kitų opioidų perdozavimo požymius ir jie susiję su stipresniu vaisto farmakologiniu poveikiu, kurio sunkiausias reikšmingas poveikis yra psichinės būklės pokyčiai, sąmonės netekimas, hipotenzija, kvėpavimo funkcijos slopinimas, kvėpavimo distresas ir kvėpavimo nepakankamumas, pasibaigęs mirtimi.

Opioidų perdozavimo greitosios pagalbos priemonės yra šios. Jei EFFENTORA žandinė tabletė tebėra burnoje, ji kuo skubiau iš burnos pašalinama, atlaisvinami kvėpavimo takai, pacientas stimuliuojamas (kalbinamas, judinamas), įvertinama sąmoningumo, kvėpavimo ir kraujotakos būklė, jei reikia, atliekama dirbtinė plaučių ventiliacija (palaikomoji dirbtinė ventiliacija).

Kai reikia, anksčiau opioidų nevartojusiems pacientams perdozavimas (netyčia nurijus) gydomas į veną sušvirkščiant naloksono arba kitų opioidų antagonistų. Kvėpavimo slopinimas perdozavus vaisto gali tęstis ilgiau nei opioidų antagonisto poveikis (pvz., naloksono pusinės eliminacijos laikas yra 30–81 minutė), tad gali reikėti papildomos injekcijos. Išsamios informacijos apie konkretų opioidų antagonistą ieškokite jo Preparato charakteristikų santraukoje.

Opioidų vartojantiems pacientams gydant perdozavimą reikalinga venos prieiga. Tam tikrais atvejais apgalvotai vartojant naloksono ar kito opioidų antagonisto perdozavimą galima pagydyti be pasekmių, tačiau opioidų antagonistų vartojimas yra susijęs su ūminio medikamento nutraukimo sindromo išsivystymo pavojumi.

Nors vartojant EFFENTORA nepastebėta kvėpavimui įtakos turinčių raumenų sąstingio atvejų, tai gali pasireikšti vartojant fentanilio ir kitų opioidų. Jei toks poveikis pasireiškia, jis gydomas dirbtine palaikomąja plaučių ventiliacija, opioidų antagonistais ir (kaip galutinis pasirinkimas) nervų ir raumenų jungtį blokuojančiais medikamentais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai; opioidai; ATC kodas N02AB03.

Fentanilis yra opioidinis analgetikas, daugiausia veikiantis opioidinius μ receptorius. Pirminis jo terapinis poveikis yra skausmo malšinimas ir raminimas. Antrinis farmakologinis poveikis yra kvėpavimo funkcijos slopinimas, bradikardija, hipotermija, vidurių užkietėjimas, miozė, fizinė priklausomybė ir euforija.

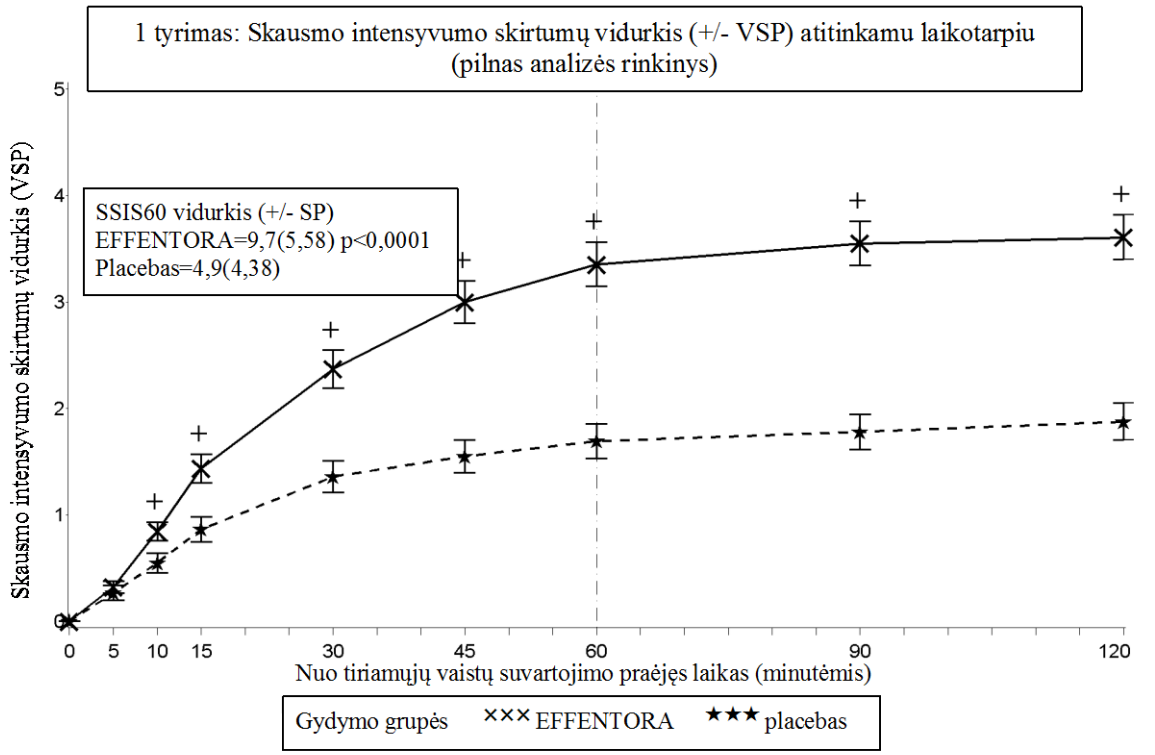
Fentanilio analgezinis poveikis priklauso nuo jo kiekio plazmoje. Iš esmės, veiksmingoji koncentracija ir koncentracija, kurią pasiekus pasireiškia toksinis poveikis, didėja kartu su didėjančiu opioidų toleravimu. Tolerancijos atsiradimo dažnis skirtingiems asmenims skiriasi. Todėl pageidaujamam poveikiui pasiekti kiekvienam pacientui dozę titruoti reikia atskirai (žr. 4.2 skyrių).

Fentanilis, kaip visi μ receptorių agonistai, sukelia nuo dozės priklausomą kvėpavimo slopinimą. Kvėpavimo slopinimo pavojus mažesnis pacientams, nuolat gydomiems opioidais, nes jiems išsivysto tolerancija kvėpavimą slopinančiam poveikiui.

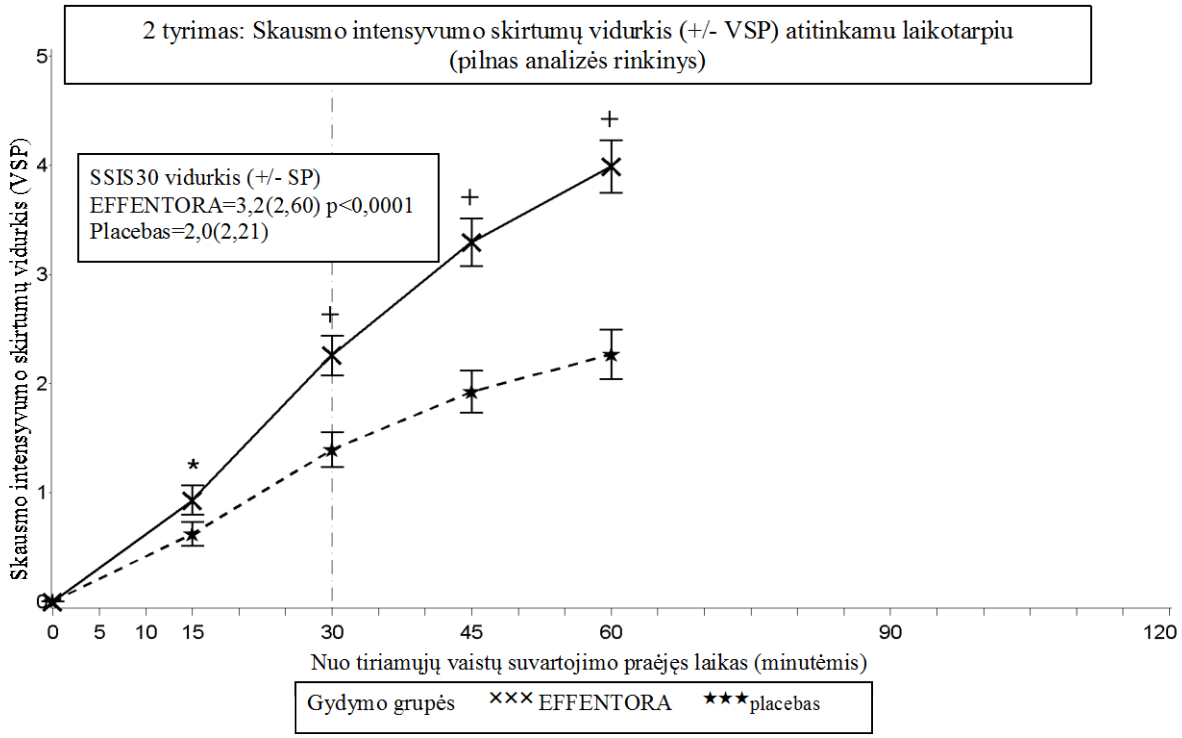
EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas įvertintas pacientams, kurie vaistą vartojo skausmo proveržiams malšinti. Profilaktinis EFFENTORA vartojimas numatomiems skausmo epizodams malšinti klinikiniuose tyrimuose netirtas. Dviejuose dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 248 vėžiu sergantys pacientai, patiriantys skausmo proveržius, kuriems skausmo proveržiai pasireiškė vidutiniškai 1–4 kartus per parą ir kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas opioidais. Pradinės atvirosios fazės metu titravimo būdu pacientams nustatyta veiksmingoji EFFENTORA dozė. Pacientai, kuriems nustatyta veiksmingoji dozė, įtraukti į tyrimų dvigubai koduotąją fazę. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo paciento pateikiamas skausmo intensyvumo įvertinimas. Pacientai skausmo intensyvumą vertino pagal 11 taškų skalę. Kiekvieno skausmo protrūkio metu skausmo intensyvumas buvo vertinamas prieš gydymą ir kelis kartu po jo.

Šešiasdešimt septyniems procentams pacientų pavyko titruoti veiksmingąją vaisto dozę.

Pagrindžiamojo klinikinio tyrimo (1 tyrimas) pirminis tikslas buvo skausmo intensyvumo taškų skirtumų sumos vidurkis, įskaitant suminį skausmo intensyvumo skirtumą nuo suvartojimo iki 60 minučių (SSIS60); šis rodmuo buvo statistiškai patikimas, palyginti su placebu (p<0,0001).



+ p<0,0001 EFFENTORA palyginus su placebu (EFFENTORA naudai), pagal variantiškumo analizę
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida



* p<0,01 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
+ p<0,0001 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida

Antrojo pagrindžiamojo tyrimo (2 tyrimas) pirminis tikslas buvo SSIS30, skirtumas su placebu irgi buvo statistiškai patikimas (p<0,0001).

Statistiškai patikimas skausmo intensyvumo sumažėjimo skirtumas EFFENTORA palyginus su placebu 1 tyrime nustatytas po 10 minučių po suvartojimo, o 2 tyrime po 15 minučių po suvartojimo (tuo metu rodiklis buvo matuojamas pirmą kartą). Abiejų tyrimų metu šie skirtumai buvo taip pat statistiškai patikimi.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrasis apibūdinimas
Fentanilis labai tirpus riebaluose, todėl jis labai greitai absorbuojamas per burnos gleivinę ir lėčiau vartojant įprastiniu būdu per virškinimo traktą. Taip yra dėl pirminio vaistinio preparato metabolizmo kepenyse ir žarnyne, nes metabolitai neturi fentanilio terapinio poveikio.

Vaistas EFFENTORA įsisavinamas naudojant perdavos per suputojimo reakciją technologiją, pagerinančią fentanilio įsiurbimo per žando gleivinę greitį ir apimtį. Dėl putojimo reakcijos sukelti laikini pH pokyčiai gali pagerinti tirpimą (sumažėjus pH) ir perdavą per membraną (padidėjus pH).

Suvartojimo trukmė (tai yra laikotarpis nuo tabletės užsikišimo už žando iki visiško tabletės ištirpimo) neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui. Palyginamasis vienos 400 mikrogramų EFFENTORA tabletės tyrimas, kurio metu vaisto buvo vartojama užkišant už žando (tarp žando ir dantenų) arba po liežuviu, parodė, kad abu šie vartojimo būdai biologiškai ekvivalentiški.

Inkstų arba kepenų nepakankamumo įtakos EFFENTORA farmakokinetikai tyrimų neatlikta.

Absorbcija
EFFENTORA suvartojus ant burnos gleivinės fentanilio absoliutusis biologinis prieinamumas yra 65%. EFFENTORA absorbciją labiausiai lemia pirminis greitas įsisavinimas per žando gleivinę; didžiausia koncentracija plazmoje paėmus kraujo iš venos paprastai nustatoma per vieną valandą po suvartojimo ant burnos gleivinės. Maždaug 50% visos suvartotos dozės staigiai įsiurbiama per gleivinę ir patenka į kraujotaką. Likusi bendrosios dozės pusė nuryjama ir lėtai įsisavinama per virškinimo traktą. Maždaug 30% nuryto kiekio (50% visos dozės) išvengia eliminacijos per pirmąjį prasiskverbimą į kepenis bei žarnyną ir taip pat patenka į sisteminę kraujotaką.

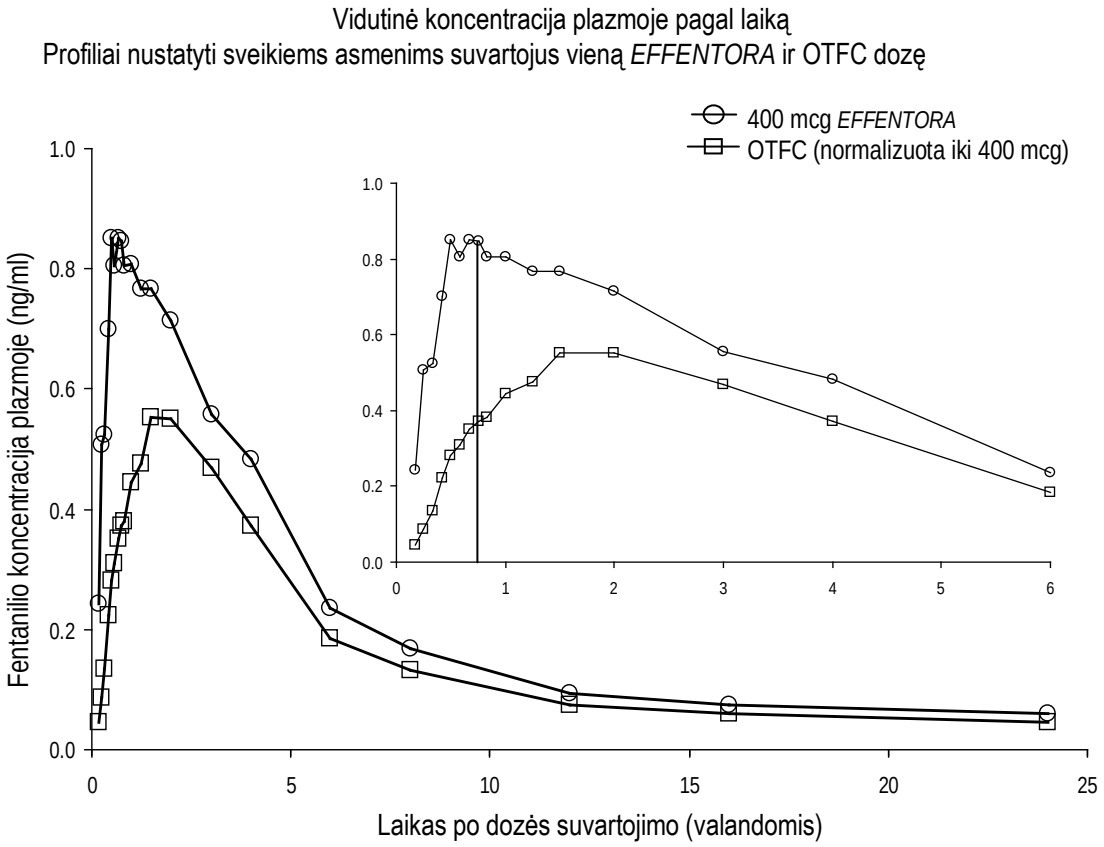
Pagrindiniai farmakokinetiniai rodmenys pateikti lentelėje toliau.

Farmakokinetiniai rodmenys, nustatyti suaugusiesiems, vartojusiems EFFENTORA*

Farmakokinetinis rodmuo (vidurkis)	EFFENTORA **400 mikrogramų**
Absoliutusis biologinis prieinamumas	**65%** (±20%)
Per gleivinę įsisavinama dalis	**48%** (±31,8%)
T_{max} (min.) **	**46,8** (20–240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng val./ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng val./ml)	**6,48** (± 2,98)

* remiantis kraujo iš venos (plazmos) mėginiais. Fentanilio citrato koncentracijos serume buvo didesnės, negu plazmoje: AUC serume buvo 20% didesnė negu plazmoje, o C_{max} serume – 30% didesnė, negu plazmoje. Šių skirtumų priežastis nežinoma.
** T_{max} vertė pateikta kaip mediana (diapazonas).

Farmakokinetiniuose tyrimuose, kurių metu buvo lyginamas absoliutusis ir santykinis EFFENTORA bei ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato biologinis prieinamumas, pagal fentanilio absorbcijos greitį ir mastą nustatyta, kad vartojant EFFENTORA poveikis yra 30%–50% didesnis, nei vartojant ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kito fentanilio citrato vaistinio preparato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes preparatų biologinis prieinamumas stipriai skiriasi. Tačiau šiems pacientams galima skirti didesnę negu 100 mikrogramų pradinę dozę.



OTFC duomenys pritaikyti (800 mcg į 400 mcg)

Klinikiniai tyrimai parodė, kad pirmojo laipsnio mukozitu sergantiems pacientams, vartojusiems EFFENTORA, medikamento poveikis yra kitoks. Mukozitu sergančių pacientų C_{max} ir AUC_{0-8} buvo atitinkamai 1% ir 25% didesni, negu mukozitu nesergančių pacientų. Pastebėti skirtumai klinikinės reikšmės neturėjo.

Pasiskirstymas
Fentanilis labai gerai tirpsta riebaluose ir plačiai išplinta už kraujagyslių sistemos ribų. Suvartojus EFFENTORA per žando gleivinę greitai įvyksta pirminis fentanilio pasiskirstymas: fentanilis išplinta plazmoje ir gerai krauju aprūpinamuose audiniuose (smegenyse, širdyje ir plaučiuose). Po to fentanilis persiskirsto giliuosiuose audinių sluoksniuose (raumenyse ir riebaluose) ir į plazmoje.

80% – 85% fentanilio susijungia su plazmos baltymais. Pagrindinis baltymas, su kuriuo jungiasi fentanilis, yra alfa-1 rūgšties glikoproteinas, tačiau jungiasi ir tam tikras kiekis albumino bei lipoproteinų. Laisvo fentanilio dalis padidėja dėl acidozės.

Biotransformacija
Klinikinių tyrimų metu nenustatytas per žando gleivinę suvartoto EFFENTORA metabolizmo mechanizmas. Kepenyse ir žarnyno gleivinėje CYP3A4 izoforma metabolizuoja fentanilį į norfentanilį. Tyrimuose su gyvūnais norfentanilis farmakologinio poveikio nesukėlė. Daugiau kaip 90% suvartotos dozės eliminuojama fentaniliui biologiškai transformavusis į neaktyvius N dealkilintus ir hidroksilintus metabolitus.

Eliminacija
Sušvirkštus fentanilio į veną, mažiau kaip 7% procentai suvartotos dozės nepakitusio fentanilio pavidalu išskiriama su šlapimu ir tik apie 1% nepakitusio fentanilio išsiskiria su išmatomis. Metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, su išmatomis jų išsiskiria mažiau.

Suvartojus EFFENTORA, fentanilio galutinė eliminacijos fazė priklauso nuo persiskirstymo plazmoje ir giliuosiuose audinių sluoksniuose. Ši šalinimo fazė yra lėta, tad galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 22 valandos po suputojančios vaisto formos suvartojimo užkišant už žando ir maždaug 18 valandų po medikamento sušvirkštimo į veną. Bendrasis fentanilio klirensas iš plazmos po sušvirkštimo į veną yra maždaug 42 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Nustatytas dozė proporcingumas nuo 100 mikrogramų iki 1000 mikrogramų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais nenustatyta medžiagos sukeltų apsigimimų ar sklaidos sutrikimų, kai vaisto buvo skiriama organogenezės metu.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvo embrionų vystymosi tyrime pastebėtas patinams skiriamų didelių (300 mikrogramų/kg per parą po oda) vaisto dozių poveikis, manoma, kad tyrimų su gyvūnais metu šis poveikis pasireiškė kaip antrinis – dėl fentanilio sedacinio veikimo.
Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis pastebėta, kad jauniklių išgyvenamumo rodiklis buvo žymiai mažesnis patelėms skiriant dozes, turinčias joms stiprų toksinį poveikį. Kitos išvados, nustatytos vaikingoms patelėms skiriant toksinį poveikį sukeliančias dozes, buvo F1 vados jauniklių fizinio vystymosi atsilikimas, jutiminių funkcijų, refleksų ir elgesio sutrikimai. Šis poveikis gali būti netiesioginis dėl motinos priežiūros pokyčių ir (arba) žindymo dažnio sumažėjimo, arba tai gali būti tiesioginis fentanilio poveikis jaunikliams.

Kancerogeniškumo tyrimų (26 savaičių biologinis Tg.AC transgeninių pelių tyrimas su ant odos skiriamos formos vaistu; dviejų metų fentanilio kancerogeniškumo žiurkėms tyrimai su po oda skiriamos formos vaistu) metu onkogeninę riziką patvirtinančių radinių neaptikta. Kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu smegenų įvertinimas parodė gyvūnų, kuriems buvo duodamos didelės fentanilio citrato dozės, smegenų pakitimus. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
A tipo natrio krakmolo glikolatas
Natrio vandenilio karbonatas
Bevandenis natrio karbonatas
Bevandenė citrinų rūgštis
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminiu laminuotos lizdinės plokštelės, kurias sudaro PVC, aliuminio plėvelės, poliamido, PVC sluoksniai su popieriaus ir poliesterio dengiamuoju sluoksniu.

Lizdinės pakuotės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra po 4 arba 28 tabletes. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pacientams ir jų slaugytojams patariama pašalinti visas neatidarytas tabletes, likusias po gydymo, kai tik jų daugiau nebereikia.

Vartotą arba nesuvartotą, bet daugiau nereikalingą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/001-002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. vasario mėn. 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 200 mikrogramų žandinės tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje žandinėje tabletėje yra 200 mikrogramų fentanilio (citrato forma).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas: vienoje tabletėje yra 20 mg natrio.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Žandinė tabletė.

Plokščia, balta, apvali tabletė nuožulniais kraštais; vienoje tabletės pusėje įspausta „C“, kitoje – „2“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EFFENTORA malšina skausmo proveržius vėžiu sergantiems suaugusiesiems, kuriems jau taikomas palaikomasis gydymas opioidais nuo lėtinio onkologinio skausmo.
Skausmo proveržiai yra laikinas skausmo sustiprėjimas, atsirandantis nepaisant veiksmingo nuolatinio skausmo slopinimo būdo taikymo.
Pacientai, kuriems taikomas palaikomasis gydymas opioidais, yra ligoniai, kuriems vieną savaitę arba ilgiau vartoja ne mažiau kaip 60 mg per parą geriamojo morfino per parą, ne mažiau kaip 25 mikrogramų per valandą transderminio fentanilio, ne mažiau kaip 30 mg per parą oksikodono, ne mažiau kaip 8 mg per parą burną geriamojo hidromorfono per parą arba kito opioido atitinkamo analgezinio poveikio doze.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir toliau prižiūrėti turi gydytojas, turintis patirties vėžiu sergančių pacientų gydymų opioidais. Gydytojai turi atsižvelgti į piktnaudžiavimo fentaniliu galimybę. Pacientus reikia perspėti, kad vartoti dviejų skirtingų formų fentanilio skausmo proveržiams slopinti negalima ir kad jie, prieš pradėdami vartoti EFFENTORA, turi išmesti kitus fentanilio preparatus, kurie buvo skiriami skausmo proveržiams slopinti. Kad pacientas nesusipainiotų ir siekiant išvengti galimo perdozavimo, reikia periodiškai sumažinti paciento turimų įvairių stiprumų tablečių skaičių.

<u>Dozavimas</u>

Dozės titravimas

EFFENTORA dozė individualiai titruojama iki veiksmingosios dozės, užtikrinančios atitinkamą analgezinį poveikį ir turinčios mažiausią nepageidaujamų reakcijų skaičių. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad EFFENTORA dozės skausmo proveržiams slopinti negalima nustatyti pagal palaikomųjų opioidų paros dozę.
Iki pasiekiant veiksmingąją dozę, pacientus būtina atidžiai stebėti.

<u>Dozės titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu nekeičia kitų medikamentų, kurių sudėtyje yra fentanilio</u>

Pradinė EFFENTORA dozė yra 100 mikrogramų, kuri, jei reikia, palaipsniui didinama vartojant prieinamas kito stiprumo tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramų).

Titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu keičia kitus medikamentus, kurių sudėtyje yra fentanilio

Dėl skirtingos absorbcijos, vaistiniai preparatai negali būti keičiami santykiu 1:1. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kito geriamojo fentanilio citrato preparato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes preparatų biologinis prieinamumas reikšmingai skiriasi. Manoma, kad pradinė šių pacientų dozė yra didesnė negu 100 mikrogramų.

Titravimo metodas

Jeigu, titruojant dozę, per 30 minučių po vienos tabletės suvartojimo, skausmą malšinantis poveikis yra nepakankamas, galima vartoti dar vieną to paties stiprumo EFFENTORA tabletę.

Jeigu skausmo proveržiui malšinti reikia daugiau negu vienos tabletės, kitam skausmo proveržiui malšinti galima vartoti kito (didesnio) stiprumo tabletę.

Titruojant galima vartoti kelias tabletes. Titruojant dozę, vieno skausmo proveržio numalšinimui galima vartoti ne daugiau keturių tablečių po 100 mikrogramų arba nedaugiau keturių tablečių po 200 mikrogramų. Dozė titruojama pagal šį planą.

- Jeigu pradinė 100 mikrogramų tabletė neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 100 mikrogramų tabletes. Patartina už abiejų žandų užsikišti po vieną tabletę. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 200 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Jeigu vienkartinė 200 mikrogramų EFFENTORA tabletė (arba dvi tabletės po 100 mikrogramų) neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 200 mikrogramų tabletes (arba keturias 100 mikrogramų tabletes). Patartina po dvi tabletes užsikišti už abiejų žandų. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 400 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Titruojant iki 600 mikrogramų ir 800 mikrogramų, būtina vartoti 200 mikrogramų tabletes.

Didesnių kaip 800 mikrogramų dozių poveikis klinikinių tyrimų metu netirtas.

Malšinant atskirus skausmo proveržius, būtina vartoti ne daugiau kaip dvi tabletes vaistinio preparato, išskyrus titravimą, kai vartojama iki keturių tablečių medikamento taip, kaip aprašyta anksčiau. Titravimo metu prieš malšinant kitą skausmo proveržį vaistu EFFENTORA, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Palaikomasis gydymas

Titravimo metu nustačius veiksmingąją dozę, pacientai turi toliau vartoti po vieną tokią dozę atitinkančio stiprumo tabletę. Skausmo proveržio epizodai gali būti įvairaus intensyvumo ir su laiku, dėl vėžio progresavimo, gali reikėti didesnės EFFENTORA dozės. Tokiais atvejais gali būti vartojama antra to paties stiprumo tabletė. Jeigu kelis kartus iš eilės reikėjo antros EFFENTORA tabletės, reikia koreguoti įprastinę palaikomąją dozę (žr. toliau).
Palaikomojo gydymo metu prieš vaistu EFFENTORA slopindami kitą skausmo proveržį, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Kartotinis dozės koregavimas

Palaikomoji EFFENTORA dozė turi būti didinama tada, kai pacientui kelis skausmo proveržius iš eilės vienam skausmo proveržiui numalšinti reikia daugiau nei vienos tabletės. Dozės koregavimas atliekamas tuo pačiu principu, kaip *dozės titravimas* (žr. pirmiau).

Jei per 24 valandas pacientai patiria daugiau kaip keturis skausmo proveržius iš eilės, kitų kartu palaikomajam gydymui vartojamų opioidų dozes gali tekti keisti.

Gydymo nutraukimas

EFFENTORA vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, jeigu pacientui nebepasireiškia skausmo proveržiai. Turi būti toliau taikomas skirtas nuolatinio foninio skausmo gydymas. Jei reikia nutraukti gydymą visais opioidais, gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad būtų kontroliuojama staigaus vartojimo nutraukimo šalutinio poveikio rizika.

Kepenų arba inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų arba kepenų veiklos sutrikimu, EFFENTORA reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems yra burnos sausmė

Pacientams, kuriems yra burnos sausmė, prieš vartojant EFFENTORA patartina sudrėkinti žandų ertmę išgeriant vandens. Jeigu ir šiuo būdu nepavyksta pasiekti tinkamo vaisto suputojimo, patartina apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę.

Vartojimas senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų)

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams titravimo metu nustatoma mažesnė veiksmingoji dozė, nei jaunesniems pacientams. Senyviems pacientams EFFENTORA dozę būtina titruoti atsargiau.

Vaikų populiacija

EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Sudrėkus EFFENTORA tabletei prasideda putojimo reakcija, kurios metu perduodama veiklioji medžiaga. Todėl pacientams patariama neatidaryti plokštelės lizdo, kol nebus pasiruošę užkišti tabletę už žando.

Lizdinės pakuotės atidarymas
Būtina įspėti pacientus NEMĖGINTI išstumti tabletės per plokštelę, nes tai gali pažeisti žandinę tabletę. Teisingai tabletė iš pakuotės išimama šiuo būdu.
Nuo lizdinės plokštelės per perforuotą liniją atplėšiama plokštelės dalis su vienu lizdu. Tada ši lizdinės plokštelės dalis sulenkiama išilgai dengiamojoje plėvelėje atspausdintos linijos ten, kur nurodyta. Nuplėšus dengiamąją plėvelę atidengiama tabletė.
Pacientams būtina nurodyti nemėginti tabletės sutrinti ar perlaužti.

Negalima laikyti iš lizdinės pakuotės išimtos tabletės, nes taip negalima užtikrinti tabletės vientisumo ir kyla atsitiktinio vaistinio preparato vartojimo pavojus.

Tabletės vartojimas
Pacientai turi išimti tabletę iš lizdinės plokštelės ir iškart visą EFFENTORA tabletę užsikišti už žando (šalia krūminio danties tarp žando ir dantenų).

EFFENTORA tabletės negalima čiulpti, kramtyti arba nuryti; kadangi vartojant kitaip, nei nurodyta, vaistinio preparato koncentracija plazmoje būna mažesnė.

EFFENTORA tabletė už žando užkišama ir laikoma kol visiškai ištirps. Paprastai tai trunka 14–25 minutes.
Alternatyviai, tabletę galima pakišti po liežuviu (žr. 5.2 skyrių).

Jei po 30 minučių, jei burnoje yra EFFENTORA tabletės likučių, juos galima nuryti užsigeriant stikline vandens.

Manoma, kad laikas, per kurį tabletė visiškai ištirpsta vartojant ant burnos gleivinės, neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui.

Laikant už žando tabletę pacientams negalima valgyti arba gerti.
Jeigu sudirginama žando gleivinė, patartina tabletę patalpinti kitoje žando ertmės vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems netaikomas palaikomasis gydymas opioidais, nes jiems yra didesnis kvėpavimo slopinimo pavojus.

Sunkus kvėpavimo funkcijos slopinimas arba sunkios plaučių obstrukcinės ligos.

Kitokio ūmaus skausmo, kuris nėra skausmo proveržis, gydymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientus ir jų slaugytojus būtina įspėti, kad medikamento EFFENTORA veikliosios medžiagos kiekis gali būti mirtinas, ypač vaikui. Todėl visas tabletes privaloma laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Siekiant sumažinti su opioidų vartojimų susijusių nepageidaujamų reiškinių pavojų ir nustatyti veiksmingąją dozę, titravimo proceso metu pacientus privalo atidžiai stebėti sveikatos priežiūros darbuotojai.

Prieš pradedant gydymą vaistu EFFENTORA svarbu stabilizuoti pacientų nuolatinį skausmą malšinantį ilgalaikį gydymą opioidais, o gydymo vaistu EFFENTORA metu pacientas turi toliau vartoti ilgalaikio poveikio opioidinius preparatus.

<u>Kvėpavimo slopinimas</u>
Kaip ir vartojant kitų opioidų, gydymas fentaniliu gali sukelti klinikai reikšmingą kvėpavimo slopinimą. Netinkamas pacientų parinkimas (pvz., skiriant pacientams, kurie nevartojo palaikomojo gydymo opioidais) ir (arba) netinkamos dozės vartojimas sukėlė mirtinas pasekmes gydant EFFENTORA, taip pat kaip ir gydant kitais fentanilio preparatais.
EFFENTORA galima vartoti tik esant 4.1 skyriuje nurodytomis sąlygomis.

<u>Lėtinė obstrukcinė plaučių liga</u>
Ypač svarbu atsargiai titruoti EFFENTORA dozę pacientams, sergantiems nesunkia lėtine obstrukcine plaučių liga arba kitais sveikatos sutrikimais, keliančiais kvėpavimo funkcijos slopinimo pavojų, nes net įprastinės terapinės EFFENTORA dozės gali dar labiau susilpninti kvėpavimą ir sukelti kvėpavimo funkcijos nepakankamumą.

<u>Padidėjęs galvospūdis, sutrikusi sąmonė</u>
Ypač atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurie yra jautrūs kaukolės vidaus pokyčiams, atsirandantiems dėl CO_2 kaupimosi, pvz., pacientams, kuriems yra padidėjęs galvospūdis arba sutrikusi sąmonė. Opioidai gali maskuoti galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos eigą, todėl jiems opioidų vartojimas turi būti pagrįstas.

<u>Širdies liga</u>
Fentanilis gali sukelti bradikardiją. Pacientams, kurie anksčiau sirgo arba dabar serga širdies ritmo sutrikimais, pasireiškiančiais širdies susitraukimų dažnio sulėtėjimu, fentanilį reikia vartoti atsargiai.

Sutrikusi inkstų arba kepenų veikla
Taip pat atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurių sutrikusi inkstų arba kepenų veikla. Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų įtaka vaistinio preparato farmakokinetikai neįvertinta, tačiau nustatyta, kad į veną švirkščiamo fentanilio klirensas esant kepenų ir inkstų veiklos nepakankamumui pakinta dėl metabolinio klirenso ir baltymų plazmoje pokyčių. Dėl kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų, suvartojus EFFENTORA gali padidėti nuryto fentanilio biologinis prieinamumas ir sumažėti jo sisteminis klirensas, dėl ko gali padidėti ir pailgėti opioidų poveikis. Todėl pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų arba inkstų veiklos nepakankamumu, dozės titravimą reikia atlikti ypač atsargiai.

Pacientams, kuriems yra hipovolemija ir hipotenzija vaistinio preparato vartojimą būtina atidžiai apsvarstyti.

Serotonino sindromas

Reikia imtis atsargumo priemonių, jei Effentora vartojamas kartu su vaistais, kurie veikia serotoninergines neuromediatorių sistemas.

Kartu vartojant serotonerginius vaistus, pvz., selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) bei serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), taip pat vaistus, kurie gali trikdyti serotonino metabolizmą (įskaitant monoaminooksidazės inhibitorius [MAO inhibitorius]), gali pasireikšti potencialiai gyvybei pavojingas serotonino sindromas. Jis gali pasireikšti vartojant rekomenduojamą dozę.

Esant serotonino sindromui, gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiai (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma), autonominis nestabilumas (pvz., tachikardija, nepastovus kraujospūdis, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimai (pvz,, hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimas, raumenų sąstingis) ir (arba) virškinimo trakto bei žarnyno simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas) ir kt.

Įtarus serotonino sindromą, gydymą Effentora reikia nutraukti.

Tolerancija, priklausomybė
Pakartotinai vartojant opioidų (kaip fentanilis) gali išsivystyti fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė. Tačiau vartojant terapines dozes jatrogeninis potraukis opioidams išsivysto retai.

Kontroliuojamas natrio kiekis maiste
Šio vaisto tabletėje yra 20 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Anafilaksija ir padidėjęs jautrumas
Vartojant ant burnos gleivinės vartojamus fentanilio preparatus, nustatyta anafilaksija ir padidėjęs jautrumas (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Fentanilį metabolizuoja daugiausia žmogaus P450 citochromo 3A4 izofermentų sistema (CYP3A4), todėl EFFENTORA vartojant kartu su medžiagomis, veikiančiomis CYP3A4 aktyvumą galima medikamentų sąveika. Vartojant kartu su 3A4 aktyvumą skatinančiomis medžiagomis gali sumažėti vaisto EFFENTORA veiksmingumas. EFFENTORA vartojant su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicinu, klaritromicinu ir nelfinaviru) arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, eritromicinu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrutų sultimis ir verapamiliu) gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje ir kilti sunkaus šalutinio vaistinio preparato poveikio, įskaitant mirtiną kvėpavimo slopinimą, pavojus. Pacientus, kurie EFFENTORA vartoja su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia ilgai ir atidžiai stebėti. Būtina atsargiai didinti medikamento dozę.

Vartojant kartu su kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, (įskaitant kitus opioidus, raminamuosius arba migdomuosius, visus anestetikus, fenotiazinus, trankviliantus, skeleto raumenų relaksantus, raminamojo poveikio antihistamininius medikamentus ir alkoholį, gali pasireikšti papildomas slopinantis poveikis.

EFFENTORA nepatartina vartoti pacientams, kuriems per pastarąsias 14 dienų vartojo monamino oksidazės (MAO) inhibitorių, nes yra duomenų, kad vartojant opioidinių analgetikų galimas sunkus ir nenuspėjamas MAO inhibitorių poveikio sustiprėjimas.

Nerekomenduojama vartoti kartu su daliniais opioidų agonistais/antagonistais (pvz., buprenorfinu, nalbufinu, pentazocinu). Šių medžiagų trauka opioidų receptoriams labai didelė, o sukeliamas poveikis sąlyginai mažas, todėl jos iš dalies silpnina fentanilio analgezinį poveikį ir gali sukelti nutraukimo simptomus nuo opioidų priklausomiems pacientams.

Serotoninerginiai vaistai
Vartojant fentanilį su serotonerginiu preparatu, tokiu kaip selektyvusis serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI) arba monoaminooksidazės inhibitorius (MAO inhibitorius), gali padidėti gyvybei pavojingos būklės – serotonino sindromo – rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Reikiamų duomenų apie fentanilio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. EFFENTORA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Po ilgalaikio gydymo fentanilis gali sukelti abstinencija naujagimiui.
Patartina nevartoti fentanilio gimdymo (taip pat ir atliekant Cezario pjūvio operaciją), nes fentanilis prasiskverbia per placentą ir vaisiui gali sukelti vaisiaus kvėpavimo funkcijos slopinimą. Jeigu gimdyvė vartojo EFFENTORA, būtina pasirengti naujagimiui vartoti antidoto.

Žindymas
Fentanilio patenka į motinos pieną; žindomam kūdikiui jis gali sukelti raminamąjį poveikį bei kvėpavimo slopinimą. Fentanilio žindyvėms vartoti negalima ir negalima vėl pradėti žindymo, kol po paskutinės fentanilio dozės suvartojimo praėjo mažiau nei 5 paros.

Vaisingumas
Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu stebėtas patinų vaisingumo sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau opioidiniai analgetikai sutrikdo protinius ir (arba) fizinius sugebėjimus, reikalingus potencialiai pavojingoms užduotims atlikti (pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus). Pacientams patartina nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, jeigu vartodami EFFENTORA patiria mieguistumą, svaigulį arba regėjimo sutrikimus ir nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, kol tęsiasi šis poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka
Manoma, kad vartojant EFFENTORA gali pasireikšti tipiškos opioidų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos. Dažnai jos išnyksta arba susilpnėja toliau vartojant vaistinio preparato, kai pacientui titravimo būdu nustatoma veiksmingoji dozė. Sunkiausi os nepageidaujamos reakcijos yra kvėpavimo slopinimas (galintis sukelti apnėją ir kvėpavimo sustojimą), kraujotakos slopinimas, hipotenzija ir šokas, todėl visus pacientus dėl šių poveikių reikia atidžiai stebėti.

Klinikiniuose EFFENTORA saugumo ir veiksmingumo gydant skausmo proveržius tyrimuose dalyvavę pacientai nuolatiniam skausmui malšinti papildomai vartojo opioidų (pvz., pailginto atpalaidavimo morfino arba transderminio fentanilio). Todėl neįmanoma aiškiai atskirti vien tik EFFENTORA sukelto šalutinio poveikio.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie šiuos EFFENTORA ir (arba) kitų junginių, kurių sudėtyje yra fentanilio, nepageidaujamus reiškinius. Nepageidaujami reiškiniai toliau išvardyti pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį (dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ≥1/10; dažni, nuo ≥1/100 iki <1/10; nedažni, nuo ≥ 1/1 000 iki <1/100; reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis); kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka).

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos		burnos kandidamikozė	faringitas	burnos pūlinėlinė	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		anemija, neutropenija	trombocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai				padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai				hipogonadizmas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		anoreksija			
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas, sumišimo būsena, nemiga	euforinė nuotaika, nervingumas, haliucinacijos, matymo haliucinacijos, psichinės būklės pokyčiai, vaistų priklausomybė (potraukis), dezorientacija		
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, galvos skausmas	disgeuzija, mieguistumas letargija, drebulys, sedacija, hipestezija, migrena	prislopinta sąmonė, dėmesio sutrikimai, pusiausvyros sutrikimai, dizartrija	kognityvinių funkcijų sutrikimai, motorikos disfunkcija	sąmonės praradimas, traukuliai
Akių sutrikimai			matymo sutrikimai, akių hiperemija, neryškus matymas, regos aštrumo sumažėjimas	neįprastas pojūtis akyje, fotopsija	

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Ausų ir labirintų sutrikimai			vertigo, tinitas, nemalonus pojūtis ausyje		
Širdies sutrikimai		tachikardija	bradikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		hipotenzija, hipertenzija	veido raudonis, karščio pylimas		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dispnėja, ryklės ir gerklų skausmas	kvėpavimo funkcijos slopinimas, miego apnėjos sindromas		kvėpavimo sustojimas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	vidurių užkietėjimas, stomatitas, burnos džiuvimas, viduriavimas pilvo skausmas, gastroezofagini o refliukso liga, nemalonus pojūtis skrandyje, dispepsija, dantų skausmas	ileusas, burnos išopėjimas, burnos hipestezija, nemalonus pojūtis burnoje, burnos gleivinės spalvos pakitimai, burnos minkštųjų audinių sutrikimai, liežuvio skausmas, liežuvio pūslelinė, dantenų skausmas, liežuvio išopėjimas, liežuvio sutrikimai, ezofagitas, suskirdusios lūpos, dantų sutrikimai	burnos gleivinės pūslelinė, lūpų sausumas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			tulžies latakų išsiplėtimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		niežėjimas, hiperhidrozė, bėrimas	šaltas prakaitas, veido tinimas, generalizuotas niežulys, alopecija	nagų trapumas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		mialgija, nugaros skausmas	raumenų spazmai, raumenų silpnumas		

	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			šlapimo susilaikymas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant kraujavimą, skausmą, opą, sudirginimą, parestezią, anestezią, eritemą, edemą, tinimą ir pūslelinę	periferinė edema, nuovargis, astenija, abstinencijos sindromas, šaltkrėtis	negalavimas, vangumas, nemalonus pojūtis krūtinėje, neįprasta savijauta, nervingumo pojūtis, troškulys, šalčio pojūtis, karščio pojūtis		Karščiavimas
Tyrimai		kūno masės sumažėjimas	sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs pulsas, sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs hemoblogino kiekis		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		griuvimas			

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Pakartotinai skiriant opioidų, pvz., fentanilio, gali išsivystyti tolerancija ir fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė.
Vartojant fentanilį per gleivinę, nustatyti šie opioidų abstinencijos simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nerimas, šaltkrėtis, drebulys ir prakaitavimas.
Pastebėta, kad nuo perdozavimo pacientai gali prarasti sąmonę arba gali sustoti jų kvėpavimas.
Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, eritemą, lūpų ir veido patinimą bei dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Manoma, kad fenatnilio perdozavimo simptomai turi būti panašaus pobūdžio į veną švirkščiamo fentanilio ir kitų opioidų perdozavimo požymius ir jie susiję su stipresniu vaisto farmakologiniu poveikiu, kurio sunkiausias reikšmingas poveikis yra psichinės būklės pokyčiai, sąmonės netekimas, hipotenzija, kvėpavimo funkcijos slopinimas, kvėpavimo distresas ir kvėpavimo sutrikimas, pasibaigęs mirtimi.

Opioidų perdozavimo greitosios pagalbos priemonės yra šios: jei EFFENTORA žandinė tabletė tebėra burnoje, ji kuo skubiau iš burnos pašalinama, atlaisvinami kvėpavimo takai, pacientas stimuliuojamas (kalbinamas, judinamas) įvertinama sąmoningumo, kvėpavimo ir kraujotakos būklė, jei reikia, atliekama dirbtinė plaučių ventiliacija (palaikomoji dirbtinė ventiliacija).

Kai reikia, anksčiau opioidų nevartojusiems pacientams perdozavimas (netyčia nurijus) gydomas į veną sušvirkščiant naloksono arba kitų opioidų antagonistų, kaip nurodoma klikinėse rekomendacijose. Kvėpavimo funkcijos slopinimas perdozavus vaisto gali tęstis ilgiau nei opioidų antagonisto poveikis (pvz., naloksono pusinės eliminacijos laikas yra 30–81 minutė), tad gali reikėti papildomos injekcijos. Išsamios informacijos apie konkretų opioidų antagonistą ieškokite jo Preparato charakteristikų santraukoje.

Opioidų vartojantiems pacientams gydant perdozavimą reikalinga venos prieiga. Tam tikrais atvejais apgalvotai vartojant naloksono ar kito opioidų antagonisto perdozavimą galima pagydyti be pasekmių, tačiau opioidų antagonistų vartojimas yra susijęs su ūminio medikamento nutraukimo sindromo išsivystymo pavojumi.

Nors vartojant EFFENTORA nepastebėta kvėpavimui įtakos turinčių raumenų sąstingio atvejų, tai gali pasireikšti vartojant fentanilio ir kitų opioidų. Jei toks poveikis pasireiškia, jis gydomas dirbtine palaikomąja plaučių ventiliacija, opioidų antagonistais ir (kaip galutinis pasirinkimas) nervų ir raumenų jungtį blokuojančiais medikamentais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai; opioidai; ATC kodas N02AB03.

Fentanilis yra opioidinis analgetikas, daugiausia veikiantis opioidinius μ receptorius. Pirminis jo terapinis poveikis yra skausmo malšinimas ir raminimas. Antrinis farmakologinis poveikis yra kvėpavimo funkcijos slopinimas, bradikardija, hipotermija, vidurių užkietėjimas, miozė, fizinė priklausomybė ir euforija.

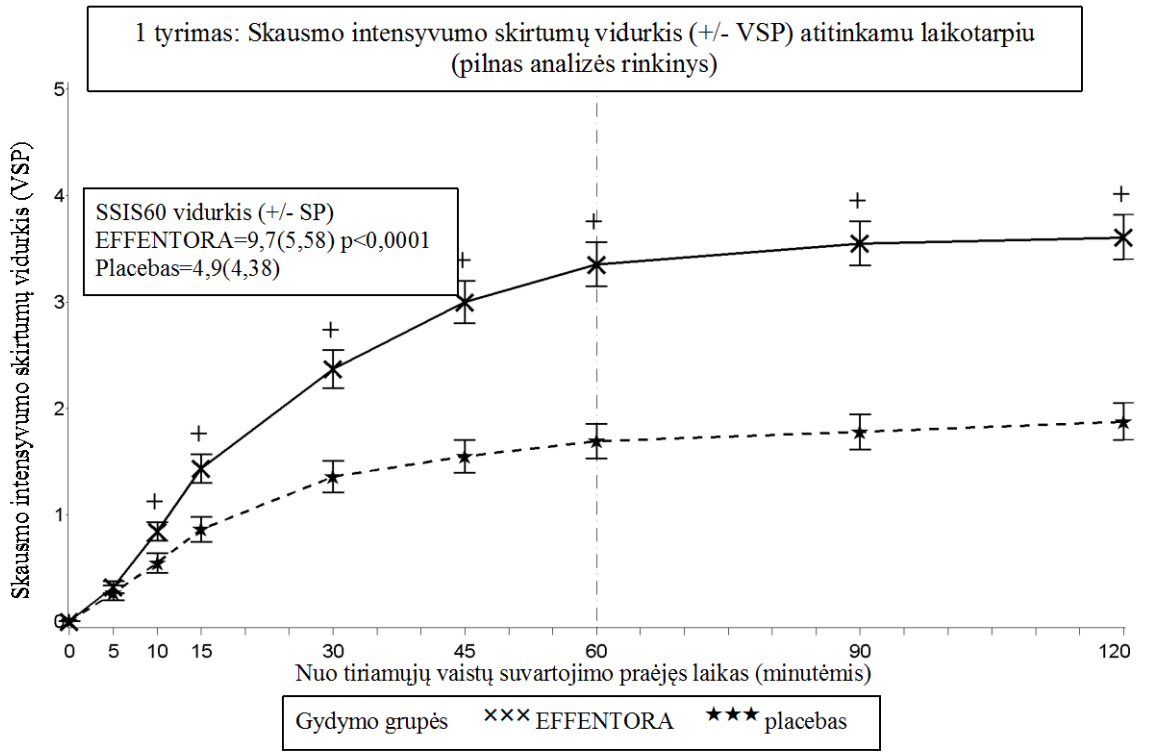
Fentanilio analgezinis poveikis priklauso nuo jo kiekio plazmoje. Iš esmės, veiksmingoji koncentracija ir koncentracija, kurią pasiekus pasireiškia toksinis poveikis, didėja kartu su didėjančiu opioidų toleravimu. Tolerancijos atsiradimo dažnis skirtingiems asmenms skiriasi. Todėl pageidaujamam poveikiui pasiekti kiekvienam pacientui dozę titruoti reikia atskirai (žr. 4.2 skyrių).

Fentanilis, kaip visi μ receptorių agonistai, sukelia nuo dozės priklausomą kvėpavimo funkcijos slopinimą. Kvėpavimo slopinimo pavojus mažesnis pacientams, nuolat gydomiems opioidais, nes jiems išsivysto tolerancija kvėpavimą slopinančiam poveikiui.

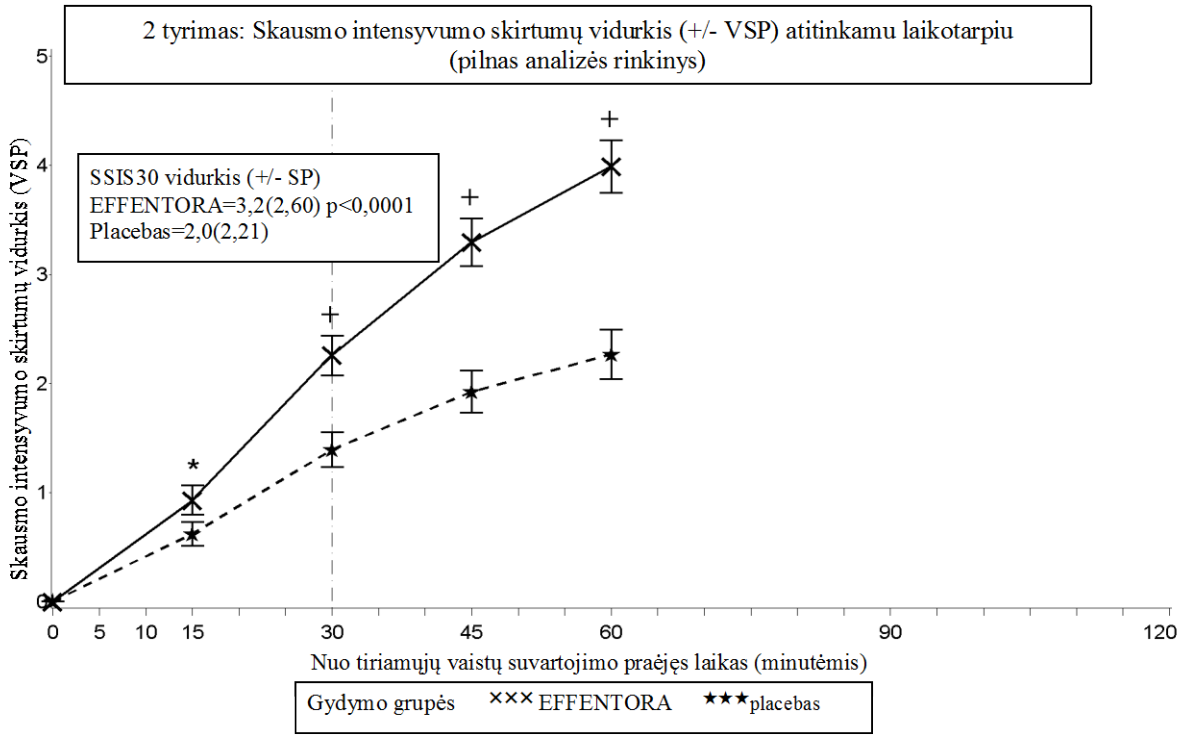
EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas įvertintas pacientams, kurie vaistą vartojo skausmo proveržiams malšinti. Profilaktinis EFFENTORA vartojimas numatomiems skausmo epizodams malšinti klinikiniuose tyrimuose netirtas. Dviejuose dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamuose tyrimuose dalyvavo 248 vėžiu sergantys pacientai, patiriantys skausmo proveržius, kuriems skausmo proveržiai pasireiškė vidutiniškai 1–4 kartus per parą ir kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas opioidais. Pradinės atvirosios fazės metu titravimo būdu pacientams nustatyta veiksmingoji EFFENTORA dozė. Pacientai, kuriems nustatyta veiksmingoji dozė, įtraukti į tyrimų dvigubai koduotąją fazę. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo paciento pateikiamas skausmo intensyvumo įvertinimas. Pacientai skausmo intensyvumą vertino pagal 11 taškų skalę. Kiekvieno skausmo protrūkio metu skausmo intensyvumas buvo vertinamas prieš gydymą ir kelis kartu po jo.

Šešiasdešimt septyniems procentams pacientų pavyko titruoti veiksmingąją vaisto dozę.

Pagrindžiamojo klinikinio tyrimo (1 tyrimas) pirminis tikslas buvo skausmo intensyvumo taškų skirtumų sumos vidurkis, įskaitant suminį skausmo intensyvumo skirtumą nuo suvartojimo iki 60 minučių (SSIS60); šis rodmuo buvo statistiškai patikimas, palyginti su placebu (p<0,0001).



+ p<0,0001 EFFENTORA palyginus su placebu (EFFENTORA naudai), pagal variantiškumo analizę
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida



* p<0,01 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
+ p<0,0001 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida

Antrojo pagrindžiamojo tyrimo (2 tyrimas) pirminis tikslas buvo SSIS30, skirtumas su placebu irgi buvo statistiškai patikimas (p<0,0001).

Statistiškai patikimas skausmo intensyvumo sumažėjimo skirtumas EFFENTORA palyginus su placebu 1 tyrime nustatytas po 10 minučių po suvartojimo, o 2 tyrime po 15 minučių po suvartojimo (tuo metu rodiklis buvo matuojamas pirmą kartą). Abiejų tyrimų metu šie skirtumai buvo taip pat statistiškai patikimi.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrasis apibūdinimas
Fentanilis labai tirpus riebaluose, todėl jis labai greitai absorbuojamas per burnos gleivinę ir lėčiau vartojant įprastiniu būdu per virškinimo traktą. Taip yra dėl pirminio vaistinio preparato metabolizmo kepenyse ir žarnyne, nes metabolitai neturi fentanilio terapinio poveikio.

Vaistas EFFENTORA įsisavinamas naudojant perdavos per suputojimo reakciją technologiją, pagerinančią fentanilio įsiurbimo per žando gleivinę greitį ir apimtį. Dėl putojimo reakcijos sukelti laikini pH pokyčiai gali pagerinti tirpimą (sumažėjus pH) ir perdavą per membraną (padidėjus pH).

Suvartojimo trukmė (tai yra laikotarpis nuo tabletės užsikišimo už žando iki visiško tabletės ištirpimo) neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui. Palyginamasis vienos 400 mikrogramų EFFENTORA tabletės tyrimas, kurio metu vaisto buvo vartojama užkišant už žando (tarp žando ir dantenų) arba po liežuviu, parodė, kad abu šie vartojimo būdai biologinio prieinamumo atžvilgiu yra identiški.

Inkstų arba kepenų nepakankamumo įtakos EFFENTORA farmakokinetikai tyrimų neatlikta.

Absorbcija
EFFENTORA suvartojus ant burnos gleivinės, fentanilio absoliutusis biologinis prieinamumas yra 65%. EFFENTORA absorbciją labiausiai lemia pirminis greitas įsisavinimas per žando gleivinę; didžiausia koncentracija plazmoje paėmus kraujo iš venos paprastai nustatoma per vieną valandą po suvartojimo ant burnos gleivinės. Maždaug 50% visos suvartotos dozės staigiai įsiurbiama per gleivinę ir patenka į kraujotaką. Likusi bendrosios dozės pusė nuryjama ir lėtai įsisavinama per virškinamąjį traktą. Maždaug 30% nuryto kiekio (50% visos dozės) išvengia eliminacijos per pirmąjį prasiskverbimą į kepenis bei žarnyną ir taip pat patenka į sisteminę kraujotaką.

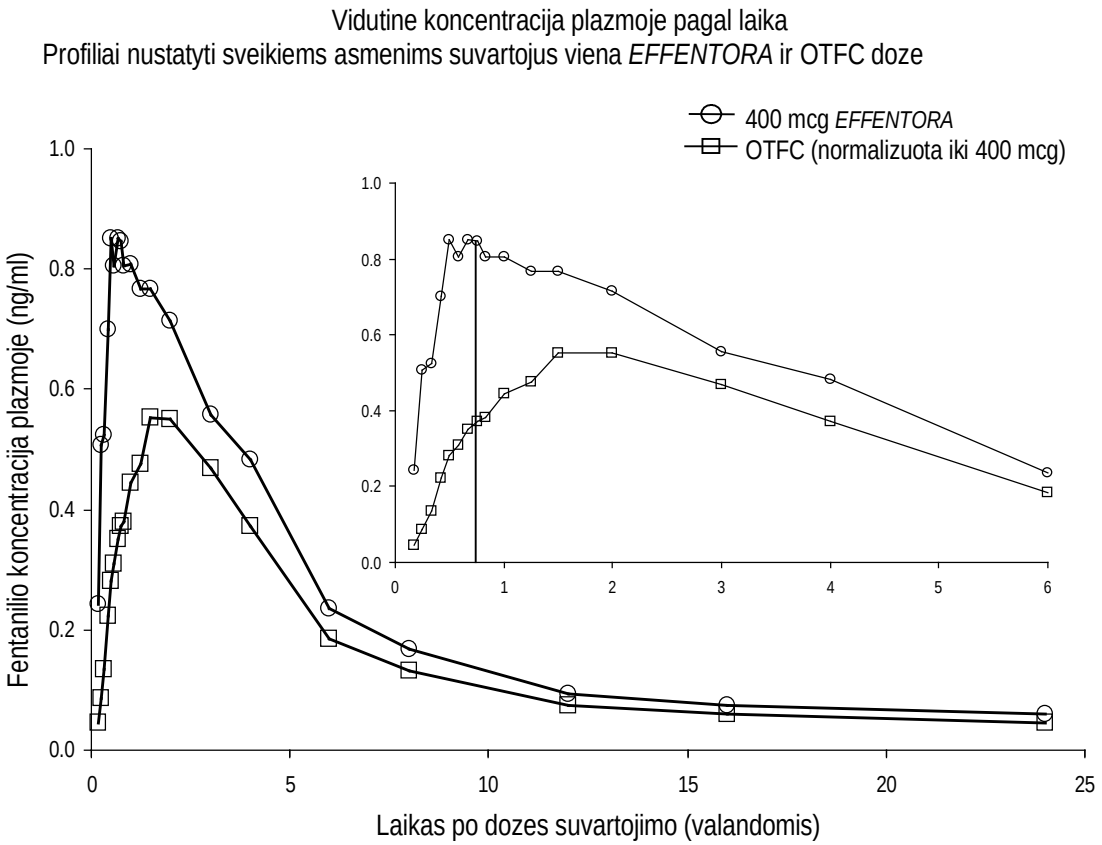
Pagrindiniai farmakokinetiniai rodmenys pateikti lentelėje toliau.

Farmakokinetiniai rodmenys, nustatyti suaugusiesiems, vartojusiems EFFENTORA*

Farmakokinetinis rodmuo **(vidurkis)**	EFFENTORA **400 mikrogramų**
Absoliutusis biologinis prieinamumas	**65%** (±20%)
Per gleivinę įsisavinama dalis	**48%** (±31,8%)
T_{max} (min.) **	**46,8** (20–240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng val./ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng val./ml)	**6,48** (± 2,98)

* remiantis kraujo iš venos (plazmos) mėginiais. Fentanilio citrato koncentracijos serume buvo didesnės, negu plazmoje: AUC serume buvo 20% didesnė negu plazmoje, o C_{max} serume – 30% didesnė, negu plazmoje. Šių skirtumų priežastis nežinoma.
** T_{max} vertė pateikta kaip mediana (diapazonas).

Farmakokinetiniuose tyrimuose, kurių metu buvo lyginamas absoliutusis ir santykinis EFFENTORA bei ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato biologinis prieinamumas, pagal fentanilio absorbcijos greitį ir mastą nustatyta, kad vartojant EFFENTORA poveikis yra 30%–50% didesnis, nei vartojant ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kitoj fentanilio citrato vaistinio preparato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes preparatų biologinis prieinamumas stipriai skiriasi. Tačiau šiems pacientams galima skirti didesnę negu 100 mikrogramų pradinę dozę.



OTFC duomenys pritaikyti (800 mcg i 400 mcg)

Klinikiniai tyrimai parodė, kad pirmojo laipsnio mukozitu sergantiems pacientamsų, vartojusiems EFFENTORA, medikamento poveikis yra kitokia. Mukozitu sergančių pacientų C_{max} ir AUC_{0-8} buvo atitinkamai 1% ir 25% didesni, negu mukozitu nesergančių pacientų. Pastebėti skirtumai klinikinės reikšmės neturėjo.

Pasiskirstymas
Fentanilis labai gerai tirpsta riebaluose ir plačiai išplinta už kraujagyslių sistemos ribų. Suvartojus EFFENTORA per žando gleivinę greitai įvyksta pirminis fentanilio pasiskirstymas: fentanilis išplinta plazmoje ir gerai krauju aprūpinamuose (smegenyse, širdyje ir plaučiuose). Po to fentanilis persiskirsto giliuosiuose audinių sluoksniuose (raumenyse ir riebaluose) ir į plazmoje.

80% – 85% fentanilio susijungia su plazmos baltymais. Pagrindinis baltymas, su kuriuo jungiasi fentanilis, yra alfa-1 rūgšties glikoproteinas, tačiau jungiasi ir tam tikras kiekis albumino bei lipoproteinų. Laisvo fentanilio dalis padidėja dėl acidozės.

Biotransformacija
Klinikinių tyrimų metu nenustatytas charakteringas per žando gleivinę suvartoto EFFENTORA metabolizmo mechanizmas. Kepenyse ir žarnyno gleivinėje CYP3A4 izoforma metabolizuoja fentanilį į norfentanilį. Tyrimuose su gyvūnais norfentanilis farmakologinio poveikio nesukėlė. Daugiau kaip 90% suvartotos dozės eliminuojama fentaniliui biologiškai transformavusis į neaktyvius N dealkilintus ir hidroksilintus metabolitus.

Eliminacija
Sušvirkštus fentanilio į veną, mažiau kaip 7% procentai suvartotos dozės nepakitusio fentanilio pavidalu išskiriama su šlapimu ir tik apie 1% nepakitusio fentanilio išsiskiria su išmatomis. Metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, su išmatomis jų išsiskiria mažiau.

Suvartojus EFFENTORA, fentanilio galutinė eliminacijos fazė priklauso nuo persiskirstymo plazmoje ir giliuosiuose audinių sluoksniuose. Ši šalinimo fazė yra lėta, tad galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 22 valandos po suvartojimo per žando gleivinę suputojimo būdu ir maždaug 18 valandų po medikamento sušvirkštimo į veną. Bendrasis fentanilio klirensas iš plazmos po sušvirkštimo į veną yra maždaug 42 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Nustatytas dozė proporcingumas nuo 100 mikrogramų iki 1000 mikrogramų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais nenustatyta medžiagos sukeltų apsigimimų ar sklaidos sutrikimų, kai vaisto buvo skiriama organogenezės metu.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvo embrionų vystymosi tyrime pastebėtas patinams skiriamų didelių (300 mikrogramų/kg per parą po oda) vaisto dozių poveikis, manoma, kad tyrimų su gyvūnais metu šis poveikis pasireiškė kaip antrinis – dėl fentanilio sedacinio veikimo.
Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis pastebėta, kad jauniklių išgyvenamumo rodiklis buvo žymiai mažesnis patelėms skiriant dozes, turinčias joms stiprų toksinį poveikį. Kitos išvados, nustatytos vaikingoms patelėms skiriant toksinį poveikį sukeliančias dozes, buvo F1 vados jauniklių fizinio vystymosi, jutiminių funkcijų, refleksų ir elgesio sutrikimai. Šis poveikis gali būti netiesioginis dėl motinos priežiūros pokyčių ir (arba) žindymo dažnio sumažėjimo, arba tai gali būti tiesioginis fentanilio poveikis jaunikliams.

Kancerogeniškumo tyrimų (26 savaičių biologinis Tg.AC transgeninių pelių tyrimas su ant odos skiriamos formos vaistu; dviejų metų fentanilio kancerogeniškumo žiurkėms tyrimai su po oda skiriamos formos vaistu) metu onkogeninę riziką patvirtinančių radinių neaptikta. Kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu smegenų įvertinimas parodė gyvūnų, kuriems buvo duodamos didelės fentanilio citrato dozės, smegenų pakitimus. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
A tipo natrio krakmolo glikolatas
Natrio vandenilio karbonatas
Bevandenis natrio karbonatas
Bevandenė citrinų rūgštis
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminiu laminuotos lizdinės plokštelės, kurias sudaro PVC, aliuminio plėvelės, poliamido, PVC sluoksniai su popieriaus ir poliesterio dengiamuoju sluoksniu.

Lizdinės pakuotės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra po 4 arba 28 tabletes. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pacientams ir jų slaugytojams patariama pašalinti visas neatidarytas tabletes, likusias po gydymo, kai tik jų daugiau nebereikia.

Vartotą arba nesuvartotą, bet daugiau nereikalingą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/003-004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. vasario mėn. 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 400 mikrogramų žandinės tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje žandinėje tabletėje yra 400 mikrogramų fentanilio (citrato forma).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas: vienoje tabletėje yra 20 mg natrio.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Žandinė tabletė.

Plokščia, balta, apvali tabletė nuožulniais kraštais; vienoje tabletės pusėje įspausta „C“, kitoje – „4“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EFFENTORA malšina skausmo proveržius vėžiu sergantiems suaugusiesiems, kuriems jau taikomas palaikomasis gydymas opioidais nuo lėtinio onkologinio skausmo.
Skausmo proveržiai yra laikinas skausmo sustiprėjimas, atsirandantis nepaisant veiksmingo nuolatinio skausmo slopinimo būdo taikymo.
Pacientai, kuriems taikomas palaikomasis gydymas opioidais, yra ligoniai, kurie vieną savaitę arba ilgiau vartoja ne mažiau kaip 60 mg per parą geriamojo morfino per parą, ne mažiau kaip 25 mikrogramus per valandą transderminio fentanilio, ne mažiau kaip 30 mg per parą oksikodono, ne mažiau kaip 8 mg per parą geriamojo hidromorfono arba kito opioido atitinkamo analgezinio poveikio doze.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir toliau prižiūrėti turi gydytojas, turintis patirties vėžiu sergančių pacientų gydymų opioidais. Gydytojai turi atsižvelgti į piktnaudžiavimo fentaniliu galimybę. Pacientus reikia perspėti, kad vartoti dviejų skirtingų formų fentanilio skausmo proveržiams slopinti negalima ir kad jie, prieš pradėdami vartoti EFFENTORA, turi išmesti kitus fentanilio preparatus, kurie buvo skiriami skausmo proveržiams slopinti. Kad pacientas nesusipainiotų ir siekiant išvengti galimo perdozavimo, reikia periodiškai sumažinti paciento turimų įvairių stiprumų tablečių skaičių.

<u>Dozavimas</u>

Dozės titravimas

EFFENTORA dozė individualiai titruojama iki veiksmingosios dozės, užtikrinančios atitinkamą analgezinį poveikį ir turinčios mažiausią nepageidaujamų reakcijų skaičių. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad EFFENTORA dozės skausmo proveržiams slopinti negalima nustatyti pagal palaikomųjų opioidų paros dozę.
Iki pasiekiant veiksmingąją dozę, pacientus būtina atidžiai stebėti.

<u>Dozės titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu nekeičia kitų medikamentų, kurių sudėtyje yra fentanilio</u>

Pradinė EFFENTORA dozė yra 100 mikrogramų, kuri, jei reikia, palaipsniui didinama vartojant prieinamas kito stiprumo tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramų).

Titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu keičia kitus medikamentus, kurių sudėtyje yra fentanilio

Dėl skirtingos absorbcijos vaistiniai preparatai negali būti keičiami keičiami santykiu 1:1. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kito geriamojo fentanilio citrato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes skirtingų vaistinių preparatų biologinis prieinamumas reikšmingai skiriasi. Manoma, kad pradinė šių pacientų dozė yra didesnė negu 100 mikrogramų.

Titravimo metodas

Jeigu, titruojant dozę, per 30 minučių po vienos tabletės suvartojimo, skausmą malšinantis poveikis yra nepakankamas, galima vartoti dar vieną to paties stiprumo EFFENTORA tabletę.

Jeigu skausmo proveržiui malšinti reikia daugiau negu vienos tabletės, kitam skausmo proveržiui malšinti galima vartoti kito (didesnio) stiprumo tabletę.

Titruojant galima vartoti kelias tabletes. Titruojant dozę, vieno skausmo proveržio numalšinimui galima vartoti ne daugiau keturių tablečių po 100 mikrogramų arba ne daugiau keturių tablečių po 200 mikrogramų. Dozė titruojama pagal šį planą.

- Jeigu pradinė 100 mikrogramų tabletė neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 100 mikrogramų tabletes. Patartina po vieną tabletę užsikišti už abiejų žandų. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 200 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Jeigu vienkartinė 200 mikrogramų EFFENTORA tabletė (arba dvi tabletės po 100 mikrogramų) neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 200 mikrogramų tabletes (arba keturias 100 mikrogramų tabletes). Patartina už abiejų žandų užsikišti po dvi tabletes. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 400 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Titruojant iki 600 mikrogramų ir 800 mikrogramų, būtina vartoti 200 mikrogramų tabletes.

Didesnių kaip 800 mikrogramų dozių poveikis klinikinių tyrimų metu netirtas.

Malšinant atskirus skausmo proveržius, būtina vartoti ne daugiau kaip dvi tabletes vaistinio preparato, išskyrus titravimą, kai vartojama iki keturių tablečių medikamento taip, kaip aprašyta anksčiau. Titravimo metu prieš malšinant kitą skausmo proveržį vaistu EFFENTORA, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Palaikomasis gydymas

Titravimo metu nustačius veiksmingąją dozę, pacientai turi toliau vartoti po vieną tokią dozę atitinkančio stiprumo tabletę. Skausmo proveržio epizodai gali būti įvairaus intensyvumo ir su laiku, dėl vėžio progresavimo, gali reikėti didesnės EFFENTORA dozės. Tokiais atvejais gali būti vartojama antra to paties stiprumo tabletė. Jeigu kelis kartus iš eilės reikėjo antros EFFENTORA tabletės, reikia koreguoti įprastinę palaikomąją dozę (žr. toliau).
Palaikomojo gydymo metu prieš vaistu EFFENTORA slopindami kitą skausmo proveržį, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Kartotinis dozės koregavimas

Palaikomoji EFFENTORA dozė turi būti didinama tada, kai pacientui kelis skausmo proveržius iš eilės vienam skausmo proveržiui numalšinti reikia daugiau nei vienos tabletės. Dozės koregavimas atliekamas tuo pačiu principu, kaip *dozės titravimas* (žr. pirmiau).
Jei per 24 valandas pacientai patiria daugiau kaip keturis skausmo proveržius iš eilės, kitų kartu palaikomajam gydymui vartojamų opioidų dozes gali tekti keisti.

Gydymo nutraukimas

EFFENTORA vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, jeigu pacientui nebepasireiškia skausmo proveržiai. Turi būti toliau taikomas skirtas nuolatinio foninio skausmo gydymas. Jei reikia nutraukti gydymą visais opioidais, gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad būtų kontroliuojama staigaus vartojimo nutraukimo šalutinio poveikio rizika.

Kepenų arba inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų arba kepenų veiklos sutrikimu, EFFENTORA reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems yra burnos sausmė

Pacientams, kuriems yra burnos sausmė, prieš vartojant EFFENTORA patartina sudrėkinti žandų ertmę išgeriant vandens. Jeigu ir šiuo būdu nepavyksta pasiekti tinkamo vaisto suputojimo, patartina apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę.

Vartojimas senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų)

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams titravimo metu nustatoma mažesnė veiksmingoji dozė, nei jaunesniems pacientams. Senyviems pacientams EFFENTORA dozę būtina titruoti atsargiau.

Vaikų populiacija

EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Sudrėkus EFFENTORA tabletei prasideda putojimo reakcija, kurios metu perduodama veiklioji medžiaga. Todėl pacientams patariama neatidaryti plokštelės lizdo, kol nebus pasiruošę užkišti tabletę už žando.

Lizdinės pakuotės atidarymas
Būtina įspėti pacientus nurodoma NEMĖGINTI išstumti tabletės per plokštelę, nes tai gali pažeisti žandinę tabletę. Teisingai tabletė iš pakuotės išimama šiuo būdu.
Nuo lizdinės plokštelės per perforuotą liniją atplėšiama plokštelės dalis su vienu lizdu. Tada ši lizdinės plokštelės dalis sulenkiama išilgai dengiamojoje plėvelėje atspausdintos linijos ten,, kur nurodyta. Nuplėšus dengiamąją plėvelę atidengiama tabletė.
Pacientams būtina nurodyti nemėginti tabletės sutrinti ar perlaužti.

Negalima laikyti iš lizdinės pakuotės išimtos tabletės, nes taip negalima užtikrinti tabletės vientisumo ir kyla atsitiktinio vaistinio preparato vartojimo pavojus.

Tabletės vartojimas
Pacientai turi išimti tabletę iš plokštelės ir iškart visą EFFENTORA tabletę užsikišti už žando (šalia krūminio danties tarp žando ir dantenų).

EFFENTORA tabletės negalima čiulpti, kramtyti arba nuryti; , kadangi vartojant kitaip, nei nurodyta, vaistinio preparato koncentracija plazmoje būna mažesnė.

EFFENTORA tabletė už žando užkišama ir laikoma kol visiškai ištirps. Paprastai tai trunka 14–25 minutes.
Alternatyviai, tabletę galima pakišti po liežuviu (žr. 5.2 skyrių).

Jei po 30 minučių burnoje yra EFFENTORA tabletės likučių, juos galima nuryti užsigeriant stikline vandens.

Manoma, kad laikas, per kurį tabletė visiškai ištirpsta vartojant ant burnos gleivinės, neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui.

Laikant už žando tabletę pacientams negalima valgyti arba gerti.
Jeigu sudirginama žando gleivinė, patartina tabletę patalpinti kitoje žando ertmės vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems netaikomas palaikomasis gydymas opioidais, nes jiems yra didesnis kvėpavimo slopinimo pavojus.

Sunkus kvėpavimo funkcijos slopinimas arba sunkios plaučių obstrukcinės ligos.

Kitokio ūmaus skausmo, kuris nėra skausmo proveržis, gydymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientus ir jų slaugytojus būtina įspėti, kad medikamento EFFENTORA veikliosios medžiagos kiekis gali būti mirtinas, ypač vaikui. Todėl visas tabletes privaloma laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Siekiant sumažinti su opioidų vartojimų susijusių nepageidaujamų reiškinių pavojų ir nustatyti veiksmingąją dozę, titravimo proceso metu pacientus privalo atidžiai stebėti sveikatos priežiūros darbuotojai.

Prieš pradedant gydymą vaistu EFFENTORA svarbu stabilizuoti pacientų nuolatinį skausmą malšinantį ilgalaikį gydymą opioidais, o gydymo vaistu EFFENTORA metu pacientas turi toliau vartoti ilgalaikio poveikio opioidinius preparatus.

<u>Kvėpavimo slopinimas</u>
Kaip ir vartojant kitų opioidų, gydymas fentaniliu gali sukelti klinikai reikšmingą kvėpavimo slopinimą. Netinkamas pacientų parinkimas (pvz., skiriant pacientams, kurie nevartojo palaikomojo gydymo opioidais) ir (arba) netinkamos dozės vartojimas sukėlė mirtinas pasekmes gydant EFFENTORA, taip pat kaip ir gydant kitais fentanilio preparatais.
EFFENTORA galima vartoti tik esant 4.1 skyriuje nurodytomis sąlygomis.

<u>Lėtinė obstrukcinė plaučių liga</u>
Ypač svarbu atsargiai titruoti EFFENTORA dozę pacientams, sergantiems nesunkia lėtine obstrukcine plaučių liga arba kitais sveikatos sutrikimais, keliančiais kvėpavimo funkcijos slopinimo pavojų, nes net įprastinės terapinės EFFENTORA dozės gali dar labiau susilpninti kvėpavimą ir sukelti kvėpavimo funkcijos nepakankamumą.

<u>Padidėjęs galvospūdis, sutrikusi sąmonė</u>
Ypač atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurie yra jautrūs kaukolės vidaus pokyčiams, atsirandantiems dėl CO_2 kaupimosi, pvz., pacientams, kuriems yra padidėjęs galvospūdis arba sutrikusi sąmonė. Opioidai gali maskuoti galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos eigą, todėl jiems opioidų vartojimas turi būti pagrįstas.

<u>Širdies liga</u>
Fentanilis gali sukelti bradikardiją. Pacientams, kurie anksčiau sirgo arba dabar serga širdies ritmo sutrikimais, pasireiškiančiais širdies susitraukimų dažnio sulėtėjimu, fentanilį reikia vartoti atsargiai..

Sutrikusi inkstų arba kepenų veikla
Taip pat atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurių sutrikusi inkstų arba kepenų veikla. Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų įtaka vaistinio preparato farmakokinetikai neįvertinta, tačiau nustatyta, kad į veną švirkščiamo fentanilio klirensas esant kepenų ir inkstų veiklos nepakankamumui pakinta dėl metabolinio klirenso ir baltymų plazmoje pokyčių. Dėl kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų, suvartojus EFFENTORA gali padidėti nuryto fentanilio biologinis prieinamumas ir sumažėti jo sisteminis klirensas, dėl ko gali padidėti ir pailgėti opioidų poveikis. Todėl pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų arba inkstų veiklos nepakankamumu, dozės titravimą reikia atlikti ypač atsargiai.

Pacientams, kuriems yra hipovolemija ir hipotenzija vaistinio preparato vartojimą būtina atidžiai apsvarstyti.

Serotonino sindromas

Reikia imtis atsargumo priemonių, jei Effentora vartojamas kartu su vaistais, kurie veikia serotoninergines neuromediatorių sistemas.

Kartu vartojant serotonerginius vaistus, pvz., selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) bei serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), taip pat vaistus, kurie gali trikdyti serotonino metabolizmą (įskaitant monoaminooksidazės inhibitorius [MAO inhibitorius]), gali pasireikšti potencialiai gyvybei pavojingas serotonino sindromas. Jis gali pasireikšti vartojant rekomenduojamą dozę.

Esant serotonino sindromui, gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiai (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma), autonominis nestabilumas (pvz., tachikardija, nepastovus kraujospūdis, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimai (pvz,, hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimas, raumenų sąstingis) ir (arba) virškinimo trakto bei žarnyno simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas) ir kt.

Įtarus serotonino sindromą, gydymą Effentora reikia nutraukti.

Tolerancija, priklausomybė
Pakartotinai vartojant opioidų (fentanilio) gali išsivystyti fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė. Tačiau vartojant terapines dozes jatrogeninis potraukis opiodams išsivysto retai.

Kontroliuojamas natrio kiekis maiste
Šio vaisto tabletėje yra 20 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Anafilaksija ir padidėjęs jautrumas
Vartojant ant burnos gleivinės vartojamus fentanilio preparatus, nustatyta anafilaksija ir padidėjęs jautrumas (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Fentanilį metabolizuoja daugiausia žmogaus P450 citochromo 3A4 izofermentų sistema (CYP3A4), todėl EFFENTORA vartojant kartu su medžiagomis, veikiančiomis CYP3A4 aktyvumą, galima medikamentų sąveika. Vartojant kartu su 3A4 aktyvumą skatinančiomis medžiagomis gali sumažėti vaisto EFFENTORA veiksmingumas. EFFENTORA vartojant su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicinu, klaritromicinu ir nelfinaviru) arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, eritromicinu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrutų sultimis ir verapamiliu) gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje ir kilti sunkaus šalutinio vaistinio preparato poveikio, įskaitant mirtiną kvėpavimo funkcijos slopinimą, pavojus. Pacientus, kurie EFFENTORA vartoja su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia ilgai ir atidžiai stebėti. Būtina atsargiai didinti medikamento dozę.

Vartojant kartu su kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, (įskaitant kitus opioidus, raminamuosius arba migdomuosius, visus anestetikus, fenotiazinus, trankviliantus, skeleto raumenų relaksantaus, raminamojo poveikio antihistamininius ir alkoholį, gali pasireikšti papildomas slopinantis poveikis.

EFFENTORA nepatartina vartoti pacientams, kuriems per pastarąsias 14 dienų vartojo monamino oksidazės (MAO) inhibitorių, nes yra duomenų, kad vartojant opioidinių analgetikų galimas sunkus sunkus ir nenuspėjamas MAO inhibitorių poveikio sustiprėjimas.

Nerekomenduojama vartoti kartu su daliniais opioidų agonistais/antagonistais (pvz., buprenorfinu, nalbufinu, pentazocinu). Šių medžiagų trauka opioidų receptoriams labai didelė, o sukeliamas poveikis sąlyginai mažas, todėl jos iš dalies silpnina fentanilio analgezinį poveikį ir gali sukelti nutraukimo simptomus nuo opioidų priklausomiems pacientams.

Serotoninerginiai vaistai
Vartojant fentanilį su serotonerginiu preparatu, tokiu kaip selektyvusis serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI) arba monoaminooksidazės inhibitorius (MAO inhibitorius), gali padidėti gyvybei pavojingos būklės – serotonino sindromo – rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Reikiamų duomenų apie fentanilio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. EFFENTORA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Po ilgalaikio gydymo fentanilis gali sukelti abstinenciją naujagimiui.
Patartina nevartoti fentanilio gimdymo ir išstūmimo bei placentinės fazės metu (taip pat ir atliekant Cezario pjūvio operaciją), nes fentanilis prasiskverbia per placentą ir vaisiui gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Jeigu gimdyvė vartojo EFFENTORA, būtina pasirengti naujagimiui vartoti antidoto.

Žindymas
Fentanilio patenka į motinos pieną; žindomam kūdikiui jis gali sukelti raminamąjį poveikį žindomam kūdikiui bei kvėpavimo slopinimą. Fentanilio žindyvėms vartoti negalima ir negalima vėl pradėti žindymo, kol po paskutinės fentanilio dozės suvartojimo praėjo mažiau nei 5 paros.

Vaisingumas
Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu stebėtas patinų vaisingumo sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau opioidiniai analgetikai sutrikdo protinius ir (arba) fizinius sugebėjimus, reikalingus potencialiai pavojingoms užduotims atlikti (pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus). Pacientams patartina nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, jeigu vartodami EFFENTORA patiria mieguistumą, svaigulį arba regėjimo sutrikimus ir nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, kol tęsiasi šis poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka
Manoma, kad vartojant EFFENTORA gali pasireikšti tipiškos opioidų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos. Dažnai jos išnyksta arba susilpnėja toliau vartojant vaistinio preparato, kai pacientui titravimo būdu nustatoma veiksmingoji dozė. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra kvėpavimo funkcijos slopinimas (galintis sukelti apnėją ir kvėpavimo sustojimą), kraujotakos slopinimas, hipotenzija ir šokas, todėl visus pacientus dėl šių poveikių reikia atidžiai stebėti.

Klinikiniuose EFFENTORA saugumo ir veiksmingumo gydant skausmo proveržius tyrimuose,dalyvavę pacientai nuolatiniam skausmui malšinti papildomai vartojo opioidų (pvz., pailginto atpalaidavimo morfino arba transderminio fentanilio). Todėl neįmanoma aiškiai atskirti vien tik EFFENTORA sukelto šalutinio poveikio.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie šiuos EFFENTORA ir (arba) kitų junginių, kurių sudėtyje yra fentanilio, nepageidaujamus reiškinius. Nepageidaujami reiškiniai toliau išvardyti pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį (dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ≥1/10; dažni, nuo ≥1/100 iki <1/10; nedažni, nuo ≥ 1/1 000 iki <1/100; reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis); kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos		burnos kandidamikozė	faringitas	burnos pūlinėlinė	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		anemija, neutropenija	trombocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai				padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai				hipogonadizmas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		anoreksija			
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas, sumišimo būsena, nemiga	euforinė nuotaika, nervingumas, haliucinacijos, matymo haliucinacijos, psichinės būklės pokyčiai, vaistų priklausomybė (potraukis), dezorientacija		
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, galvos skausmas	disgeuzija, mieguistumas letargija, drebulys, sedacija, hipestezija, migrena	prislopinta sąmonė, dėmesio sutrikimai, pusiausvyros sutrikimai, dizartrija	kognityvinių funkcijų sutrikimai, motorikos disfunkcija	sąmonės praradimas, traukuliai
Akių sutrikimai			matymo sutrikimai, akių hiperemija, neryškus matymas, regos aštrumo sumažėjimas	neįprastas pojūtis akyje, fotopsija	

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Ausų ir labirintų sutrikimai			vertigo, tinitas, nemalonus pojūtis ausyje		
Širdies sutrikimai		tachikardija	bradikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		hipotenzija, hipertenzija	veido raudonis, karščio pylimas		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dispnėja, ryklės ir gerklų skausmas	kvėpavimo funkcijos slopinimas, miego apnėjos sindromas		kvėpavimo sustojimas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	vidurių užkietėjimas, stomatitas, burnos džiuvimas, viduriavimas pilvo skausmas, gastroezofagini o refliukso liga, nemalonus pojūtis skrandyje, dispepsija, dantų skausmas	ileusas, burnos išopėjimas, burnos hipestezija, nemalonus pojūtis burnoje, burnos gleivinės spalvos pakitimai, burnos minkštųjų audinių sutrikimai, liežuvio skausmas, liežuvio pūslelinė, dantenų skausmas, liežuvio išopėjimas, liežuvio sutrikimai, ezofagitas, suskirdusios lūpos, dantų sutrikimai	burnos gleivinės pūslelinė, lūpų sausumas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			tulžies latakų išsiplėtimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		niežėjimas, hiperhidrozė, bėrimas	šaltas prakaitas, veido tinimas, generalizuotas niežulys, alopecija	nagų trapumas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		mialgija, nugaros skausmas	raumenų spazmai, raumenų silpnumas		

	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			šlapimo susilaikymas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant kraujavimą, skausmą, opą, sudirginimą, parestezią, anestezią, eritemą, edemą, tinimą ir pūslelinę	periferinė edema, nuovargis, astenija, abstinencijos sindromas, šaltkrėtis	negalavimas, vangumas, nemalonus pojūtis krūtinėje, neįprasta savijauta, nervingumo pojūtis, troškulys, šalčio pojūtis, karščio pojūtis		Karščiavimas
Tyrimai		kūno masės sumažėjimas	sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs pulsas, sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs hemoblogino kiekis		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		griuvimas			

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Pakartotinai skiriant opioidų, pvz., fentanilio, gali išsivystyti tolerancija ir fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė.
Vartojant fentanilį per gleivinę, nustatyti šie opioidų abstinencijos simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nerimas, šaltkrėtis, drebulys ir prakaitavimas.
Pastebėta, kad nuo perdozavimo pacientai gali prarasti sąmonę arba gali sustoti jų kvėpavimas.
Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, eritemą, lūpų ir veido patinimą bei dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Manoma, kad fenatnilio perdozavimo simptomai turi būti panašaus pobūdžio į veną švirkščiamo fentanilio ir kitų opioidų perdozavimo požymius ir jie susiję su stipresniu vaisto farmakologiniu poveikiu, kurio sunkiausias reikšmingas poveikis yra psichinės būklės pokyčiai, sąmonės netekimas, hipotenzija, kvėpavimo funkcijos slopinimas, kvėpavimo distresas ir kvėpavimo sutrikimas, pasibaigęs mirtimi.

Opioidų perdozavimo greitosios pagalbos priemonės yra šios: jei EFFENTORA žandinė tabletė tebėra burnoje, ji kuo skubiau iš burnos pašalinama, atlaisvinami kvėpavimo takai, pacientas stimuliuojamas (kalbinamas, judinamas), įvertinama sąmoningumo, kvėpavimo ir kraujotakos būklė, jei reikia, atliekama dirbtinė plaučių ventiliacija (palaikomoji dirbtinė ventiliacija).

Kai reikia, anksčiau opioidų nevartojusiems pacientams perdozavimas (netyčinia nurijus) gydomas į veną sušvirkščiant naloksono arba kitų opioidų antagonistų. Kvėpavimo funkcijos slopinimas perdozavus vaisto gali tęstis ilgiau nei opioidų antagonisto poveikis (pvz., naloksono pusinės eliminacijos laikas yra 30–81 minutė), tad gali reikėti papildomos injekcijos. Išsamios informacijos apie konkretų opioidų antagonistą ieškokite jo Preparato charakteristikų santraukoje.

Opioidų vartojantiems pacientams gydant perdozavimą reikalinga venos prieiga. Tam tikrais atvejais apgalvotai vartojant naloksono ar kito opioidų antagonisto perdozavimą galima pagydyti be pasekmių, tačiau opioidų antagonistų vartojimas yra susijęs su ūminio medikamento nutraukimo sindromo išsivystymo pavojumi.

Nors vartojant EFFENTORA nepastebėta kvėpavimui įtakos turinčių raumenų sąstingio atvejų, tai gali pasireikšti vartojant fentanilio ir kitų opioidų. Jei toks poveikis pasireiškia, jis gydomas dirbtine palaikomąją plaučių ventiliacija, opioidų antagonistais ir (kaip galutinis pasirinkimas) nervų ir raumenų jungtį blokuojančias medikamentais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai; opioidai; ATC kodas N02AB03.

Fentanilis yra opioidinis analgetikas, daugiausia veikiantis opioidinius μ receptorius. Pirminis jo terapinis poveikis yra skausmo malšinimas ir raminimas. Antrinis farmakologinis poveikis yra kvėpavimo funkcijos slopinimas, bradikardija, hipotermija, vidurių užkietėjimas, miozė, fizinė priklausomybė ir euforija.

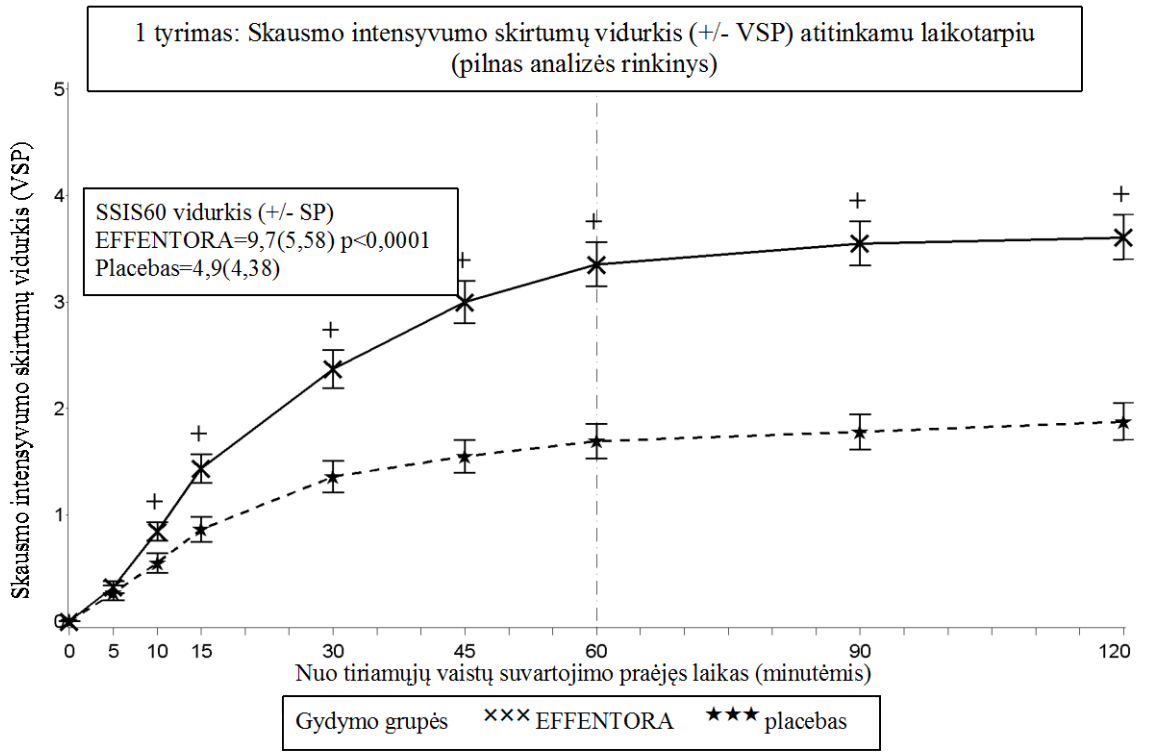
Fentanilio analgezinis poveikis priklauso nuo jo kiekio plazmoje. Iš esmės, veiksmingoji koncentracija ir koncentracija, kurią pasiekus pasireiškia toksinis poveikis, didėja kartu su didėjančiu opioidų toleravimu. Tolerancijos atsiradimo dažnis skirtingiems asmenms skiriasi. Todėl pageidaujamam poveikiui pasiekti kiekvienam pacientui dozę titruoti reikia atskirai (žr. 4.2 skyrių).

Fentanilis, kaip visi μ receptorių agonistai, sukelia nuo dozės priklausomą kvėpavimo funkcijos slopinimą. Kvėpavimo funkcijos slopinimo pavojus mažesnis pacientams, nuolat gydomiems opioidais, nes jiems išsivysto tolerancija kvėpavimą slopinančiam poveikiui.

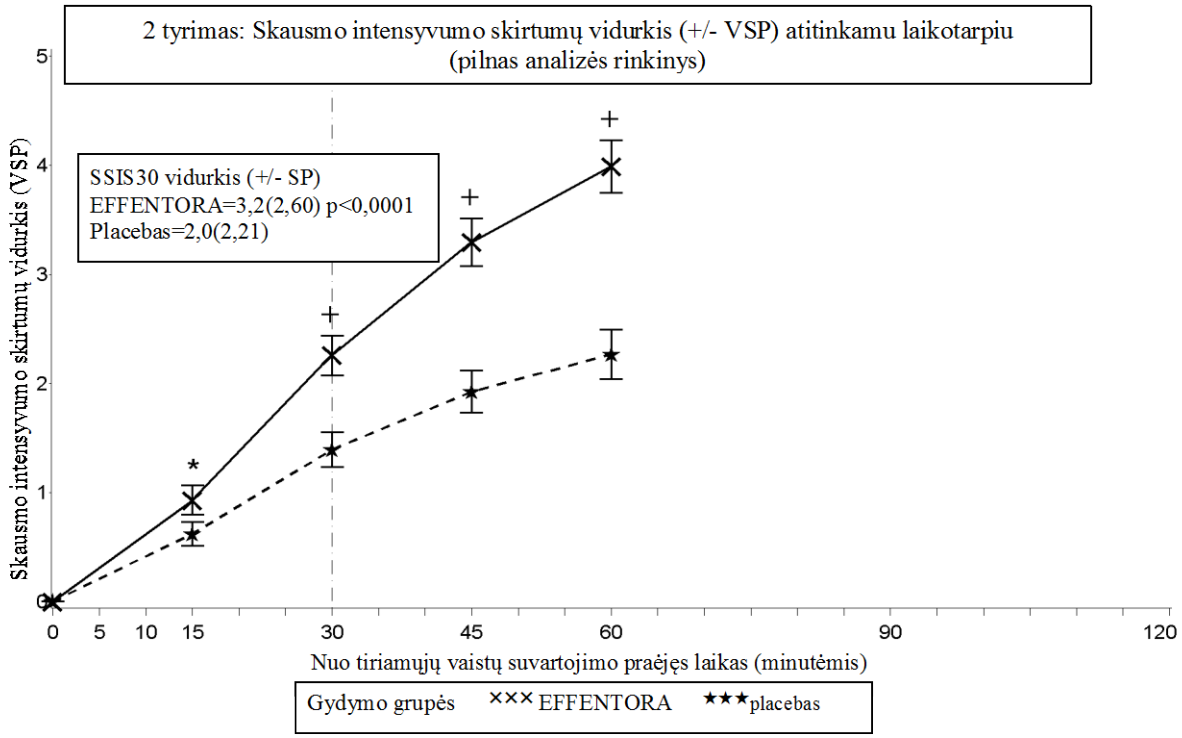
EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas įvertintas pacientams, kurie vaistą vartojo skausmo proveržiams malšinti. Profilaktinis EFFENTORA vartojimas numatomiems skausmo epizodams malšinti klinikiniuose tyrimuose netirtas. Dviejuose dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 248 vėžiu sergantys pacientai, patiriantys skausmo proveržius, kuriems skausmo proveržiai pasireiškė vidutiniškai 1–4 kartus per parą ir kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas opioidais. Pradinės atvirosios fazės metu titravimo būdu pacientams nustatyta veiksmingoji EFFENTORA dozė. Pacientai, kuriems nustatyta veiksmingoji dozė, įtraukti į tyrimų dvigubai koduotąją fazę. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo paciento pateikiamas skausmo intensyvumo įvertinimas. Pacientai skausmo intensyvumą vertino pagal 11 taškų skalę. Kiekvieno skausmo protrūkio metu skausmo intensyvumas buvo vertinamas prieš gydymą ir kelis kartu po jo.

Šešiasdešimt septyniems procentams pacientų pavyko titruoti veiksmingąją vaisto dozę.

Pagrindžiamojo klinikinio tyrimo (1 tyrimas) pirminis tikslas buvo skausmo intensyvumo taškų skirtumų sumos vidurkis, įskaitant suminį skausmo intensyvumo skirtumą nuo suvartojimo iki 60 minučių (SSIS60); šis rodmuo buvo statistiškai patikimas, palyginti su placebu (p<0,0001).



+ p<0,0001 EFFENTORA palyginus su placebu (EFFENTORA naudai), pagal variantiškumo analizę
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida



* p<0,01 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
+ p<0,0001 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida

Antrojo pagrindžiamojo tyrimo (2 tyrimas) pirminis tikslas buvo SSIS30, skirtumas su placebu irgi buvo statistiškai patikimas (p<0,0001).

Statistiškai patikimas skausmo intensyvumo sumažėjimo skirtumas EFFENTORA palyginus su placebu 1 tyrime nustatytas po 10 minučių po suvartojimo, o 2 tyrime po 15 minučių po suvartojimo (tuo metu rodiklis buvo matuojamas pirmą kartą). Abiejų tyrimų metu šie skirtumai buvo taip pat statistiškai patikimi.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrasis apibūdinimas
Fentanilis labai tirpus riebaluose, todėl jis labai greitai absorbuojamas per burnos gleivinę ir lėčiau vartojant įprastiniu būdu per virškinimo traktą. Taip yra dėl pirminio vaistinio preparato metabolizmo kepenyse ir žarnyne, nes metabolitai neturi fentanilio terapinio poveikio.

Vaistas EFFENTORA įsisavinamas naudojant perdavos per suputojimo reakciją technologiją, pagerinančią fentanilio įsiurbimo per žando gleivinę greitį ir apimtį. Dėl putojimo reakcijos sukelti laikini pH pokyčiai gali pagerinti tirpimą (sumažėjus pH) ir perdavą per membraną (padidėjus pH).

Suvartojimo trukmė (tai yra laikotarpis nuo tabletės užsikišimo už žando iki visiško tabletės ištirpimo) neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui. Palyginamasis vienos 400 mikrogramų EFFENTORA tabletės tyrimas, kurio metu vaisto buvo vartojama užkišant už žando (tarp žando ir dantenų) arba po liežuviu, parodė, kad abu šie vartojimo būdai biologinio prieinamumo atžvilgiu yra identiški.

Inkstų arba kepenų nepakankamumo įtakos EFFENTORA farmakokinetikai tyrimų neatlikta.

Absorbcija
EFFENTORA suvartojus ant burnos gleivinės, fentanilio absoliutusis biologinis prieinamumas yra 65%. EFFENTORA absorbcija labiausiai lemia pirminis greitas įsisavinimas per žando gleivinę; didžiausia koncentracija plazmoje paėmus kraujo iš venos paprastai nustatoma per vieną valandą po suvartojimo ant burnos gleivinės. Maždaug 50% visos suvartotos dozės staigiai įsiurbiama per gleivinę ir patenka į kraujotaką. Likusi bendrosios dozės pusė nuryjama ir lėtai įsisavinama per virškinamąjį traktą. Maždaug 30% nuryto kiekio (50% visos dozės) išvengia eliminacijos per pirmąjį prasisikverbimą į kepenis bei žarnyną ir taip pat patenka į sisteminę kraujotaką.

Pagrindiniai farmakokinetiniai rodmenys pateikti lentelėje toliau.

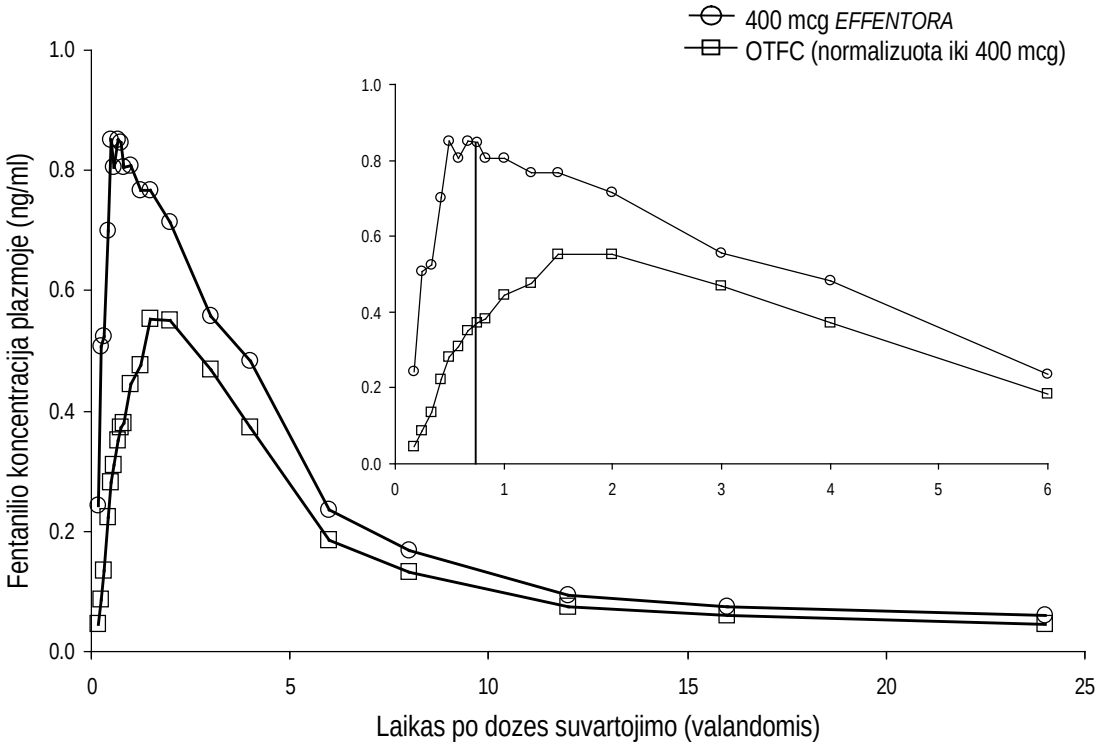
Farmakokinetiniai rodmenys, nustatyti suaugusiesiems, vartojusiems EFFENTORA*

Farmakokinetinis rodmuo (vidurkis)	EFFENTORA **400 mikrogramų**
Absoliutusis biologinis prieinamumas	**65%** (±20%)
Per gleivinę įsisavinama dalis	**48%** (±31,8%)
T_{max} (min.) **	**46,8** (20–240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng val./ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng val./ml)	**6,48** (± 2,98)

* remiantis kraujo iš venos (plazmos) mėginiais. Fentanilio citrato koncentracijos serume buvo didesnės, negu plazmoje: AUC serume buvo 20% didesnė negu plazmoje, o C_{max} serume – 30% didesnė, negu plazmoje. Šių skirtumų priežastis nežinoma.
** T_{max} vertė pateikta kaip mediana.

Farmakokinetiniuose tyrimuose, kurių metu buvo lyginamas absoliutusis ir santykinis EFFENTORA bei ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato biologinis prieinamumas, pagal fentanilio absorbcijos greitį ir mastą nustatyta, kad vartojant EFFENTORA pasiekiama 30%–50% didesnė ekspozicija, nei vartojant ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kitoj fentanilio citrato vaistinio preparato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes preparatų biologinis prieinamumas stipriai skiriasi. Tačiau šiems pacientams galima skirti didesnę negu 100 mikrogramų pradinę dozę.

Vidutine koncentracija plazmoje pagal laika
Profiliai nustatyti sveikiems asmenims suvartojus viena *EFFENTORA* ir OTFC doze



OTFC duomenys pritaikyti (800 mcg i 400 mcg)

Klinikiniai tyrimai parodė, kad pirmojo laipsnio mukozitu sergantiems pacientams, vartojusiems EFFENTORA, medikamento poveikis yra kitoks. Mukozitu sergančių pacientų C_{max} ir AUC_{0-8} buvo atitinkamai 1% ir 25% didesni, negu mukozitu nesergančių pacientų. Pastebėti skirtumai klinikinės reikšmės neturėjo.

Pasiskirstymas
Fentanilis labai gerai tirpsta riebaluose ir plačiai išplinta už kraujagyslių sistemos ribų. Suvartojus EFFENTORA per žando gleivinę greitai įvyksta pirminis fentanilio pasiskirstymas: fentanilis išplinta plazmoje ir gerai krauju aprūpinamuose audiniuose (smegenyse, širdyje ir plaučiuose). Po to fentanilis persiskirsto giliuosiuose audinių sluoksniuose (raumenyse ir riebaluose) ir į plazmoje.

80% – 85% fentanilio susijungia su plazmos baltymais. Pagrindinis baltymas, su kuriuo jungiasi fentanilis, yra alfa-1 rūgšties glikoproteinas, tačiau jungiasi ir tam tikras kiekis albumino bei lipoproteinų. Laisvo fentanilio dalis padidėja dėl acidozės.

Biotransformacija

Klinikinių tyrimų metu nenustatytas per žando gleivinę suvartoto EFFENTORA metabolizmo mechanizmas. Kepenyse ir žarnyno gleivinėje CYP3A4 izoforma metabolizuoja fentanilį į norfentanilį. Tyrimuose su gyvūnais norfentanilis farmakologinio poveikio nesukėlė. Daugiau kaip 90% suvartotos dozės eliminuojama fentaniliui biologiškai transformavusis į neaktyvius N dealkilintus ir hidroksilintus metabolitus.

Eliminacija
Sušvirkštus fentanilio į veną, mažiau kaip 7% procentai suvartotos dozės nepakitusio fentanilio pavidalu išskiriama su šlapimu ir tik apie 1% nepakitusio fentanilio išsiskiria su išmatomis. Metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, su išmatomis jų išsiskiria mažiau.

Suvartojus EFFENTORA, fentanilio galutinė eliminacijos fazė priklauso nuo persiskirstymo plazmoje ir giliuosiuose audinių sluoksniuose. Ši šalinimo fazė yra lėta, tad galutinis pusinės eliminacijos eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 22 valandos po suputojančios vaisto formos suvartojimo užkišant už žando ir maždaug 18 valandų po medikamento sušvirkštimo į veną. Bendrasis fentanilio klirensas iš plazmos po sušvirkštimo į veną yra maždaug 42 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Nustatytas dozė proporcingumas nuo 100 mikrogramų iki 1000 mikrogramų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais nenustatyta medžiagos sukeltų apsigimimų ar sklaidos sutrikimų, kai vaisto buvo skiriama organogenezės metu.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvo embrionų vystymosi tyrime pastebėtas patinams skiriamų didelių (300 mikrogramų/kg per parą po oda) vaisto dozių poveikis, manoma, kad tyrimų su gyvūnais metu šis poveikis pasireiškė kaip antrinis – dėl fentanilio sedacinio veikimo.
Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis pastebėta, kad jauniklių išgyvenamumo rodiklis buvo žymiai mažesnis patelėms skiriant dozes, turinčias joms stiprų toksinį poveikį. Kitos išvados, nustatytos vaikingoms patelėms skiriant toksinį poveikį sukeliančias dozes, buvo F1 vados jauniklių fizinio vystymosi, jutiminių funkcijų, refleksų ir elgesio sutrikimai. Šis poveikis gali būti netiesioginis dėl motinos priežiūros pokyčių ir (arba) žindymo dažnio sumažėjimo, arba tai gali būti tiesioginis fentanilio poveikis jaunikliams.

Kancerogeniškumo tyrimų (26 savaičių biologinis Tg.AC transgeninių pelių tyrimas su ant odos skiriamos formos vaistu; dviejų metų fentanilio kancerogeniškumo žiurkėms tyrimai su po oda skiriamos formos vaistu) metu onkogeninę riziką patvirtinančių radinių neaptikta. Kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu smegenų įvertinimas parodė gyvūnų, kuriems buvo duodamos didelės fentanilio citrato dozės, smegenų pakitimus. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
A tipo natrio krakmolo glikolatas
Natrio vandenilio karbonatas
Bevandenis natrio karbonatas
Bevandenė citrinų rūgštis
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminiu laminuotos lizdinės plokštelės, kurias sudaro PVC, aliuminio plėvelės, poliamido, PVC sluoksniai su popieriaus ir poliesterio dengiamuoju sluoksniu.

Lizdinės pakuotės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra po 4 arba 28 tabletes. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pacientams ir jų slaugytojams patariama pašalinti visas neatidarytas tabletes, likusias po gydymo, kai tik jų daugiau nebereikia.

Vartotą arba nesuvartotą, bet daugiau nereikalingą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/005-006

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. vasario mėn. 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 600 mikrogramų žandinės tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje žandinėje tabletėje yra 600 mikrogramų fentanilio (citrato forma).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas: vienoje tabletėje yra 20 mg natrio.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Žandinė tabletė.

Plokščia, balta, apvali tabletė nuožulniais kraštais; vienoje tabletės pusėje įspausta „C“, kitoje – „6“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EFFENTORA malšina skausmo proveržius vėžiu sergantiems suaugusiesiems, kuriems jau taikomas palaikomasis gydymas opioidais nuo lėtinio onkologinio skausmo.
Skausmo proveržiai yra laikinas skausmo sustiprėjimas, atsirandantis nepaisant veiksmingo nuolatinio skausmo slopinimo būdo taikymo.
Pacientai, kuriems taikomas palaikomasis gydymas opioidais, yra ligoniai, kuriems vieną savaitę arba ilgiau vartoja ne mažiau kaip 60 mg per parą geriamojo morfino, ne mažiau kaip 25 mikrogramus per parą transderminio fentanilio, ne mažiau kaip 30 mg per parą oksikodono, ne mažiau kaip 8 mg per parą geriamojohidromorfono arba kito opioido atitinkamo analgezinio poveikio dozę.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir toliau prižiūrėti turi gydytojas, turintis patirties vėžiu sergančių pacientų gydymų opioidais. Gydytojai turi atsižvelgti į piktnaudžiavimo fentaniliu galimybę. Pacientus reikia perspėti, kad kartu vartoti dviejų skirtingų formų fentanilio skausmo proveržiams slopinti negalima ir kad jie, prieš pradėdami vartoti EFFENTORA, turi atiduoti sunaikinimui kitus fentanilio preparatus, kurie buvo skiriami skausmo proveržiams slopinti. Kad pacientas nesusipainiotų ir siekiant išvengti galimo perdozavimo, reikia periodiškai sumažinti paciento turimų įvairių stiprumų tablečių skaičių.

<u>Dozavimas</u>

Dozės titravimas

EFFENTORA dozė individualiai titruojama iki veiksmingosios dozės, užtikrinančios pakankamą analgezinį poveikį ir mažiausią nepageidaujamų reakcijų skaičių. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad EFFENTORA dozės skausmo proveržiams slopinti negalima nustatyti pagal palaikomąją opioidų paros dozę.
Iki pasiekiant veiksmingąją dozę, pacientus būtina atidžiai stebėti.

<u>Dozės titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu nekeičia kitų medikamentų, kurių sudėtyje yra fentanilio</u>
Pradinė EFFENTORA dozė yra 100 mikrogramų, kuri, jei reikia, palaipsniui didinama vartojant prieinamas kito stiprumo tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramų).

Titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu keičia kitus medikamentus, kurių sudėtyje yra fentanilio
Dėl skirtingos absorbcijos vaistiniai preparatai negali būti keičiami santykiu 1:1. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kito geriamojo fentanilio citrato preparato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes skirtingų vaistinių preparatų biologinis prieinamumas reiksšmingai skiriasi. vaistui EFEENTORA, nes skirtingų vaistinių preparatų biologinis prieinamumas reikšmingai skiriasi. Manoma, kad pradinė šių pacientųdozė yra didesnė negu 100 mikrogramų.

Titravimo metodas
Jeigu, titruojant dozę, per 30 minučių po vienos tabletės suvartojimo, skausmą malšinantis poveikis yra nepakankamas,galima vartoti dar vieną to paties stiprumo EFFENTORA tabletę.

Jeigu skausmo proveržiui malšinti reikia daugiau negu vienos tabletės, kitam skausmo proveržiui malšinti galima vartoti kito (didesnio) prieinamo stiprumo tabletę.

Titruojant galima vartoti kelias tabletes. Titruojant dozę, vieno skausmo proveržio numalšinimui galima vartoti ne daugiau keturių tablečių po 100 mikrogramų arba ne daugiau keturių tablečių po 200 mikrogramų. Dozė titruojam pagal šį planą:

- Jeigu pradinė 100 mikrogramų tabletė neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 100 mikrogramų tabletes. Patartina po vieną tabletę užsikišti už abiejų žandų. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 200 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Jeigu vienkartinė 200 mikrogramų EFFENTORA tabletė (arba dvi tabletės po 100 mikrogramų) neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 200 mikrogramų tabletes (arba keturias 100 mikrogramų tabletes). Patartina už abiejų žandų užsikišti po dvi tabletes. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 400 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Titruojant iki 600 mikrogramų ir 800 mikrogramų, būtina vartoti 200 mikrogramų tabletes.

Didesnių kaip 800 mikrogramų dozių poveikis klinikinių tyrimų metu netirtas.

Malšinant atskirus skausmo proveržius, būtina vartoti ne daugiau kaip dvi tabletes vaistinio preparato, išskyrus titravimą, kai vartojama iki keturių tablečių medikamento taip, kaip aprašyta anksčiau. Titravimo metu prieš malšinant kitą skausmo proveržį vaistu EFFENTORA, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Palaikomasis gydymas

Titravimo metu nustačius veiksmingąją dozę, pacientai turi toliau vartoti po vieną tokią dozę atitinkančio stiprumo tabletę. Skausmo proveržio epizodai gali būti įvairaus intensyvumo ir su laiku, dėl vėžio progresavimo, gali reikėti didesnės EFFENTORA dozės. Tokiais atvejais gali būti vartojama antra to paties stiprumo tabletė. Jeigu kelis kartus iš eilės reikėjo antros EFFENTORA tabletės, reikia koreguoti įprastinę palaikomąją dozę (žr. toliau).
Palaikomojo gydymo metu prieš vaistu EFFENTORA slopindami kitą skausmo proveržį, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Kartotinis dozės koregavimas

Palaikomoji EFFENTORA dozė turi būti didinama tada, kai pacientui kelis skausmo proveržius iš eilės vienam skausmo proveržiui numalšinti reikia daugiau nei vienos tabletės. Dozės koregavimas atliekamas tuo pačiu principu, kaip *dozės titravimas* (žr. aukščiau).
Jei per 24 valandas pacientai patiria daugiau kaip keturis skausmo proveržius iš eilės, kitų kartu palaikomajam gydymui vartojamų opioidų dozes gali tekti keisti.

Gydymo nutraukimas

EFFENTORA vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, jeigu pacientui nebepasireiškia skausmo proveržiai. Turi būti toliau taikomas skirtas nuolatinio foninio skausmo gydymas. Jei reikia nutraukti gydymą visais opioidais, gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad būtų kontroliuojama staigaus vartojimo nutraukimo šalutinio poveikio rizika.

Kepenų arba inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų arba kepenų veiklos sutrikimu, EFFENTORA reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems yra burnos sausmė

Pacientams, kuriems yra burnos sausmė, prieš vartojant EFFENTORA patartina sudrėkinti žandų ertmę išgeriant vandens. Jeigu ir šiuo būdu nepavyksta pasiekti tinkamo vaisto suputojimo, patartina apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę.

Vartojimas senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų)

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams titravimo metu nustatoma mažesnė veiksmingoji dozė, nei jaunesniems pacientams. Senyviems pacientams EFFENTORA dozę būtina titruoti atsargiau.

Vaikų populiacija

EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Sudrėkus EFFENTORA tabletei prasideda putojimo reakcija, kurios metu perduodama veiklioji medžiaga. Todėl pacientams patariama neatidaryti plokštelės lizdo, kol nebus pasiruošę užkišti tabletę už žando.

Lizdinės pakuotės atidarymas
Būtina įspėti pacientus NEMĖGINTI išstumti tabletės per plokštelę, nes tai gali pažeisti žandinę tabletę. Teisingai tabletė iš pakuotės išimama šiuo būdu.
Nuo lizdinės plokštelės per perforuotą liniją atplėšiama plokštelės dalis su vienu lizdu. Tada ši lizdinės plokštelės dalis išilgai dengiamojoje plėvelėje atspausdintos linijos ten, kur nurodyta. Nuplėšus dengiamąją plėvelę atidengiama tabletė.
Pacientams būtina nurodyti nemėginti tabletės sutrinti ar perlaužti.

Negalima laikyti iš lizdinės pakuotės išimtos tabletės, nes taip negalima užtikrinti tabletės vientisumo ir kyla atsitiktinio vaistinio preparato vartojimo pavojus.

Tabletės vartojimas
Pacientai turi išimti tabletę iš lizdinės plokštelės ir iškart visą EFFENTORA tabletę užsikišti už žando (šalia krūminio danties tarp žando ir dantenų).

EFFENTORA tabletės negalima čiulpti, kramtyti arba nuryti, kadangi vartojant kitaip, nei nurodyta, vaistinio preparato, koncentracija plazmoje būna mažesnė.

EFFENTORA tabletė už žando užkišama ir laikoma kol visiškai ištirps. Paprastai tai trunka 14–25 minutes.
Alternatyviai, tabletę galima pakišti po liežuviu (žr. 5.2 skyrių).

Jei po 30 minučių, jei burnoje yra EFFENTORA tabletės likučių, juos galima nuryti užsigeriant stikline vandens.

Manoma, kad laikas, per kurį tabletė visiškai ištirpsta vartojant ant burnos gleivinės, neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui.

Laikant už žando tabletę pacientams negalima valgyti arba gerti.
Jeigu sudirginama žando gleivinė, patartina tabletę patalpinti kitoje žando ertmės vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems netaikomas palaikomasis gydymas opioidais, nes jiems yra didesnis kvėpavimo slopinimo pavojus.

Sunkus kvėpavimo funkcijos slopinimas arba sunkios plaučių obstrukcinės ligos.

Kitokio ūmaus skausmo, kuris nėra skausmo proveržis, gydymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientus ir jų slaugytojus būtina įspėti, kad medikamento EFFENTORA veikliosios medžiagos kiekis gali būti mirtinas, ypač vaikui. Todėl visas tabletes privaloma laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Siekiant sumažinti su opioidų vartojimų susijusių nepageidaujamų reiškinių pavojų ir nustatyti veiksmingąją dozę, titravimo proceso metu pacientus privalo atidžiai stebėti sveikatos priežiūros darbuotojai.

Prieš pradedant gydymą vaistu EFFENTORA svarbu stabilizuoti pacientų nuolatinį skausmą malšinantį ilgalaikį gydymą opioidais, o gydymo vaistu EFFENTORA metu pacientas turi toliau vartoti ilgalaikio poveikio opioidinius preparatus.

Kvėpavimo slopinimas
Kaip ir vartojant kitų opioidų, gydymas fentaniliu gali sukelti klinikai reikšmingą kvėpavimo slopinimą. Netinkamas pacientų parinkimas (pvz., skiriant pacientams, kurie nevartojo palaikomojo gydymo opioidais) ir (arba) netinkamos dozės vartojimas sukėlė mirtinas pasekmes gydant EFFENTORA, taip pat kaip ir gydant kitais fentanilio preparatais.
EFFENTORA galima vartoti tik esant 4.1 skyriuje nurodytomis sąlygomis.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
Ypač svarbu atsargiai titruoti EFFENTORA dozę pacientams, sergantiems nesunkia lėtine obstrukcine plaučių liga arba kitais sveikatos sutrikimais, keliančiais kvėpavimo funkcijos slopinimo pavojų, nes net įprastinės terapinės EFFENTORA dozės gali dar labiau susilpninti kvėpavimą ir sukelti kvėpavimo funkcijos nepakankamumą.

Padidėjęs galvospūdis, sutrikusi sąmonė
Ypač atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurie yra jautrūs kaukolės vidaus pokyčiams, atsirandantiems dėl CO_2 kaupimosi, pvz., pacientams, kuriems yra padidėjęs galvospūdis arba sutrikusi sąmonė. Opioidai gali maskuoti galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos eigą, todėl jiems opioidų vartojimas turi būti pagrįstas.

Širdies liga
Fentanilis gali sukelti bradikardiją. Pacientams, kurie anksčiau sirgo arba dabar serga širdies ritmo sutrikimais, pasireiškiančiais širdies susitraukimų dažnio sulėtėjimu, fentanilį reikia vartoti atsargiai.

Sutrikusi inkstų arba kepenų veikla
Taip pat atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurių sutrikusi inkstų arba kepenų veikla. Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų įtaka vaistinio preparato farmakokinetikai neįvertinta, tačiau

nustatyta, kad į veną švirkščiamo fentanilio klirensas esant kepenų ir inkstų veiklos nepakankamumui pakinta dėl metabolinio klirenso ir baltymų plazmoje pokyčių. Dėl kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų, suvartojus EFFENTORA gali padidėti nuryto fentanilio biologinis prieinamumas ir sumažėti jo sisteminis klirensas, dėl ko gali padidėti ir pailgėti opioidų poveikis. Todėl pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų arba inkstų veiklos nepakankamumu, dozės titravimą reikia atlikti ypač atsargiai.

Pacientams, kuriems yra hipovolemija ir hipotenzija vaistinio preparato vartojimą būtina atidžiai apsvarstyti.

Serotonino sindromas

Reikia imtis atsargumo priemonių, jei Effentora vartojamas kartu su vaistais, kurie veikia serotoninergines neuromediatorių sistemas.

Kartu vartojant serotonerginius vaistus, pvz., selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) bei serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), taip pat vaistus, kurie gali trikdyti serotonino metabolizmą (įskaitant monoaminooksidazės inhibitorius [MAO inhibitorius]), gali pasireikšti potencialiai gyvybei pavojingas serotonino sindromas. Jis gali pasireikšti vartojant rekomenduojamą dozę.

Esant serotonino sindromui, gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiai (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma), autonominis nestabilumas (pvz., tachikardija, nepastovus kraujospūdis, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimai (pvz,, hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimas, raumenų sąstingis) ir (arba) virškinimo trakto bei žarnyno simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas) ir kt.

Įtarus serotonino sindromą, gydymą Effentora reikia nutraukti.

Tolerancija, priklausomybė
Pakartotinai vartojant opioidų (fentanilio) gali išsivystyti fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė. Tačiau vartojant terapines dozes jatrogeninis potraukis opioidams išsivysto retai.

Kontroliuojamas natrio kiekis maiste
Šio vaisto tabletėje yra 20 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Anafilaksija ir padidėjęs jautrumas
Vartojant ant burnos gleivinės vartojamus fentanilio preparatus, nustatyta anafilaksija ir padidėjęs jautrumas (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Fentanilį metabolizuoja daugiausia žmogaus P450 citochromo 3A4 izofermentų sistema (CYP3A4), todėl EFFENTORA vartojant kartu su medžiagomis, veikiančiomis CYP3A4 aktyvumą galima medikamentų sąveika. Vartojant kartu su 3A4 aktyvumą skatinančiomis medžiagomis gali sumažėti vaisto EFFENTORA veiksmingumas. EFFENTORA vartojant su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicinu, klaritromicinu ir nelfinaviru) arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, eritromicinu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrutų sultimis ir verapamiliu) gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje ir kilti sunkaus šalutinio vaistinio preparato poveikio, įskaitant mirtiną kvėpavimo funkcijos slopinimą, pavojus. Pacientus, kurie EFFENTORA vartoja su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia ilgai ir atidžiai stebėti. Būtina atsargiai didinti medikamento dozę.

Vartojant kartu su kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais įskaitant kitus opioidus, raminamuosius arba migdomuosius, visus anestetikus, fenotiazinus, trankviliantus, skeleto raumenų relaksantus, raminamojo poveikio antihistaminius medikamentus ir alkoholį, gali pasireikšti papildomas slopinantis poveikis.

EFFENTORA nepatartina vartoti pacientams, kuriems per pastarąsias 14 dienų vartojo monamino oksidazės (MAO) inhibitorių, nes yra duomenų, kad vartojant opioidinių analgetikų galimas sunkus ir nenuspėjamas MAO inhibitorių poveikio sustiprėjimas.

Nerekomenduojama vartoti kartu su daliniais opioidų agonistais/antagonistais (pvz., buprenorfinu, nalbufinu, pentazocinu). Šių medžiagų trauka opioidų receptoriams labai didelė, o sukeliamas poveikis sąlyginai mažas, todėl jos iš dalies silpnina fentanilio analgezinį poveikį ir gali sukelti nutraukimo simptomus nuo opioidų priklausomiems pacientams.

Serotoninerginiai vaistai
Vartojant fentanilį su serotonerginiu preparatu, tokiu kaip selektyvusis serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI) arba monoaminooksidazės inhibitorius (MAO inhibitorius), gali padidėti gyvybei pavojingos būklės – serotonino sindromo – rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Reikiamų duomenų apie fentanilio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. EFFENTORA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Po ilgalaikio gydymo fentanilis gali sukelti abstinenciją naujagimiui.
Patartina nevartoti fentanilio gimdymo ir išstūmimo bei placentinės fazės metu (taip pat ir atliekant Cezario pjūvio operaciją), nes fentanilis prasiskverbia per placentą ir vaisiui gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Jeigu gimdyvei vartojo EFFENTORA, būtina pasirengti naujagimiui vartoti antidoto.

Žindymas
Fentanilio patenka į motinos pieną; žindomam kūdikiui jis gali sukelti raminamąjį poveikį bei kvėpavimo slopinimą. Fentanilio žindyvėms vartoti negalima ir negalima vėl pradėti žindymo, kol po paskutinės fentanilio dozės suvartojimo praėjo mažiau nei 5 paros.

Vaisingumas
Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu stebėtas patinų vaisingumo sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau opioidiniai analgetikai sutrikdo protinius ir (arba) fizinius sugebėjimus, reikalingus potencialiai pavojingoms užduotims atlikti (pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus). Pacientams patartina nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, jeigu vartodami EFFENTORA patiria mieguistumą, svaigulį arba regėjimo sutrikimus ir nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, kol tęsiasi šis poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka
Manoma, kad vartojant EFFENTORA gali pasireikšti tipiškos opioidų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos. Dažnai jos išnyksta arba susilpnėja toliau vartojant vaistinio preparato, kai pacientui titravimo būdu nustatoma veiksmingoji dozė. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra kvėpavimo slopinimas (galintis sukelti apnėją ir kvėpavimo sustojimą), kraujotakos slopinimas, hipotenzija ir šokas, todėl visus pacientus dėl šių poveikių reikia atidžiai stebėti.

Klinikiniuose EFFENTORA saugumo ir veiksmingumo gydant skausmo proveržius tyrimuose dalyvavę pacientai nuolatiniam skausmui malšinti papildomai vartojo opioidų (pvz., pailginto

atpalaidavimo morfino arba transdermaliai vartojamo fentanilio). Todėl neįmanoma aiškiai atskirti vien tik EFFENTORA sukelto šalutinio poveikio.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie šiuos EFFENTORA ir (arba) kitų junginių, kurių sudėtyje yra fentanilio, nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujami reiškiniai toliau išvardyti pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį (dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ≥1/10; dažni, nuo ≥1/100 iki <1/10; nedažni, nuo ≥ 1/1 000 iki <1/100; reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis); kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka).

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos		burnos kandidamikozė	faringitas	burnos pūlinėlinė	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		anemija, neutropenija	trombocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai				padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai				hipogonadizmas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		anoreksija			
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas, sumišimo būsena, nemiga	euforinė nuotaika, nervingumas, haliucinacijos, matymo haliucinacijos, psichinės būklės pokyčiai, vaistų priklausomybė (potraukis), dezorientacija		
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, galvos skausmas	disgeuzija, mieguistumas letargija, drebulys, sedacija, hipestezija, migrena	prislopinta sąmonė, dėmesio sutrikimai, pusiausvyros sutrikimai, dizartrija	kognityvinių funkcijų sutrikimai, motorikos disfunkcija	sąmonės praradimas, traukuliai
Akių sutrikimai			matymo sutrikimai, akių hiperemija, neryškus matymas, regos aštrumo sumažėjimas	neįprastas pojūtis akyje, fotopsija	
Ausų ir labirintų sutrikimai			vertigo, tinitas, nemalonus pojūtis ausyje		

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Širdies sutrikimai		tachikardija	bradikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		hipotenzija, hipertenzija	veido raudonis, karščio pylimas		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dispnėja, ryklės ir gerklų skausmas	kvėpavimo funkcijos slopinimas, miego apnėjos sindromas		kvėpavimo sustojimas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	vidurių užkietėjimas, stomatitas, burnos džiuvimas, viduriavimas pilvo skausmas, gastroezofagini o refliukso liga, nemalonus pojūtis skrandyje, dispepsija, dantų skausmas	ileusas, burnos išopėjimas, burnos hipestezija, nemalonus pojūtis burnoje, burnos gleivinės spalvos pakitimai, burnos minkštųjų audinių sutrikimai, liežuvio skausmas, liežuvio pūslelinė, dantenų skausmas, liežuvio išopėjimas, liežuvio sutrikimai, ezofagitas, suskirdusios lūpos, dantų sutrikimai	burnos gleivinės pūslelinė, lūpų sausumas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			tulžies latakų išsiplėtimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		niežėjimas, hiperhidrozė, bėrimas	šaltas prakaitas, veido tinimas, generalizuotas niežulys, alopecija	nagų trapumas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		mialgija, nugaros skausmas	raumenų spazmai, raumenų silpnumas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			šlapimo susilaikymas		
Bendrieji	reakcijos	periferinė	negalavimas,		Karščiavimas

	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	injekcijos vietoje, įskaitant kraujavimą, skausmą, opą, sudirginimą, parestezią, anestezią, eritemą, edemą, tinimą ir pūslelinę	edema, nuovargis, astenija, abstinencijos sindromas, šaltkrėtis	vangumas, nemalonus pojūtis krūtinėje, neįprasta savijauta, nervingumo pojūtis, troškulys, šalčio pojūtis, karščio pojūtis		
Tyrimai		kūno masės sumažėjimas	sumažėjęs trombocitų kiekis, padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis, sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs hemoblogino kiekis		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		griuvimas			

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Pakartotinai skiriant opioidų, pvz., fentanilio, gali išsivystyti tolerancija ir fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė.
Vartojant fentanilį per gleivinę, nustatyti šie opioidų vartojimo nutraukimo simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nerimas, šaltkrėtis, drebulys ir prakaitavimas.
Pastebėta, kad nuo perdozavimo pacientai gali prarasti sąmonę ir gali sustoti jų kvėpavimas.
Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, eritemą, lūpų ir veido patinimą bei dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Manoma, kad fenatnilio perdozavimo simptomai turi būti panašaus pobūdžio į veną švirkščiamo fentanilio ir kitų opioidų perdozavimo požymius ir jie susiję su stipresniu vaisto farmakologiniu poveikiu, kurio sunkiausias reikšmingas poveikis yra psichinės būklės pokyčiai, sąmonės netekimas, hipotenzija, kvėpavimo funkcijos slopinimas, kvėpavimo distresas ir kvėpavimo nepakankamumas, pasibaigęs mirtimi.

Opioidų perdozavimo greitosios pagalbos priemonės yra šios: jei EFFENTORA žandinė tabletė tebėra burnoje, ji kuo skubiau iš burnos pašalinama, atlaisvinami kvėpavimo takai, pacientas stimuliuojamas (kalbinamas, judinamas), įvertinama sąmoningumo, kvėpavimo ir kraujotakos būklė, jei reikia, atliekama dirbtinė plaučių ventiliacija (palaikomoji dirbtinė ventiliacija).

Kai reikia, anksčiau opioidų nevartojusiems pacientams perdozavimas (netyčia nurijus) gydomas į veną sušvirkščiant naloksono arba kitų opioidų antagonistų. Kvėpavimo funkcijos slopinimas perdozavus vaisto gali tęstis ilgiau nei opioidų antagonisto poveikis (pvz., naloksono pusinės eliminacijos laikas yra 30–81 minutė), tad gali reikėti papildomos injekcijos. Išsamios informacijos apie konktratų opioidų antagonistą ieškokite jo Preparato charakteristikų santraukoje.

Opioidų vartojantiems pacientams gydant nuo perdozavimą reikalinga venos prieiga. Tam tikrais atvejais apgalvotai vartojant naloksono ar kito opioidų antagonisto perdozavimą galima pagydyti be pasekmių, tačiau opioidų antagonistų vartojimas yra susijęs su ūminio medikamento nutraukimo sindromo išsivystymo pavojumi.

Nors vartojant EFFENTORA nepastebėta kvėpavimui įtakos turinčių raumenų sąstingio atvejų, tai gali pasireikšti vartojant fentanilio ir kitų opioidų. Jei toks poveikis pasireiškia, jis gydomas dirbtine palaikomąja plaučių ventiliacija, opioidų antagonistais ir (kaip galutinis pasirinkimas) nervų ir raumenų jungtį blokuojančiais medikamentais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai; opioidai; ATC kodas N02AB03.

Fentanilis yra opioidinis analgetikas, daugiausia veikiantis opioidinius μ receptorius. Pirminis jo terapinis poveikis yra skausmo malšinimas ir raminimas. Antrinis farmakologinis poveikis yra kvėpavimo funkcijos slopinimas, bradikardija, hipotermija, vidurių užkietėjimas, miozė, fizinė priklausomybė ir euforija.

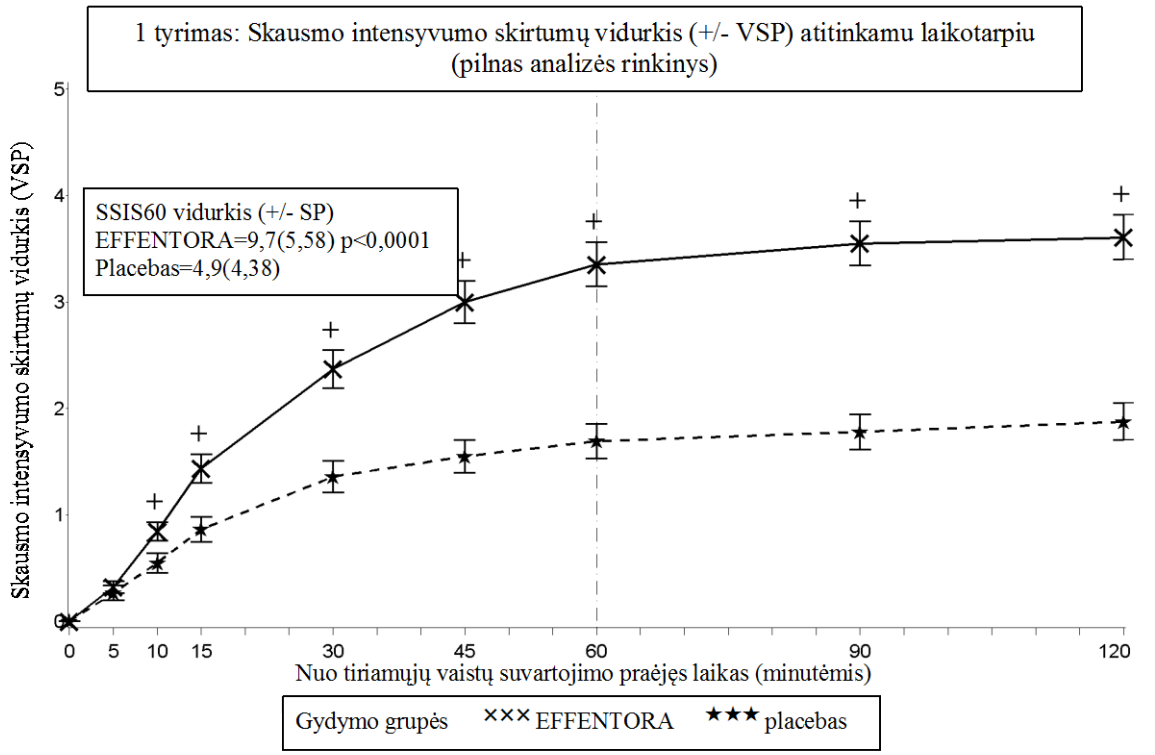
Fentanilio analgezinis poveikis priklauso nuo jo kiekio plazmoje. Iš esmės, veiksmingoji koncentracija ir koncentracija, kurią pasiekus pasireiškia toksinis poveikis, didėja kartu su didėjančiu opioidų toleravimu. Tolerancijos atsiradimo dažnis skirtingiems asmenims skiriasi. Todėl pageidaujamam poveikiui pasiekti kiekvienam pacientui dozę titruoti reikia atskirai (žr. 4.2 skyrių).

Fentanilis, kaip visi μ receptorių agonistai, sukelia nuo dozės priklausomą kvėpavimo funkcijos slopinimą. Kvėpavimo funkcijos slopinimo pavojus mažesnis pacientams, nuolat gydomiems opioidais, nes jiems išsivysto tolerancija kvėpavimą slopinančiam poveikiui.

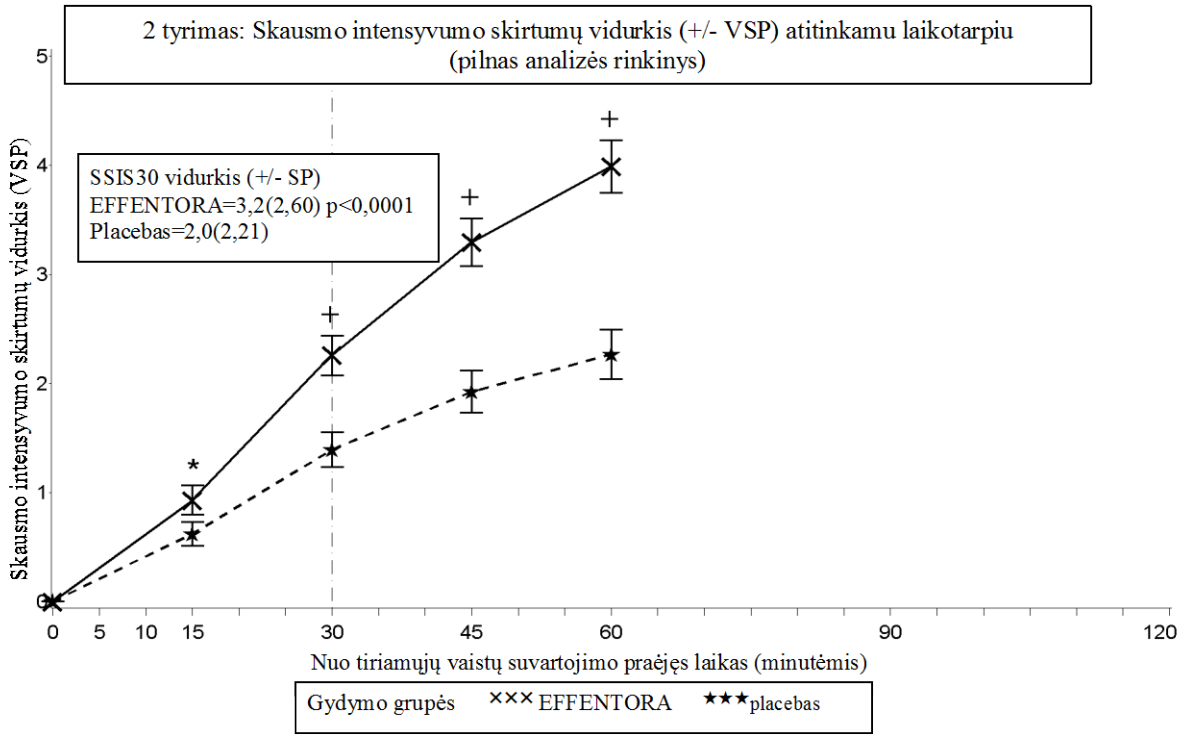
EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas įvertintas pacientams, kurie vaistą vartojo skausmo proveržiams malšinti. Profilaktinis EFFENTORA vartojimas numatomiems skausmo epizodams malšinti klinikiniuose tyrimuose netirtas. Dviejuose dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 248 vėžiu sergantys pacientai, patiriantys skausmo proveržius, kuriems skausmo proveržiai pasireiškia vidutiniškai 1–4 kartus per parą ir kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas opioidais. Pradinės atvirosios fazės metu titravimo būdu pacientams nustatyta veiksmingoji EFFENTORA dozė. Pacientai, kuriems nustatyta veiksmingoji dozė, įtraukti į tyrimų dvigubai koduotąją fazę. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo paciento pateikiamas skausmo intensyvumo įvertinimas. Pacientai skausmo intensyvumą vertino pagal 11 taškų skalę. Kiekvieno skausmo protrūkio metu skausmo intensyvumas buvo vertinamas prieš gydymą ir kelis kartu po jo.

Šešiasdešimt septyniems procentams pacientų pavyko titruoti veiksmingąją vaisto dozę.

Pagrindžiamojo klinikinio tyrimo (1 tyrimas) pirminis tikslas buvo skausmo intensyvumo taškų skirtumų sumos vidurkis, įskaitant suminį skausmo intensyvumo skirtumą nuo suvartojimo iki 60 minučių (SSIS60); šis rodmuo buvo statistiškai patikimas, palyginti su placebu (p<0,0001).



+ p<0,0001 EFFENTORA palyginus su placebu (EFFENTORA naudai), pagal variantiškumo analizę
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida



* p<0,01 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
+ p<0,0001 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida

Antrojo pagrindžiamojo tyrimo (2 tyrimas) pirminis tikslas buvo SSIS30, skirtumas su placebu irgi buvo statistiškai patikimas (p<0,0001).

Statistiškai patikimas skausmo intensyvumo sumažėjimo skirtumas EFFENTORA palyginus su placebu 1 tyrime nustatytas po 10 minučių po suvartojimo, o 2 tyrime po 15 minučių po suvartojimo (tuo metu rodiklis buvo matuojamas pirmą kartą). Abiejų tyrimų metu šie skirtumai buvo taip pat statistiškai patikimi.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrasis apibūdinimas
Fentanilis labai tirpus riebaluose, todėl jis labai greitai absorbuojamas per burnos gleivinę ir lėčiau vartojant įprastiniu būdu per virškinimo traktą. Taip yra dėl pirminio vaistinio preparato metabolizmo kepenyse ir žarnyne, nes metabolitai neturi fentanilio terapinio poveikio.

Vaistas EFFENTORA įsisavinamas naudojant perdavos per suputojimo reakciją technologiją, pagerinančią fentanilio įsiurbimo per žando gleivinę greitį ir apimtį. Dėl putojimo reakcijos sukelti laikini pH pokyčiai gali pagerinti tirpimą (sumažėjus pH) ir perdavą per membraną (padidėjus pH).

Suvartojimo trukmė (tai yra laikotarpis nuo tabletės užsikišimo už žando iki visiško tabletės ištirpimo) neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui. Palyginamasis vienos 400 mikrogramų EFFENTORA tabletės tyrimas, kurio metu vaisto buvo vartojama užkišant už žando (tarp žando ir dantenų) arba po liežuviu, parodė, kad abu šie vartojimo būdai biologiškai ekvivalentiški.

Inkstų arba kepenų nepakankamumo įtakos EFFENTORA farmakokinetikai tyrimų neatlikta.

Absorbcija
EFFENTORA suvartojus ant burnos gleivinės, fentanilio absoliutusis biologinis prieinamumas yra 65%. EFFENTORA absorbciją labiausiai lemia pirminis greitas įsisavinimas per žando gleivinę; didžiausia koncentracija plazmoje paėmus kraujo iš venos paprastai nustatoma per vieną valandą po suvartojimo ant burnos gleivinės. Maždaug 50% visos suvartotos dozės staigiai įsiurbiama per gleivinę ir patenka į kraujotaką. Likusi bendrosios dozės pusė nuryjama ir lėtai įsisavinama per virškinamąjį traktą. Maždaug 30% nuryto kiekio (50% visos dozės) išvengia eliminacijos per pirmąjį prasiskverbimą į kepenis bei žarnyną ir taip pat patenka į sisteminę kraujotaką.

Pagrindiniai farmakokinetiniai rodmenys pateikti lentelėje toliau.

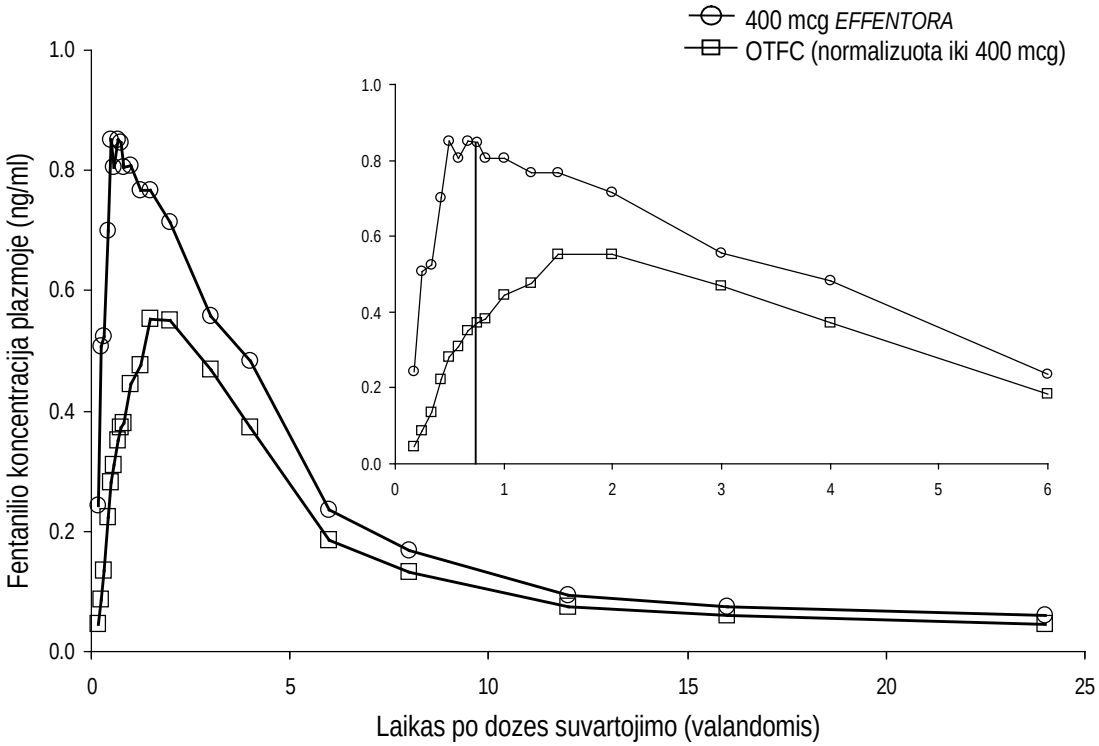
Farmakokinetiniai rodmenys, nustatyti suaugusiesiems, vartojusiems EFFENTORA*

Farmakokinetinis rodmuo (vidurkis)	EFFENTORA **400 mikrogramų**
Absoliutusis biologinis prieinamumas	**65%** (±20%)
Per gleivinę įsisavinama dalis	**48%** (± 31,8%)
T_{max} (min.) **	**46,8** (20–240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng val./ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng val./ml)	**6,48** (± 2,98)

* remiantis kraujo iš venos (plazmos) mėginiais. Fentanilio citrato koncentracijos serume buvo didesnės, negu plazmoje: AUC serume buvo 20% didesnė negu plazmoje, o C_{max} serume – 30% didesnė, negu plazmoje. Šių skirtumų priežastis nežinoma.
** T_{max} vertė pateikta kaip mediana.

Farmakokinetiniuose tyrimuose, kurių metu buvo lyginamas absoliutusis ir santykinis EFFENTORA bei ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato biologinis prieinamumas, pagal fentanilio absorbcijos greitį ir mastą nustatyta, kad vartojant EFFENTORA poveikis yra 30%–50% didesnis, nei vartojant ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kitoj fentanilio citrato vaistinio preparato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes preparatų biologinis prieinamumas stipriai skiriasi. Tačiau šiems pacientams galima skirti didesnę negu 100 mikrogramų pradinę dozę.

Vidutine koncentracija plazmoje pagal laika
Profiliai nustatyti sveikiems asmenims suvartojus viena *EFFENTORA* ir OTFC doze



OTFC duomenys pritaikyti (800 mcg i 400 mcg)

Klinikiniai tyrimai parodė, kad pirmojo laipsnio mukozitu sergantiems pacientams, vartojusiems EFFENTORA, medikamento poveikis kitoks. Mukozitu sergančių pacientų C_{max} ir AUC_{0-8} buvo atitinkamai 1% ir 25% didesni, negu mukozitu nesergančių pacientų. Pastebėti skirtumai klinikinės reikšmės neturėjo.

Pasiskirstymas
Fentanilis labai gerai tirpsta riebaluose ir plačiai išplinta už kraujagyslių sistemos ribų. Suvartojus EFFENTORA per žando gleivinę greitai įvyksta pirminis fentanilio pasiskirstymas: fentanilis išplinta plazmoje ir gerai krauju aprūpinamuose audiniuose (smegenyse, širdyje ir plaučiuose). Po to fentanilis persiskirsto giliuosiuose audinių sluoksniuose (raumenyse ir riebaluose) ir į plazmoje.

80% – 85% fentanilio susijungia su plazmos baltymais. Pagrindinis baltymas, su kuriuo jungiasi fentanilis, yra alfa-1 rūgšties glikoproteinas, tačiau jungiasi ir tam tikras kiekis albumino bei lipoproteinų. Laisvo fentanilio dalis padidėja dėl acidozės.

Biotransformacija

Klinikinių tyrimų metu nenustatytas per žando gleivinę suvartoto EFFENTORA metabolizmo mechanizmas. Kepenyse ir žarnyno gleivinėje CYP3A4 izoforma metabolizuoja fentanilį į norfentanilį. Tyrimuose su gyvūnais norfentanilis farmakologinio poveikio nesukėlė. Daugiau kaip 90% suvartotos dozės eliminuojama fentaniliui biologiškai transformavusis į neaktyvius N dealkilintus ir hidroksilintus metabolitus.

Eliminacija
Sušvirkštus fentanilio į veną, mažiau kaip 7% procentai suvartotos dozės nepakitusio fentanilio pavidalu išskiriama su šlapimu ir tik apie 1% nepakitusio fentanilio išsiskiria su išmatomis. Metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, su išmatomis jų išsiskiria mažiau.

Suvartojus EFFENTORA, fentanilio galutinė eliminacijos fazė priklauso nuo persiskirstymo plazmoje ir giliuosiuose audinių sluoksniuose. Ši šalinimo fazė yra lėta, tad galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 22 valandos po suputojančios vaisto formos suvartojimo užkišant už žando ir maždaug 18 valandų po medikamento sušvirkštimo į veną. Bendrasis fentanilio klirensas iš plazmos po sušvirkštimo į veną yra maždaug 42 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Nustatytas dozė proporcingumas nuo 100 mikrogramų iki 1000 mikrogramų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais nenustatyta medžiagos sukeltų apsigimimų ar sklaidos sutrikimų, kai vaisto buvo skiriama organogenezės metu.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvo embrionų vystymosi tyrime pastebėtas patinams skiriamų didelių (300 mikrogramų/kg per parą po oda) vaisto dozių poveikis, manoma, kad tyrimų su gyvūnais metu šis poveikis pasireiškė kaip antrinis – dėl fentanilio sedacinio veikimo.
Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis pastebėta, kad jauniklių išgyvenamumo rodiklis buvo žymiai mažesnis patelėms skiriant dozes, turinčias joms stiprų toksinį poveikį. Kitos išvados, nustatytos vaikingoms patelėms skiriant toksinį poveikį sukeliančias dozes, buvo F1 vados jauniklių fizinio vystymosi atsilikimas, jutiminių funkcijų, refleksų ir elgesio sutrikimai. Šis poveikis gali būti netiesioginis dėl motinos priežiūros pokyčių ir (arba) žindymo dažnio sumažėjimo, arba tai gali būti tiesioginis fentanilio poveikis jaunikliams.

Kancerogeniškumo tyrimų (26 savaičių biologinis Tg.AC transgeninių pelių tyrimas su ant odos skiriamos formos vaistu; dviejų metų fentanilio kancerogeniškumo žiurkėms tyrimai su po oda skiriamos formos vaistu) metu onkogeninę riziką patvirtinančių radinių neaptikta. Kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu smegenų įvertinimas parodė gyvūnų, kuriems buvo duodamos didelės fentanilio citrato dozės, smegenų pakitimus. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
A tipo natrio krakmolo glikolatas
Natrio vandenilio karbonatas
Bevandenis natrio karbonatas
Bevandenė citrinų rūgštis
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminiu laminuotos lizdinės plokštelės, kurias sudaro PVC, aliuminio plėvelės, poliamido, PVC sluoksniai su popieriaus ir poliesterio dengiamuoju sluoksniu.

Lizdinės pakuotės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra po 4 arba 28 tabletes. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pacientams ir jų slaugytojams patariama pašalinti visas neatidarytas tabletes, likusias po gydymo, kai tik jų daugiau nebereikia.

Vartotą arba nesuvartotą, bet daugiau nereikalingą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/007-008

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. vasario mėn. 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 800 mikrogramų žandinės tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje žandinėje tabletėje yra 800 mikrogramų fentanilio (citrato forma).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas: vienoje tabletėje yra 20 mg natrio.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Žandinė tabletė.

Plokščia, balta, apvali tabletė nuožulniais kraštais; vienoje tabletės pusėje įspausta „C“, kitoje – „8“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EFFENTORA malšina skausmo proveržius vėžiu sergantiems suaugusiesiems, kuriems jau taikomas palaikomasis gydymas opioidais nuo lėtinio onkologinio skausmo.
Skausmo proveržiai yra laikinas skausmo sustiprėjimas, atsirandantis nepaisant veiksmingo nuolatinio skausmo slopinimo būdo taikymo.
Pacientai, kuriems taikomas palaikomasis gydymas opioidais, yra ligoniai, kuriems vieną savaitę arba ilgiau skiriama ne mažiau kaip 60 mg per parą geriamojo morfino, ne mažiau kaip 25 mikrogramus per valandą transderminio fentanilio, ne mažiau kaip 30 mg per parą oksikodono, ne mažiau kaip 8 mg per per parą geriamojo hidromorfono arba kito opioido atitinkamo analgezinio poveikio doze.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir toliau prižiūrėti turi gydytojas, turintis patirties vėžiu sergančių pacientų gydymų opioidais. Gydytojai turi atsižvelgti į piktnaudžiavimo fentaniliu galimybę. Pacientus reikia perspėti, kad kartu vartoti dviejų skirtingų formų fentanilio skausmo proveržiams slopinti negalima ir kad jie, prieš pradėdami vartoti EFFENTORA, turi atiduoti sunaikinimui kitus fentanilio preparatus, kurie buvo skiriami skausmo proveržiams slopinti. Kad pacientas nesusipainiotų ir siekiant išvengti galimo perdozavimo, reikia periodiškai sumažinti paciento turimų įvairių stiprumų tablečių skaičių.

<u>Dozavimas</u>

Dozės titravimas

EFFENTORA dozė individualiai titruojama iki veiksmingosios dozės, užtikrinančios atitinkamą analgezinį poveikį ir mažiausią nepageidaujamų reakcijų skaičių. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad EFFENTORA dozės skausmo proveržiams slopinti negalima nustatyti pagal palaikomąją opioidų paros dozę.
Iki pasiekiant veiksmingąją dozę, pacientus būtina atidžiai stebėti.

<u>Dozės titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu nekeičia kitų medikamentų, kurių sudėtyje yra fentanilio</u>
<u>Pradinė</u> EFFENTORA dozė yra 100 mikrogramų , kuri, jei reikia, palaipsniui didinama vartojant prieinamas kito stiprumo tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramų).

Titravimas pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu keičia kitus medikamentus, kurių sudėtyje yra fentanilio
Dėl skirtingos absorbcijos vaistiniai preparatai negali būti keičiami santykiu 1:1. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kito geriamojo fentanilio citrato, reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes skirtingų vaistinių preparatų biologinis prieinamumas reikšmingai skiriasi. Manoma, kad pradinė šių pacientų dozė yra didesnė negu 100 mikrogramų.

Titravimo metodas
Jeigu titruojant dozę, per 30 minučių po vienos tabletės suvartojimo, skausmą malšinantis poveikis yra nepakankamas,galima vartoti dar vieną to paties stiprumo EFFENTORA tabletę.

Jeigu skausmo proveržiui malšinti reikia daugiau negu vienos tabletės, kitam skausmo proveržiui malšinti galima vartoti kito (didesnio) prieinamo stiprumo tabletę.

Titruojant galima vartoti kelias tabletes. Titruojant dozę, vieno skausmo proveržio numalšinimui galima vartoti ne daugiau keturių tablečių po 100 mikrogramų arba ne daugiau keturių tablečių po 200 mikrogramų. Dozė titruojam metu pagal šį planą.

- Jeigu pradinė 100 mikrogramų tabletė neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 100 mikrogramų tabletes. Patartina po vieną tabletę užsikišti už abiejų žandų. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 200 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Jei vienkartinė 200 mikrogramų EFFENTORA tabletė (arba dvi tabletės po 100 mikrogramų) neveiksminga, pacientui galima patarti sekančio skausmo proveržio metu suvartoti dvi 200 mikrogramų tabletes (arba keturias 100 mikrogramų tabletes). Patartina už abiejų žandų užsikišti po dvi tabletes. Jeigu nustatoma, kad tai yra veiksmingoji dozė, kitus skausmo proveržius galima malšinti viena 400 mikrogramų EFFENTORA tablete.
- Titruojant iki 600 mikrogramų ir 800 mikrogramų, būtina vartoti 200 mikrogramų tabletes.

Didesnių kaip 800 mikrogramų dozių poveikis klinikinių tyrimų metu netirtas.

Malšinant atskirus skausmo proveržius, būtina vartoti ne daugiau kaip dvi tabletes vaistinio preparato, išskyrus titravimą, kai vartojama iki keturių tablečių medikamento taip, kaip aprašyta anksčiau. Titravimo metu prieš malšinant kitą skausmo proveržį vaistu EFFENTORA, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Palaikomasis gydymas

Titravimo metu nustačius veiksmingąją dozę, pacientai turi toliau vartoti po vieną tokią dozę atitinkančio stiprumo tabletę. Skausmo proveržio epizodai gali būti įvairaus intensyvumo ir su laiku, dėl vėžio progresavimo, gali reikėti didesnės EFFENTORA dozės. Tokiais atvejais gali būti vartojama antra to paties stiprumo tabletė. Jeigu kelis kartus iš eilės reikėjo antros EFFENTORA tabletės, reikia koreguoti įprastinę palaikomąją dozę (žr. toliau).
Palaikomojo gydymo metu prieš vaistu EFFENTORA slopindami kitą skausmo proveržį, pacientai turi palaukti ne mažiau kaip 4 valandas.

Kartotinis dozės koregavimas

Palaikomoji EFFENTORA dozė turi būti didinama tada, kai pacientui kelis skausmo proveržius iš eilės vienam skausmo proveržiui numalšinti reikia daugiau nei vienos tabletės. Dozės koregavimas atliekamas tuo pačiu principu, kaip *dozės titravimas* (žr. aukščiau)..
Jei per 24 valandas pacientai patiria daugiau kaip keturis skausmo proveržius iš eilės, kitų kartu palaikomajam gydymui vartojamų opioidų dozes gali tekti keisti.

Gydymo nutraukimas

EFFENTORA vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, jeigu pacientui nebepasireiškia skausmo proveržiai. Turi būti toliau taikomas skirtas nuolatinio foninio skausmo gydymas. Jei reikia nutraukti gydymą visais opioidais, gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad būtų kontroliuojama staigaus vartojimo nutraukimo šalutinio poveikio rizika.

Kepenų arba inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų arba kepenų veiklos sutrikimu, EFFENTORA reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems yra burnos sausmė

Pacientams, kuriems yra burnos sausmė, prieš vartojant EFFENTORA patartina sudrėkinti žandų ertmę išgeriant vandens. Jeigu ir šiuo būdu nepavyksta pasiekti tinkamo vaisto suputojimo, patartina apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę.

Vartojimas senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų)

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams titravimo metu nustatoma mažesnė veiksmingoji dozė, nei jaunesniems pacientams. Senyviems pacientams EFFENTORA dozę būtina titruoti atsargiau.

Vaikų populiacija

EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Sudrėkus EFFENTORA tabletei prasideda putojimo reakcija, kurios metu perduodama veiklioji medžiaga. Todėl pacientams patariama neatidaryti plokštelės lizdo, kol nebus pasiruošę užkišti tabletę už žando.

Lizdinės pakuotės atidarymas
Būtina įspėti pacientus nurodoma NEMĖGINTI išstumti tabletės per plokštelę, nes tai gali pažeisti žandinę tabletę. Teisingai tabletė iš pakuotės išimama šiuo būdu.
Nuo lizdinės plokštelės per perforuotą liniją atplėšiama plokštelės dalis su vienu su vienu lizdu. Tada ši lizdinės plokštelės dalis sulenkiama išilgai dengiamojoje plėvelėje atspausdintos linijos ten, kur nurodyta. Nuplėšus dengiamąją plėvelę atidengiama tabletė.
Pacientams būtina nurodyti nemėginti tabletės sutrinti ar perlaužti.

Negalima laikyti iš lizdinės pakuotės išimtos tabletės, nes taip negalima užtikrinti tabletės vientisumo ir kyla atsitiktinio vaistinio preparato vartojimo pavojus.

Tabletės vartojimas
Pacientai turi išimti tabletę iš lizdinės plokštelės ir iškart visą EFFENTORA tabletę užsikišti už žando (šalia krūminio danties tarp žando ir dantenų).

EFFENTORA tabletės negalima čiulpti, kramtyti arba nuryti, kadangi vartojant kitaip, nei nurodyta, vaistinio preparato koncentracija plazmoje būna mažesnė.

EFFENTORA tabletė už žando užkišama ir laikoma kol visiškai ištirps. Paprastai tai trunka 14–25 minutes.
Alternatyviai, tabletę galima pakišti po liežuviu (žr. 5.2 skyrių).

Jei po 30 minučių, jei burnoje yra EFFENTORA tabletės likučių, juos galima nuryti užsigeriant stikline vandens.

Manoma, kad laikas, per kurį tabletė visiškai ištirpsta vartojant ant burnos gleivinės, neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui.

Laikant už žando tabletę pacientams negalima valgyti arba gerti.
Jeigu sudirginama žando gleivinė, patartina tabletę patalpinti kitoje žando ertmės vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems netaikomas palaikomasis gydymas opioidais, nes jiems yra didesnis kvėpavimo slopinimo pavojus.

Sunkus kvėpavimo funkcijos slopinimas arba sunkios plaučių obstrukcinės ligos.

Kitokio ūmaus skausmo, kuris nėra skausmo proveržis, gydymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientus ir jų slaugytojus būtina įspėti, kad medikamento EFFENTORA veikliosios medžiagos kiekis gali būti mirtinas, ypač vaikui. Todėl visas tabletes privaloma laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Siekiant sumažinti su opioidų vartojimų susijusių nepageidaujamų reiškinių pavojų ir nustatyti veiksmingąją dozę, titravimo proceso metu pacientus privalo atidžiai stebėti sveikatos priežiūros darbuotojai.

Prieš pradedant gydymą vaistu EFFENTORA svarbu stabilizuoti pacientų nuolatinį skausmą malšinantį ilgalaikį gydymą opioidais, o gydymo vaistu EFFENTORA metu pacientas turi toliau vartoti ilgalaikio poveikio opioidinius preparatus.

Kvėpavimo slopinimas
Kaip ir vartojant kitų opioidų, gydymas fentaniliu gali sukelti klinikai reikšmingą kvėpavimo slopinimą. Netinkamas pacientų parinkimas (pvz., skiriant pacientams, kurie nevartojo palaikomojo gydymo opioidais) ir (arba) netinkamos dozės vartojimas sukėlė mirtinas pasekmes gydant EFFENTORA, taip pat kaip ir gydant kitais fentanilio preparatais.
EFFENTORA galima vartoti tik esant 4.1 skyriuje nurodytomis sąlygomis.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
Ypač svarbu atsargiai titruoti EFFENTORA dozę pacientams, sergantiems nesunkia lėtine obstrukcine plaučių liga arba kitais sveikatos sutrikimais, keliančiais kvėpavimo funkcijos slopinimo pavojų, nes net įprastinės terapinės EFFENTORA dozės gali dar labiau susilpninti kvėpavimą ir sukelti kvėpavimo funkcijos nepakankamumą.

Padidėjęs galvospūdis, sutrikusi sąmonė
Ypač atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurie yra jautrūs kaukolės vidaus pokyčiams, atsirandantiems dėl CO_2 kaupimosi, pvz., pacientams, kuriems yra padidėjęs galvospūdis arba kurių sutrikusi sąmonė. Opioidai gali maskuoti galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos eigą, todėl šiems pacientams opioidų vartojimas turi būti pagrįstas.

Širdies liga
Fentanilis gali sukelti bradikardiją. Pacientams, kurie anksčiau sirgo arba dabar serga širdies ritmo sutrikimais, pasireiškiančiais širdies susitraukimų dažnio sulėtėjimu, fentanilį reikia vartoti atsargiai.

Sutrikusi inkstų arba kepenų veikla
Taip pat atsargiai EFFENTORA reikia skirti pacientams, kurių sutrikusi inkstų arba kepenų veikla. Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų įtaka vaistinio preparato farmakokinetikai neįvertinta, tačiau

nustatyta, kad į veną švirkščiamo fentanilio klirensas esant kepenų ir inkstų veiklos nepakankamumui pakinta dėl metabolinio klirenso ir baltymų plazmoje pokyčių. Dėl kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų, suvartojus EFFENTORA gali padidėti nuryto fentanilio biologinis p rieinamumas ir sumažėti jo sisteminis klirensas, dėl ko gali padidėti ir pailgėti opioidų poveikis. Todėl pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų arba inkstų veiklos nepakankamumu, dozės titravimą reikia atlikti ypač atsargiai.

Pacientams, kuriems yra hipovolemija ir hipotenzija vaistinio preparato vartojimą būtina atidžiai apsvarstyti.

Serotonino sindromas

Reikia imtis atsargumo priemonių, jei Effentora vartojamas kartu su vaistais, kurie veikia serotoninergines neuromediatorių sistemas.

Kartu vartojant serotonerginius vaistus, pvz., selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) bei serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), taip pat vaistus, kurie gali trikdyti serotonino metabolizmą (įskaitant monoaminooksidazės inhibitorius [MAO inhibitorius]), gali pasireikšti potencialiai gyvybei pavojingas serotonino sindromas. Jis gali pasireikšti vartojant rekomenduojamą dozę.

Esant serotonino sindromui, gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiai (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma), autonominis nestabilumas (pvz., tachikardija, nepastovus kraujospūdis, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimai (pvz,, hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimas, raumenų sąstingis) ir (arba) virškinimo trakto bei žarnyno simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas) ir kt.

Įtarus serotonino sindromą, gydymą Effentora reikia nutraukti.

Tolerancija, priklausomybė
Pakartotinai vartojant opioidų (fentanilio) gali išsivystyti fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė. Tačiau vartojant terapines dozes jatrogeninis potraukis opioidams išsivysto retai.

Kontroliuojamas natrio kiekis maiste
Šio vaisto tabletėje yra 20 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Anafilaksija ir padidėjęs jautrumas
Vartojant ant burnos gleivinės vartojamus fentanilio preparatus, nustatyta anafilaksija ir padidėjęs jautrumas (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Fentanilį metabolizuoja daugiausia žmogaus P450 citochromo 3A4 izofermentų sistema (CYP3A4), todėl EFFENTORA vartojant kartu su medžiagomis, veikiančiomis CYP3A4 aktyvumą, galima medikamentų sąveika. Vartojant kartu su 3A4 aktyvumą skatinančiomis medžiagomis gali sumažėti vaisto EFFENTORA veiksmingumas. EFFENTORA vartojant su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicinu, klaritromicinu ir nelfinaviru) arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, eritromicinu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrutų sultimis ir verapamiliu) gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje ir kilti sunkaus šalutinio vaistinio preparato poveikio, įskaitant mirtiną kvėpavimo funkcijos slopinimą, pavojus. Pacientus, kurie EFFENTORA vartoja su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia ilgai ir atidžiai stebėti. Būtina atsargiai didinti medikamento dozę.

Vartojant kartu su kitais centrinės nervų sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant kitus opioidus, raminamuosius arba migdomuosius, visaus anestetikus, fenotiazinus, trankviliantus, skeleto raumenų relaksantus, raminamojo poveikio antihistamininius medikamentus ir alkoholį, gali pasireikšti papildomas slopinantis poveikis.

EFFENTORA nepatartina vartoti pacientams, kuriems per pastarąsias 14 dienų vartojo monamino oksidazės (MAO) inhibitorių, nes yra duomenų, kad vartojant opioidinių analgetikų galimas sunkus ir nenuspėjamas MAO inhibitorių poveikio sustiprėjimas.

Nerekomenduojama vartoti kartu su daliniais opioidų agonistais/antagonistais (pvz., buprenorfinu, nalbufinu, pentazocinu). Šių medžiagų trauka opioidų receptoriams labai didelė, o sukeliamas poveikis sąlyginai mažu, todėl jos iš dalies silpnina fentanilio analgezinį poveikį ir gali sukelti nutraukimo simptomus nuo opioidų priklausomiems pacientams.

Serotoninerginiai vaistai
Vartojant fentanilį su serotonerginiu preparatu, tokiu kaip selektyvusis serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI) arba monoaminooksidazės inhibitorius (MAO inhibitorius), gali padidėti gyvybei pavojingos būklės – serotonino sindromo – rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Reikiamų duomenų apie fentanilio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. EFFENTORA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Po ilgalaikio gydymo fentanilis gali sukelti abstinenciją naujagimiui.
Patartina nevartoti fentanilio gimdymo ir išstūmimo bei placentinės fazės metu (taip pat ir atliekant Cezario pjūvio operaciją), nes fentanilis prasiskverbia per placentą ir vaisiui gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Jeigu gimdyvė vartojo EFFENTORA, būtina pasirengti naujagimiui vartoti antidoto.

Žindymas
Fentanilio patenka į motinos pieną; žindomam kūdikiui jis gali sukelti raminamąjį poveikį bei kvėpavimo slopinimą. Fentanilio žindyvėms vartoti negalima ir negalima vėl pradėti žindymo, kol po paskutinės fentanilio dozės suvartojimo praėjo mažiau nei 5 paros.

Vaisingumas
Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu stebėtas patinų vaisingumo sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau opioidiniai analgetikai sutrikdo protinius ir (arba) fizinius sugebėjimus, reikalingus potencialiai pavojingoms užduotims atlikti (pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus). Pacientams patartina nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, jeigu vartodami EFFENTORA patiria mieguistumą, svaigulį arba regėjimo sutrikimus ir nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, kol tęsiasi šis poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka
Manoma, kad vartojant EFFENTORA gali pasireikšti tipiškos opioidų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos. Dažnai jos išnyksta arba susilpnėja toliau vartojant vaistinį preparatą, kai pacientui titravimo būdu nustatoma veiksmingoji dozė. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra kvėpavimo slopinimas (galintis sukelti apnėją ir kvėpavimo sustojimą), kraujotakos slopinimas, hipotenzija ir šokas, todėl visus pacientus dėl šių poveikių reikia atidžiai stebėti.

Klinikiniuose EFFENTORA saugumo ir veiksmingumo gydant skausmo proveržius tyrimuose dalyvavę pacientai nuolatiniam skausmui malšinti papildomai vartojo opioidų (pvz., pailginto

atpalaidavimo morfino arba transderminio fentanilio). Todėl neįmanoma aiškiai atskirti vien tik EFFENTORA sukelto šalutinio poveikio.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie šiuos EFFENTORA ir (arba) kitų junginių, kurių sudėtyje yra fentanilio, nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujami reiškiniai toliau išvardyti pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį (dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ≥1/10; dažni, nuo ≥1/100 iki <1/10; nedažni, nuo ≥ 1/1 000 iki <1/100; reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis);kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

	Labai dažni	**Dažni**	**Nedažni**	**Reti**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos		burnos kandidamikozė	faringitas	burnos pūlinėlinė	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		anemija, neutropenija	trombocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai				padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai				hipogonadizmas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		anoreksija			
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas, sumišimo būsena, nemiga	euforinė nuotaika, nervingumas, haliucinacijos, matymo haliucinacijos, psichinės būklės pokyčiai, vaistų priklausomybė (potraukis), dezorientacija		
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, galvos skausmas	disgeuzija, mieguistumas letargija, drebulys, sedacija, hipestezija, migrena	prislopinta sąmonė, dėmesio sutrikimai, pusiausvyros sutrikimai, dizartrija	kognityvinių funkcijų sutrikimai, motorikos disfunkcija	sąmonės praradimas, traukuliai
Akių sutrikimai			matymo sutrikimai, akių hiperemija, neryškus matymas, regos aštrumo sumažėjimas	neįprastas pojūtis akyje, fotopsija	

	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai			vertigo, tinitas, nemalonus pojūtis ausyje		
Širdies sutrikimai		tachikardija	bradikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		hipotenzija, hipertenzija	veido raudonis, karščio pylimas		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dispnėja, ryklės ir gerklų skausmas	kvėpavimo funkcijos slopinimas, miego apnėjos sindromas		kvėpavimo sustojimas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	vidurių užkietėjimas, stomatitas, burnos džiuvimas, viduriavimas pilvo skausmas, gastroezofagini o refliukso liga, nemalonus pojūtis skrandyje, dispepsija, dantų skausmas	ileusas, burnos išopėjimas, burnos hipestezija, nemalonus pojūtis burnoje, burnos gleivinės spalvos pakitimai, burnos minkštųjų audinių sutrikimai, liežuvio skausmas, liežuvio pūslelinė, dantenų skausmas, liežuvio išopėjimas, liežuvio sutrikimai, ezofagitas, suskirdusios lūpos, dantų sutrikimai	burnos gleivinės pūslelinė, lūpų sausumas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			tulžies latakų išsiplėtimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		niežėjimas, hiperhidrozė, bėrimas	šaltas prakaitas, veido tinimas, generalizuotas niežulys, alopecija	nagų trapumas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		mialgija, nugaros skausmas	raumenų spazmai, raumenų silpnumas		

	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			šlapimo susilaikymas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant kraujavimą, skausmą, opą, sudirginimą, parestezią, anestezią, eritemą, edemą, tinimą ir pūslelinę	periferinė edema, nuovargis, astenija, abstinencijos sindromas, šaltkrėtis	negalavimas, vangumas, nemalonus pojūtis krūtinėje, neįprasta savijauta, nervingumo pojūtis, troškulys, šalčio pojūtis, karščio pojūtis		Karščiavimas
Tyrimai		kūno masės sumažėjimas	sumažėjęs trombocitų kiekis, padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis, sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs hemoblogino kiekis		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		griuvimas			

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Pakartotinai skiriant opioidų, pvz., fentanilio, gali išsivystyti tolerancija ir fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė.
Vartojant fentanilį per gleivinę, nustatyti šie opioidų vartojimo nutraukimo simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nerimas, šaltkrėtis, drebulys ir prakaitavimas.
Pastebėta, kad nuo perdozavimo pacientai gali prarasti sąmonę ir gali sustoti jų kvėpavimas.
Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, eritemą, lūpų ir veido patinimą bei dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Manoma, kad fenatnilio perdozavimo simptomai turi būti panašaus pobūdžio į veną švirkščiamo fentanilio ir kitų opioidų perdozavimo požymius ir jie susiję su stipresniu vaisto farmakologiniu poveikiu, kurio sunkiausias reikšmingas poveikis yra psichinės būklės pokyčiai, sąmonės netekimas,

hipotenzija, kvėpavimo funkcijos slopinimas, kvėpavimo distresas ir kvėpavimo nepakankamumas, pasibaigęs mirtimi.

Opioidų perdozavimo greitosios pagalbos priemonės yra šios: jei EFFENTORA žandinė tabletė tebėra burnoje, ji kuo skubiau iš burnos pašalinama, atlaisvinami kvėpavimo takai, pacientas stimuliuojamas (kalbinamas, judinamas), įvertinama sąmoningumo, kvėpavimo ir kraujotakos būklė, jei reikia, atliekama dirbtinė plaučių ventiliacija (palaikomoji dirbtinė ventiliacija).

Kai reikia anksčiau opioidų nevartojusiems pacientams perdozavimas (netyčia nurijus) gydomas į veną sušvirkščiant naloksono arba kitų opioidų antagonistų. Kvėpavimo funkcijos slopinimas perdozavus vaisto gali tęstis ilgiau nei opioidų antagonisto poveikis (pvz., naloksono pusinės eliminacijos laikas yra 30–81 minutė), tad gali reikėti papildomos injekcijos. Išsamios informacijos apie konkretų opioidų antagonistą ieškokite jo Preparato charakteristikų santraukoje.

Opioidų vartojantiems pacientams gydant perdozavimą reikalinga venos prieiga. Tam tikrais atvejais apgalvotai vartojant naloksono ar kito opioidų antagonisto perdozavimą galima pagydyti be pasekmių, tačiau opioidų antagonistų vartojimas yra susijęs su ūminio medikamentų butraukimo sindromo išsivystymo pavojumi.

Nors vartojant EFFENTORA nepastebėta kvėpavimui įtakos turinčių raumenų sąstingio atvejų, tai gali pasireikšti vartojant fentanilio ir kitų opioidų. Jei toks poveikis pasireiškia, jis gydomas dirbtine palaikomąja plaučių ventiliacija, opioidų antagonistais ir (kaip galutinis pasirinkimas) nervų ir raumenų jungtį blokuojančiais medikamentais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai; opioidai; ATC kodas N02AB03.

Fentanilis yra opioidinis analgetikas, daugiausia veikiantis opioidinius μ receptorius. Pirminis jo terapinis poveikis yra skausmo malšinimas ir raminimas. Antrinis farmakologinis poveikis yra kvėpavimo funkcijos slopinimas, bradikardija, hipotermija, vidurių užkietėjimas, miozė, fizinė priklausomybė ir euforija.

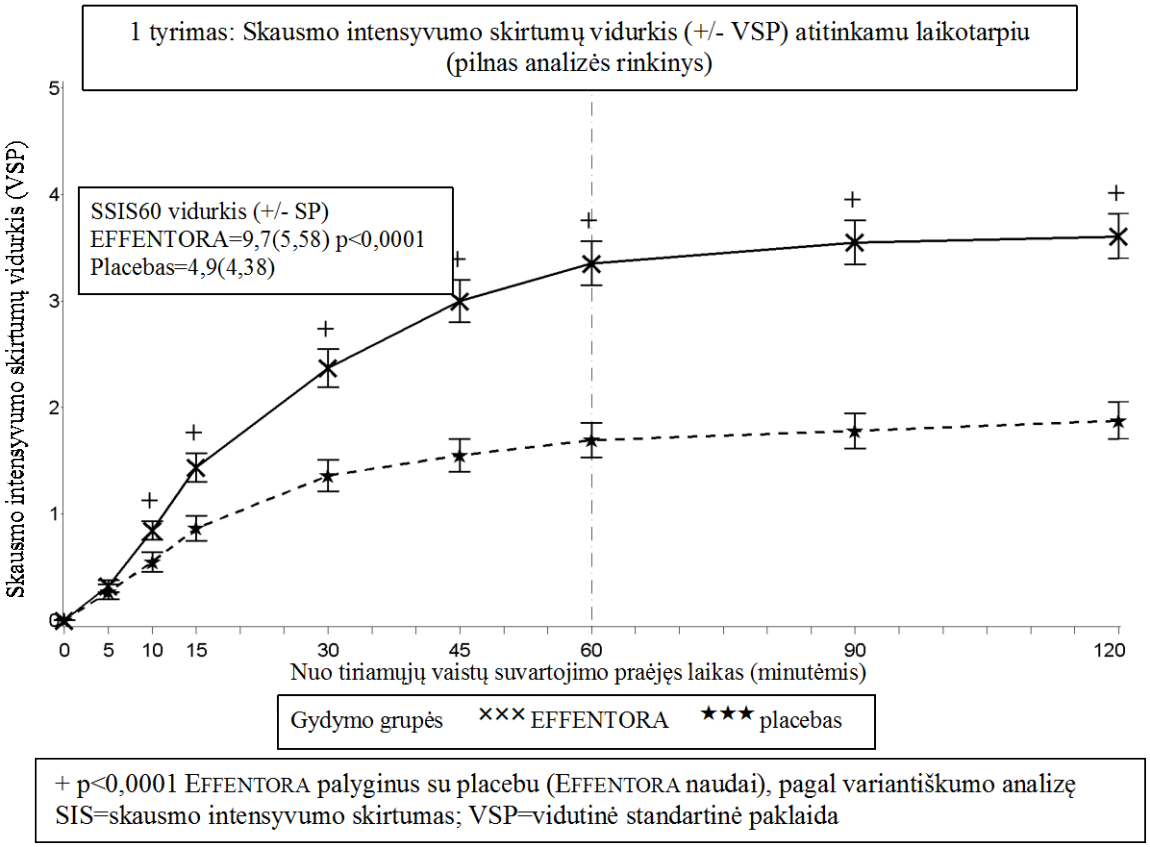
Fentanilio analgezinis poveikis priklauso nuo jo kiekio plazmoje. Iš esmės, veiksmingoji koncentracija ir koncentracija, kurią pasiekus pasireiškia toksinis poveikis, didėja kartu su didėjančiu opioidų toleravimu. Tolerancijos atsiradimo dažnis skirtingiems asmenims skiriasi. Todėl pageidaujamam poveikiui pasiekti kiekvienam pacientui dozę titruoti reikia atskirai (žr. 4.2 skyrių).

Fentanilis, kaip visi μ receptorių agonistai, sukelia nuo dozės priklausomą kvėpavimo funkcijos slopinimą. Kvėpavimo slopinimo pavojus mažesnis pacientams, nuolat gydomiems opioidais, nes jiems išsivysto tolerancija kvėpavimą slopinančiam poveikiui.

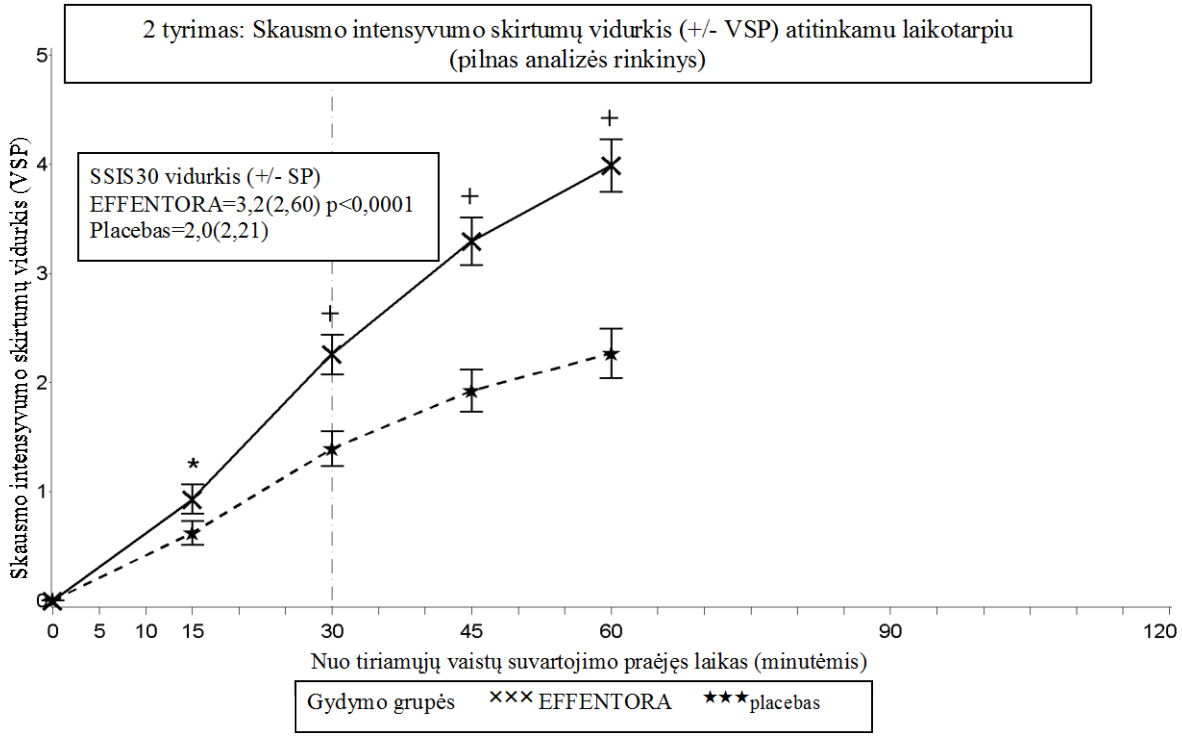
EFFENTORA saugumas ir veiksmingumas įvertintas pacientams, kurie vaistą vartojo skausmo proveržiams malšinti. Profilaktinis EFFENTORA vartojimas numatomiems skausmo epizodams malšinti klinikiniuose tyrimuose netirtas. Dviejuose dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamuose tyrimuose dalyvavo 248 vėžiu sergantys pacientai, patiriantys skausmo proveržius, kuriems skausmo proveržiai pasireiškė vidutiniškai 1–4 kartus per parą ir kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas opioidais. Pradinės atvirosios fazės metu titravimo būdu pacientams nustatyta veiksmingoji EFFENTORA dozė. Pacientai, kuriems nustatyta veiksmingoji dozė, įtraukti į tyrimų dvigubai koduotąją fazę. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo paciento pateikiamas skausmo intensyvumo įvertinimas. Pacientai skausmo intensyvumą vertino pagal 11 taškų skalę. Kiekvieno skausmo protrūkio metu skausmo intensyvumas buvo vertinamas prieš gydymą ir kelis kartu po jo.

Šešiasdešimt septyniems procentams pacientų pavyko titruoti veiksmingąją vaisto dozę.

Pagrindžiamojo klinikinio tyrimo (1 tyrimas) pirminis tikslas buvo skausmo intensyvumo taškų skirtumų sumos vidurkis, įskaitant suminį skausmo intensyvumo skirtumą nuo suvartojimo iki 60 minučių (SSIS60); šis rodmuo buvo statistiškai patikimas, palyginti su placebu (p<0,0001).



+ p<0,0001 EFFENTORA palyginus su placebu (EFFENTORA naudai), pagal variantiškumo analizę
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida



* p<0,01 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
\+ p<0,0001 EFFENTORA palyginti su placebu (EFFENTORA naudai), pagal vieno pavyzdžio Wilcoxon ženklų kriterijų testą
SIS=skausmo intensyvumo skirtumas; VSP=vidutinė standartinė paklaida

Antrojo pagrindžiamojo tyrimo (2 tyrimas) pirminis tikslas buvo SSIS30, skirtumas su placebu irgi buvo statistiškai patikimas (p<0,0001).

Statistiškai patikimas skausmo intensyvumo sumažėjimo skirtumas EFFENTORA palyginus su placebu 1 tyrime nustatytas po 10 minučių po suvartojimo, o 2 tyrime po 15 minučių po suvartojimo (tuo metu rodiklis buvo matuojamas pirmą kartą). Abiejų tyrimų metu šie skirtumai buvo taip pat statistiškai patikimi.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrasis apibūdinimas
Fentanilis labai tirpus riebaluose, todėl jis labai greitai absorbuojamas per burnos gleivinę ir lėčiau vartojant įprastiniu būdu per virškinimo traktą. Taip yra dėl pirminio vaistinio preparato metabolizmo kepenyse ir žarnyne, nes metabolitai neturi fentanilio terapinio poveikio.

Vaistas EFFENTORA įsisavinamas naudojant perdavos per suputojimo reakciją technologiją, pagerinančią fentanilio įsiurbimo per žando gleivinę greitį ir apimtį. Dėl putojimo reakcijos sukelti laikini pH pokyčiai gali pagerinti tirpimą (sumažėjus pH) ir perdavą per membraną (padidėjus pH).

Suvartojimo trukmė (tai yra laikotarpis nuo tabletės užsikišimo už žando iki visiško tabletės ištirpimo) neturi įtakos fentanilio sisteminės ekspozicijos greičiui. Palyginamasis vienos 400 mikrogramų EFFENTORA tabletės tyrimas, kurio metu vaisto buvo vartojama užkišant už žando (tarp žando ir dantenų) arba po liežuviu, parodė, kad abu šie vartojimo būdai biologiškai ekvivalentiški.

Inkstų arba kepenų nepakankamumo įtakos EFFENTORA farmakokinetikai tyrimų neatlikta.

Absorbcija
EFFENTORA suvartojus ant burnos gleivinės, fentanilio absoliutusis biologinis prieinamumas yra 65%. EFFENTORA absorbciją labiausiai lemia pirminis greitas įsisavinimas per žando gleivinę;

didžiausia koncentracija plazmoje paėmus kraujo iš venos paprastai nustatoma per vieną valandą po suvartojimo ant burnos gleivinės. Maždaug 50% visos suvartotos dozės staigiai įsiurbiama per gleivinę ir patenka į kraujotaką. Likusi bendrosios dozės pusė nuryjama ir lėtai įsisavinama per virškinamąjį traktą. Maždaug 30% nuryto kiekio (50% visos dozės) išvengia eliminacijos per pirmąjį prasiskverbimą į kepenis bei žarnyną ir taip pat patenka į sisteminę kraujotaką.

Pagrindiniai farmakokinetiniai rodmenys pateikti lentelėje toliau.

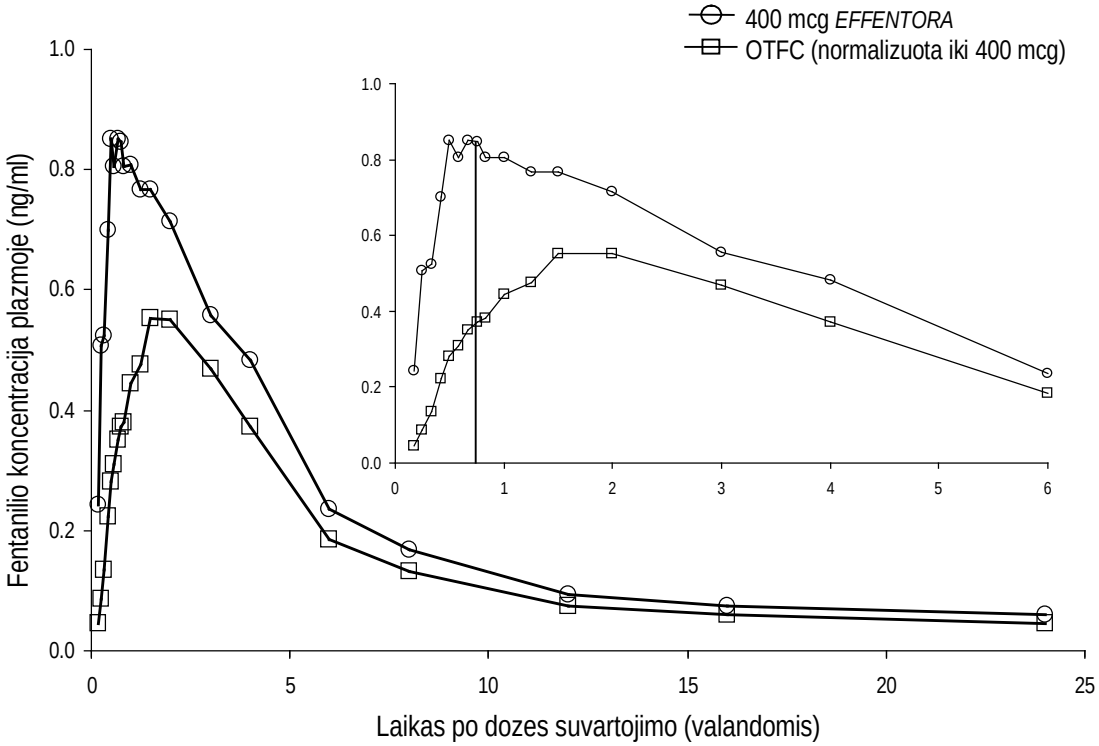
Farmakokinetiniai rodmenys, nustatyti suaugusiesiems, vartojusiems EFFENTORA*

Farmakokinetinis rodmuo (vidurkis)	EFFENTORA **400 mikrogramų**
Absoliutusis biologinis prieinamumas	**65%** (±20%)
Per gleivinę įsisavinama dalis	**48%** (±31,8%)
T_{max} (min.) **	**46,8** (20–240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng val./ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng val./ml)	**6,48** (± 2,98)

* remiantis kraujo iš venos (plazmos) mėginiais. Fentanilio citrato koncentracijos serume buvo didesnės, negu plazmoje: AUC serume buvo 20% didesnė negu plazmoje, o C_{max} serume – 30% didesnė, negu plazmoje. Šių skirtumų priežastis nežinoma.
** T_{max} vertė pateikta kaip mediana.

Farmakokinetiniuose tyrimuose, kurių metu buvo lyginamas absoliutusis ir santykinis EFFENTORA bei ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato biologinis prieinamumas, pagal fentanilio absorbcijos greitį ir mastą nustatyta, kad vartojant EFFENTORA poveikis yra 30%–50% didesnis, nei vartojant ant burnos gleivinės vartojamo fentanilio citrato. Pradedant vartoti EFFENTORA vietoj kitoj fentanilio citrato vaistinio preparato reikia atlikti atskirą dozės titravimą vaistui EFEENTORA, nes preparatų biologinis prieinamumas stipriai skiriasi. Tačiau šiems pacientams galima skirti didesnę negu 100 mikrogramų pradinę dozę.

Vidutine koncentracija plazmoje pagal laika
Profiliai nustatyti sveikiems asmenims suvartojus viena *EFFENTORA* ir OTFC doze



OTFC duomenys pritaikyti (800 mcg i 400 mcg)

Klinikiniai tyrimai parodė, kad pirmojo laipsnio mukozitu sergantiems pacientams, vartojusiems EFFENTORA, medikamento poveikis yra kitoks. Mukozitu sergančių pacientų C_{max} ir AUC_{0-8} buvo atitinkamai 1% ir 25% didesni, negu mukozitu nesergančių pacientų. Pastebėti skirtumai klinikinės reikšmės neturėjo.

Pasiskirstymas
Fentanilis labai gerai tirpsta riebaluose ir plačiai išplinta už kraujagyslių sistemos ribų. Suvartojus EFFENTORA per žando gleivinę greitai įvyksta pirminis fentanilio pasiskirstymas: fentanilis išplinta plazmoje ir gerai krauju aprūpinamuose audiniuose (smegenyse, širdyje ir plaučiuose). Po to fentanilis persiskirsto giliuosiuose audinių sluoksniuose (raumenyse ir riebaluose) ir į plazmoje.

80% – 85% fentanilio susijungia su plazmos baltymais. Pagrindinis baltymas, su kuriuo jungiasi fentanilis, yra alfa-1 rūgšties glikoproteinas, tačiau jungiasi ir tam tikras kiekis albumino bei lipoproteinų. Laisvo fentanilio dalis padidėja dėl acidozės.

Biotransformacija
Klinikinių tyrimų metu nenustatytas charakteringas per žando gleivinę suvartoto EFFENTORA metabolizmo mechanizmas. Kepenyse ir žarnyno gleivinėje CYP3A4 izoforma metabolizuoja fentanilį į norfentanilį. Tyrimuose su gyvūnais norfentanilis farmakologinio poveikio nesukėlė. Daugiau kaip 90% suvartotos dozės eliminuojama fentaniliui biologiškai transformavusis į neaktyvius N dealkilintus ir hidroksilintus metabolitus.

Eliminacija
Sušvirkštus fentanilio į veną, mažiau kaip 7% procentai suvartotos dozės nepakitusio fentanilio pavidalu išskiriama su šlapimu ir tik apie 1% nepakitusio fentanilio išsiskiria su išmatomis. Metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, su išmatomis jų išsiskiria mažiau.

Suvartojus EFFENTORA, fentanilio galutinė eliminacijos fazė priklauso nuo persiskirstymo plazmoje ir giliuosiuose audinių sluoksniuose. Ši šalinimo fazė yra lėta, tad galutinis pusinės eliminacijos laikas

($t_{1/2}$) yra maždaug 22 valandos po suputojančios vaisto formos suvartojimo užkišant už žando ir maždaug 18 valandų po medikamento sušvirkštimo į veną. Bendrasis fentanilio klirensas iš plazmos po sušvirkštimo į veną yra maždaug 42 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Nustatytas dozė proporcingumas nuo 100 mikrogramų iki 1000 mikrogramų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais nenustatyta medžiagos sukeltų apsigimimų ar sklaidos sutrikimų, kai vaisto buvo skiriama organogenezės metu.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvo embrionų vystymosi tyrime pastebėtas patinams skiriamų didelių (300 mikrogramų/kg per parą po oda) vaisto dozių poveikis, manoma, kad tyrimų su gyvūnais metu šis poveikis pasireiškė kaip antrinis – dėl fentanilio sedacinioveikimo.
Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis pastebėta, kad jauniklių išgyvenamumo rodiklis buvo žymiai mažesnis patelėms skiriant dozes, turinčias joms stiprų toksinį poveikį. Kitos išvados, nustatytos vaikingoms patelėms skiriant toksinį poveikį sukeliančias dozes, buvo F1 vados jauniklių fizinio vystymosi atsilikimas, jutiminių funkcijų, refleksų ir elgesio sutrikimai. Šis poveikis gali būti netiesioginis dėl motinos priežiūros pokyčių ir (arba) žindymo dažnio sumažėjimo, arba tai gali būti tiesioginis fentanilio poveikis jaunikliams.

Kancerogeniškumo tyrimų (26 savaičių biologinis Tg.AC transgeninių pelių tyrimas su ant odos skiriamos formos vaistu; dviejų metų fentanilio kancerogeniškumo žiurkėms tyrimai su po oda skiriamos formos vaistu) metu onkogeninę riziką patvirtinančių radinių neaptikta. Kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu smegenų įvertinimas parodė gyvūnų, kuriems buvo duodamos didelės fentanilio citrato dozės, smegenų pakitimus. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
A tipo natrio krakmolo glikolatas
Natrio vandenilio karbonatas
Bevandenis natrio karbonatas
Bevandenė citrinų rūgštis
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminiu laminuotos lizdinės plokštelės, kurias sudaro PVC, aliuminio plėvelės, poliamido, PVC sluoksniai su popieriaus ir poliesterio dengiamuoju sluoksniu.

Lizdinės pakuotės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra po 4 arba 28 tabletes. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pacientams ir jų slaugytojams patariama pašalinti visas neatidarytas tabletes, likusias po gydymo, kai tik jų daugiau nebereikia.

Vartotą arba nesuvartotą, bet daugiau nereikalingą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/009-010

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. vasario mėn. 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)**.**

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje tiekiama EFFENTORA, rinkodaros teisės turėtojas (RTT) turi susitarti dėl atnaujintos mokomosios programos su valstybės narės kompetentinga institucija. Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad po aptarimo ir susitarimo su valstybės narės kompetentinga institucija kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje tiekiama EFFENTORA, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galės išrašyti EFFENTORA, bus aprūpinti informacinės medžiagos paketais, kuriuose bus šios dalys:

- preparato charakteristikų santrauka (PCS) ir pakuotės lapelis;
- sveikatos priežiūros specialistams skirta mokomoji medžiaga;
- pacientams skirta mokomoji medžiaga.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti keturios dalys:
- opioidų išrašymo vadovas;

- brošiūra apie skausmo proveržį;
- EFFENTORA išrašymo vadovas;
- atmintinė su titravimo nurodymais.

Pagrindiniai elementai, kurie turi būti sveikatos priežiūros specialistams skirtoje mokomojoje medžiagoje :

- EFFENTORA gali išrašyti tik gydytojai, turintys vėžiu sergančių pacientų gydymo opioidais patirties
- EFFENTORA išrašomas tik griežtai atrinktiems pacientams, atidžiai stebint kaip laikomasi
  - žandinės tabletės vartojimo ir tabletės patalpinimo nuorodų;
  - vaikų neatidaromos lizdinės plokštelės atidarymo nuorodų;
  - informacijos apie teisingas indikacijas ir piktnaudžiavimo riziką;
  - informacijos apie titravimo procesą, kaip nurodyta pakuotės ženklinime.
- Nuorodos dėl saugaus fentanilio žandinių tablečių vartojimo (perdozavimo rizikos vengimo), laikymo (netyčinio suvartojimo rizikos vengimo) ir išmetimo
- Šie rėmeliu apibrėžti teiginiai:

1. Effentora draudžiama išrašyti ne vėžio sukelto skausmo proveržiui, o kitokiam skausmui malšinti;
2. Effentora draudžiama išrašyti tik pacientų trumpalaikiam skausmui malšinti;
3. Effentora draudžiama išrašyti pacientams, kuriems neskiriamas nepertraukiamas gydymas opioidiniais skausmą malšinančiais vaistais;
4. Effentora draudžiama išrašyti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus pacientams.

Pacientams skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti šios trys dalys:

1. Dokumentas, kuriame paaiškinamas titravimo procesas ir pateikiamos dozavimo rekomendacijos po to, kai pradedamas gydymas

2. Dokumentas, kuriame pateikiami klausimai ir atsakymai, jame pateikiami atsakymai į klausimus, kurie gali iškilti, šiomis temomis:

- Kas yra skausmo proveržis?
- Kam skirtas EFFENTORA?
- Kaip vartoti EFFENTORA (kaip vartoti, kaip titruojant pasiekti veiksmingąją dozę)?
- Galimas šalutinis poveikis (labiausiai tikėtinas poveikis, kaip jį atpažinti ir kada pranešti gydytojams)
- Sąveikos su kitais vaistinias preparatais rizika
- Pagrindinės atsargumo priemonės: kaip išvengti pagrindinių rizikos veiksnių (vartoti vaistą, kaip paskirta; tęsti palaikomąjį gydymą opioidais; laikyti EFFENTORA vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje; saugoti nuo vagystės ir netinkamo vartojimo)
- Saugus EFFENTORA vartojimas, laikymas ir atliekų tvarkymas.

3. Skausmo dienynas, kuriame kasdien pažymimas skausmo lygis, jį pacientai ir gydytojai gali naudoti kaip kasdieninių simptomų ir gydymo veiksmingumo kontrolės priemonę.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 100 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje žandinėje tabletėje yra 100 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 žandinės tabletės
28 žandinės tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti ant burnos gleivinės.
Užsikiškite už žando. Nečiulpkite, nekramtykite ar nenurykite visos. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato galima vartoti tik tiems pacientams, kurie jau vartoja kitų opioidų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Effentora 100

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

4 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 100 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

TEVA B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Atplėšti.
2. Sulenkti.
3. Nulupti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 200 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje žandinėje tabletėje yra 200 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 žandinės tabletės
28 žandinės tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti ant burnos gleivinės.
Užsikiškite už žando. Nečiulpkite, nekramtykite ar nenurykite visos. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato galima vartoti tik tiems pacientams, kurie jau vartoja kitų opioidų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/003
EU/1/08/441/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Effentora 200

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

4 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 200 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

TEVA B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Atplėšti.
2. Sulenkti.
3. Nulupti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 400 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje žandinėje tabletėje yra 400 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 žandinės tabletės
28 žandinės tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti ant burnos gleivinės.
Užsikiškite už žando. Nečiulpkite, nekramtykite ar nenurykite visos. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato galima vartoti tik tiems pacientams, kurie jau vartoja kitų opioidų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/005
EU/1/08/441/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Effentora 400

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

4 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 400 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

TEVA B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Atplėšti.
2. Sulenkti.
3. Nulupti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 600 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje žandinėje tabletėje yra 600 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 žandinės tabletės
28 žandinės tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti ant burnos gleivinės.
Užsikiškite už žando. Nečiulpkite, nekramtykite ar nenurykite visos. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato galima vartoti tik tiems pacientams, kurie jau vartoja kitų opioidų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/007
EU/1/08/441/008

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Effentora 600

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

4 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 600 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

TEVA B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Atplėšti.
2. Sulenkti.
3. Nulupti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 800 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje žandinėje tabletėje yra 800 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 žandinės tabletės
28 žandinės tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti ant burnos gleivinės.
Užsikiškite už žando. Nečiulpkite, nekramtykite ar nenurykite visos. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato galima vartoti tik tiems pacientams, kurie jau vartoja kitų opioidų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/441/009
EU/1/08/441/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Effentora 800

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

4 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EFFENTORA 800 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

TEVA B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Atplėšti.
2. Sulenkti.
3. Nulupti.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
EFFENTORA 100 mikrogramų žandinės tabletės
EFFENTORA 200 mikrogramų žandinės tabletės
EFFENTORA 400 mikrogramų žandinės tabletės
EFFENTORA 600 mikrogramų žandinės tabletės
EFFENTORA 800 mikrogramų žandinės tabletės
Fentanilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
– Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
– Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
– Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
– Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EFFENTORA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EFFENTORA
3. Kaip vartoti EFFENTORA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EFFENTORA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EFFENTORA ir kam jis vartojamas

EFFENTORA veiklioji medžiaga yra fentanilio citratas. EFFENTORA yra skausmą malšinantis vaistas, vadinamas opioidu, kuris vartojamas skausmo proveržiams malšinti vėžiu sergantiems suaugusiesiems, kurie nuolatiniam (visą parą trunkančiam) vėžio sukelto skausmo malšinimui jau vartoja kitų opioidų.
Skausmo proveržiai yra papildomas, ūminis skausmo protrūkis, kurį galite pajusti nepaisant to, kad vartojate savo įprastus opioidinius skausmą malšinančius vaistus.

2. Kas žinotina prieš vartojant EFFENTORA

EFFENTORA vartoti negalima:
- jeigu ne mažiau kaip vieną savaitę reguliariai nevartojate gydytojo skirtų, kasdien įprastine tvarka vartojamų opioidinių vaistų (pvz., kodeino, fentanilio, hidromorfono, morfino, oksikodono, petidino), vartojamų nuolatinio skausmo malšinimui; jeigu nevartojate šių vaistų, Effentora Jums vartoti **negalima**, nes nuo jo gali pavojingai sulėtėti ir (arba) susilpnėti arba net visai sustoti kvėpavimas;
- jeigu yra alergija fentaniliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jus kamuoja sunkūs kvėpavimo sutrikimai arba sunkios su kvėpavimo takų nepraeinamumu (obstrukcija) susijusios plaučių ligos
- jeigu Jus kamuoja trumpalaikis skausmas, kuris nėra skausmo proveržis, pvz., skausmas dėl sužalojimų arba operacijos, arba galvos skausmas/migrena.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EFFENTORA.
EFFENTORA vartojimo metu toliau vartokite kitus opoidinių vaistus nuo skausmo, skirtus nuolatiniam vėžio skausmui malšinimui visą parą.

Jeigu vartojate EFFENTORA, kitų fentanilio preparatų, anksčiau Jums skirtų skausmo proveržiams malšinti, vartoti negalima. Jeigu namie tebeturite tų fentanilio preparatų, kreipkitės į vaistininką patarimo, kaip juos sunaikinti..

Jeigu Jums yra bent viena iš išvardytų būklių, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EFFENTORA:

- jeigu kitų opoidinių vaistų nuo skausmo, kurių vartojate nuolatiniam (visą parą trunkančiam) vėžio sukeltam skausmui malšinti, poveikis dar nenusistovėjo;
- jeigu Jums yra sveikatos sutrikimų, darančių poveikį kvėpavimui (pvz., astma, švokštimas arba dusulys);
- jeigu patyrėte galvos traumą;
- jeigu Jūsų pulsas itin retas arba sergate kitomis širdies ligomis;
- jeigu Jūsų kepenų ar inkstų veikla sutrikusi, nes šie organai dalyvauja skaidant vaistą;
- jeigu Jums yra skysčių trūkumas arba žemas kraujospūdis;
- jeigu Jums yra širdies sutrikimų, ypač sulėtėjęs širdies plakimas;
- jeigu vartojate vaistus nuo depresijos ar psichozės, žr. skyrių „Kiti vaistai ir Effentora“.

Jeigu EFFENTORA atsitiktinai pavartoja kitas asmuo
Jeigu manote, kad kitas asmuo atsitiktinai suvartojo EFFENTORA, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos. Stenkitės neleisti vaistą pavartojusiam asmeniui užmigti, kol neatvyks greitoji pagalba.

Jeigu kitas asmuo atsitiktinai pavartojo EFFENTORA, jam gali pasireikšti šalutinis poveikis, aprašytas 3 skyriuje „Pavartojus per didelę EFFENTORA dozę“.

Vaikams ir paaugliams
Šio vaisto neduokite vaikams, kurių amžius nuo 0 iki 18 metų.

Kiti vaistai ir EFFENTORA
Prieš pradėdami vartoti EFFENTORA pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote bent vieną iš šių vaistų arba dėl to nesate tikri:

- bet kokių vaistų, kurie paprastai Jus migdo (sukelia migdomąjį poveikį), pvz., migdomųjų, nerimą slopinančių vaistų, antihistamininių vaistų arba trankviliantų;
- bet kokių vaistų, galinčius daryti poveikį EFFENTORA skaidymui organizme, pvz., ritonaviro, nelfinaviro, amprenaviro ir fosamprenaviro (vaistų, padedančių gydyti ŽIV infekciją) arba kitų vadinamųjų CYP3A4 inhibitorių, pvz., ketokonazolo, itrakonazolo arba flukonazolio (vartojamų grybelinių infekcinių ligų gydymui), troleandomicino, klaritromicino arba eritromicino (vaistų bakterinių infekcinių ligų gydymui), aprepitanto (vartojamo nuo stipraus pykinimo) ir diltiazemo bei verapamilio (vaistų, kuriais gydomas aukštas kraujospūdis arba širdies ligos);
- monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais vadinamų vaistų (vartojamų nuo sunkios depresijos), arba jeigu šių vaistų vartojote per pastarąsias 2 savaites;
- tam tikro tipo stiprių vaistų nuo skausmo, vadinamųjų dalinio poveikio receptorių agonistų/antagonistų, pvz., buprenorfino, nalbufino ir pentazocino (vaistų, skirtų skausmo gydymui). Vartojant šiuos vaistus, Jums gali pasireikšti vartojimo nutraukimo (abstinencijos) sindromas (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nerimas, šaltkrėtis, drebulys ir prakaitavimas);
- jeigu vartojate tokius vaistus kaip tam tikri vaistai nuo depresijos ar psichozės, padidėja šalutinio poveikio rizika. Effentora gali sąveikauti su šiais vaistais ir Jums gali pasireikšti psichinės būklės pokyčių (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma) ir kitas poveikis, pvz., aukštesnė nei 38 °C kūno temperatūra, padažnėjęs širdies plakimas, nepastovus kraujospūdis ir refleksų sustiprėjimas, raumenų sąstingis, koordinacijos nebuvimas ir (arba) virškinimo trakto bei žarnyno simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas). Gydytojas pasakys, ar Effentora Jums tinka.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

EFFENTORA vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

- EFFENTORA galima vartoti prieš valgį arba pavalgius, tačiau ne valgio metu. Prieš vartodami EFFENTORA galite išgerti vandens, kad sudrėktų burna, tačiau negerkite ir nevalgykite, kai tabletė yra burnoje.
- Vartodami EFFENTORA negerkite greipfrutų sulčių, nes jos gali turėti įtakos vaisto skaidymui organizme.
- Vartodami EFFENTORA negerkite alkoholio. Alkoholis gali padidinti nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo pavojų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
EFFENTORA vartoti nėštumo metu prieš tai nepasitarus su gydytoju negalima.
Negalima vartoti EFFENTORA gimdymo metu, nes fentanilis gali sukelti kvėpavimo slopinimą naujagimiui.
Fentanilio gali patekti į motinos pieną ir jis gali sukelti nepageidaujamą poveikį žindomam kūdikiui. Jei žindote kūdikį, EFFENTORA vartoti negalima. Nepradėkite žindymo, kol po paskutinės EFENTORA dozės suvartojimo praėjo mažiau nei 5 paros.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Pasitarkite su gydytoju, ar pavartojus EFFENTORA Jums saugu vairuoti arba valdyti mechanizmus. Vairuoti arba valdyti mechanizmų negalima, jeigu jaučiatės mieguisti arba apsvaigę; jeigu neaiškiai matote arba dvejinasi vaizdas; jeigu negalite susikaupti. Labai svarbu, kad prieš vairuodami arba valdydami mechanizmus žinotumėte, kaip Jus veikia EFFENTORA.

EFFENTORA sudėtyje yra natrio
Vienoje 100 mikrogramų EFFENTORA tabletėje yra 10 mg natrio. Vienoje 200 mikrogramų, 400 mikrogramų, 600 mikrogramų ir 800 mikrogramų EFFENTORA tabletėje yra 20 mg natrio. Turite į tai atsižvelgti ir pasitarti su gydytoju, jeigu Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti EFFENTORA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
Dozavimas ir vartojimo dažnis
Kai pradėsite vartoti EFFENTORA, gydytojas stebės Jus, kad nustatytų dozę, kuri numalšina skausmo proveržį. Labai svarbu, kad EFFENTORA vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Pradinė dozė yra 100 mikrogramų. Jums tinkamos dozės nustatymo metu gydytojas gali nurodyti vartoti daugiau kaip vieną vaisto tabletę vienam skausmo proveržiui. Jeigu skausmo proveržis nesiliovė po 30 minučių, jo malšinimui dozės nustatymo metu galima suvartoti ne daugiau kaip 1 papildomą EFFENTORA tabletę.

Gydytojui nustačius Jums tinkamą vaisto dozę, paprastai reikai vartoti vieną tabletę vienam skausmo proveržiui malšinti. Tolesnio gydymo kurso metu Jūsų skausmo slopinimo preparatų (analgetikų) poreikis gali pasikeisti. Gali reikėti didesnių vaisto dozių. Jeigu skausmo proveržis nesiliovė po 30 minučių, jo malšinimui dozės nustatymo metu galima suvartoti ne daugiau kaip 1 papildomą EFFENTORA tabletę.
Jeigu nustatytoji tinkama EFFENTORA dozė nenumalšina skausmo proveržio, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia pakeisti vaisto dozę.

Prieš vaistu EFFENTORA slopindami kitą skausmo proveržį, palaukite ne mažiau kaip 4 valandas.

Turite nedelsdami pranešti gydytojui, jeigu vartojate EFFENTORA daugiau kaip keturis kartus per parą, nes tokiu atveju gali reikėti keisti nuolatinį skausmą malšinančius vaistus. Kai Jūsų nuolatinis skausmas vėl bus veiksmingai malšinamas, gydytojas gali pakeisti EFFENTORA dozę. Siekiant

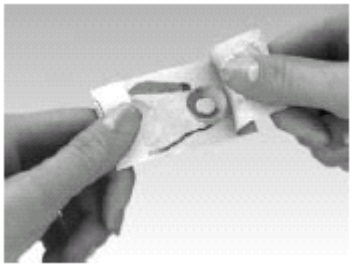
veiksmingiausio skausmo malšinimo, informuokite gydytoją apie Jūsų patiriamą skausmą ir EFFENTORA poveikį, kad prireikus būtų galima pakeisti dozę.

Nekeiskite EFFENTORA arba kitų vaistų nuo skausmo dozės savarankiškai. Kitą dozę skirti ir jos poveikį stebėti gali tik gydytojas.

Jeigu abejojate dėl tinkamos dozės arba turite klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

Vartojimo metodas
EFFENTORA žandinės tabletės vartojamos ant burnos gleivinės. Įsidėjus tabletę į burną, ji ima tirpti; vaistas įsiskverbia per burnos gleivinę ir patenka į kraujotaką. Vartojant vaisto nurodytu būdu jis greičiausiai patenka į kraujotaką ir sumažina skausmo proveržį.

Vaisto vartojimas
- Atidarykite lizdinę plokštelę tik tada, kai esate pasiruošę vartoti tabletę. Iš lizdinės plokštelės išimtą tabletę reikia iškart suvartoti.
- Per perforuotą liniją atplėškite lizdinės plokštelės dalį su vieną lizdu.
- Sulenkite lizdinės plokštelės dalį išilgai nurodytos linijos.
- Nulupkite lizdinės plokštelės dengiamąjį sluoksnį, kad atsidengtų tabletė. NEMĖGINKITE išstumti tabletės per plokštelę, nes tai gali pažeisti tabletę.



Išėmę tabletę iš lizdo, **iškart** užkiškite visą tabletę šalia krūminio danties tarp dantenų ir žando (kaip parodyta paveiksle). Gali būti, kad gydytojas patars Jums vietoj to pasikišti tabletę po liežuviu.
- Nemėginkite tabletės sutrinti arba perlaužti.

- Nekąskite, nečiulpkite, nekramtykite ar nenurykite tabletės, nes vaistas malšins skausmą silpniau, nei vartojamas nurodytu būdu.
- Palikite tabletę tarp dantenų ir žando iki ištirps; paprastai tai trunka maždaug 14–25 minutes.
- Tabletei tirpstant už žando galite jausti švelnų burbuliavimą.
- Jeigu gleivinė sudirgo, galite pakeisti tabletės vietą ant dantenų.
- Po 30 minučių, jei burnoje tebėra tabletės likučių, juos galima nuryti užsigeriant stikline vandens.

Ką daryti pavartojus per didelę EFFENTORA dozę?
- Dažniausios šalutinės reakcijos yra mieguistumas, negalavimas ar svaigulys. Jeigu prieš tabletei visiškai ištirpstant pasijuntate labai apsvaigę arba labai mieguisti, išskalaukite burną vandeniu ir iškart išspjaukite tabletės likučius į kriauklę arba į klozetą.
- Sunkus EFFENTORA šalutinis poveikis yra sulėtėjęs ir (arba) susilpnėjęs kvėpavimas. Jis gali pasireikšti, jei EFFENTORA dozė Jums per didelė arba jei suvartojote per daug EFFENTORA. Pastebėję tokį poveikį nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti EFFENTORA
Jeigu tebejaučiate skausmo proveržį, galite suvartoti EFFENTORA kaip nurodė gydytojas. Jeigu prasiveržęs skausmas nurimo, nevartokite EFFENTORA iki sekančios skausmo proveržio.

Nustojus vartoti EFFENTORA
Effentora vartojimą turite nutraukti, kai Jums nebepasireiškia skausmo proveržiai. Tačiau turite toliau kaip įprasta vartoti opioidinių vaistų nuolatiniam vėžio sukeltam skausmui malšinti, kaip nurodė gydytojas. Nutraukiant Effentora vartojimą, Jums gali pasireikšti vartojimo nutraukimo (abstinencijos) simptomai, panašūs į galimą Effentora šalutinį poveikį. Jeigu Jums pasireiškė vartojimo nutraukimo simptomai arba jeigu Jums neramu dėl skausmo malšinimo, turite kreiptis į gydytoją. Gydytojas įvertins, ar Jums reikia vartoti vaistą vaisto nutraukimo simptomams sumažinti arba pašalinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveiki, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Pastebėję bent vieną šalutinį poveikį, kreipkitės į gydytoją.

Sunkiausias EFFENTORA šalutinis poveikis yra susilpnėjęs kvėpavimas, žemas kraujospūdis ir šokas. EFFENTORA, kaip ir kiti fentanilio preparatai, gali sukelti sunkius kvėpavimo sutrikimus, kurie gali būti mirtini. Jeigu pasijutote labai mieguisti arba jeigu Jūsų kvėpavimas sulėtėjo ir (arba) susilpnėjo, Jums arba Jūsų slaugytojui būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ir iškviesti greitąją medicinos pagalbą.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 žmogui iš 10):
- svaigulys, galvos skausmas;
- pykinimas, vėmimas;
- tabletės vartojimo vietoje: skausmas, opa, sudirginimas, kraujavimas, tirpulys, jautrumo praradimas, paraudimas, sutinimas arba spuogeliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):
- nerimo arba sumišimo jausmas, depresija, nemiga;
- sutrikęs skonio pojūti, kūno masės sumažėjimas;
- mieguistumas, raminamasis poveikis (sedacija), didelis nuovargis, silpnumas, migrena, rankų ir kojų tirpimas bei tinimas, vaistų vartojimo nutraukimo (abstinencijos) sindromas (gali pasireikšti tokiu šalutiniu poveikiu: pykinimu, vėmimu, viduriavimu, nerimu, šaltkrėčiu, drebuliu ir prakaitavimu), drebulys, griuvinėjimas, šaltkrėtis;
- vidurių užkietėjimas, burnos uždegimas, burnos džiuvimas, viduriavimas, rėmuo, apetito praradimas, skrandžio skausmas, nemalonus pojūtis skrandyje, sutrikęs virškinimas, dantų skausmas, burnos pienligė;
- niežėjimas, stiprus prakaitavimas, bėrimas;
- dusulys, gerklės skausmas;
- baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, kraujospūdžio sumažėjimas arba padidėjimas, neįprastai greitas širdies ritmas;
- raumenų skausmas, nugaros skausmas;
- nuovargis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):
- gerklės perštėjimas;
- kraujo krešėjimą sukeliančių ląstelių kiekio sumažėjimas;
- pakylėjimo, nervingumo, nenormalios savijautos, įtampos arba lėtumo pojūtis; tikrovėje nesančių dalykų matymas arba girdėjimas (haliucinacijos), pritemusi sąmonė, dvasinės būklės pokyčiai, priklausomybė (susijusi su piktnaudžiavimu vaistu), orientacijos praradimas, negalėjimas susikaupti, pusiausvyros praradimas, sukimosi pojūtis (vertigo), kalbėjimo problemos, skambėjimas ausyje, nemalonus pojūtis ausyje;

- sutrikęs arba neryškus matymas, paraudusios akys;
- neįprastai sulėtėjęs širdies ritmas, stiprus šilumos pojūtis (karščio pylimas);
- sunkūs kvėpavimo sutrikimai, kvėpavimo sutrikimai miegant,
- viena ar daugiau burnos problemų: opa, jautrumo praradimas, nemalonus pojūtis, pakitusi spalva, minkštųjų audinių sutrikimai, liežuvio sutrikimai, skausmingas arba pūslelėmis ar opomis išbertas liežuvis, dantenų skausmas, suskirdusios lūpos, dantų sutrikimai;
- stemplės uždegimas, virškinimo trakto paralyžius, tulžies pūslės sutrikimai;
- šaltas prakaitas, veido tinimas, viso kūno niežėjimas, plaukų slinkimas, raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, bloga savijauta, nemalonus pojūtis krūtinėje, troškinimas, šalčio pojūtis, karščio pojūtis, šlapinimosi sutrikimai;
- negalavimas;
- veido raudonis.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):
- mąstymo sutrikimai, judesių sutrikimai;
- pūslelės burnoje, lūpų džiuvimas, pūlių kaupimasis po oda burnoje;
- testosterono trūkumas, neįprastas pojūtis akyje, šviesos žybsnių matymas, nagų lūžinėjimas;
- alerginės reakcijos, pvz., išbėrimas, paraudimas, patinę lūpos ir veidas, dilgėlinė.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas:
- sąmonės praradimas, kvėpavimo sustojimas, traukuliai (priepuoliai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EFFENTORA

Skausmą malšinanti EFFENTORA veiklioji medžiaga yra labai stipri, jeigu atsitiktinai vaisto suvartos vaikas, jo gyvybei gali kilti pavojus. Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės etiketės arba dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EFFENTORA sudėtis
Veiklioji medžiaga yra fentanilis. Vienoje tabletėje yra
- 100 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
- 200 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
- 400 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
- 600 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
- 800 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, A tipo natrio krakmolo glikolatas, natrio vandenilio karbonatas, bevandenis natrio karbonatas, bevandenė citrinų rūgštis, magnio stearatas.

EFFENTORA išvaizda ir kiekis pakuotėje
Žandinės tabletės yra plokščios, apvalios tabletės nuožulniais kraštais; vienoje tabletės pusėje įspausta „C“, kitoje pusėje „1“, jeigu tai EFFENTORA 100 mikrogramų tabletė, „2“, jeigu tai EFFENTORA

200 mikrogramų tabletė, „4“, jeigu tai EFFENTORA 400 mikrogramų tabletė, „6“, jeigu tai EFFENTORA 600 mikrogramų tabletė ir „8“, jeigu tai EFFENTORA 800 mikrogramų tabletė.

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 4 žandinės tabletės, lizdinės pakuotės tiekiamos dėžutėse po 4 arba 28 žandines tabletes.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas
TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas
Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą arba skambinkite nurodytais numeriais:

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

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

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

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

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

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

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

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

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

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

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas{MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu