I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 100 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 100 mikrogramus fentanila (fentanyl) (citrāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 10 mg nātrija
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aiz vaiga lietojamā tablete.

Plakana, balta tablete ar noapaļotām, koniskām malām, ar vienā pusē reljefi izveidotu simbolu „C" un otrā pusē "1".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Effentora ir paredzēts pēkšņu, nekontrolējamu sāpju (BTP) ārstēšanai pieaugušiem vēža slimniekiem, kuri jau saņem uzturošo opioīdu terapiju hronisku vēža sāpju kupēšanai.
BTP ir pārejoša sāpju pastiprināšanās, kas norisinās uz citādi kontrolējamu, persistējošu sāpju fona. Uzturošo opioīdu terapiju saņemoši pacienti ir pacienti, kuri ikdienā iekšķīgi lieto vismaz 60 mg morfiju vai vismaz 25 mikrogramus transdermālā fentanila/stundā, vai vismaz 30 mg oksikodona dienā, vai vismaz 8 mg iekšķīgi lietojama hidromorfona dienā vai cita opioīda ekvivalentu analgētisku devu nedēļu vai ilgāk.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu nepieciešams uzsākt un turpināt ārsta ar pieredzi opioīdu terapijas izmantošanā vēža pacientiem uzraudzībā. Ārstiem jāņem vērā iespējama fentanila ļaunprātīga izmantošana, attīstoties pieradumam. Pacientiem jābūt instruētiem, ka nedrīkst vienlaikus lietot divas dažādas fentanilu saturošas zāļu formas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, kā arī lietot jebkādas fentanilu saturošas zāles, parakstītas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, pārejot uz Effentora lietošanu. Lai novērstu neskaidrības un iespējamu pārdozēšanu, pacientam pieejamajam konkrētā stipruma tablešu skaitam jebkurā laikā jābūt samazinātam līdz minimumam.

<u>Devas</u>

<u>Devas pielāgošana</u>

Effentora nepieciešams pielāgot individuāli, nosakot „efektīvo" devu, kas nodrošina gan adekvātu analgēziju, gan arī samazina līdz minimumam nevēlamās blakusparādības. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka Effentora efektīvā deva BTP nav prognozējama atkarībā no ikdienā izmantotās opioīdu uzturošās devas.
Nepieciešama rūpīga pacientu novērošana, līdz tiek sasniegta efektīvā deva.

<u>Devas pielāgošana pacientiem, kuriem nenotiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem</u>
Sākotnējai Effentora devai jābūt 100 mikrogramiem, to pielāgojot uz augšu pēc nepieciešamības, izmantojot pieejamā stipruma tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramus).

Devas pielāgošana pacientiem, kuriem notiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem
Sakarā ar dažādajām absorbcijas īpašībām, šo pāreju nepieciešams veikt attiecībā 1:1. Ja notiek pāreja no citām iekšķīgi lietojamām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr, šiem pacientiem, iespējams apsvērt sākotnējās devas lietošanu, kas pārsniedz 100 mikrogramus.

Devas pielāgošanas metode
Devas pielāgošanas laikā, ja netiek panākta adekvāta analgēzija 30 minūtēs pēc vienas tabletes izmantošanas, var tikt lietota otra tāda paša stipruma Effentora tablete.

Ja BTP uzliesmojuma ārstēšanai nepieciešama vairāk kā viena tablete, tad apsverama devas palielināšana līdz nākamajam pieejamajam devas stiprumam turpmākā BTP uzliesmojuma ārstēšanai.

Devas pielāgošanas laikā var lietot vairākas tabletes: var izmantot līdz četrām 100 mikrogramu vai līdz četrām 200 mikrogramu tabletēm viena BTP uzliesmojuma ārstēšanai devas pielāgošanas laikā, šādā kārtībā:

- ja sākotnējā 100 mikrogramu tablete nav efektīva, tad pacientam var dot norādījumus ārstēt nākamo BTP uzliesmojumu, izmantojot divas 100 mikrogramu tabletes. Ieteicams, lai katra tablete tiktu novietota savā mutes pusē. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 200 mikrogramu Effentora tableti.
- Ja viena 200 mikrogramu Effentora tablete (vai divas 100 mikrogramu tabletes) nav efektīvas, tad pacientam var dot norādījumus lietot divas 200 mikrogramu tabletes (vai četras 100 mikrogramu tabletes) nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanai. Ieteicams, lai katras divas tabletes tiktu novietotas dažādās mutes pusēs. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 400 mikrogramu Effentora tableti.
- Devas pielāgošanai līdz 600 mikrogramiem vai 800 mikrogramiem izmantojamas 200 mikrogramu tabletes.

Klīniskajos pētījumos netika novērtētas 800 mikrogramus pārsniedzošas devas.

Katra atsevišķa BTP uzliesmojuma ārstēšanai nevajadzētu lietot vairāk kā divas tabletes, izņemot devu pielāgošanas gadījumus, kad tiek lietots līdz 4 tabletēm atbilstoši augstāk aprakstītajam.
Pacientiem vajadzētu uzgaidīt vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora devas pielāgošanas laikā.

Uzturošā terapija

Tiklīdz devas pielāgošanas laikā ir noteikta efektīvā deva, pacientiem nepieciešams turpināt šīs devas lietošanu, izmantojot vienu dotā stipruma tableti. Pēkšņo, nekontrolējamo sāpju uzliesmojumu intensitāte var variēt un nepieciešamā Effentora deva laika gaitā var palielināties atkarībā no pamatslimības – vēža progresēšanas. Šādos gadījumos var izmantot otru tāda paša stipruma tableti. Ja nepieciešama otras Effentora tabletes lietošana vairākas reizes pēc kārtas, tad parasto, uzturošo devu jāpielāgo no jauna (skatīt zemāk).
Pacientiem jāuzgaida vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora uzturošās terapijas laikā.

Devas koriģēšana

Effentora uzturošo devu nepieciešams palielināt, ja pacients pieprasa vairāk kā vienu tableti BTP uzliesmojuma gadījumā vai vairākos sekojošos BTP uzliesmojumos. Devas koriģēšanai izmantojami tie paši principi, kas *devas pielāgošanai* (skatīt augstāk aprakstīto).
Opioīdu fona terapijas devas koriģēšana var būt nepieciešama tad, ja pacientiem pastāvīgi novēro vairāk kā četrus BTP uzliesmojumus 24 stundu laikā.

Ārstēšanas pārtraukšana

Effentora lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam vairs nav nekontrolējamu sāpju uzliesmojumu epizožu. Pastāvīgo fona sāpju ārstēšana jāturpina atbilstoši iepriekšējiem norādījumiem. Ja nepieciešama visas opioīdu terapijas atcelšana, ārstam pacients rūpīgi jānovēro, lai novērstu pēkšņas atcelšanas simptomu risku.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Effentora jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kserostomijas pacientiem

Pirms Effentora lietošanas kserostomijas pacientiem, ieteicams (šiem pacientiem) iedzert ūdeni mutes dobuma samitrināšanai. Ja minētais ieteikums nedod atbilstošu putu veidošanos, ieteicama ārstēšanas maiņa.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem)

Klīniskajos pētījumos pacientiem, vecākiem par 65 gadiem tika novērota tendence pielāgot zemāku efektīvo devu kā jaunākiem pacientiem. Ieteicams rīkoties ļoti piesardzīgi, pielāgojot Effentora devu gados vecākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Effentora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

<u>Lietošanas veids</u>

Effentora tablete, nonākot saskarē ar mitrumu, šķīstot veido putas, izdalot aktīvo vielu. Tādējādi pacientiem jānorāda, ka blistera iepakojums nav atverams ātrāk nekā pacients ir gatavs ievietot tableti aiz vaiga.

Blistera iepakojuma atvēršana
Pacientiem jābūt instruētiem, ka NEDRĪKST izspiest tableti cauri blistera iepakojumam, jo tas var sabojāt aiz vaiga lietojamo tableti. Pareiza tabletes izņemšanas metode no blistera ir šāda.
Vienu blistera daļu nepieciešams atdalīt no pārējās blistera kartes, noplēšot to perforācijas vietās. Tad šo blistera daļu nepieciešams salocīt pa līniju, kas norādīta uz folijas. Tad iepakojuma foliju nepieciešams pavilkt atapakaļ tabletes atklāšanai.
Pacientiem jābūt instruētiem nemēģināt tableti sasmalcināt vai sadalīt.

No blistera iepakojuma izņemta tablete nav uzglabājama, jo tādējādi nav iespējams garantēt tabletes viengabalainību un pastāv nejaušas tabletes iedarbošanās risks.

Tabletes lietošana
Pacientiem jāizņem tablete no blistera iepakojuma un nekavējoties jāievieto nesadalīta Effentora tablete vaiga dobumā (dzerokļa tuvumā, starp vaigu un smaganām).

Effentora tabletes nevajadzētu sūkāt, košļāt vai norīt, jo tas izraisīs zemākas plazmas koncentrācijas nekā lietojot atbilstoši norādījumiem.

Effentora jāievieto un jāpatur vaiga dobumā pietiekoši ilgi, lai tablete sadalītos, kam parasti nepieciešamas 14-25 minūtes.
Tableti var arī ievietot zem mēles (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc 30 minūtēm, ja vēl ir saglabājies Effentora tablešu atlikums, tas var tikt norīts, uzdzerot glāzi ūdens.

Tabletes pilnīgās sadalīšanās laiks pēc oromukozālas lietošanas neietekmē fentanila agrīno sistēmisko iedarbību.

Pacientiem nevajadzētu lietot ne pārtiku, nedz arī dzērienus, ja tablete ir vaiga dobumā.
Vaiga gļotādas kairinājuma gadījumā ieteicama tabletes pārvietošana vaiga dobuma robežās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem, kuriem netiek veikta uzturošā opioīdu terapija, jo tas palielina elpošanas nomākuma risku.

Smags elpošanas nomākums vai smagas obstruktīvas plaušu slimības.

Akūtu sāpju, izņemot pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem un viņu aprūpētājiem jābūt instruētiem, ka Effentora satur aktīvo vielu daudzumā, kas var būt letāls, īpaši bērniem. Tāpēc nepieciešams visas tabletes uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lai mazinātu ar opioīdu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības un noteiktu efektīvo devu, veselības aprūpes speciālistiem obligāti jāveic rūpīga pacientu novērošana devas pielāgošanas procesa laikā.

Svarīgi pirms ārstēšanas ar Effentora uzsākšanu nodrošināt pacienta persistējošo sāpju stabilizāciju, izmantojot ilgstošas iedarbības opioīdus, kā arī to, ka pacienta ārstēšana tiek turpināta ar ilgstošas iedarbības opioīdiem Effentora lietošanas laikā.

<u>Elpošanas nomākums</u>
Tāpat kā visiem opioīdiem, pastāv klīniski nozīmīga elpošanas nomākuma risks saistībā ar fentanila lietošanu. Lietojot Effentora, kā arī citas fentanilu saturošas zāles, nepareiza pacientu izvēle (piem., lietošana pacientiem, kuri nesaņem uzturošu opioīdu terapiju) un/vai nepareiza devu nozīmēšana izraisījusi letālu iznākumu.
Effentora drīkst lietot tikai veselības traucējumiem, kas aprakstīti 4.1. apakšpunktā.

<u>Hroniska obstruktīva plaušu slimība</u>
Jābūt īpaši piesardzīgiem, pielāgojot Effentora devu pacientiem, kuriem ir ne-smaga hroniska obstruktīvā plaušu slimība vai cita medicīniska elpošanas nomākuma predispozīcija, kad pat normālas Effentora terapeitiskās devas var nomākt elpošanu, izraisot elpošanas nepietiekamību vai pat apstāšanos.

<u>Palielināts intrakraniālais spiediens, apziņas traucējumi</u>
Effentora nepieciešams lietot ārkārtīgi piesardzīgi pacientiem, kuri var būt ārkārtīgi jutīgi pret intrakraniālās CO_2 aiztures ietekmi, tādiem, kuriem ir acīmredzami palielināts intrakraniālais spiediens vai apziņas traucējumi. Opioīdi var maskēt klīniski novērojamo slimības gaitu pacientiem ar galvas savainojumiem un to var lietot vienīgi klīnisku garantiju gadījumā.

<u>Sirds slimība</u>
Fentanils var radīt bradikardiju. Fentanils jālieto piesardzīgi pacientiem ar eksistējošām bradiaritmijām vai bradiaritmijām anamnēzē.

Aknu vai nieru darbības traucējumi
Bez tam, Effentora jālieto uzmanīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Aknu un nieru darbības traucējumi uz šo zāļu farmakokinētiku nav novērtēti, tomēr, ievadot intravenozi, fentanila klīrenss mainījās aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos sakarā ar metabolisma klīrensu un plazmas proteīnu izmaiņām. Pēc Effentora intravenozas ievadīšanas traucētā aknu un nieru funkcija var palielināt norītā fentanila biopieejamību un samazināt tā sistēmisko klīrensu, kas var izraisīt opioīdu efekta pastiprināšanos un paildzināšanu. Tādējādi, jāpievērš īpaša uzmanība devas pielāgošanas procesā pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Rūpīgi jāapsver lietošana hipovolēmijas un hipotonijas pacientiem.

Serotonīna sindroms

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Effentora vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē serotonīnerģiskās neiromediatoru sistēmas.

Lietojot vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI), vai zālēm, kas ietekmē serotonīna metabolismu (to skaitā monoamīnoksidāzes inhibitoriem [MAOI]), iespējama dzīvībai bīstama serotonīna sindroma veidošanās. Tas var rasties, lietojot ieteicamo devu.

Serotonīna sindroms var izpausties kā psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma), autonomās nervu sistēmas nestabilitāte (piem., tahikardija, svārstīgs asinsspiediens, hipertermija), neiromuskulāri traucējumi (piem., hiperrefleksija, koordinācijas traucējumi, rigiditāte) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja).

Ja pastāv aizdomas par serotonīna sindromu, ārstēšana ar Effentora jāpārtrauc.

Panesamība, atkarība
Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Tomēr, jatrogēna atkarība pēc opioīdu lietošanas ārstnieciskiem mērķiem ir reta.

Kontrolēta nātrija diēta
Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā tabletē. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Anafilakse un paaugstināta jutība
Saistībā ar iekšķīgi lietojamām transmukozālām fentanila citrāta zālēm ziņots par anafilaksi un paaugstinātu jutību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fentanils galvenokārt tiek metabolizēts caur cilvēka citohroma P450 3A4 izoenzīma sistēmu (CYP3A4), tādējādi mijiedarbība iespējama gadījumos, kad Effentora tiek konkurējoši ievadīts ar vielām, kuras ietekmē CYP3A4 aktivitāti. Effentora efektivitāti var mazināt ievadīšana kopā ar vielām, kas inducē 3A4 aktivitāti. Effentora līdztekus lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicīnu, klaritromicīnu un nelfinaviru) vai mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenaviru, aprepitantu, diltiazēmu, eritromicīnu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrūtu sulu un verapamilu) var izraisīt palielinātas fentanila plazmas koncentrācijas, kas iespējami var izraisīt nopietnas zāļu lietošanas blakusparādības, ieskaitot letālu elpošanas nomākumu. Nepieciešams rūpīgi un paildzinātu laika periodu novērot pacientus, kuri saņem Effentora līdztekus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Devas palielināšanu nepieciešams veikt, ievērojot piesardzību.

Centrālās nervu sistēmas depresantu, t. sk. citu opioīdu, sedatīvo vai miega zāļu, vispārējās anestēzijas līdzekļu, fenotiazīna, trankvilizatoru, skeleta muskuļu relaksantu, sedatīvo antihistamīnu un alkohola līdztekus lietošana var radīt papildus nomācošu efektu.

Effentora nav ieteicams pacientiem, kuri saņem monoaminooksidāzes (MAO) inhibitorus 14 dienu laikā, jo ir ziņots par smagu un neprognozējamu MAO inhibitoru darbības potencēšanu, lietojot tos līdztekus opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

Nav ieteicama vienlaicīga daļēju opioīdu agonistu/antagonistu (piemēram, buprenorfīna, nalbufīna, pentazocīna) lietošana. Tiem piemīt augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem ar relatīvi zemu iekšēju aktivitāti un tādējādi tie iedarbojas daļēji antagonistiski attiecībā uz fentanila analgētisko efektu un var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus no opioīdiem atkarīgajiem pacientiem.

Serotonīnerģiskas zāles
Lietojot fentanilu vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), vai monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), var palielināties serotonīna sindroma – iespējami dzīvībai bīstama stāvokļa, veidošanās risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pietiekamu datu par fentanila lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Effentora grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Pēc ilgstošas ārstēšanas fentanils var izraisīt lietošanas pārtraukšanas sindromu jaundzimušajiem. Ieteicams nelietot fentanilu dzemdību sāpju un dzemdību laikā (ieskaitot ķeizargriezienu gadījumus), jo fentanils šķērso placentāro barjeru un var izraisīt augļa elpošanas nomākumu. Ja tomēr Effentora tiek lietots, nepieciešams sagatavot bērnam paredzētu antidotu.

Barošana ar krūti
Fentanils nonāk mātes pienā un var izraisīt nomierinošu efektu un elpošanas nomākumu ar krūti barojamam mazulim. Fentanilu nedrīkst lietot ar krūti barojošām sievietēm, un barošanu ar krūti nedrīkst atsākt ātrāk kā vismaz 5 dienas pēc pēdējās fentanila lietošanas.

Fertilitāte
Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda tēviņu fertilitātes samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, opioīdie pretsāpju līdzekļi ietekmē garīgās un/vai fiziskās spējas, kas nepieciešamas iespējami bīstamu uzdevumu veikšanai (piemēram, automašīnas vadīšanai vai mehānismu apkalpošanai). Pacientus nepieciešams informēt, ka nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja viņi jūt miegainību, reiboni vai redzes traucējumus Effentora lietošanas laikā, un ka nevajadzētu vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr reaģēšanas spējas nav zināmas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Lietojot Effentora, novērojamas parastās opioīdu lietošanas nevēlamās blakusparādības. Bieži, ilgstoši lietojot šīs zāles, samazinās vai zūd to efekts, jo pacientam tiek pielāgota vispiemērotākā deva. Tomēr, nopietnākās blakusparādības ir elpošanas nomākums (kas iespējami var izraisīt apnoju vai elpošanas apstāšanos), cirkulācijas nomākumu, hipotoniju un šoku, tādējādi nepieciešama visu pacientu rūpīga novērošana šo blakusparādību konstatēšanai.

Effentora klīniskie pētījumi tika veikti ar mērķi noskaidrot tā drošumu un efektivitāti BTP ārstēšanai, kā arī visi pētījumā iesaistītie pacienti līdztekus lietoja opioīdus, tādus kā palēninātas izdalīšanās

morfiju vai transdermālo fentanilu persistējošu sāpju ārstēšanai. Tādējādi, nebija iespējams stingri nodalīt tikai Efentora izraisīto ietekmi.

Blakusparādību uzskaitījums tabulā
Effentora un/vai citu fentanilu saturošu savienojumu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši MedDRA ieteiktajiem orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma terminiem (biežumi ir klasificēti šādi: ļoti bieži ≥1/10, bieži ≥1/100 līdz <1/10, retāk ≥ 1/1 000 līdz <1/100, reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem); katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Nav zināmi**
Infekcijas un infestācijas		Mutes kandidiāze	Faringīts	Mutes pustula	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Neitropēnija	Trombocito-pēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Hipogonā-disms	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija			
Psihiskie traucējumi		Depresija Trauksme Apjukums Bezmiegs	Eiforisks garastāvoklis Nervozitāte Halucinācijas Redzes halucinācijas Mentālā stāvokļa izmaiņas Atkarība no zālēm (pieradums) Dezorientāci-ja		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	Subjektīvas garšas sajūtas izmaiņas Miegainība Letarģija Trīce Sedācija Hipoestēzija Migrēna	Nomākts apziņas līmenis Uzmanības traucējumi Līdzsvara traucējumi Artikulācijas traucējumi	Kognitīvi traucējumi Motorie traucējumi	Samaņas zudums Epileptiskas lēkmes

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Acu bojājumi			Redzes traucējumi Acu hiperēmija Neskaidra redze Samazināts redzes asums	Nepatīkamas sajūtas acī Fotopsija	
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo Džinkstēšana ausīs Diskomforts ausīs		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Hiperēmija Karstuma viļņi		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa Rīkles-balsenes sāpes	Elpošanas nomākums Miega apnojas sindroms		Elpošanas apstāšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Vemšana	Aizcietējums Stomatīts Mutes sausums Caureja Sāpes vēderā Gastro-ezofageālā refluksa slimība Diskomforta sajūta vēderā Dispepsija Zobu sāpes	Ileuss Mutes čūlas Mutes hipoestēzija Mutes diskomforts Mutes gļotādas krāsas maiņas Mīksto mutes audu bojājumi Glosodīnija Pūslīšu veidošanās uz mēles Sāpes smaganās Mēles čūlas Mēles bojājumi Ezofagīts Lūpu plaisāšanās Zobu bojājumi	Pūslīšu veidošanās mutes gļotādā Lūpu sausums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Žultsvadu paplašināša-nās		

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Hiperhidroze Izsitumi	Auksti sviedri Sejas sapampums Vispārēja nieze Alopēcija	Nagu plātnīšu trauslums	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija Muguras sāpes	Muskuļu fibrilācija Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna aizture		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ievadīšanas vietas reakcijas, t.sk. asiņošana, sāpes, čūlas, kairinājums, parestēzija, nejūtīgums, eritēma, tūska un vezikulas	Perifēra tūska Nogurums Astēnija Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms Drebuļi	Savārgums Lēnīgums Diskomforta sajūta krūtīs Slikta pašsajūta Nervozitātes sajūta Slāpes Aukstuma sajūta Karstuma sajūta		Drudzis
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Samazināts trombocītu skaits Paātrināta sirdsdarbības frekvence Samazināts hematokrīta līmenis Samazināts hemoglobīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulāci-jām saistītas komplikāci-jas		Krišana			

<u>Atsevišķu blakusparādību apraksts</u>
Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance, fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.
Lietojot transmukozālu fentanilu, tika novēroti opioīdu zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi, t.i., nelabums, vemšana, diareja, nemiers, drebuļi, trīce un svīšana.
Pārdozēšanas gadījumā tika novērots samaņas zudums un elpošanas apstāšanās.

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā, iekļauj izsitumus, eritēmu, lūpu un sejas tūsku, un nātreni.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sagaidāms, ka fentanila pārdozēšanas simptomi būs līdzīgi intravenozi ievadāmajam fentanilam vai citiem opioīdiem, t.i. to farmakoloģiskās iedarbības paildzināšanās, kur visnopietnākie nozīmīgie efekti ir izmainīts mentālais stāvoklis, samaņas zudums, hipotensija, elpošanas nomākums, apgrūtināta elpošana un elpošanas nepietiekamība, kas izraisīja nāvi.

Nekavējoties veicamie pasākumi opioīdu pārdozēšanas gadījumā ir Effentora aiz vaiga lietojamās tabletes izņemšana (ja tā vēl aizvien ir mutē), pacienta elpošanas ceļu pārbaude, pacienta fizikāla un verbāla stimulācija, apziņas līmeņa, cirkulācijas un elpošanas stāvokļa novērtējums un, nepieciešamības gadījumā, plaušu palīgventilācija (elpošanas atbalsts).

Pārdozēšanas ārstēšanai (nejaušas norīšanas gadījumā) pret opiju jutīgai personai nepieciešams intravenozi ievadīt naloksonu vai citus opioīdu antagonistus atbilstoši klīniskām indikācijām. Elpošanas nomākuma ilgums pēc pārdozēšanas var būt ilgāks nekā opioīdu antagonistu iedarbība (piemēram, nalaksona sadalīšanās pusperiods organismā ir no 30 līdz 81 minūtei) un var būt nepieciešama to atkārtota ievadīšana. Vadieties pēc atsevišķo opioīdu antagonistu zāļu apraksta par šāda pielietojuma detalizētāku informāciju.

Pacientu, kuru funkciju nodrošināšanai izmantoti opioīdi, pārdozēšanas ārstēšanai nepieciešams ievadīt intravenozo katetru. Pārdomāta naloksona vai citu opioīdu antagonistu lietošana atsevišķos gadījumos var tikt atļauta, taču ir saistīta ar akūtu lietošanas pārtraukšanas sindromu.

Lai gan elpošanu ietekmējošs muskuļu stīvums nav novērots pēc Effentora lietošanas, to, iespējami, var izraisīt fentanils un citi opioīdi. Ja tā notiek, tad šo procesu var kontrolēt, izmantojot plaušu palīgventilāciju, opioīdu antagonistu un kā pēdējo alternatīvu, neiromuskulāro bloķējošo vielu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi; opioīdi; ATĶ kods N02AB03.

Fentanils ir opioīdu grupas analgētisks līdzeklis, kura afinitāte ir galvenokārt pret μ-receptoru. Tā primārā ārstnieciskā iedarbība ir sāpju atvieglošana un sedācija. Tā sekundārā farmakoloģiskā iedarbība ir elpošanas nomākums, bradikardija, hipotermija, aizcietējums, mioze, fiziska atkarība un eiforija.

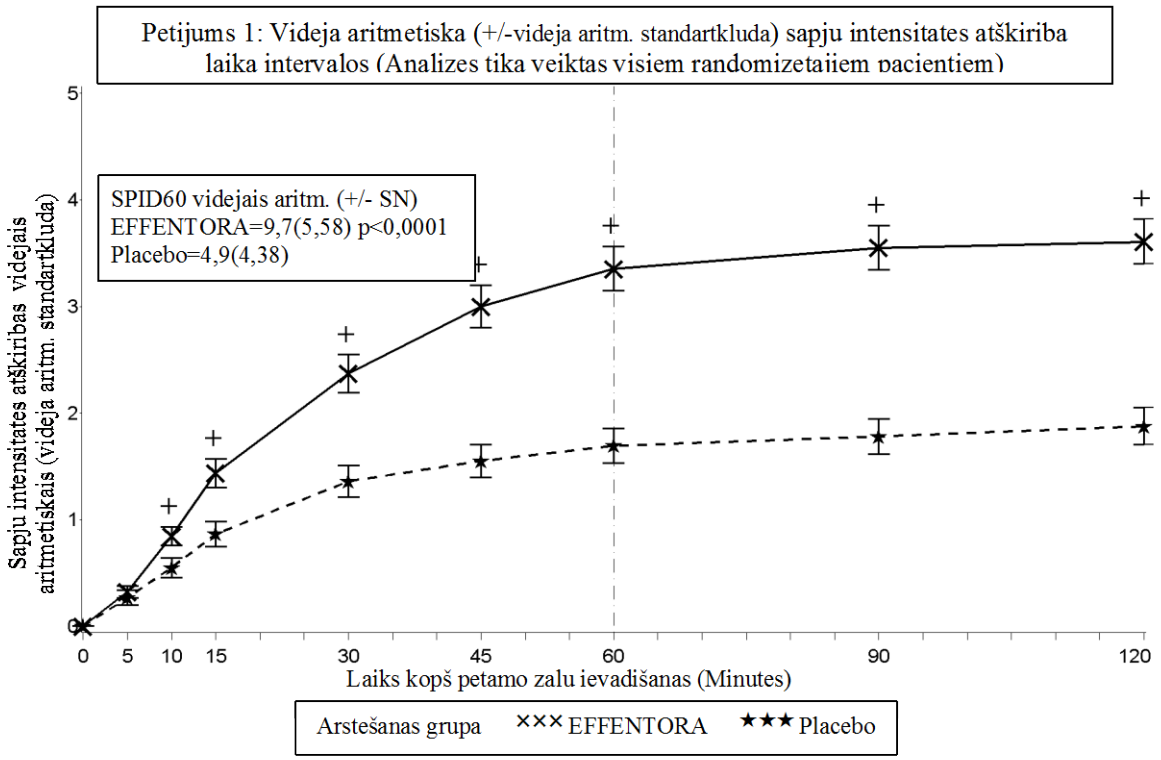
Fentanila sāpju mazinošie efekti ir saistīti ar tā plazmas koncentrāciju. Kopumā, efektīvā koncentrācija un koncentrācija, kas izraisa toksicitāti palielinās, palielinoties pieradumam pie opioīdiem. Pieraduma attīstības ātrums starp cilvēkiem plaši variē. Tādējādi, nepieciešama Effentora devas individuāla pielāgošana vēlamā efekta panākšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visi opioīdu μ-receptoru agonisti, t.sk. fentanils, izraisa no devas atkarīgu elpošanas nomākumu. Elpošanas nomākuma risks ir mazāks pacientiem, kuri ilgstoši saņem opioīdu terapiju, jo šiem pacientiem attīstās pieradums pret elpošanas nomākumu.

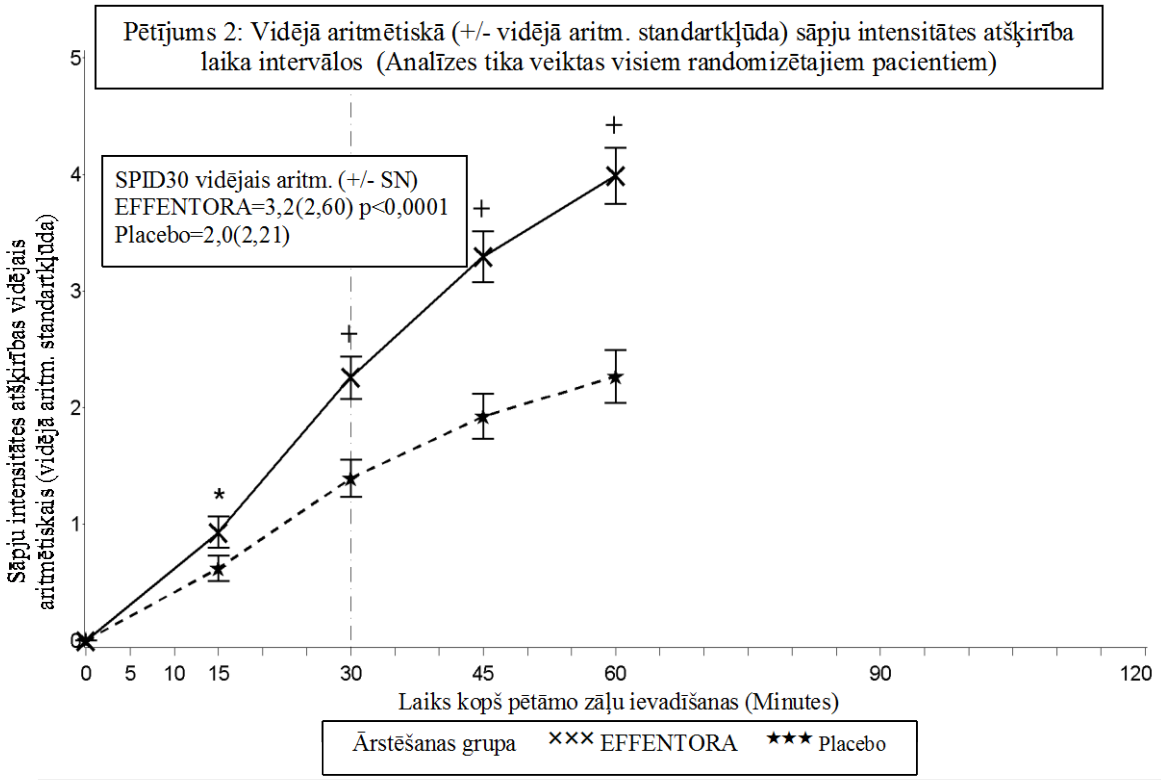
Effentora drošums un efektivitāte ir novērtēta pacientiem, kuriem tika izmantotas šīs zāles pēkšņu, nekontrolējamu sāpju uzliesmojuma sākumā. Effentora kā pamatlīdzekļa lietošana paredzamu sāpju uzliesmojumu ārstēšanai netika pētīta klīniskajos pētījumos. Tika veikti divi dubultmaskēti, randomizēti, placebo kontrolēti krusteniskie pētījumi, kuros iesaistīti kopumā 248 vēža pacienti ar BTP, kuriem vidēji bija 1-4 BTP uzliesmojumi dienā, un tika lietota uzturošā opioīdu ārstēšana. Pētījuma sākotnējā, atklātajā fāzē, pacientiem tika pielāgota Effentora efektīvā deva. Tie pacienti, kuriem bija noteikta efektīvā deva, tika iesaistīti pētījuma dubultmaskētajā fāzē. Primārās efektivitātes mainīgais bija pacienta sāpju intensitātes novērtējums. Pacientu sāpju intensitāte tika vērtēta pēc 11 punktu skalas. Katram BTP uzliesmojumam sāpju intensitāte tika novērtēta pirms ārstēšanas un vairākos laika intervālos pēc ārstēšanas.

Efektīvo devu bija iespējams noteikt sešdesmit septiņiem procentiem pacientu.

Pamata klīniskā pētījuma (pētījums 1) primārais mērķis bija noteikt sāpju intensitātes atšķirību summu, sākot no ievadīšanas un 60 minūšu laikā (ieskaitot) pēc tam (SPID60), kas bija statistiski ticama salīdzinot ar placebo ($p<0,0001$).



+ p<0,0001 EFFENTORA salidzinajuma ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pec varietates analizes



* p<0,01 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
+ p<0,0001 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
SEM=vidējā aritmētiskā standartnovirze

Otrajā bāzes pētījumā (pētījums 2), primārais kritērijs bija SPID30, kura salīdzinājums ar placebo arī bija statistiski ticams (p<0,0001).

Statistiski ticams uzlabojums sāpju intensitātes atšķirībā, salīdzinot Effentora ar placebo tika novērots pirmā pētījuma 10 minūtēs un otrā pētījuma 15 minūtēs (agrīnākais laika mērījums). Šīs atšķirības turpināja būt statistiski ticamas katrā turpmākajā laika intervālā, ikkatrā atsevišķā pētījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārēja rakstura ievads
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības, un tas var tikt ļoti ātri absorbēts caur mutes gļotādu un lēnāk caur parasto ievadīšanu kuņģa-zarnu traktā. Fentanils galvenokārt metabolizējas aknās un zarnās un šie metabolīti neietekmē fentanila ārstniecisko efektu.

Effentora preparātā tiek izmantota aktīvās vielas realizēšanas tehnoloģija, pielietojot putu veidošanas reakciju (izšķīstot), kas palielina fentanila absorbcijas ātrumu un pakāpi, absorbējot to caur vaiga gļotādu. Pārejošas pH izmaiņas kopā ar putu veidošanās reakciju var uzlabot šķīšanu (pie zemāka pH) un uzsūkšanos cauri membrānām (pie augstāka pH).

Aiztures laiks (definēts kā nepieciešamais laika posms pilnīgai tabletes sadalīšanai pēc tās ievietošanas aiz vaiga), neietekmē agrīno sistēmisko fentanila iedarbību. Vienas Effentora 400 mikrogramu tabletes salīdzinošais pētījums, to ievietojot vai nu aiz vaiga (t.i., starp vaigu un smaganām) vai zem mēles ir parādījis dažādo tablešu pielietošanas veidu bioekvivalenci.

Nav pētīta Effentora farmakokinētika aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos.

Uzsūkšanās
Pēc Effentora lietošanas uz mutes gļotādas fentanils tiek viegli uzsūkts ar absolūto biopieejamību 65%. Effentora absorbcija galvenokārt notiek, sākotnēji strauji absorbējoties no vaiga gļotādas, sasniedzot maksimālo plazmas koncentrāciju (nosakot pēc intravenozo asiņu parauga) kopumā apmēram stundas laikā pēc nonākšanas uz mutes-vaiga gļotādas. Apmēram 50% no kopējās izmantotās devas tiek strauji uzsūkta caur gļotādu un kļūst sistēmiski pieejama. Atlikusī puse no kopējās devas tiek norīta un lēnām uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Apmēram 30% no šī norītā apjoma (50% no kopējās devas) netiek eliminēta aknu un zarnu primārās eliminācijas ceļā un kļūst sistēmiski pieejama.

Galvenie farmakokinētiskie parametri apkopoti turpmākajā tabulā.

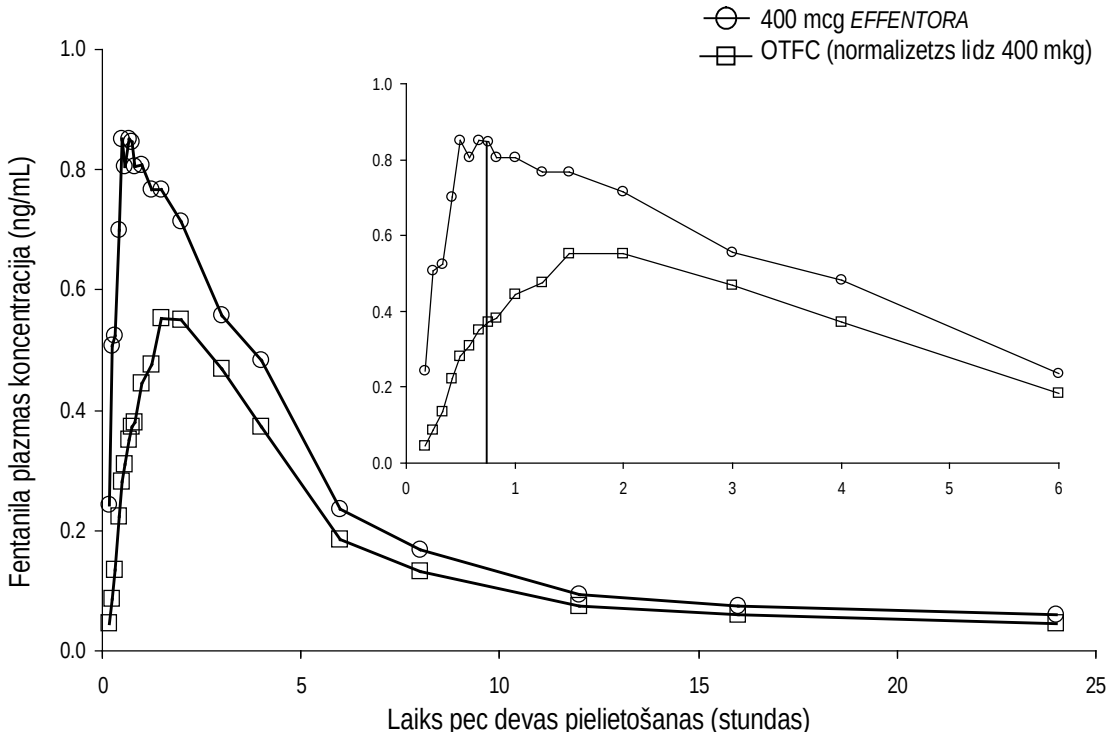
Farmakokinētiskie parametri pieaugušiem pacientiem, kuri saņem Effentora*

Farmakokinētiskais parametrs (vidējais aritmētiskais)	Effentora **400 mikrogrami**
Absolūtā biopieejamība	**65%** (±20%)
Caur gļotādu absorbētā frakcija	**48%** (±31,8%)
T_{max} (minūtē) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/ml)	**6,48** (± 2,98)

* Pamatojoties uz venozo asiņu (plazmas) paraugiem. Fentanila citrāta koncentrācijas serumā ir augstākas nekā plazmā: seruma AUC un Cmax bija apmēram par 20% un 30% augstākas nekā attiecīgi plazmas AUC un Cmax. Iemesls šādai starpībai nav zināms.
** T_{max} parametram dots mediānas rādītājs (robežas).

Farmakokinētiskajos pētījumos, kur tika salīdzināta Effentora un transmukozālā fentanila citrāta (OTFC) absolūtā un relatīvā biopieejamība, Effentora fentanila absorbcijas ātrums un pakāpe bija par 30% līdz 50% lielāka nekā orālajam transmukozālajam fentanila citrātam. Ja notiek pāreja no citām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr šiem pacientiem iespējams apsvērt ārstēšanas sākotnējo devu, kas ir augstāka par 100 mikrogramiem.

Videja aritmetiska plazmas koncentracija atkariba no laika
Raksturojums pec vienas *EFFENTORA* un OTFC devas izmantošanas veseliem cilvekiem



OTFC dati tika pielagoti (800 mkg lidz 400 mkg)

Effentora iedarbības atšķirības tika novērotas klīniskajā pētījumā pacientiem ar 1. pakāpes mukozītu. C_{max} un AUC_{0-8} bija par 1% un 25% augstāka mukozīta pacientiem salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuriem mukozīts netika novērots. Novērotās atšķirības nebija klīniski nozīmīgas.

Izkliede

Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības un tas labi izplatās organismā ārpus asinsvadu sistēmas, lielā izplatības apjomā. Pēc Effentora ievadīšanas aiz vaiga, notiek ātra Effentora izplatība, līdzsvarojot tā koncentrāciju starp plazmu un ievērojami apasiņotiem audiem (smadzenēm, sirdi un plaušām). Pēc tam fentanils sadalās starp dziļo audu kompartmentiem (taukiem un muskuļiem) un plazmu.

Fentanila plazmas proteīnu piesaiste ir 80% līdz 85%. Galvenais piesaistošais proteīns ir skābais alfa-1-glikoproteīns, bet gan albumīni gan lipoproteīni darbojas līdz noteiktai pakāpei. Brīvā fentanila frakcija palielinās acidozes gadījumā.

Biotransformācija

Klīniskajos pētījumos nav tikuši raksturoti vielmaiņas procesi pēc Effentora lietošanas aiz vaiga. Fentanils tiek metabolizēts aknās un zarnu gļotādā, veidojot norfentanilu, izmantojot CYP3A4 izoformu. Norfentanils nav bijis farmakoloģiski aktīvs ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos. Vairāk kā 90% no ievadītās fentanila devas tiek eliminēti biotransformējot par N-dealkilētiem un hidroksilētiem neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija
Pēc fentanila intravenozas ievadīšanas mazāk kā 7% no ievadītās devas tiek neizmainītā veidā izdalīti ar urīnu, un tikai 1% neizmainītā veidā tiek izdalīts ar ekskrementiem. Metabolīti galvenokārt tiek izdalīti ar urīnu, kamēr izdalīšana ekskrementos ir mazāk nozīmīga.

Pēc Effentora ievadīšanas, fentanila noslēdzošā eliminācijas fāze rezultējas fentanila atkārtotā sadalē starp plazmu un dziļo audu kompartmentiem. Šī eliminācijas fāze norisinās lēni, tā rezultātā terminālā eliminācijas pusperioda $t_{1/2}$ mediānas rādītāja ilgums ir apmēram 22 stundas pēc putu veidojošas zāļu formas ievadīšanas aiz vaiga un apmēram 18 stundas pēc intravenozas ievadīšanas. Fentanila kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 42 L/h.

Linearitāte/nelinearitāte
Nav tikusi demonstrēta devas proporcionalitāte no 100 mikrogramiem līdz 1 000 mikrogramiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ar trušiem un žurkām veiktie toksiskās iedarbības pētījumi uz embrija-augļa attīstību neatklāja pētāmās vielas izraisītās attīstības anomālijas vai attīstības traucējumus, pielietojot embrija orgānu attīstības perioda (organoģenēzes) laikā.

Ar žurkām veiktajā auglības un embrija agrīnās attīstības pētījumā tika novēroti efekti, ko izraisīja lielu devu (300 mikrogrami/kg/dienā, s.c.) iedarbība uz tēviņa organismu, un tie ir uzskatāmi par sekundāriem ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos konstatētajiem fentanila sedatīvajiem efektiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos pēcnācēju izdzīvošanas attiecība bija ievērojami samazināta, izmantojot devas, kuras izraisīja smagu maternālo toksicitāti. Turpmākie atklājumi, izmantojot maternāli toksiskās devas, F1 mazuļiem bija kavēta fiziskā attīstība, sensorās funkcijas, refleksi un uzvedība. Šī iedarbība varētu būt izskaidrojama vai nu ar netiešu iedarbību, t.i. mainītajām mātes rūpēm un/vai laktācijas nomākumu, vai arī ar tiešu fentanila iedarbību uz mazuļiem.

Kancerogenitātes pētījumos ar fentanilu (26-nedēļu alternatīvie ādas bioparaugu pētījumi Tg.AC transgēnām pelēm; divu gadu ilgā zemādas kancerogenitātes pētījumā žurkām) netika konstatēti nekādi atklājumi, kas norādītu uz onkogēno potenciālu. Analizējot galvas smadzeņu histoloģijas preparātus kancerogenitātes pētījumā žurkām, tika konstatēti galvas smadzeņu bojājumi dzīvniekiem, kas lietoja lielas fentanila citrāta devas. Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija hidrogēnkarbonāts
Bezūdens nātrija karbonāts
Bezūdens citronskābe
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al folija/Poliamīda/PVH alumīnija plāksnītes blisters papīra/poliēstera ārējā iepakojumā.

Blistera iepakojumi tiek piegādāti kartona kastītēs pa 4 vai 28 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pacientiem un pacientu aprūpētājiem jābūt informētiem, ka ieteicams iznīcināt visas neatvērtās tabletes, kas palikušas pāri pēc nozīmēšanas, tiklīdz tās vairs nav nepieciešamas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/441/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 200 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 200 mikrogramus fentanila (fentanyl) (citrāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 20 mg nātrija
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aiz vaiga lietojamā tablete.

Plakana, balta tablete ar noapaļotām, koniskām malām, ar vienā pusē reljefi izveidotu simbolu „C" un otrā pusē ar "2".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Effentora ir paredzēts pēkšņu, nekontrolējamu sāpju (BTP) ārstēšanai pieaugušiem vēža slimniekiem, kuri jau saņem uzturošo opioīdu terapiju hronisku vēža sāpju kupēšanai.
BTP ir pārejoša sāpju pastiprināšanās, kas norisinās uz citādi kontrolējamu, persistējošu sāpju fona. Uzturošo opioīdu terapiju saņemoši pacienti ir pacienti, kuri ikdienā iekšķīgi lieto vismaz 60 mg morfiju vai vismaz 25 mikrogramus transdermālā fentanila/stundā, vai vismaz 30 mg oksikodona dienā, vai vismaz 8 mg iekšķīgi lietojama hidromorfona dienā vai cita opioīda ekvivalentu analgētisku devu nedēļu vai ilgāk.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu nepieciešams uzsākt un turpināt ārsta ar pieredzi opioīdu terapijas izmantošanā vēža pacientiem uzraudzībā. Ārstiem jāņem vērā iespējama fentanila ļaunprātīga izmantošana, attīstoties pieradumam. Pacientiem jābūt instruētiem, ka nedrīkst vienlaikus lietot divas dažādas fentanilu saturošas zāļu formas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, kā arī lietot jebkādas fentanilu saturošas zāles, parakstītas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, pārejot uz Effentora lietošanu. Lai novērstu neskaidrības un iespējamu pārdozēšanu, pacientam pieejamajam konkrētā stipruma tablešu skaitam jebkurā laikā jābūt samazinātam līdz minimumam.

<u>Devas</u>

Devas pielāgošana

Effentora nepieciešams pielāgot individuāli, nosakot „efektīvo" devu, kas nodrošina gan adekvātu analgēziju, gan arī samazina līdz minimumam nevēlamās blakusparādības. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka Effentora efektīvā deva BTP nav prognozējama atkarībā no ikdienā izmantotās opioīdu uzturošās devas.
Nepieciešama rūpīga pacientu novērošana, līdz tiek sasniegta efektīvā deva.

<u>Devas pielāgošana pacientiem, kuriem nenotiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem</u>
Sākotnējai Effentora devai jābūt 100 mikrogramiem, to pielāgojot uz augšu pēc nepieciešamības, izmantojot pieejamā stipruma tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramus).

Devas pielāgošana pacientiem, kuriem notiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem
Sakarā ar dažādajām absorbcijas īpašībām, šo pāreju nepieciešams veikt attiecībā 1:1. Ja notiek pāreja no citām iekšķīgi lietojamām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr, šiem pacientiem, iespējams apsvērt sākotnējās devas lietošanu, kas pārsniedz 100 mikrogramus.

Devas pielāgošanas metode
Devas pielāgošanas laikā, ja netiek panākta adekvāta analgēzija 30 minūtēs pēc vienas tabletes izmantošanas, var tikt lietota otra tāda paša stipruma Effentora tablete.

Ja BTP uzliesmojuma ārstēšanai nepieciešama vairāk kā viena tablete, tad apsverama devas palielināšana līdz nākamajam pieejamajam devas stiprumam turpmākā BTP uzliesmojuma ārstēšanai.

Devas pielāgošanas laikā var lietot vairākas tabletes: var izmantot līdz četrām 100 mikrogramu vai līdz četrām 200 mikrogramu tabletēm viena BTP uzliesmojuma ārstēšanai devas pielāgošanas laikā, šādā kārtībā:
- ja sākotnējā 100 mikrogramu tablete nav efektīva, tad pacientam var dot norādījumus ārstēt nākamo BTP uzliesmojumu, izmantojot divas 100 mikrogramu tabletes. Ieteicams, lai katra tablete tiktu novietota savā mutes pusē. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 200 mikrogramu Effentora tableti.
- Ja viena 200 mikrogramu Effentora tablete (vai divas 100 mikrogramu tabletes) nav efektīvas, tad pacientam var dot norādījumus lietot divas 200 mikrogramu tabletes (vai četras 100 mikrogramu tabletes) nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanai. Ieteicams, lai katras divas tabletes tiktu novietotas dažādās mutes pusēs. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 400 mikrogramu Effentora tableti.
- Devas pielāgošanai līdz 600 mikrogramiem vai 800 mikrogramiem izmantojamas 200 mikrogramu tabletes.

Klīniskajos pētījumos netika novērtētas 800 mikrogramus pārsniedzošas devas.

Katra atsevišķa BTP uzliesmojuma ārstēšanai nevajadzētu lietot vairāk kā divas tabletes, izņemot devu pielāgošanas gadījumus, kad tiek lietots līdz 4 tabletēm atbilstoši augstāk aprakstītajam.
Pacientiem vajadzētu uzgaidīt vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora devas pielāgošanas laikā.

Uzturošā terapija

Tiklīdz devas pielāgošanas laikā ir noteikta efektīvā deva, pacientiem nepieciešams turpināt šīs devas lietošanu, izmantojot vienu dotā stipruma tableti. Pēkšņo, nekontrolējamo sāpju uzliesmojumu intensitāte var variēt un nepieciešamā Effentora deva laika gaitā var palielināties atkarībā no pamatslimības – vēža progresēšanas. Šādos gadījumos var izmantot otru tāda paša stipruma tableti. Ja nepieciešama otras Effentora tabletes lietošana vairākas reizes pēc kārtas, tad parasto, uzturošo devu jāpielāgo no jauna (skatīt zemāk).
Pacientiem jāuzgaida vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora uzturošās terapijas laikā.

Devas koriģēšana

Effentora uzturošo devu nepieciešams palielināt, ja pacients pieprasa vairāk kā vienu tableti BTP uzliesmojuma gadījumā vai vairākos sekojošos BTP uzliesmojumos. Devas koriģēšanai izmantojami tie paši principi, kas *devas pielāgošanai* (skatīt augstāk aprakstīto).
Opioīdu fona terapijas devas koriģēšana var būt nepieciešama tad, ja pacientiem pastāvīgi novēro vairāk kā četrus BTP uzliesmojumus 24 stundu laikā.

Ārstēšanas pārtraukšana

Effentora lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam vairs nav nekontrolējamu sāpju uzliesmojumu epizožu. Pastāvīgo fona sāpju ārstēšana jāturpina atbilstoši iepriekšējiem norādījumiem. Ja nepieciešama visas opioīdu terapijas atcelšana, ārstam pacients rūpīgi jānovēro, lai novērstu pēkšņas atcelšanas simptomu risku.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Effentora jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kserostomijas pacientiem:

Pirms Effentora lietošanas kserostomijas pacientiem, ieteicams (šiem pacientiem) iedzert ūdeni mutes dobuma samitrināšanai. Ja minētais ieteikums nedod atbilstošu putu veidošanos, ieteicama ārstēšanas maiņa.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem)

Klīniskajos pētījumos pacientiem, vecākiem par 65 gadiem tika novērota tendence pielāgot zemāku efektīvo devu kā jaunākiem pacientiem. Ieteicams rīkoties ļoti piesardzīgi, pielāgojot Effentora devu gados vecākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija:

Effentora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

<u>Lietošanas veids</u>

Effentora tablete, nonākot saskarē ar mitrumu, šķīstot veido putas, izdalot aktīvo vielu. Tādējādi pacientiem jānorāda, ka blistera iepakojums nav atverams ātrāk nekā pacients ir gatavs ievietot tableti aiz vaiga.

Blistera iepakojuma atvēršana
Pacientiem jābūt instruētiem, ka NEDRĪKST izspiest tableti cauri blistera iepakojumam, jo tas var sabojāt aiz vaiga lietojamo tableti. Pareiza tabletes izņemšanas metode no blistera ir šāda.
Vienu blistera daļu nepieciešams atdalīt no pārējās blistera kartes, noplēšot to perforācijas vietās. Tad šo blistera daļu nepieciešams salocīt pa līniju, kas norādīta uz folijas. Tad iepakojuma foliju nepieciešams pavilkt atapakaļ tabletes atklāšanai.
Pacientiem jābūt instruētiem nemēģināt tableti sasmalcināt vai sadalīt.

No blistera iepakojuma izņemta tablete nav uzglabājama, jo tādējādi nav iespējams garantēt tabletes viengabalainību un pastāv nejaušas tabletes iedarbošanās risks.

Tabletes lietošana
Pacientiem jāizņem tablete no blistera iepakojuma un nekavējoties jāievieto nesadalīta Effentora tablete vaiga dobumā (dzerokļa tuvumā, starp vaigu un smaganām).

Effentora tabletes nevajadzētu sūkāt, košļāt vai norīt, jo tas izraisīs zemākas plazmas koncentrācijas nekā lietojot atbilstoši norādījumiem.

Effentora jāievieto un jāpatur vaiga dobumā pietiekoši ilgi, lai tablete sadalītos, kam parasti nepieciešamas 14-25 minūtes.
Tableti var arī ievietot zem mēles (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc 30 minūtēm, ja vēl ir saglabājies Effentora tablešu atlikums, tas var tikt norīts, uzdzerot glāzi ūdens.

Tabletes pilnīgās sadalīšanās laiks pēc oromukozālas lietošanas neietekmē fentanila agrīno sistēmisko iedarbību.

Pacientiem nevajadzētu lietot ne pārtiku, nedz arī dzērienus, ja tablete ir vaiga dobumā.
Vaiga gļotādas kairinājuma gadījumā ieteicama tabletes pārvietošana vaiga dobuma robežās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem, kuriem netiek veikta uzturošā opioīdu terapija, jo tas palielina elpošanas nomākuma risku.

Smags elpošanas nomākums vai smagas obstruktīvas plaušu slimības.

Akūtu sāpju, izņemot pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem un viņu aprūpētājiem jābūt instruētiem, ka Effentora satur aktīvo vielu daudzumā, kas var būt letāls, īpaši bērniem. Tāpēc nepieciešams visas tabletes uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lai mazinātu ar opioīdu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības un noteiktu efektīvo devu, veselības aprūpes speciālistiem obligāti jāveic rūpīga pacientu novērošana devas pielāgošanas procesa laikā.

Svarīgi pirms ārstēšanas ar Effentora uzsākšanu nodrošināt pacienta persistējošo sāpju stabilizāciju, izmantojot ilgstošas iedarbības opioīdus, kā arī to, ka pacienta ārstēšana tiek turpināta ar ilgstošas iedarbības opioīdiem Effentora lietošanas laikā.

<u>Elpošanas nomākums</u>
Tāpat kā visiem opioīdiem, pastāv klīniski nozīmīga elpošanas nomākuma risks saistībā ar fentanila lietošanu. Lietojot Effentora, kā arī citas fentanilu saturošas zāles, nepareiza pacientu izvēle (piem., lietošana pacientiem, kuri nesaņem uzturošu opioīdu terapiju) un/vai nepareiza devu nozīmēšana izraisījusi letālu iznākumu.
Effentora drīkst lietot tikai veselības traucējumiem, kas aprakstīti 4.1. apakšpunktā.

<u>Hroniska obstruktīva plaušu slimība</u>
Jābūt īpaši piesardzīgiem, pielāgojot Effentora devu pacientiem, kuriem ir ne-smaga hroniska obstruktīvā plaušu slimība vai cita medicīniska elpošanas nomākuma predispozīcija, kad pat normālas Effentora terapeitiskās devas var nomākt elpošanu, izraisot elpošanas nepietiekamību vai pat apstāšanos.

<u>Palielināts intrakraniālais spiediens, apziņas traucējumi</u>
Effentora nepieciešams lietot ārkārtīgi piesardzīgi pacientiem, kuri var būt ārkārtīgi jutīgi pret intrakraniālās CO_2 aiztures ietekmi, tādiem, kuriem ir acīmredzami palielināts intrakraniālais spiediens vai apziņas traucējumi. Opioīdi var maskēt klīniski novērojamo slimības gaitu pacientiem ar galvas savainojumiem un to var lietot vienīgi klīnisku garantiju gadījumā.

<u>Sirds slimība</u>
Fentanils var radīt bradikardiju. Fentanils jālieto piesardzīgi pacientiem ar eksistējošām bradiaritmijām vai bradiaritmijām anamnēzē.

<u>Aknu vai nieru darbības traucējumi</u>

Bez tam, Effentora jālieto uzmanīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Aknu un nieru darbības traucējumi uz šo zāļu farmakokinētiku nav novērtēti, tomēr, ievadot intravenozi, fentanila klīrenss mainījās aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos sakarā ar metabolisma klīrensu un plazmas proteīnu izmaiņām. Pēc Effentora intravenozas ievadīšanas traucētā aknu un nieru funkcija var palielināt norītā fentanila biopieejamību un samazināt tā sistēmisko klīrensu, kas var izraisīt opioīdu efekta pastiprināšanos un paildzināšanu. Tādējādi, jāpievērš īpaša uzmanība devas pielāgošanas procesā pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Rūpīgi jāapsver lietošana hipovolēmijas un hipotonijas pacientiem.

Serotonīna sindroms

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Effentora vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē serotonīnerģiskās neiromediatoru sistēmas.

Lietojot vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI), vai zālēm, kas ietekmē serotonīna metabolismu (to skaitā monoamīnoksidāzes inhibitoriem [MAOI]), iespējama dzīvībai bīstama serotonīna sindroma veidošanās. Tas var rasties, lietojot ieteicamo devu.

Serotonīna sindroms var izpausties kā psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma), autonomās nervu sistēmas nestabilitāte (piem., tahikardija, svārstīgs asinsspiediens, hipertermija), neiromuskulāri traucējumi (piem., hiperrefleksija, koordinācijas traucējumi, rigiditāte) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja).

Ja pastāv aizdomas par serotonīna sindromu, ārstēšana ar Effentora jāpārtrauc.

Panesamība, atkarība
Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Tomēr, jatrogēna atkarība pēc opioīdu lietošanas ārstnieciskiem mērķiem ir reta.

Kontrolēta nātrija diēta
Šīs zāles satur 20 mg nātrija katrā tabletē. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Anafilakse un paaugstināta jutība
Saistībā ar iekšķīgi lietojamām transmukozālām fentanila citrāta zālēm ziņots par anafilaksi un paaugstinātu jutību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fentanils galvenokārt tiek metabolizēts caur cilvēka citohroma P450 3A4 izoenzīma sistēmu (CYP3A4), tādējādi mijiedarbība iespējama gadījumos, kad Effentora tiek konkurējoši ievadīts ar vielām, kuras ietekmē CYP3A4 aktivitāti. Effentora efektivitāti var mazināt ievadīšana kopā ar vielām, kas inducē 3A4 aktivitāti. Effentora līdztekus lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicīnu, klaritromicīnu un nelfinaviru) vai mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenaviru, aprepitantu, diltiazēmu, eritromicīnu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrūtu sulu un verapamilu) var izraisīt palielinātas fentanila plazmas koncentrācijas, kas iespējami var izraisīt nopietnas zāļu lietošanas blakusparādības, ieskaitot letālu elpošanas nomākumu. Nepieciešams rūpīgi un paildzinātu laika periodu novērot pacientus, kuri saņem Effentora līdztekus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Devas palielināšanu nepieciešams veikt, ievērojot piesardzību.

Centrālās nervu sistēmas depresantu, t. sk. citu opioīdu, sedatīvo vai miega zāļu, vispārējās anestēzijas līdzekļu, fenotiazīna, trankvilizatoru, skeleta muskuļu relaksantu, sedatīvo antihistamīnu un alkohola līdztekus lietošana var radīt papildus nomācošu efektu.

Effentora nav ieteicams pacientiem, kuri saņem monoaminooksidāzes (MAO) inhibitorus 14 dienu laikā, jo ir ziņots par smagu un neprognozējamu MAO inhibitoru darbības potencēšanu, lietojot tos līdztekus opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

Nav ieteicama vienlaicīga daļēju opioīdu agonistu/antagonistu (piemēram, buprenorfīna, nalbufīna, pentazocīna) lietošana. Tiem piemīt augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem ar relatīvi zemu iekšēju aktivitāti un tādējādi tie iedarbojas daļēji antagonistiski attiecībā uz fentanila analgētisko efektu un var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus no opioīdiem atkarīgajiem pacientiem.

Serotonīnerģiskas zāles
Lietojot fentanilu vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), vai monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), var palielināties serotonīna sindroma – iespējami dzīvībai bīstama stāvokļa, veidošanās risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pietiekamu datu par fentanila lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Effentora grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Pēc ilgstošas ārstēšanas fentanils var izraisīt lietošanas pārtraukšanas sindromu jaundzimušajiem. Ieteicams nelietot fentanilu dzemdību sāpju un dzemdību laikā (ieskaitot ķeizargriezienu gadījumus), jo fentanils šķērso placentāro barjeru un var izraisīt augļa elpošanas nomākumu. Ja tomēr Effentora tiek lietots, nepieciešams sagatavot bērnam paredzētu antidotu.

Barošana ar krūti
Fentanils nonāk mātes pienā un var izraisīt nomierinošu efektu un elpošanas nomākumu ar krūti barojamam mazulim. Fentanilu nedrīkst lietot ar krūti barojošām sievietēm, un barošanu ar krūti nedrīkst atsākt ātrāk kā vismaz 5 dienas pēc pēdējās fentanila lietošanas.

Fertilitāte
Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda tēviņu fertilitātes samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, opioīdie pretsāpju līdzekļi ietekmē garīgās un/vai fiziskās spējas, kas nepieciešamas iespējami bīstamu uzdevumu veikšanai (piemēram, automašīnas vadīšanai vai mehānismu apkalpošanai). Pacientus nepieciešams informēt, ka nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja viņi jūt miegainību, reiboni vai redzes traucējumus Effentora lietošanas laikā, un ka nevajadzētu vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr reaģēšanas spējas nav zināmas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Lietojot Effentora, novērojamas parastās opioīdu lietošanas nevēlamās blakusparādības. Bieži, ilgstoši lietojot šīs zāles, samazinās vai zūd to efekts, jo pacientam tiek pielāgota vispiemērotākā deva. Tomēr, nopietnākās blakusparādības ir elpošanas nomākums (kas iespējami var izraisīt apnoju vai elpošanas apstāšanos), cirkulācijas nomākumu, hipotoniju un šoku, tādējādi nepieciešama visu pacientu rūpīga novērošana šo blakusparādību konstatēšanai.

Effentora klīniskie pētījumi tika veikti ar mērķi noskaidrot tā drošumu un efektivitāti BTP ārstēšanai, kā arī visi pētījumā iesaistītie pacienti līdztekus lietoja opioīdus, tādus kā palēninātas izdalīšanās

morfiju vai transdermālo fentanilu persistējošu sāpju ārstēšanai. Tādējādi, nebija iespējams stingri nodalīt tikai Efentora izraisīto ietekmi.

Blakusparādību uzskaitījums tabulā
Effentora un/vai citu fentanilu saturošu savienojumu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši MedDRA ieteiktajiem orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma terminiem (biežumi ir klasificēti šādi: ļoti bieži ≥1/10, bieži ≥1/100 līdz <1/10, retāk ≥ 1/1 000 līdz <1/100, reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem); katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Nav zināmi**
Infekcijas un infestācijas		Mutes kandidiāze	Faringīts	Mutes pustula	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Neitropēnija	Trombocito-pēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Hipogonā-disms	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija			
Psihiskie traucējumi		Depresija Trauksme Apjukums Bezmiegs	Eiforisks garastāvoklis Nervozitāte Halucinācijas Redzes halucinācijas Mentālā stāvokļa izmaiņas Atkarība no zālēm (pieradums) Dezorientāci-ja		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	Subjektīvas garšas sajūtas izmaiņas Miegainība Letarģija Trīce Sedācija Hipoestēzija Migrēna	Nomākts apziņas līmenis Uzmanības traucējumi Līdzsvara traucējumi Artikulācijas traucējumi	Kognitīvi traucējumi Motorie traucējumi	Samaņas zudums Epileptiskas lēkmes

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Acu bojājumi			Redzes traucējumi Acu hiperēmija Neskaidra redze Samazināts redzes asums	Nepatīkamas sajūtas acī Fotopsija	
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo Džinkstēšana ausīs Diskomforts ausīs		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Hiperēmija Karstuma viļņi		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa Rīkles-balsenes sāpes	Elpošanas nomākums Miega apnojas sindroms		Elpošanas apstāšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Vemšana	Aizcietējums Stomatīts Mutes sausums Caureja Sāpes vēderā Gastro-ezofageālā refluksa slimība Diskomforta sajūta vēderā Dispepsija Zobu sāpes	Ileuss Mutes čūlas Mutes hipoestēzija Mutes diskomforts Mutes gļotādas krāsas maiņas Mīksto mutes audu bojājumi Glosodīnija Pūslīšu veidošanās uz mēles Sāpes smaganās Mēles čūlas Mēles bojājumi Ezofagīts Lūpu plaisāšanās Zobu bojājumi	Pūslīšu veidošanās mutes gļotādā Lūpu sausums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Žultsvadu paplašināša-nās		

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Hiperhidroze Izsitumi	Auksti sviedri Sejas sapampums Vispārēja nieze Alopēcija	Nagu plātnīšu trauslums	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija Muguras sāpes	Muskuļu fibrilācija Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna aizture		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ievadīšanas vietas reakcijas, t.sk. asiņošana, sāpes, čūlas, kairinājums, parestēzija, nejūtīgums, eritēma, tūska un vezikulas	Perifēra tūska Nogurums Astēnija Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms Drebuļi	Savārgums Lēnīgums Diskomforta sajūta krūtīs Slikta pašsajūta Nervozitātes sajūta Slāpes Aukstuma sajūta Karstuma sajūta		Drudzis
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Samazināts trombocītu skaits Paātrināta sirdsdarbības frekvence Samazināts hematokrīta līmenis Samazināts hemoglobīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulāci-jām saistītas komplikāci-jas		Krišana			

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance, fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.

Lietojot transmukozālu fentanilu, tika novēroti opioīdu zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi, t.i., nelabums, vemšana, diareja, nemiers, drebuļi, trīce un svīšana.

Pārdozēšanas gadījumā tika novērots samaņas zudums un elpošanas apstāšanās.

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā, iekļauj izsitumus, eritēmu, lūpu un sejas tūsku, un nātreni.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sagaidāms, ka fentanila pārdozēšanas simptomi būs līdzīgi intravenozi ievadāmajam fentanilam vai citiem opioīdiem, t.i. to farmakoloģiskās iedarbības paildzināšanās, kur visnopietnākie nozīmīgie efekti ir izmainīts mentālais stāvoklis, samaņas zudums, hipotensija, elpošanas nomākums, apgrūtināta elpošana un elpošanas nepietiekamība, kas izraisīja nāvi.

Nekavējoties veicamie pasākumi opioīdu pārdozēšanas gadījumā ir Effentora aiz vaiga lietojamās tabletes izņemšana (ja tā vēl aizvien ir mutē), pacienta elpošanas ceļu pārbaude, pacienta fizikāla un verbāla stimulācija, apziņas līmeņa, cirkulācijas un elpošanas stāvokļa novērtējums un, nepieciešamības gadījumā, plaušu palīgventilācija (elpošanas atbalsts).

Pārdozēšanas ārstēšanai (nejaušas norīšanas gadījumā) pret opiju jutīgai personai nepieciešams intravenozi ievadīt naloksonu vai citus opioīdu antagonistus atbilstoši klīniskām indikācijām. Elpošanas nomākuma ilgums pēc pārdozēšanas var būt ilgāks nekā opioīdu antagonistu iedarbība (piemēram, nalaksona sadalīšanās pusperiods organismā ir no 30 līdz 81 minūtei) un var būt nepieciešama to atkārtota ievadīšana. Vadieties pēc atsevišķo opioīdu antagonistu zāļu apraksta par šāda pielietojuma detalizētāku informāciju.

Pacientu, kuru funkciju nodrošināšanai izmantoti opioīdi, pārdozēšanas ārstēšanai nepieciešams ievadīt intravenozo katetru. Pārdomāta naloksona vai citu opioīdu antagonistu lietošana atsevišķos gadījumos var tikt atļauta, taču ir saistīta ar akūtu lietošanas pārtraukšanas sindromu.

Lai gan elpošanu ietekmējošs muskuļu stīvums nav novērots pēc Effentora lietošanas, to, iespējami, var izraisīt fentanils un citi opioīdi. Ja tā notiek, tad šo procesu var kontrolēt, izmantojot plaušu palīgventilāciju, opioīdu antagonistu un kā pēdējo alternatīvu, neiromuskulāro bloķējošo vielu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi; opioīdi; ATĶ kods N02AB03.

Fentanils ir opioīdu grupas analgētisks līdzeklis, kura afinitāte ir galvenokārt pret μ-receptoru. Tā primārā ārstnieciskā iedarbība ir sāpju atvieglošana un sedācija. Tā sekundārā farmakoloģiskā iedarbība ir elpošanas nomākums, bradikardija, hipotermija, aizcietējums, mioze, fiziska atkarība un eiforija.

Fentanila sāpju mazinošie efekti ir saistīti ar tā plazmas koncentrāciju. Kopumā, efektīvā koncentrācija un koncentrācija, kas izraisa toksicitāti palielinās, palielinoties pieradumam pie opioīdiem. Pieraduma attīstības ātrums starp cilvēkiem plaši variē. Tādējādi, nepieciešama Effentora devas individuāla pielāgošana vēlamā efekta panākšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

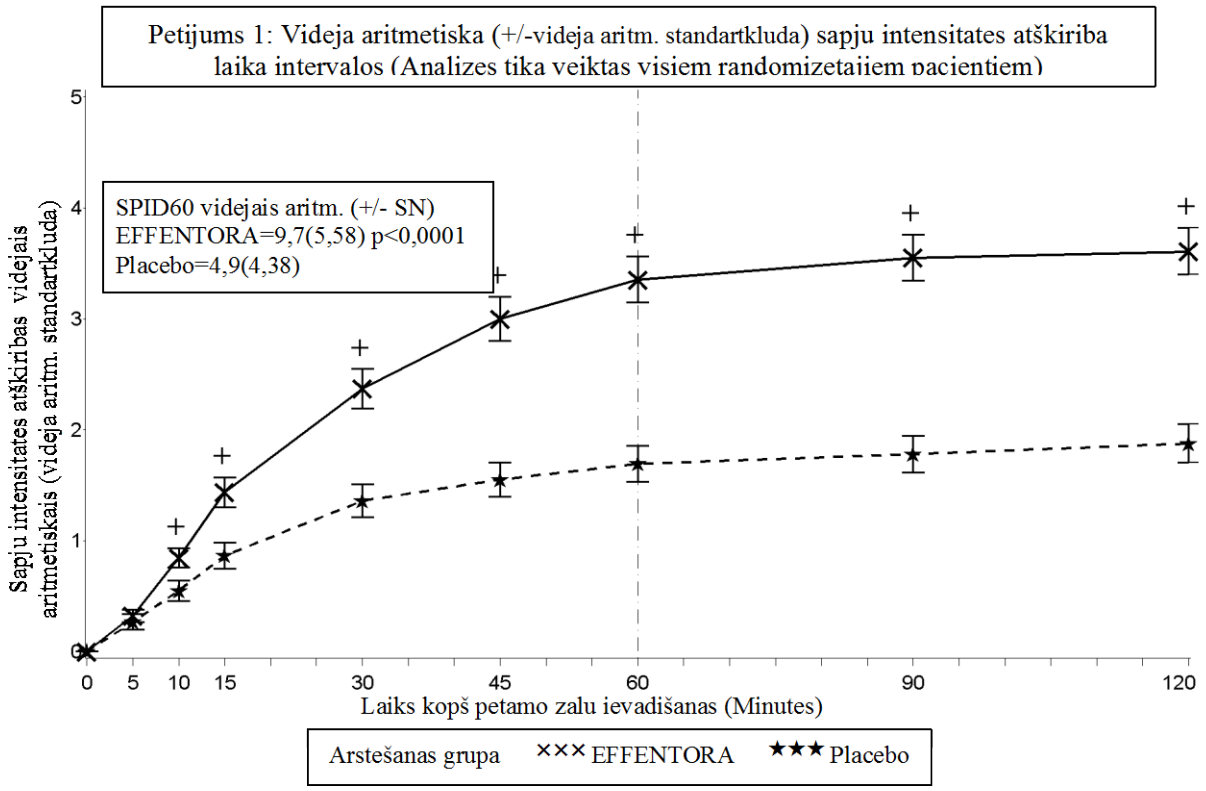
Visi opioīdu μ-receptoru agonisti, t.sk. fentanils, izraisa no devas atkarīgu elpošanas nomākumu. Elpošanas nomākuma risks ir mazāks pacientiem, kuri ilgstoši saņem opioīdu terapiju, jo šiem pacientiem attīstās pieradums pret elpošanas nomākumu.

Effentora drošums un efektivitāte ir novērtēta pacientiem, kuriem tika izmantotas šīs zāles pēkšņu, nekontrolējamu sāpju uzliesmojuma sākumā. Effentora kā pamatlīdzekļa lietošana paredzamu sāpju

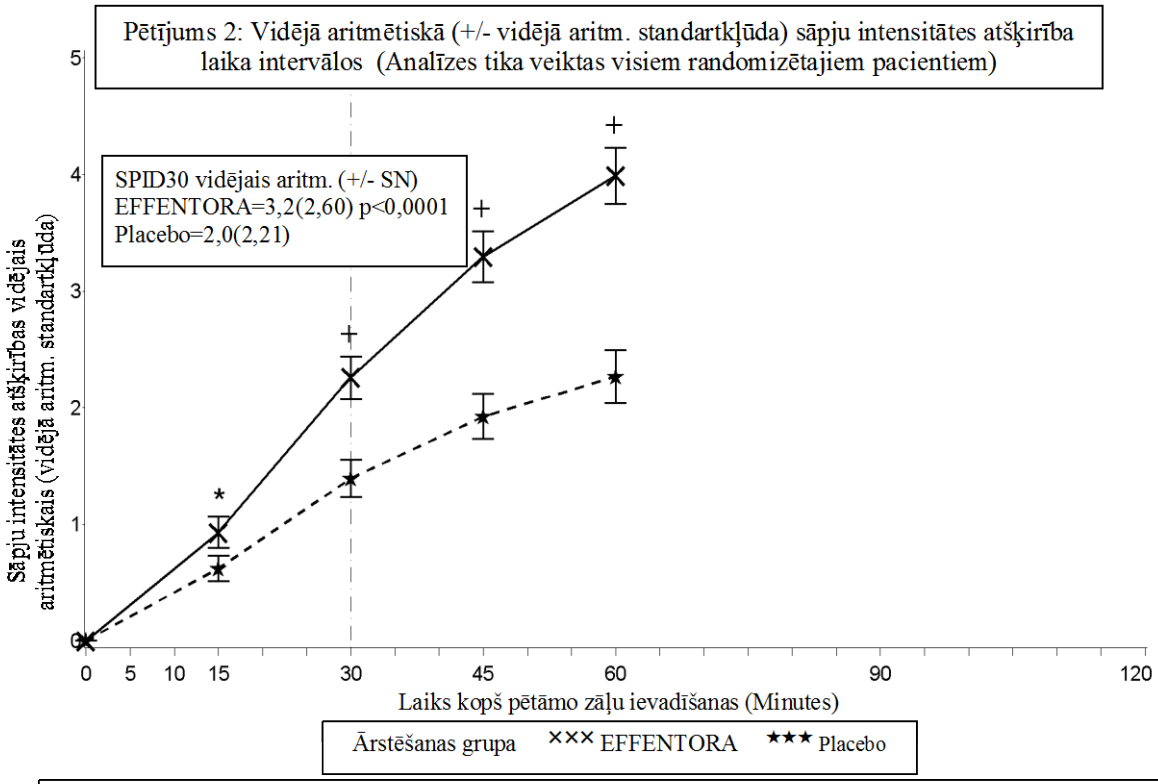
uzliesmojumu ārstēšanai netika pētīta klīniskajos pētījumos. Tika veikti divi dubultmaskēti, randomizēti, placebo kontrolēti krusteniskie pētījumi, kuros iesaistīti kopumā 248 vēža pacienti ar BTP, kuriem vidēji bija 1-4 BTP uzliesmojumi dienā, un tika lietota uzturošā opioīdu ārstēšana. Pētījuma sākotnējā, atklātajā fāzē, pacientiem tika pielāgota Effentora efektīvā deva. Tie pacienti, kuriem bija noteikta efektīvā deva, tika iesaistīti pētījuma dubultmaskētajā fāzē. Primārās efektivitātes mainīgais bija pacienta sāpju intensitātes novērtējums. Pacientu sāpju intensitāte tika vērtēta pēc 11 punktu skalas. Katram BTP uzliesmojumam sāpju intensitāte tika novērtēta pirms ārstēšanas un vairākos laika intervālos pēc ārstēšanas.

Efektīvo devu bija iespējams noteikt sešdesmit septiņiem procentiem pacientu.

Pamata klīniskā pētījuma (pētījums 1) primārais mērķis bija noteikt sāpju intensitātes atšķirību summu, sākot no ievadīšanas un 60 minūšu laikā (ieskaitot) pēc tam (SPID60), kas bija statistiski ticama salīdzinot ar placebo ($p<0,0001$).



+ p<0,0001 EFFENTORA salidzinajuma ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pec varietates analizes



* p<0,01 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
+ p<0,0001 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
SEM=vidējā aritmētiskā standartnovirze

Otrajā bāzes pētījumā (pētījums 2), primārais kritērijs bija SPID30, kura salīdzinājums ar placebo arī bija statistiski ticams (p<0,0001).

Statistiski ticams uzlabojums sāpju intensitātes atšķirībā, salīdzinot Effentora ar placebo tika novērots pirmā pētījuma 10 minūtēs un otrā pētījuma 15 minūtēs (agrīnākais laika mērījums). Šīs atšķirības turpināja būt statistiski ticamas katrā turpmākajā laika intervālā, ikkatrā atsevišķā pētījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārēja rakstura ievads
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības, un tas var tikt ļoti ātri absorbēts caur mutes gļotādu un lēnāk caur parasto ievadīšanu kuņģa-zarnu traktā. Fentanils galvenokārt metabolizējas aknās un zarnās un šie metabolīti neietekmē fentanila ārstniecisko efektu.

Effentora preparātā tiek izmantota aktīvās vielas realizēšanas tehnoloģija, pielietojot putu veidošanas reakciju (izšķīstot), kas palielina fentanila absorbcijas ātrumu un pakāpi, absorbējot to caur vaiga gļotādu. Pārejošas pH izmaiņas kopā ar putu veidošanās reakciju var uzlabot šķīšanu (pie zemāka pH) un uzsūkšanos cauri membrānām (pie augstāka pH).

Aiztures laiks (definēts kā nepieciešamais laika posms pilnīgai tabletes sadalīšanai pēc tās ievietošanas aiz vaiga), neietekmē agrīno sistēmisko fentanila iedarbību. Vienas Effentora 400 mikrogramu tabletes salīdzinošais pētījums, to ievietojot vai nu aiz vaiga (t.i., starp vaigu un smaganām) vai zem mēles ir parādījis dažādo tablešu pielietošanas veidu bioekvivalenci.

Nav pētīta Effentora farmakokinētika aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos.

Uzsūkšanās
Pēc Effentora lietošanas uz mutes gļotādas fentanils tiek viegli uzsūkts ar absolūto biopieejamību 65%. Effentora absorbcija galvenokārt notiek, sākotnēji strauji absorbējoties no vaiga gļotādas, sasniedzot maksimālo plazmas koncentrāciju (nosakot pēc intravenozo asiņu parauga) kopumā apmēram stundas laikā pēc nonākšanas uz mutes-vaiga gļotādas. Apmēram 50% no kopējās izmantotās devas tiek strauji uzsūkta caur gļotādu un kļūst sistēmiski pieejama. Atlikusī puse no kopējās devas tiek norīta un lēnām uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Apmēram 30% no šī norītā apjoma (50% no kopējās devas) netiek eliminēta aknu un zarnu primārās eliminācijas ceļā un kļūst sistēmiski pieejama.

Galvenie farmakokinētiskie parametri apkopoti turpmākajā tabulā.

Farmakokinētiskie parametri pieaugušiem pacientiem, kuri saņem Effentora*

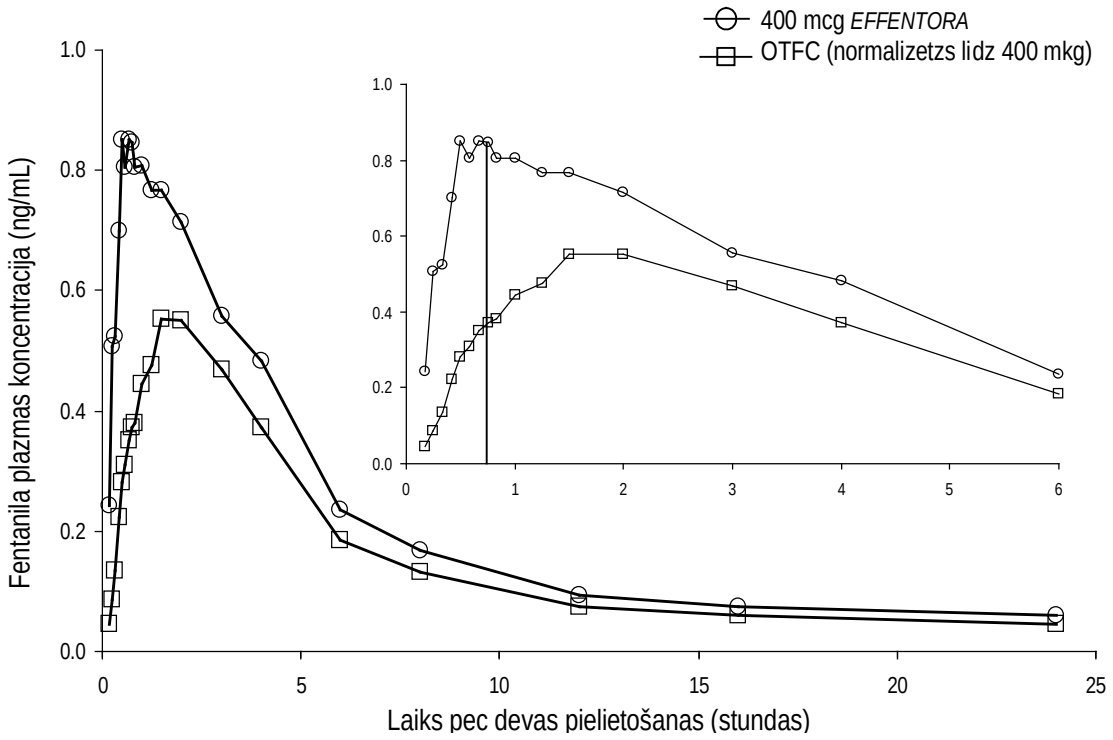
Farmakokinētiskais parametrs (vidējais aritmētiskais)	Effentora **400 mikrogrami**
Absolūtā biopieejamība	**65%** (±20%)
Caur gļotādu absorbētā frakcija	**48%** (±31,8%)
T_{max} (minūtē) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/ml)	**6,48** (± 2,98)

* Pamatojoties uz venozo asiņu (plazmas) paraugiem. Fentanila citrāta koncentrācijas serumā ir augstākas nekā plazmā: seruma AUC un Cmax bija apmēram par 20% un 30% augstākas nekā attiecīgi plazmas AUC un Cmax. Iemesls šādai starpībai nav zināms.

** T_{max} parametram dots mediānas rādītājs (robežas).

Farmakokinētiskajos pētījumos, kur tika salīdzināta Effentora un transmukozālā fentanila citrāta (OTFC) absolūtā un relatīvā biopieejamība, Effentora fentanila absorbcijas ātrums un pakāpe bija par 30% līdz 50% lielāka nekā orālajam transmukozālajam fentanila citrātam. Ja notiek pāreja no citām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr šiem pacientiem iespējams apsvērt ārstēšanas sākotnējo devu, kas ir augstāka par 100 mikrogramiem.

Videja aritmetiska plazmas koncentracija atkariba no laika
Raksturojums pec vienas *EFFENTORA* un OTFC devas izmantošanas veseliem cilvekiem



OTFC dati tika pielagoti (800 mkg lidz 400 mkg)

Effentora iedarbības atšķirības tika novērotas klīniskajā pētījumā pacientiem ar 1. pakāpes mukozītu. C_{max} un AUC_{0-8} bija par 1% un 25% augstāka mukozīta pacientiem salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuriem mukozīts netika novērots. Novērotās atšķirības nebija klīniski nozīmīgas.

Izkliede
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības un tas labi izplatās organismā ārpus asinsvadu sistēmas, lielā izplatības apjomā. Pēc Effentora ievadīšanas aiz vaiga, notiek ātra Effentora izplatība, līdzsvarojot tā koncentrāciju starp plazmu un ievērojami apasiņotiem audiem (smadzenēm, sirdi un plaušām). Pēc tam fentanils sadalās starp dziļo audu kompartmentiem (taukiem un muskuļiem) un plazmu.

Fentanila plazmas proteīnu piesaiste ir 80% līdz 85%. Galvenais piesaistošais proteīns ir skābais alfa-1-glikoproteīns, bet gan albumīni gan lipoproteīni darbojas līdz noteiktai pakāpei. Brīvā fentanila frakcija palielinās acidozes gadījumā.

Biotransformācija
Klīniskajos pētījumos nav tikuši raksturoti vielmaiņas procesi pēc Effentora lietošanas aiz vaiga. Fentanils tiek metabolizēts aknās un zarnu gļotādā, veidojot norfentanilu, izmantojot CYP3A4 izoformu. Norfentanils nav bijis farmakoloģiski aktīvs ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos. Vairāk kā

90% no ievadītās fentanila devas tiek eliminēti biotransformējot par N-dealkilētiem un hidroksilētiem neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija
Pēc fentanila intravenozas ievadīšanas mazāk kā 7% no ievadītās devas tiek neizmainītā veidā izdalīti ar urīnu, un tikai 1% neizmainītā veidā tiek izdalīts ar ekskrementiem. Metabolīti galvenokārt tiek izdalīti ar urīnu, kamēr izdalīšana ekskrementos ir mazāk nozīmīga.

Pēc Effentora ievadīšanas, fentanila noslēdzošā eliminācijas fāze rezultējas fentanila atkārtotā sadalē starp plazmu un dziļo audu kompartmentiem. Šī eliminācijas fāze norisinās lēni, tā rezultātā terminālā eliminācijas pusperioda $t_{1/2}$ mediānas rādītāja ilgums ir apmēram 22 stundas pēc putu veidojošas zāļu formas ievadīšanas aiz vaiga un apmēram 18 stundas pēc intravenozas ievadīšanas. Fentanila kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 42 L/h.

Linearitāte/nelinearitāte
Nav tikusi demonstrēta devas proporcionalitāte no 100 mikrogramiem līdz 1 000 mikrogramiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ar trušiem un žurkām veiktie toksiskās iedarbības pētījumi uz embrija-augļa attīstību neatklāja pētāmās vielas izraisītās attīstības anomālijas vai attīstības traucējumus, pielietojot embrija orgānu attīstības perioda (organoģenēzes) laikā.

Ar žurkām veiktajā auglības un embrija agrīnās attīstības pētījumā tika novēroti efekti, ko izraisīja lielu devu (300 mikrogrami/kg/dienā, s.c.) iedarbība uz tēviņa organismu, un tie ir uzskatāmi par sekundāriem ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos konstatētajiem fentanila sedatīvajiem efektiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos pēcnācēju izdzīvošanas attiecība bija ievērojami samazināta, izmantojot devas, kuras izraisīja smagu maternālo toksicitāti. Turpmākie atklājumi, izmantojot maternāli toksiskās devas, F1 mazuļiem bija kavēta fiziskā attīstība, sensorās funkcijas, refleksi un uzvedība. Šī iedarbība varētu būt izskaidrojama vai nu ar netiešu iedarbību, t.i. mainītajām mātes rūpēm un/vai laktācijas nomākumu, vai arī ar tiešu fentanila iedarbību uz mazuļiem.

Kancerogenitātes pētījumos ar fentanilu (26-nedēļu alternatīvie ādas bioparaugu pētījumi Tg.AC transgēnām pelēm; divu gadu ilgā zemādas kancerogenitātes pētījumā žurkām) netika konstatēti nekādi atklājumi, kas norādītu uz onkogēno potenciālu. Analizējot galvas smadzeņu histoloģijas preparātus kancerogenitātes pētījumā žurkām, tika konstatēti galvas smadzeņu bojājumi dzīvniekiem, kas lietoja lielas fentanila citrāta devas. Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija hidrogēnkarbonāts
Bezūdens nātrija karbonāts
Bezūdens citronskābe
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al folija/Poliamīda/PVH alumīnija plāksnītes blisters papīra/poliēstera ārējā iepakojumā.

Blistera iepakojumi tiek piegādāti kartona kastītēs pa 4 vai 28 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pacientiem un pacientu aprūpētājiem jābūt informētiem, ka ieteicams iznīcināt visas neatvērtās tabletes, kas palikušas pāri pēc nozīmēšanas, tiklīdz tās vairs nav nepieciešamas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/441/003-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 400 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 400 mikrogramus fentanila (fentanyl) (citrāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 20 mg nātrija
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aiz vaiga lietojamā tablete.

Plakana, balta tablete ar noapaļotām, koniskām malām, ar vienā pusē reljefi izveidotu simbolu „C" un otrā pusē "4".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Effentora ir paredzēts pēkšņu, nekontrolējamu sāpju (BTP) ārstēšanai pieaugušiem vēža slimniekiem, kuri jau saņem uzturošo opioīdu terapiju hronisku vēža sāpju kupēšanai.
BTP ir pārejoša sāpju pastiprināšanās, kas norisinās uz citādi kontrolējamu, persistējošu sāpju fona. Uzturošo opioīdu terapiju saņemoši pacienti ir pacienti, kuri ikdienā iekšķīgi lieto vismaz 60 mg morfiju vai vismaz 25 mikrogramus transdermālā fentanila/stundā, vai vismaz 30 mg oksikodona dienā, vai vismaz 8 mg iekšķīgi lietojama hidromorfona dienā vai cita opioīda ekvivalentu analgētisku devu nedēļu vai ilgāk.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu nepieciešams uzsākt un turpināt ārsta ar pieredzi opioīdu terapijas izmantošanā vēža pacientiem uzraudzībā. Ārstiem jāņem vērā iespējama fentanila ļaunprātīga izmantošana, attīstoties pieradumam. Pacientiem jābūt instruētiem, ka nedrīkst vienlaikus lietot divas dažādas fentanilu saturošas zāļu formas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, kā arī lietot jebkādas fentanilu saturošas zāles, kas parakstītas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, pārejot uz Effentora lietošanu. Lai novērstu neskaidrības un iespējamu pārdozēšanu, pacientam pieejamajam konkrētā stipruma tablešu skaitam jebkurā laikā jābūt samazinātam līdz minimumam.

<u>Devas</u>

Devas pielāgošana

Effentora nepieciešams pielāgot individuāli, nosakot „efektīvo" devu, kas nodrošina gan adekvātu analgēziju, gan arī samazina līdz minimumam nevēlamās blakusparādības. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka Effentora efektīvā deva BTP nav prognozējama atkarībā no ikdienā izmantotās opioīdu uzturošās devas.
Nepieciešama rūpīga pacientu novērošana, līdz tiek sasniegta efektīvā deva.

<u>Devas pielāgošana pacientiem, kuriem nenotiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem</u>
Sākotnējai Effentora devai jābūt 100 mikrogramiem, to pielāgojot uz augšu pēc nepieciešamības, izmantojot pieejamā stipruma tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramus).

Devas pielāgošana pacientiem, kuriem notiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem
Sakarā ar dažādajām absorbcijas īpašībām, šo pāreju nepieciešams veikt attiecībā 1:1. Ja notiek pāreja no citām iekšķīgi lietojamām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr, šiem pacientiem, iespējams apsvērt sākotnējās devas lietošanu, kas pārsniedz 100 mikrogramus.

Devas pielāgošanas metode
Devas pielāgošanas laikā, ja netiek panākta adekvāta analgēzija 30 minūtēs pēc vienas tabletes izmantošanas, var tikt lietota otra tāda paša stipruma Effentora tablete.

Ja BTP uzliesmojuma ārstēšanai nepieciešama vairāk kā viena tablete, tad apsverama devas palielināšana līdz nākamajam pieejamajam devas stiprumam turpmākā BTP uzliesmojuma ārstēšanai.

Devas pielāgošanas laikā var lietot vairākas tabletes: var izmantot līdz četrām 100 mikrogramu vai līdz četrām 200 mikrogramu tabletēm viena BTP uzliesmojuma ārstēšanai devas pielāgošanas laikā, šādā kārtībā:

- ja sākotnējā 100 mikrogramu tablete nav efektīva, tad pacientam var dot norādījumus ārstēt nākamo BTP uzliesmojumu, izmantojot divas 100 mikrogramu tabletes. Ieteicams, lai katra tablete tiktu novietota savā mutes pusē. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 200 mikrogramu Effentora tableti.
- Ja viena 200 mikrogramu Effentora tablete (vai divas 100 mikrogramu tabletes) nav efektīvas, tad pacientam var dot norādījumus lietot divas 200 mikrogramu tabletes (vai četras 100 mikrogramu tabletes) nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanai. Ieteicams, lai katras divas tabletes tiktu novietotas dažādās mutes pusēs. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 400 mikrogramu Effentora tableti.
- Devas pielāgošanai līdz 600 mikrogramiem vai 800 mikrogramiem izmantojamas 200 mikrogramu tabletes.

Klīniskajos pētījumos netika novērtētas 800 mikrogramus pārsniedzošas devas.

Katra atsevišķa BTP uzliesmojuma ārstēšanai nevajadzētu lietot vairāk kā divas tabletes, izņemot devu pielāgošanas gadījumus, kad tiek lietots līdz 4 tabletēm atbilstoši augstāk aprakstītajam.
Pacientiem vajadzētu uzgaidīt vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora devas pielāgošanas laikā.

Uzturošā terapija

Tiklīdz devas pielāgošanas laikā ir noteikta efektīvā deva, pacientiem nepieciešams turpināt šīs devas lietošanu, izmantojot vienu dotā stipruma tableti. Pēkšņo, nekontrolējamo sāpju uzliesmojumu intensitāte var variēt un nepieciešamā Effentora deva laika gaitā var palielināties atkarībā no pamatslimības – vēža progresēšanas. Šādos gadījumos var izmantot otru tāda paša stipruma tableti. Ja nepieciešama otras Effentora tabletes lietošana vairākas reizes pēc kārtas, tad parasto, uzturošo devu jāpielāgo no jauna (skatīt zemāk).
Pacientiem jāuzgaida vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora uzturošās terapijas laikā.

Devas koriģēšana

Effentora uzturošo devu nepieciešams palielināt, ja pacients pieprasa vairāk kā vienu tableti BTP uzliesmojuma gadījumā vai vairākos sekojošos BTP uzliesmojumos. Devas koriģēšanai izmantojami tie paši principi, kas *devas pielāgošanai* (skatīt augstāk aprakstīto).
Opioīdu fona terapijas devas koriģēšana var būt nepieciešama tad, ja pacientiem pastāvīgi novēro vairāk kā četrus BTP uzliesmojumus 24 stundu laikā.

Ārstēšanas pārtraukšana

Effentora lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam vairs nav nekontrolējamu sāpju uzliesmojumu epizožu. Pastāvīgo fona sāpju ārstēšana jāturpina atbilstoši iepriekšējiem norādījumiem. Ja nepieciešama visas opioīdu terapijas atcelšana, ārstam pacients rūpīgi jānovēro, lai novērstu pēkšņas atcelšanas simptomu risku.

Aknu vai nieru darbības traucējumi:

Effentora jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kserostomijas pacientiem:

Pirms Effentora lietošanas kserostomijas pacientiem, ieteicams (šiem pacientiem) iedzert ūdeni mutes dobuma samitrināšanai. Ja minētais ieteikums nedod atbilstošu putu veidošanos, ieteicama ārstēšanas maiņa.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem)

Klīniskajos pētījumos pacientiem, vecākiem par 65 gadiem tika novērota tendence pielāgot zemāku efektīvo devu kā jaunākiem pacientiem. Ieteicams rīkoties ļoti piesardzīgi, pielāgojot Effentora devu gados vecākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija:

Effentora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

<u>Lietošanas veids</u>

Effentora tablete, nonākot saskarē ar mitrumu, šķīstot veido putas, izdalot aktīvo vielu. Tādējādi pacientiem jānorāda, ka blistera iepakojums nav atverams ātrāk nekā pacients ir gatavs ievietot tableti aiz vaiga.

Blistera iepakojuma atvēršana
Pacientiem jābūt instruētiem, ka NEDRĪKST izspiest tableti cauri blistera iepakojumam, jo tas var sabojāt aiz vaiga lietojamo tableti. Pareiza tabletes izņemšanas metode no blistera ir šāda.
Vienu blistera daļu nepieciešams atdalīt no pārējās blistera kartes, noplēšot to perforācijas vietās. Tad šo blistera daļu nepieciešams salocīt pa līniju, kas norādīta uz folijas. Tad iepakojuma foliju nepieciešams pavilkt atapakaļ tabletes atklāšanai.
Pacientiem jābūt instruētiem nemēģināt tableti sasmalcināt vai sadalīt.

No blistera iepakojuma izņemta tablete nav uzglabājama, jo tādējādi nav iespējams garantēt tabletes viengabalainību un pastāv nejaušas tabletes iedarbošanās risks.

Tabletes lietošana
Pacientiem jāizņem tablete no blistera iepakojuma un nekavējoties jāievieto nesadalīta Effentora tablete vaiga dobumā (dzerokļa tuvumā, starp vaigu un smaganām).

Effentora tabletes nevajadzētu sūkāt, košļāt vai norīt, jo tas izraisīs zemākas plazmas koncentrācijas nekā lietojot atbilstoši norādījumiem.

Effentora jāievieto un jāpatur vaiga dobumā pietiekoši ilgi, lai tablete sadalītos, kam parasti nepieciešamas 14-25 minūtes.
Tableti var arī ievietot zem mēles (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc 30 minūtēm, ja vēl ir saglabājies Effentora tablešu atlikums, tas var tikt norīts, uzdzerot glāzi ūdens.

Tabletes pilnīgās sadalīšanās laiks pēc oromukozālas lietošanas neietekmē fentanila agrīno sistēmisko iedarbību.

Pacientiem nevajadzētu lietot ne pārtiku, nedz arī dzērienus, ja tablete ir vaiga dobumā.
Vaiga gļotādas kairinājuma gadījumā ieteicama tabletes pārvietošana vaiga dobuma robežās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem, kuriem netiek veikta uzturošā opioīdu terapija, jo tas palielina elpošanas nomākuma risku.

Smags elpošanas nomākums vai smagas obstruktīvas plaušu slimības.

Akūtu sāpju, izņemot pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem un viņu aprūpētājiem jābūt instruētiem, ka Effentora satur aktīvo vielu daudzumā, kas var būt letāls, īpaši bērniem. Tāpēc nepieciešams visas tabletes uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lai mazinātu ar opioīdu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības un noteiktu efektīvo devu, veselības aprūpes speciālistiem obligāti jāveic rūpīga pacientu novērošana devas pielāgošanas procesa laikā.

Svarīgi pirms ārstēšanas ar Effentora uzsākšanu nodrošināt pacienta persistējošo sāpju stabilizāciju, izmantojot ilgstošas iedarbības opioīdus, kā arī to, ka pacienta ārstēšana tiek turpināta ar ilgstošas iedarbības opioīdiem Effentora lietošanas laikā.

Elpošanas nomākums
Tāpat kā visiem opioīdiem, pastāv klīniski nozīmīga elpošanas nomākuma risks saistībā ar fentanila lietošanu. Lietojot Effentora, kā arī citas fentanilu saturošas zāles, nepareiza pacientu izvēle (piem., lietošana pacientiem, kuri nesaņem uzturošu opioīdu terapiju) un/vai nepareiza devu nozīmēšana izraisījusi letālu iznākumu.
Effentora drīkst lietot tikai veselības traucējumiem, kas aprakstīti 4.1. apakšpunktā.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība
Jābūt īpaši piesardzīgiem, pielāgojot Effentora devu pacientiem, kuriem ir ne-smaga hroniska obstruktīvā plaušu slimība vai cita medicīniska elpošanas nomākuma predispozīcija, kad pat normālas Effentora terapeitiskās devas var nomākt elpošanu, izraisot elpošanas nepietiekamību vai pat apstāšanos.

Palielināts intrakraniālais spiediens, apziņas traucējumi
Effentora nepieciešams lietot ārkārtīgi piesardzīgi pacientiem, kuri var būt ārkārtīgi jutīgi pret intrakraniālās CO_2 aiztures ietekmi, tādiem, kuriem ir acīmredzami palielināts intrakraniālais spiediens vai apziņas traucējumi. Opioīdi var maskēt klīniski novērojamo slimības gaitu pacientiem ar galvas savainojumiem un to var lietot vienīgi klīnisku garantiju gadījumā.

Sirds slimība
Fentanils var radīt bradikardiju. Fentanils jālieto piesardzīgi pacientiem ar eksistējošām bradiaritmijām vai bradiaritmijām anamnēzē.

Aknu vai nieru darbības traucējumi
Bez tam, Effentora jālieto uzmanīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Aknu un nieru darbības traucējumi uz šo zāļu farmakokinētiku nav novērtēti, tomēr, ievadot intravenozi, fentanila klīrenss mainījās aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos sakarā ar metabolisma klīrensu un plazmas proteīnu izmaiņām. Pēc Effentora intravenozas ievadīšanas traucētā aknu un nieru funkcija var palielināt norītā fentanila biopieejamību un samazināt tā sistēmisko klīrensu, kas var izraisīt opioīdu efekta pastiprināšanos un paildzināšanu. Tādējādi, jāpievērš īpaša uzmanība devas pielāgošanas procesā pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Rūpīgi jāapsver lietošana hipovolēmijas un hipotonijas pacientiem.

Serotonīna sindroms

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Effentora vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē serotonīnerģiskās neiromediatoru sistēmas.

Lietojot vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI), vai zālēm, kas ietekmē serotonīna metabolismu (to skaitā monoamīnoksidāzes inhibitoriem [MAOI]), iespējama dzīvībai bīstama serotonīna sindroma veidošanās. Tas var rasties, lietojot ieteicamo devu.

Serotonīna sindroms var izpausties kā psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma), autonomās nervu sistēmas nestabilitāte (piem., tahikardija, svārstīgs asinsspiediens, hipertermija), neiromuskulāri traucējumi (piem., hiperrefleksija, koordinācijas traucējumi, rigiditāte) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja).

Ja pastāv aizdomas par serotonīna sindromu, ārstēšana ar Effentora jāpārtrauc.

Panesamība, atkarība
Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Tomēr, jatrogēna atkarība pēc opioīdu lietošanas ārstnieciskiem mērķiem ir reta.

Kontrolēta nātrija diēta
Šīs zāles satur 20 mg nātrija katrā tabletē. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Anafilakse un paaugstināta jutība
Saistībā ar iekšķīgi lietojamām transmukozālām fentanila citrāta zālēm ziņots par anafilaksi un paaugstinātu jutību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fentanils galvenokārt tiek metabolizēts caur cilvēka citohroma P450 3A4 izoenzīma sistēmu (CYP3A4), tādējādi mijiedarbība iespējama gadījumos, kad Effentora tiek konkurējoši ievadīts ar vielām, kuras ietekmē CYP3A4 aktivitāti. Effentora efektivitāti var mazināt ievadīšana kopā ar vielām, kas inducē 3A4 aktivitāti. Effentora līdztekus lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicīnu, klaritromicīnu un nelfinaviru) vai mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenaviru, aprepitantu, diltiazēmu, eritromicīnu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrūtu sulu un verapamilu) var izraisīt palielinātas fentanila plazmas koncentrācijas, kas iespējami var izraisīt nopietnas zāļu lietošanas blakusparādības, ieskaitot letālu elpošanas nomākumu. Nepieciešams rūpīgi un paildzinātu laika periodu novērot pacientus, kuri saņem Effentora līdztekus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Devas palielināšanu nepieciešams veikt, ievērojot piesardzību.

Centrālās nervu sistēmas depresantu, t. sk. citu opioīdu, sedatīvo vai miega zāļu, vispārējās anestēzijas līdzekļu, fenotiazīna, trankvilizatoru, skeleta muskuļu relaksantu, sedatīvo antihistamīnu un alkohola līdztekus lietošana var radīt papildus nomācošu efektu.

Effentora nav ieteicams pacientiem, kuri saņem monoaminooksidāzes (MAO) inhibitorus 14 dienu laikā, jo ir ziņots par smagu un neprognozējamu MAO inhibitoru darbības potencēšanu, lietojot tos līdztekus opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

Nav ieteicama vienlaicīga daļēju opioīdu agonistu/antagonistu (piemēram, buprenorfīna, nalbufīna, pentazocīna) lietošana. Tiem piemīt augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem ar relatīvi zemu iekšēju aktivitāti un tādējādi tie iedarbojas daļēji antagonistiski attiecībā uz fentanila analgētisko efektu un var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus no opioīdiem atkarīgajiem pacientiem.

Serotonīnerģiskas zāles
Lietojot fentanilu vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), vai monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), var palielināties serotonīna sindroma – iespējami dzīvībai bīstama stāvokļa, veidošanās risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pietiekamu datu par fentanila lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Effentora grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Pēc ilgstošas ārstēšanas fentanils var izraisīt lietošanas pārtraukšanas sindromu jaundzimušajiem. Ieteicams nelietot fentanilu dzemdību sāpju un dzemdību laikā (ieskaitot ķeizargriezienu gadījumus), jo fentanils šķērso placentāro barjeru un var izraisīt augļa elpošanas nomākumu. Ja tomēr Effentora tiek lietots, nepieciešams sagatavot bērnam paredzētu antidotu.

Barošana ar krūti
Fentanils nonāk mātes pienā un var izraisīt nomierinošu efektu un elpošanas nomākumu ar krūti barojamam mazulim. Fentanilu nedrīkst lietot ar krūti barojošām sievietēm, un barošanu ar krūti nedrīkst atsākt ātrāk kā vismaz 5 dienas pēc pēdējās fentanila lietošanas.

Fertilitāte
Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda tēviņu fertilitātes samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, opioīdie pretsāpju līdzekļi ietekmē garīgās un/vai fiziskās spējas, kas nepieciešamas iespējami bīstamu uzdevumu veikšanai (piemēram, automašīnas vadīšanai vai mehānismu apkalpošanai). Pacientus nepieciešams informēt, ka nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja viņi jūt miegainību, reiboni vai redzes traucējumus Effentora lietošanas laikā, un ka nevajadzētu vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr reaģēšanas spējas nav zināmas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Lietojot Effentora, novērojamas parastās opioīdu lietošanas nevēlamās blakusparādības. Bieži, ilgstoši lietojot šīs zāles, samazinās vai zūd to efekts, jo pacientam tiek pielāgota vispiemērotākā deva. Tomēr, nopietnākās blakusparādības ir elpošanas nomākums (kas iespējami var izraisīt apnoju vai elpošanas apstāšanos), cirkulācijas nomākumu, hipotoniju un šoku, tādējādi nepieciešama visu pacientu rūpīga novērošana šo blakusparādību konstatēšanai.

Effentora klīniskie pētījumi tika veikti ar mērķi noskaidrot tā drošumu un efektivitāti BTP ārstēšanai, kā arī visi pētījumā iesaistītie pacienti līdztekus lietoja opioīdus, tādus kā palēninātas izdalīšanās

morfiju vai transdermālo fentanilu persistējošu sāpju ārstēšanai. Tādējādi, nebija iespējams stingri nodalīt tikai Efentora izraisīto ietekmi.

Blakusparādību uzskaitījums tabulā
Effentora un/vai citu fentanilu saturošu savienojumu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši MedDRA ieteiktajiem orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma terminiem (biežumi ir klasificēti šādi: ļoti bieži ≥1/10, bieži ≥1/100 līdz <1/10, retāk ≥ 1/1 000 līdz <1/100, reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem); katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Nav zināmi**
Infekcijas un infestācijas		Mutes kandidiāze	Faringīts	Mutes pustula	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Neitropēnija	Trombocito-pēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Hipogonā-disms	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija			
Psihiskie traucējumi		Depresija Trauksme Apjukums Bezmiegs	Eiforisks garastāvoklis Nervozitāte Halucinācijas Redzes halucinācijas Mentālā stāvokļa izmaiņas Atkarība no zālēm (pieradums) Dezorientāci-ja		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	Subjektīvas garšas sajūtas izmaiņas Miegainība Letarģija Trīce Sedācija Hipoestēzija Migrēna	Nomākts apziņas līmenis Uzmanības traucējumi Līdzsvara traucējumi Artikulācijas traucējumi	Kognitīvi traucējumi Motorie traucējumi	Samaņas zudums Epileptiskas lēkmes

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Acu bojājumi			Redzes traucējumi Acu hiperēmija Neskaidra redze Samazināts redzes asums	Nepatīkamas sajūtas acī Fotopsija	
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo Džinkstēšana ausīs Diskomforts ausīs		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Hiperēmija Karstuma viļņi		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa Rīkles-balsenes sāpes	Elpošanas nomākums Miega apnojas sindroms		Elpošanas apstāšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Vemšana	Aizcietējums Stomatīts Mutes sausums Caureja Sāpes vēderā Gastro-ezofageālā refluksa slimība Diskomforta sajūta vēderā Dispepsija Zobu sāpes	Ileuss Mutes čūlas Mutes hipoestēzija Mutes diskomforts Mutes gļotādas krāsas maiņas Mīksto mutes audu bojājumi Glosodīnija Pūslīšu veidošanās uz mēles Sāpes smaganās Mēles čūlas Mēles bojājumi Ezofagīts Lūpu plaisāšanās Zobu bojājumi	Pūslīšu veidošanās mutes gļotādā Lūpu sausums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Žultsvadu paplašināša-nās		

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Hiperhidroze Izsitumi	Auksti sviedri Sejas sapampums Vispārēja nieze Alopēcija	Nagu plātnīšu trauslums	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija Muguras sāpes	Muskuļu fibrilācija Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna aizture		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ievadīšanas vietas reakcijas, t.sk. asiņošana, sāpes, čūlas, kairinājums, parestēzija, nejūtīgums, eritēma, tūska un vezikulas	Perifēra tūska Nogurums Astēnija Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms Drebuļi	Savārgums Lēnīgums Diskomforta sajūta krūtīs Slikta pašsajūta Nervozitātes sajūta Slāpes Aukstuma sajūta Karstuma sajūta		Drudzis
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Samazināts trombocītu skaits Paātrināta sirdsdarbības frekvence Samazināts hematokrīta līmenis Samazināts hemoglobīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulāci-jām saistītas komplikāci-jas		Krišana			

Atsevišķu blakusparādību apraksts
Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance, fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.
Lietojot transmukozālu fentanilu, tika novēroti opioīdu zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi, t.i., nelabums, vemšana, diareja, nemiers, drebuļi, trīce un svīšana.
Pārdozēšanas gadījumā tika novērots samaņas zudums un elpošanas apstāšanās.

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā, iekļauj izsitumus, eritēmu, lūpu un sejas tūsku, un nātreni.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sagaidāms, ka fentanila pārdozēšanas simptomi būs līdzīgi intravenozi ievadāmajam fentanilam vai citiem opioīdiem, t.i. to farmakoloģiskās iedarbības paildzināšanās, kur visnopietnākie nozīmīgie efekti ir izmainīts mentālais stāvoklis, samaņas zudums, hipotensija, elpošanas nomākums, apgrūtināta elpošana un elpošanas nepietiekamība, kas izraisīja nāvi.

Nekavējoties veicamie pasākumi opioīdu pārdozēšanas gadījumā ir Effentora aiz vaiga lietojamās tabletes izņemšana (ja tā vēl aizvien ir mutē), pacienta elpošanas ceļu pārbaude, pacienta fizikāla un verbāla stimulācija, apziņas līmeņa, cirkulācijas un elpošanas stāvokļa novērtējums un, nepieciešamības gadījumā, plaušu palīgventilācija (elpošanas atbalsts).

Pārdozēšanas ārstēšanai (nejaušas norīšanas gadījumā) pret opiju jutīgai personai nepieciešams intravenozi ievadīt naloksonu vai citus opioīdu antagonistus atbilstoši klīniskām indikācijām. Elpošanas nomākuma ilgums pēc pārdozēšanas var būt ilgāks nekā opioīdu antagonistu iedarbība (piemēram, nalaksona sadalīšanās pusperiods organismā ir no 30 līdz 81 minūtei) un var būt nepieciešama to atkārtota ievadīšana. Vadieties pēc atsevišķo opioīdu antagonistu zāļu apraksta par šāda pielietojuma detalizētāku informāciju.

Pacientu, kuru funkciju nodrošināšanai izmantoti opioīdi, pārdozēšanas ārstēšanai nepieciešams ievadīt intravenozo katetru. Pārdomāta naloksona vai citu opioīdu antagonistu lietošana atsevišķos gadījumos var tikt atļauta, taču ir saistīta ar akūtu lietošanas pārtraukšanas sindromu.

Lai gan elpošanu ietekmējošs muskuļu stīvums nav novērots pēc Effentora lietošanas, to, iespējami, var izraisīt fentanils un citi opioīdi. Ja tā notiek, tad šo procesu var kontrolēt, izmantojot plaušu palīgventilāciju, opioīdu antagonistu un kā pēdējo alternatīvu, neiromuskulāro bloķējošo vielu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi; opioīdi; ATĶ kods N02AB03.

Fentanils ir opioīdu grupas analgētisks līdzeklis, kura afinitāte ir galvenokārt pret μ-receptoru. Tā primārā ārstnieciskā iedarbība ir sāpju atvieglošana un sedācija. Tā sekundārā farmakoloģiskā iedarbība ir elpošanas nomākums, bradikardija, hipotermija, aizcietējums, mioze, fiziska atkarība un eiforija.

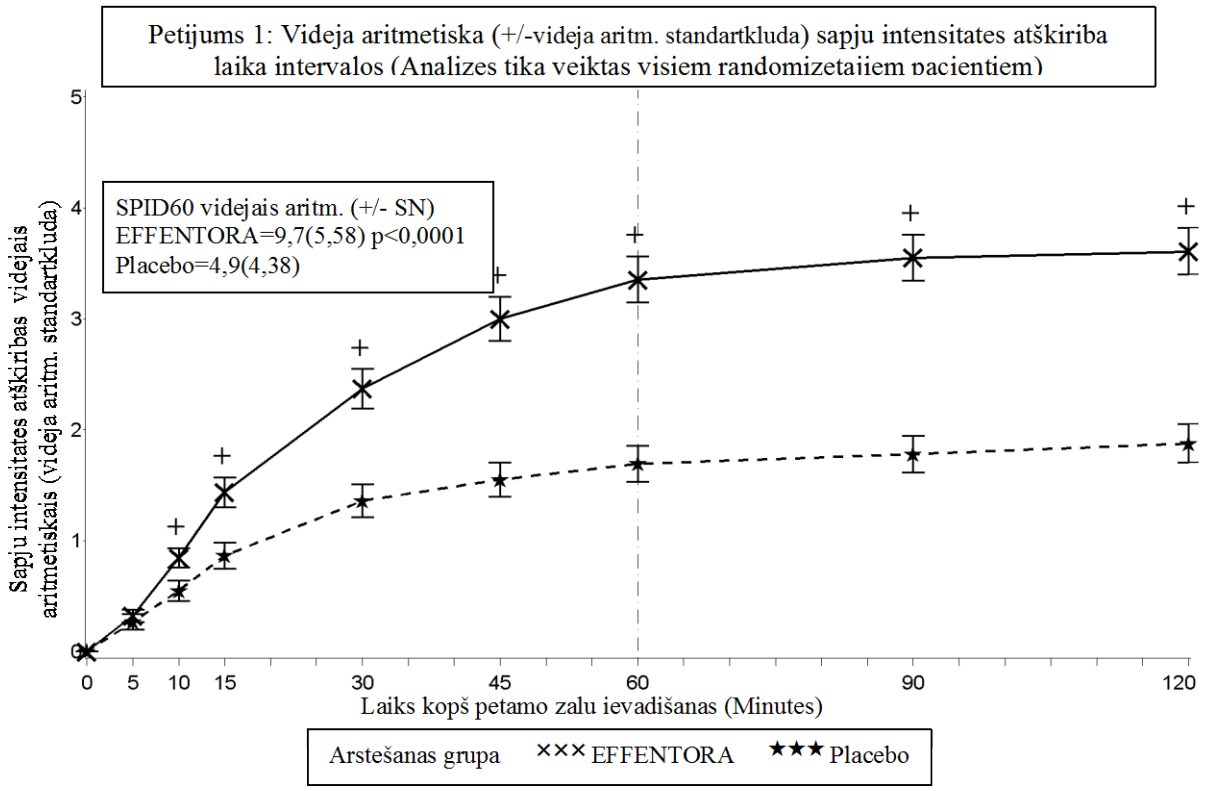
Fentanila sāpju mazinošie efekti ir saistīti ar tā plazmas koncentrāciju. Kopumā, efektīvā koncentrācija un koncentrācija, kas izraisa toksicitāti palielinās, palielinoties pieradumam pie opioīdiem. Pieraduma attīstības ātrums starp cilvēkiem plaši variē. Tādējādi, nepieciešama Effentora devas individuāla pielāgošana vēlamā efekta panākšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visi opioīdu μ-receptoru agonisti, t.sk. fentanils, izraisa no devas atkarīgu elpošanas nomākumu. Elpošanas nomākuma risks ir mazāks pacientiem, kuri ilgstoši saņem opioīdu terapiju, jo šiem pacientiem attīstās pieradums pret elpošanas nomākumu.

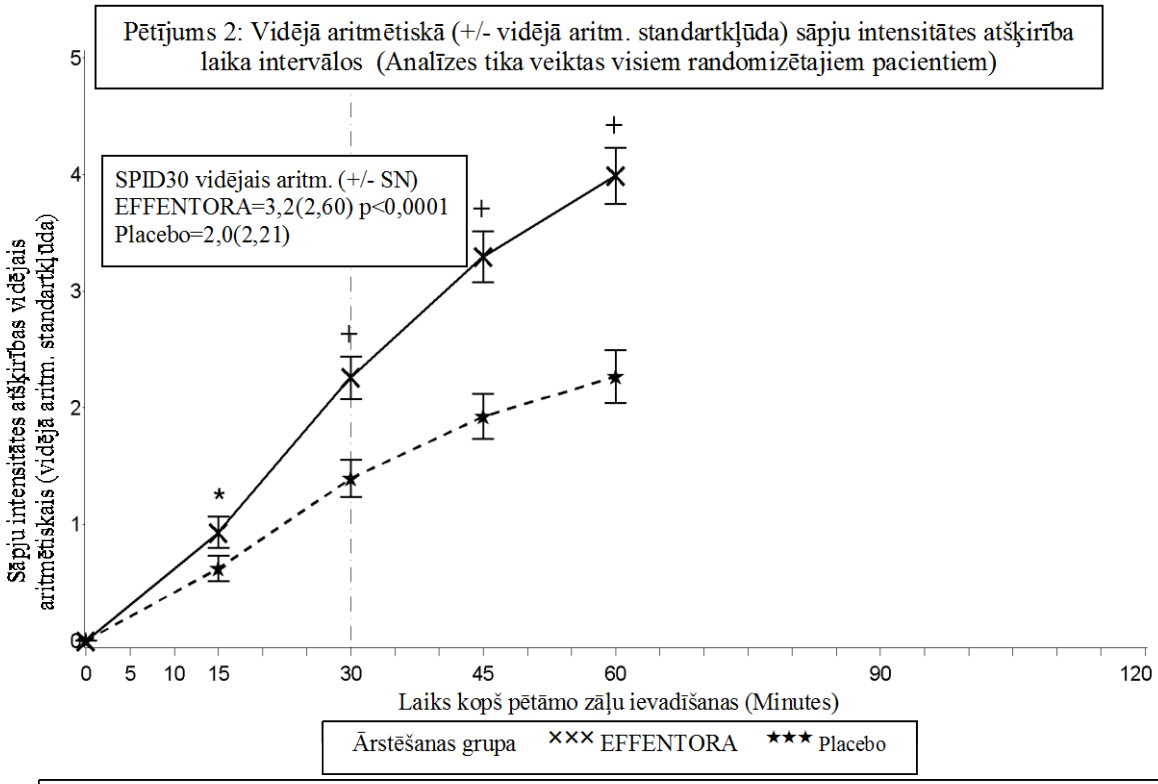
Effentora drošums un efektivitāte ir novērtēta pacientiem, kuriem tika izmantotas šīs zāles pēkšņu, nekontrolējamu sāpju uzliesmojuma sākumā. Effentora kā pamatlīdzekļa lietošana paredzamu sāpju uzliesmojumu ārstēšanai netika pētīta klīniskajos pētījumos. Tika veikti divi dubultmaskēti, randomizēti, placebo kontrolēti krusteniskie pētījumi, kuros iesaistīti kopumā 248 vēža pacienti ar BTP, kuriem vidēji bija 1-4 BTP uzliesmojumi dienā, un tika lietota uzturošā opioīdu ārstēšana. Pētījuma sākotnējā, atklātajā fāzē, pacientiem tika pielāgota Effentora efektīvā deva. Tie pacienti, kuriem bija noteikta efektīvā deva, tika iesaistīti pētījuma dubultmaskētajā fāzē. Primārās efektivitātes mainīgais bija pacienta sāpju intensitātes novērtējums. Pacientu sāpju intensitāte tika vērtēta pēc 11 punktu skalas. Katram BTP uzliesmojumam sāpju intensitāte tika novērtēta pirms ārstēšanas un vairākos laika intervālos pēc ārstēšanas.

Efektīvo devu bija iespējams noteikt sešdesmit septiņiem procentiem pacientu.

Pamata klīniskā pētījuma (pētījums 1) primārais mērķis bija noteikt sāpju intensitātes atšķirību summu, sākot no ievadīšanas un 60 minūšu laikā (ieskaitot) pēc tam (SPID60), kas bija statistiski ticama salīdzinot ar placebo ($p<0,0001$).



+ p<0,0001 EFFENTORA salidzinajuma ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pec varietates analizes



* p<0,01 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
+ p<0,0001 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
SEM=vidējā aritmētiskā standartnovirze

Otrajā bāzes pētījumā (pētījums 2), primārais kritērijs bija SPID30, kura salīdzinājums ar placebo arī bija statistiski ticams (p<0,0001).

Statistiski ticams uzlabojums sāpju intensitātes atšķirībā, salīdzinot Effentora ar placebo tika novērots pirmā pētījuma 10 minūtēs un otrā pētījuma 15 minūtēs (agrīnākais laika mērījums). Šīs atšķirības turpināja būt statistiski ticamas katrā turpmākajā laika intervālā, ikkatrā atsevišķā pētījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārēja rakstura ievads
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības, un tas var tikt ļoti ātri absorbēts caur mutes gļotādu un lēnāk caur parasto ievadīšanu kuņģa-zarnu traktā. Fentanils galvenokārt metabolizējas aknās un zarnās un šie metabolīti neietekmē fentanila ārstniecisko efektu.

Effentora preparātā tiek izmantota aktīvās vielas realizēšanas tehnoloģija, pielietojot putu veidošanas reakciju (izšķīstot), kas palielina fentanila absorbcijas ātrumu un pakāpi, absorbējot to caur vaiga gļotādu. Pārejošas pH izmaiņas kopā ar putu veidošanās reakciju var uzlabot šķīšanu (pie zemāka pH) un uzsūkšanos cauri membrānām (pie augstāka pH).

Aiztures laiks (definēts kā nepieciešamais laika posms pilnīgai tabletes sadalīšanai pēc tās ievietošanas aiz vaiga), neietekmē agrīno sistēmisko fentanila iedarbību. Vienas Effentora 400 mikrogramu tabletes salīdzinošais pētījums, to ievietojot vai nu aiz vaiga (t.i., starp vaigu un smaganām) vai zem mēles ir parādījis dažādo tablešu pielietošanas veidu bioekvivalenci.

Nav pētīta Effentora farmakokinētika aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos.

Uzsūkšanās
Pēc Effentora lietošanas uz mutes gļotādas fentanils tiek viegli uzsūkts ar absolūto biopieejamību 65%. Effentora absorbcija galvenokārt notiek, sākotnēji strauji absorbējoties no vaiga gļotādas, sasniedzot maksimālo plazmas koncentrāciju (nosakot pēc intravenozo asiņu parauga) kopumā apmēram stundas laikā pēc nonākšanas uz mutes-vaiga gļotādas. Apmēram 50% no kopējās izmantotās devas tiek strauji uzsūkta caur gļotādu un kļūst sistēmiski pieejama. Atlikusī puse no kopējās devas tiek norīta un lēnām uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Apmēram 30% no šī norītā apjoma (50% no kopējās devas) netiek eliminēta aknu un zarnu primārās eliminācijas ceļā un kļūst sistēmiski pieejama.

Galvenie farmakokinētiskie parametri apkopoti turpmākajā tabulā.

Farmakokinētiskie parametri pieaugušiem pacientiem, kuri saņem Effentora*

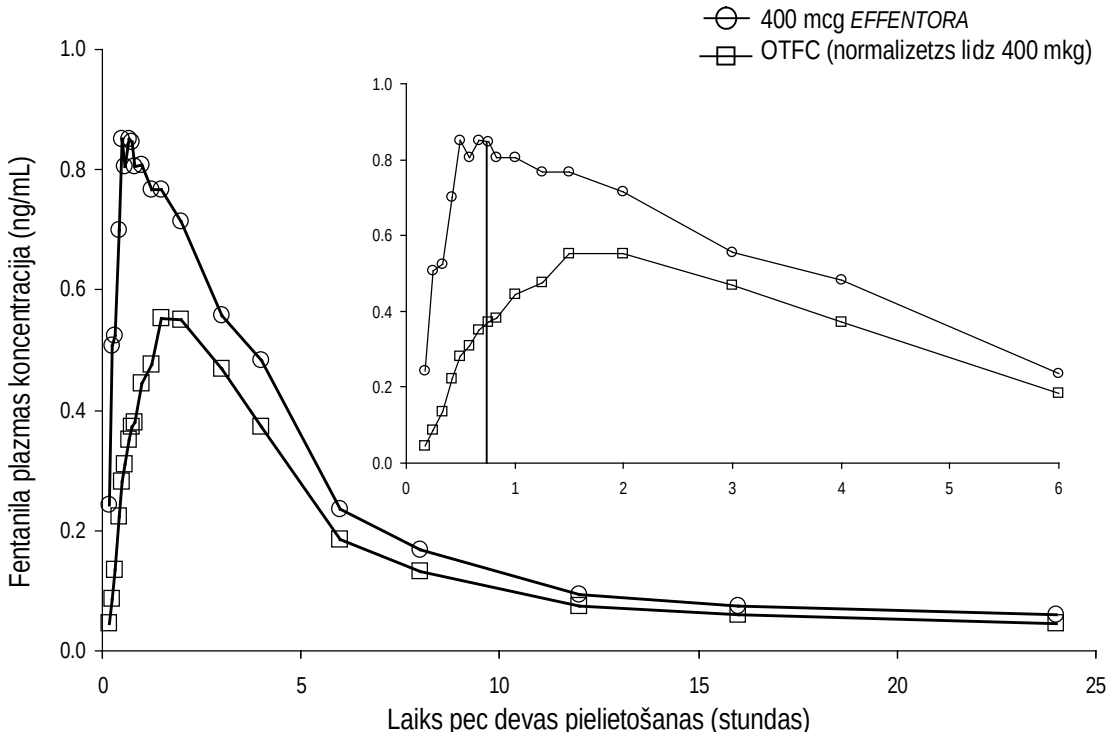
Farmakokinētiskais parametrs (vidējais aritmētiskais)	Effentora **400 mikrogrami**
Absolūtā biopieejamība	**65%** (±20%)
Caur gļotādu absorbētā frakcija	**48%** (±31,8%)
T_{max} (minūtē) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/ml)	**6,48** (± 2,98)

* Pamatojoties uz venozo asiņu (plazmas) paraugiem. Fentanila citrāta koncentrācijas serumā ir augstākas nekā plazmā: seruma AUC un Cmax bija apmēram par 20% un 30% augstākas nekā attiecīgi plazmas AUC un Cmax. Iemesls šādai starpībai nav zināms.

** T_{max} parametram dots mediānas rādītājs (robežas).

Farmakokinētiskajos pētījumos, kur tika salīdzināta Effentora un transmukozālā fentanila citrāta (OTFC) absolūtā un relatīvā biopieejamība, Effentora fentanila absorbcijas ātrums un pakāpe bija par 30% līdz 50% lielāka nekā orālajam transmukozālajam fentanila citrātam. Ja notiek pāreja no citām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr šiem pacientiem iespējams apsvērt ārstēšanas sākotnējo devu, kas ir augstāka par 100 mikrogramiem.

Videja aritmetiska plazmas koncentracija atkariba no laika
Raksturojums pec vienas *EFFENTORA* un OTFC devas izmantošanas veseliem cilvekiem



OTFC dati tika pielagoti (800 mkg lidz 400 mkg)

Effentora iedarbības atšķirības tika novērotas klīniskajā pētījumā pacientiem ar 1. pakāpes mukozītu. C_{max} un AUC_{0-8} bija par 1% un 25% augstāka mukozīta pacientiem salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuriem mukozīts netika novērots. Novērotās atšķirības nebija klīniski nozīmīgas.

Izkliede
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības un tas labi izplatās organismā ārpus asinsvadu sistēmas, lielā izplatības apjomā. Pēc Effentora ievadīšanas aiz vaiga, notiek ātra Effentora izplatība, līdzsvarojot tā koncentrāciju starp plazmu un ievērojami apasiņotiem audiem (smadzenēm, sirdi un plaušām). Pēc tam fentanils sadalās starp dziļo audu kompartmentiem (taukiem un muskuļiem) un plazmu.

Fentanila plazmas proteīnu piesaiste ir 80% līdz 85%. Galvenais piesaistošais proteīns ir skābais alfa-1-glikoproteīns, bet gan albumīni gan lipoproteīni darbojas līdz noteiktai pakāpei. Brīvā fentanila frakcija palielinās acidozes gadījumā.

Biotransformācija
Klīniskajos pētījumos nav tikuši raksturoti vielmaiņas procesi pēc Effentora lietošanas aiz vaiga. Fentanils tiek metabolizēts aknās un zarnu gļotādā, veidojot norfentanilu, izmantojot CYP3A4 izoformu. Norfentanils nav bijis farmakoloģiski aktīvs ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos. Vairāk kā 90% no ievadītās fentanila devas tiek eliminēti biotransformējot par N-dealkilētiem un hidroksilētiem neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija
Pēc fentanila intravenozas ievadīšanas mazāk kā 7% no ievadītās devas tiek neizmainītā veidā izdalīti ar urīnu, un tikai 1% neizmainītā veidā tiek izdalīts ar ekskrementiem. Metabolīti galvenokārt tiek izdalīti ar urīnu, kamēr izdalīšana ekskrementos ir mazāk nozīmīga.

Pēc Effentora ievadīšanas, fentanila noslēdzošā eliminācijas fāze rezultējas fentanila atkārtotā sadalē starp plazmu un dziļo audu kompartmentiem. Šī eliminācijas fāze norisinās lēni, tā rezultātā terminālā eliminācijas pusperioda $t_{1/2}$ mediānas rādītāja ilgums ir apmēram 22 stundas pēc putu veidojošas zāļu formas ievadīšanas aiz vaiga un apmēram 18 stundas pēc intravenozas ievadīšanas. Fentanila kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 42 L/h.

Linearitāte/nelinearitāte
Nav tikusi demonstrēta devas proporcionalitāte no 100 mikrogramiem līdz 1 000 mikrogramiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ar trušiem un žurkām veiktie toksiskās iedarbības pētījumi uz embrija-augļa attīstību neatklāja pētāmās vielas izraisītās attīstības anomālijas vai attīstības traucējumus, pielietojot embrija orgānu attīstības perioda (organoģenēzes) laikā.

Ar žurkām veiktajā auglības un embrija agrīnās attīstības pētījumā tika novēroti efekti, ko izraisīja lielu devu (300 mikrogrami/kg/dienā, s.c.) iedarbība uz tēviņa organismu, un tie ir uzskatāmi par sekundāriem ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos konstatētajiem fentanila sedatīvajiem efektiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos pēcnācēju izdzīvošanas attiecība bija ievērojami samazināta, izmantojot devas, kuras izraisīja smagu maternālo toksicitāti. Turpmākie atklājumi, izmantojot maternāli toksiskās devas, F1 mazuļiem bija kavēta fiziskā attīstība, sensorās funkcijas, refleksi un uzvedība. Šī iedarbība varētu būt izskaidrojama vai nu ar netiešu iedarbību, t.i. mainītajām mātes rūpēm un/vai laktācijas nomākumu, vai arī ar tiešu fentanila iedarbību uz mazuļiem.

Kancerogenitātes pētījumos ar fentanilu (26-nedēļu alternatīvie ādas bioparaugu pētījumi Tg.AC transgēnām pelēm; divu gadu ilgā zemādas kancerogenitātes pētījumā žurkām) netika konstatēti nekādi atklājumi, kas norādītu uz onkogēno potenciālu. Analizējot galvas smadzeņu histoloģijas preparātus kancerogenitātes pētījumā žurkām, tika konstatēti galvas smadzeņu bojājumi dzīvniekiem, kas lietoja lielas fentanila citrāta devas. Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija hidrogēnkarbonāts
Bezūdens nātrija karbonāts
Bezūdens citronskābe
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al folija/Poliamīda/PVH alumīnija plāksnītes blisters papīra/poliēstera ārējā iepakojumā.

Blistera iepakojumi tiek piegādāti kartona kastītēs pa 4 vai 28 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pacientiem un pacientu aprūpētājiem jābūt informētiem, ka ieteicams iznīcināt visas neatvērtās tabletes, kas palikušas pāri pēc nozīmēšanas, tiklīdz tās vairs nav nepieciešamas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/441/005-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 600 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 600 mikrogramus fentanila (fentanyl) (citrāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 20 mg nātrija
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aiz vaiga lietojamā tablete.

Plakana, balta tablete ar noapaļotām, koniskām malām, ar vienā pusē reljefi izveidotu simbolu „C" un otrā pusē "6".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Effentora ir paredzēts pēkšņu, nekontrolējamu sāpju (BTP) ārstēšanai pieaugušiem vēža slimniekiem, kuri jau saņem uzturošo opioīdu terapiju hronisku vēža sāpju kupēšanai.
BTP ir pārejoša sāpju pastiprināšanās, kas norisinās uz citādi kontrolējamu, persistējošu sāpju fona. Uzturošo opioīdu terapiju saņemošie pacienti ir pacienti, kuri ikdienā iekšķīgi lieto vismaz 60 mg morfiju vai vismaz 25 mikrogramus transdermālā fentanila/stundā, vai vismaz 30 mg oksikodona dienā, vai vismaz 8 mg iekšķīgi lietojama hidromorfona dienā vai cita opioīda ekvivalentu analgētisku devu nedēļu vai ilgāk.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu nepieciešams uzsākt un turpināt ārsta ar pieredzi opioīdu terapijas izmantošanā vēža pacientiem uzraudzībā. Ārstiem jāņem vērā iespējama fentanila ļaunprātīga izmantošana, attīstoties pieradumam. Pacientiem jābūt instruētiem, ka nedrīkst vienlaikus lietot divas dažādas fentanilu saturošas zāļu formas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, kā arī lietot jebkādas fentanilu saturošas zāles, parakstītas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, pārejot uz Effentora lietošanu. Lai novērstu neskaidrības un iespējamu pārdozēšanu, pacientam pieejamajam konkrētā stipruma tablešu skaitam jebkurā laikā jābūt samazinātam līdz minimumam.

<u>Devas</u>

<u>Devas pielāgošana</u>

Effentora nepieciešams pielāgot individuāli, nosakot „efektīvo" devu, kas nodrošina gan adekvātu analgēziju, gan arī samazina līdz minimumam nevēlamās blakusparādības. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka Effentora efektīvā deva BTP nav prognozējama atkarībā no ikdienā izmantotās opioīdu uzturošās devas.
Nepieciešama rūpīga pacientu novērošana, līdz tiek sasniegta efektīvā deva.

<u>Devas pielāgošana pacientiem, kuriem nenotiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem</u>
Sākotnējai Effentora devai jābūt 100 mikrogramiem, to pielāgojot uz augšu pēc nepieciešamības, izmantojot pieejamā stipruma tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramus).

Devas pielāgošana pacientiem, kuriem notiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem
Sakarā ar dažādajām absorbcijas īpašībām, šo pāreju nepieciešams veikt attiecībā 1:1. Ja notiek pāreja no citām iekšķīgi lietojamām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr, šiem pacientiem, iespējams apsvērt sākotnējās devas lietošanu, kas pārsniedz 100 mikrogramus.

Devas pielāgošanas metode
Devas pielāgošanas laikā, ja netiek panākta adekvāta analgēzija 30 minūtēs pēc vienas tabletes izmantošanas, var tikt lietota otra tāda paša stipruma Effentora tablete.

Ja BTP uzliesmojuma ārstēšanai nepieciešama vairāk kā viena tablete, tad apsverama devas palielināšana līdz nākamajam pieejamajam devas stiprumam turpmākā BTP uzliesmojuma ārstēšanai.

Devas pielāgošanas laikā var lietot vairākas tabletes: var izmantot līdz četrām 100 mikrogramu vai līdz četrām 200 mikrogramu tabletēm viena BTP uzliesmojuma ārstēšanai devas pielāgošanas laikā, šādā kārtībā:

- ja sākotnējā 100 mikrogramu tablete nav efektīva, tad pacientam var dot norādījumus ārstēt nākamo BTP uzliesmojumu, izmantojot divas 100 mikrogramu tabletes. Ieteicams, lai katra tablete tiktu novietota savā mutes pusē. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 200 mikrogramu Effentora tableti.
- Ja viena 200 mikrogramu Effentora tablete (vai divas 100 mikrogramu tabletes) nav efektīvas, tad pacientam var dot norādījumus lietot divas 200 mikrogramu tabletes (vai četras 100 mikrogramu tabletes) nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanai. Ieteicams, lai katras divas tabletes tiktu novietotas dažādās mutes pusēs. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 400 mikrogramu Effentora tableti.
- Devas pielāgošanai līdz 600 mikrogramiem vai 800 mikrogramiem izmantojamas 200 mikrogramu tabletes.

Klīniskajos pētījumos netika novērtētas 800 mikrogramus pārsniedzošas devas.

Katra atsevišķa BTP uzliesmojuma ārstēšanai nevajadzētu lietot vairāk kā divas tabletes, izņemot devu pielāgošanas gadījumus, kad tiek lietots līdz 4 tabletēm atbilstoši augstāk aprakstītajam.
Pacientiem vajadzētu uzgaidīt vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora devas pielāgošanas laikā.

Uzturošā terapija

Tiklīdz devas pielāgošanas laikā ir noteikta efektīvā deva, pacientiem nepieciešams turpināt šīs devas lietošanu, izmantojot vienu dotā stipruma tableti. Pēkšņo, nekontrolējamo sāpju uzliesmojumu intensitāte var variēt un nepieciešamā Effentora deva laika gaitā var palielināties atkarībā no pamatslimības – vēža progresēšanas. Šādos gadījumos var izmantot otru tāda paša stipruma tableti. Ja nepieciešama otras Effentora tabletes lietošana vairākas reizes pēc kārtas, tad parasto, uzturošo devu jāpielāgo no jauna (skatīt zemāk).
Pacientiem jāuzgaida vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora uzturošās terapijas laikā.

Devas koriģēšana

Effentora uzturošo devu nepieciešams palielināt, ja pacients pieprasa vairāk kā vienu tableti BTP uzliesmojuma gadījumā vai vairākos sekojošos BTP uzliesmojumos. Devas koriģēšanai izmantojami tie paši principi, kas *devas pielāgošanai* (skatīt augstāk aprakstīto).
Opioīdu fona terapijas devas koriģēšana var būt nepieciešama tad, ja pacientiem pastāvīgi novēro vairāk kā četrus BTP uzliesmojumus 24 stundu laikā.

Ārstēšanas pārtraukšana

Effentora lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam vairs nav nekontrolējamu sāpju uzliesmojumu epizožu. Pastāvīgo fona sāpju ārstēšana jāturpina atbilstoši iepriekšējiem norādījumiem. Ja nepieciešama visas opioīdu terapijas atcelšana, ārstam pacients rūpīgi jānovēro, lai novērstu pēkšņas atcelšanas simptomu risku.

Aknu vai nieru darbības traucējumi:

Effentora jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kserostomijas pacientiem:

Pirms Effentora lietošanas kserostomijas pacientiem, ieteicams (šiem pacientiem) iedzert ūdeni mutes dobuma samitrināšanai. Ja minētais ieteikums nedod atbilstošu putu veidošanos, ieteicama ārstēšanas maiņa.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem)

Klīniskajos pētījumos pacientiem, vecākiem par 65 gadiem tika novērota tendence pielāgot zemāku efektīvo devu kā jaunākiem pacientiem. Ieteicams rīkoties ļoti piesardzīgi, pielāgojot Effentora devu gados vecākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija:

Effentora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

<u>Lietošanas veids</u>

Effentora tablete, nonākot saskarē ar mitrumu, šķīstot veido putas, izdalot aktīvo vielu. Tādējādi pacientiem jānorāda, ka blistera iepakojums nav atverams ātrāk nekā pacients ir gatavs ievietot tableti aiz vaiga.

Blistera iepakojuma atvēršana
Pacientiem jābūt instruētiem, ka NEDRĪKST izspiest tableti cauri blistera iepakojumam, jo tas var sabojāt aiz vaiga lietojamo tableti. Pareiza tabletes izņemšanas metode no blistera ir šāda.
Vienu blistera daļu nepieciešams atdalīt no pārējās blistera kartes, noplēšot to perforācijas vietās. Tad šo blistera daļu nepieciešams salocīt pa līniju, kas norādīta uz folijas. Tad iepakojuma foliju nepieciešams pavilkt atapakaļ tabletes atklāšanai.
Pacientiem jābūt instruētiem nemēģināt tableti sasmalcināt vai sadalīt.

No blistera iepakojuma izņemta tablete nav uzglabājama, jo tādējādi nav iespējams garantēt tabletes viengabalainību un pastāv nejaušas tabletes iedarbošanās risks.

Tabletes lietošana
Pacientiem jāizņem tablete no blistera iepakojuma un nekavējoties jāievieto nesadalīta Effentora tablete vaiga dobumā (dzerokļa tuvumā, starp vaigu un smaganām).

Effentora tabletes nevajadzētu sūkāt, košļāt vai norīt, jo tas izraisīs zemākas plazmas koncentrācijas nekā lietojot atbilstoši norādījumiem.

Effentora jāievieto un jāpatur vaiga dobumā pietiekoši ilgi, lai tablete sadalītos, kam parasti nepieciešamas 14-25 minūtes.
Tableti var arī ievietot zem mēles (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc 30 minūtēm, ja vēl ir saglabājies Effentora tablešu atlikums, tas var tikt norīts, uzdzerot glāzi ūdens.

Tabletes pilnīgās sadalīšanās laiks pēc oromukozālas lietošanas neietekmē fentanila agrīno sistēmisko iedarbību.

Pacientiem nevajadzētu lietot ne pārtiku, nedz arī dzērienus, ja tablete ir vaiga dobumā.
Vaiga gļotādas kairinājuma gadījumā ieteicama tabletes pārvietošana vaiga dobuma robežās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem, kuriem netiek veikta uzturošā opioīdu terapija, jo tas palielina elpošanas nomākuma risku.

Smags elpošanas nomākums vai smagas obstruktīvas plaušu slimības.

Akūtu sāpju, izņemot pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem un viņu aprūpētājiem jābūt instruētiem, ka Effentora satur aktīvo vielu daudzumā, kas var būt letāls, īpaši bērniem. Tāpēc nepieciešams visas tabletes uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lai mazinātu ar opioīdu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības un noteiktu efektīvo devu, veselības aprūpes speciālistiem obligāti jāveic rūpīga pacientu novērošana devas pielāgošanas procesa laikā.

Svarīgi pirms ārstēšanas ar Effentora uzsākšanu nodrošināt pacienta persistējošo sāpju stabilizāciju, izmantojot ilgstošas iedarbības opioīdus, kā arī to, ka pacienta ārstēšana tiek turpināta ar ilgstošas iedarbības opioīdiem Effentora lietošanas laikā.

Elpošanas nomākums
Tāpat kā visiem opioīdiem, pastāv klīniski nozīmīga elpošanas nomākuma risks saistībā ar fentanila lietošanu. Lietojot Effentora, kā arī citas fentanilu saturošas zāles, nepareiza pacientu izvēle (piem., lietošana pacientiem, kuri nesaņem uzturošu opioīdu terapiju) un/vai nepareiza devu nozīmēšana izraisījusi letālu iznākumu.
Effentora drīkst lietot tikai veselības traucējumiem, kas aprakstīti 4.1. apakšpunktā.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība
Jābūt īpaši piesardzīgiem, pielāgojot Effentora devu pacientiem, kuriem ir ne-smaga hroniska obstruktīvā plaušu slimība vai cita medicīniska elpošanas nomākuma predispozīcija, kad pat normālas Effentora terapeitiskās devas var nomākt elpošanu, izraisot elpošanas nepietiekamību vai pat apstāšanos.

Palielināts intrakraniālais spiediens, apziņas traucējumi
Effentora nepieciešams lietot ārkārtīgi piesardzīgi pacientiem, kuri var būt ārkārtīgi jutīgi pret intrakraniālās CO_2 aiztures ietekmi, tādiem, kuriem ir acīmredzami palielināts intrakraniālais spiediens vai apziņas traucējumi. Opioīdi var maskēt klīniski novērojamo slimības gaitu pacientiem ar galvas savainojumiem un to var lietot vienīgi klīnisku garantiju gadījumā.

Sirds slimība
Fentanils var radīt bradikardiju. Fentanils jālieto piesardzīgi pacientiem ar eksistējošām bradiaritmijām vai bradiaritmijām anamnēzē.

Aknu vai nieru darbības traucējumi
Bez tam, Effentora jālieto uzmanīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Aknu un nieru darbības traucējumi uz šo zāļu farmakokinētiku nav novērtēti, tomēr, ievadot intravenozi, fentanila klīrenss mainījās aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos sakarā ar metabolisma klīrensu un plazmas proteīnu izmaiņām. Pēc Effentora intravenozas ievadīšanas traucētā aknu un nieru funkcija var palielināt norītā fentanila biopieejamību un samazināt tā sistēmisko klīrensu, kas var izraisīt opioīdu efekta pastiprināšanos un paildzināšanu. Tādējādi, jāpievērš īpaša uzmanība devas pielāgošanas procesā pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Rūpīgi jāapsver lietošana hipovolēmijas un hipotonijas pacientiem.

Serotonīna sindroms

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Effentora vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē serotonīnerģiskās neiromediatoru sistēmas.

Lietojot vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI), vai zālēm, kas ietekmē serotonīna metabolismu (to skaitā monoamīnoksidāzes inhibitoriem [MAOI]), iespējama dzīvībai bīstama serotonīna sindroma veidošanās. Tas var rasties, lietojot ieteicamo devu.

Serotonīna sindroms var izpausties kā psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma), autonomās nervu sistēmas nestabilitāte (piem., tahikardija, svārstīgs asinsspiediens, hipertermija), neiromuskulāri traucējumi (piem., hiperrefleksija, koordinācijas traucējumi, rigiditāte) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja).

Ja pastāv aizdomas par serotonīna sindromu, ārstēšana ar Effentora jāpārtrauc.

Panesamība, atkarība
Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Tomēr, jatrogēna atkarība pēc opioīdu lietošanas ārstnieciskiem mērķiem ir reta.

Kontrolēta nātrija diēta
Šīs zāles satur 20 mg nātrija katrā tabletē. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Anafilakse un paaugstināta jutība
Saistībā ar iekšķīgi lietojamām transmukozālām fentanila citrāta zālēm ziņots par anafilaksi un paaugstinātu jutību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fentanils galvenokārt tiek metabolizēts caur cilvēka citohroma P450 3A4 izoenzīma sistēmu (CYP3A4), tādējādi mijiedarbība iespējama gadījumos, kad Effentora tiek konkurējoši ievadīts ar vielām, kuras ietekmē CYP3A4 aktivitāti. Effentora efektivitāti var mazināt ievadīšana kopā ar vielām, kas inducē 3A4 aktivitāti. Effentora līdztekus lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicīnu, klaritromicīnu un nelfinaviru) vai mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenaviru, aprepitantu, diltiazēmu, eritromicīnu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrūtu sulu un verapamilu) var izraisīt palielinātas fentanila plazmas koncentrācijas, kas iespējami var izraisīt nopietnas zāļu lietošanas blakusparādības, ieskaitot letālu elpošanas nomākumu. Nepieciešams rūpīgi un paildzinātu laika periodu novērot pacientus, kuri saņem Effentora līdztekus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Devas palielināšanu nepieciešams veikt, ievērojot piesardzību.

Centrālās nervu sistēmas depresantu, t. sk. citu opioīdu, sedatīvo vai miega zāļu, vispārējās anestēzijas līdzekļu, fenotiazīna, trankvilizatoru, skeleta muskuļu relaksantu, sedatīvo antihistamīnu un alkohola līdztekus lietošana var radīt papildus nomācošu efektu.

Effentora nav ieteicams pacientiem, kuri saņem monoaminooksidāzes (MAO) inhibitorus 14 dienu laikā, jo ir ziņots par smagu un neprognozējamu MAO inhibitoru darbības potencēšanu, lietojot tos līdztekus opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

Nav ieteicama vienlaicīga daļēju opioīdu agonistu/antagonistu (piemēram, buprenorfīna, nalbufīna, pentazocīna) lietošana. Tiem piemīt augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem ar relatīvi zemu iekšēju aktivitāti un tādējādi tie iedarbojas daļēji antagonistiski attiecībā uz fentanila analgētisko efektu un var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus no opioīdiem atkarīgajiem pacientiem.

Serotonīnerģiskas zāles
Lietojot fentanilu vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), vai monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), var palielināties serotonīna sindroma – iespējami dzīvībai bīstama stāvokļa, veidošanās risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pietiekamu datu par fentanila lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Effentora grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Pēc ilgstošas ārstēšanas fentanils var izraisīt lietošanas pārtraukšanas sindromu jaundzimušajiem. Ieteicams nelietot fentanilu dzemdību sāpju un dzemdību laikā (ieskaitot ķeizargriezienu gadījumus), jo fentanils šķērso placentāro barjeru un var izraisīt augļa elpošanas nomākumu. Ja tomēr Effentora tiek lietots, nepieciešams sagatavot bērnam paredzētu antidotu.

Barošana ar krūti
Fentanils nonāk mātes pienā un var izraisīt nomierinošu efektu un elpošanas nomākumu ar krūti barojamam mazulim. Fentanilu nedrīkst lietot ar krūti barojošām sievietēm, un barošanu ar krūti nedrīkst atsākt ātrāk kā vismaz 5 dienas pēc pēdējās fentanila lietošanas.

Fertilitāte
Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda tēviņu fertilitātes samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, opioīdie pretsāpju līdzekļi ietekmē garīgās un/vai fiziskās spējas, kas nepieciešamas iespējami bīstamu uzdevumu veikšanai (piemēram, automašīnas vadīšanai vai mehānismu apkalpošanai). Pacientus nepieciešams informēt, ka nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja viņi jūt miegainību, reiboni vai redzes traucējumus Effentora lietošanas laikā, un ka nevajadzētu vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr reaģēšanas spējas nav zināmas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Lietojot Effentora, novērojamas parastās opioīdu lietošanas nevēlamās blakusparādības. Bieži, ilgstoši lietojot šīs zāles, samazinās vai zūd to efekts, jo pacientam tiek pielāgota vispiemērotākā deva. Tomēr, nopietnākās blakusparādības ir elpošanas nomākums (kas iespējami var izraisīt apnoju vai elpošanas apstāšanos), cirkulācijas nomākumu, hipotoniju un šoku, tādējādi nepieciešama visu pacientu rūpīga novērošana šo blakusparādību konstatēšanai.

Effentora klīniskie pētījumi tika veikti ar mērķi noskaidrot tā drošumu un efektivitāti BTP ārstēšanai, kā arī visi pētījumā iesaistītie pacienti līdztekus lietoja opioīdus, tādus kā palēninātas izdalīšanās

morfiju vai transdermālo fentanilu persistējošu sāpju ārstēšanai. Tādējādi, nebija iespējams stingri nodalīt tikai Efentora izraisīto ietekmi.

Blakusparādību uzskaitījums tabulā
Effentora un/vai citu fentanilu saturošu savienojumu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši MedDRA ieteiktajiem orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma terminiem (biežumi ir klasificēti šādi: ļoti bieži ≥1/10, bieži ≥1/100 līdz <1/10, retāk ≥ 1/1 000 līdz <1/100, reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem); katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Nav zināmi**
Infekcijas un infestācijas		Mutes kandidiāze	Faringīts	Mutes pustula	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Neitropēnija	Trombocito-pēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Hipogonā-disms	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija			
Psihiskie traucējumi		Depresija Trauksme Apjukums Bezmiegs	Eiforisks garastāvoklis Nervozitāte Halucinācijas Redzes halucinācijas Mentālā stāvokļa izmaiņas Atkarība no zālēm (pieradums) Dezorientāci-ja		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	Subjektīvas garšas sajūtas izmaiņas Miegainība Letarģija Trīce Sedācija Hipoestēzija Migrēna	Nomākts apziņas līmenis Uzmanības traucējumi Līdzsvara traucējumi Artikulācijas traucējumi	Kognitīvi traucējumi Motorie traucējumi	Samaņas zudums Epileptiskas lēkmes

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Acu bojājumi			Redzes traucējumi Acu hiperēmija Neskaidra redze Samazināts redzes asums	Nepatīkamas sajūtas acī Fotopsija	
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo Džinkstēšana ausīs Diskomforts ausīs		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Hiperēmija Karstuma viļņi		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa Rīkles-balsenes sāpes	Elpošanas nomākums Miega apnojas sindroms		Elpošanas apstāšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Vemšana	Aizcietējums Stomatīts Mutes sausums Caureja Sāpes vēderā Gastro-ezofageālā refluksa slimība Diskomforta sajūta vēderā Dispepsija Zobu sāpes	Ileuss Mutes čūlas Mutes hipoestēzija Mutes diskomforts Mutes gļotādas krāsas maiņas Mīksto mutes audu bojājumi Glosodīnija Pūslīšu veidošanās uz mēles Sāpes smaganās Mēles čūlas Mēles bojājumi Ezofagīts Lūpu plaisāšanās Zobu bojājumi	Pūslīšu veidošanās mutes gļotādā Lūpu sausums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Žultsvadu paplašināša-nās		

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Hiperhidroze Izsitumi	Auksti sviedri Sejas sapampums Vispārēja nieze Alopēcija	Nagu plātnīšu trauslums	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija Muguras sāpes	Muskuļu fibrilācija Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna aizture		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ievadīšanas vietas reakcijas, t.sk. asiņošana, sāpes, čūlas, kairinājums, parestēzija, nejūtīgums, eritēma, tūska un vezikulas	Perifēra tūska Nogurums Astēnija Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms Drebuļi	Savārgums Lēnīgums Diskomforta sajūta krūtīs Slikta pašsajūta Nervozitātes sajūta Slāpes Aukstuma sajūta Karstuma sajūta		Drudzis
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Samazināts trombocītu skaits Paātrināta sirdsdarbības frekvence Samazināts hematokrīta līmenis Samazināts hemoglobīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Krišana			

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance, fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.

Lietojot transmukozālu fentanilu, tika novēroti opioīdu zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi, t.i., nelabums, vemšana, diareja, nemiers, drebuļi, trīce un svīšana.

Pārdozēšanas gadījumā tika novērots samaņas zudums un elpošanas apstāšanās.

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā, iekļauj izsitumus, eritēmu, lūpu un sejas tūsku, un nātreni.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sagaidāms, ka fentanila pārdozēšanas simptomi būs līdzīgi intravenozi ievadāmajam fentanilam vai citiem opioīdiem, t.i. to farmakoloģiskās iedarbības paildzināšanās, kur visnopietnākie nozīmīgie efekti ir izmainīts mentālais stāvoklis, samaņas zudums, hipotensija, elpošanas nomākums, apgrūtināta elpošana un elpošanas nepietiekamība, kas izraisīja nāvi.

Nekavējoties veicamie pasākumi opioīdu pārdozēšanas gadījumā ir Effentora aiz vaiga lietojamās tabletes izņemšana (ja tā vēl aizvien ir mutē), pacienta elpošanas ceļu pārbaude, pacienta fizikāla un verbāla stimulācija, apziņas līmeņa, cirkulācijas un elpošanas stāvokļa novērtējums un, nepieciešamības gadījumā, plaušu palīgventilācija (elpošanas atbalsts).

Pārdozēšanas ārstēšanai (nejaušas norīšanas gadījumā) pret opiju jutīgai personai nepieciešams intravenozi ievadīt naloksonu vai citus opioīdu antagonistus atbilstoši klīniskām indikācijām. Elpošanas nomākuma ilgums pēc pārdozēšanas var būt ilgāks nekā opioīdu antagonistu iedarbība (piemēram, nalaksona sadalīšanās pusperiods organismā ir no 30 līdz 81 minūtei) un var būt nepieciešama to atkārtota ievadīšana. Vadieties pēc atsevišķo opioīdu antagonistu zāļu apraksta par šāda pielietojuma detalizētāku informāciju.

Pacientu, kuru funkciju nodrošināšanai izmantoti opioīdi, pārdozēšanas ārstēšanai nepieciešams ievadīt intravenozo katetru. Pārdomāta naloksona vai citu opioīdu antagonistu lietošana atsevišķos gadījumos var tikt atļauta, taču ir saistīta ar akūtu lietošanas pārtraukšanas sindromu.

Lai gan elpošanu ietekmējošs muskuļu stīvums nav novērots pēc Effentora lietošanas, to, iespējami, var izraisīt fentanils un citi opioīdi. Ja tā notiek, tad šo procesu var kontrolēt, izmantojot plaušu palīgventilāciju, opioīdu antagonistu un kā pēdējo alternatīvu, neiromuskulāro bloķējošo vielu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi; opioīdi; ATĶ kods N02AB03.

Fentanils ir opioīdu grupas analgētisks līdzeklis, kura afinitāte ir galvenokārt pret μ-receptoru. Tā primārā ārstnieciskā iedarbība ir sāpju atvieglošana un sedācija. Tā sekundārā farmakoloģiskā iedarbība ir elpošanas nomākums, bradikardija, hipotermija, aizcietējums, mioze, fiziska atkarība un eiforija.

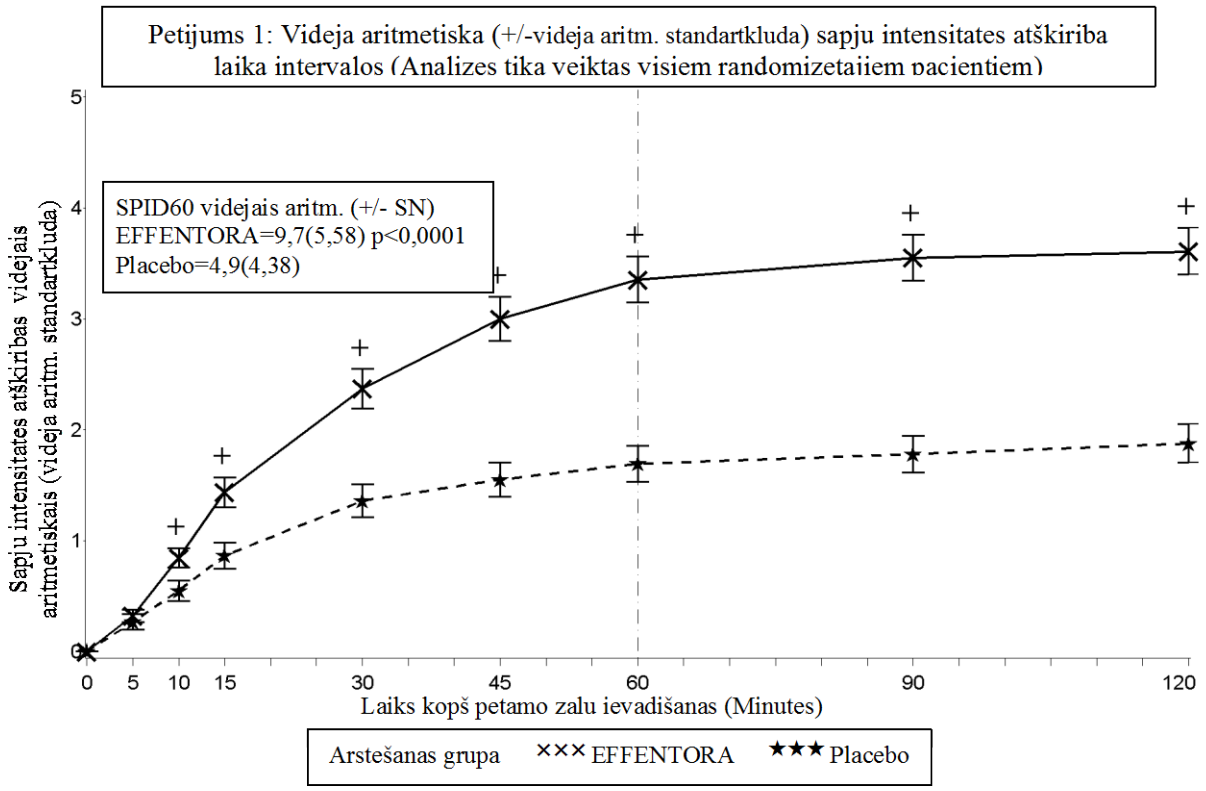
Fentanila sāpju mazinošie efekti ir saistīti ar tā plazmas koncentrāciju. Kopumā, efektīvā koncentrācija un koncentrācija, kas izraisa toksicitāti palielinās, palielinoties pieradumam pie opioīdiem. Pieraduma attīstības ātrums starp cilvēkiem plaši variē. Tādējādi, nepieciešama Effentora devas individuāla pielāgošana vēlamā efekta panākšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visi opioīdu μ-receptoru agonisti, t.sk. fentanils, izraisa no devas atkarīgu elpošanas nomākumu. Elpošanas nomākuma risks ir mazāks pacientiem, kuri ilgstoši saņem opioīdu terapiju, jo šiem pacientiem attīstās pieradums pret elpošanas nomākumu.

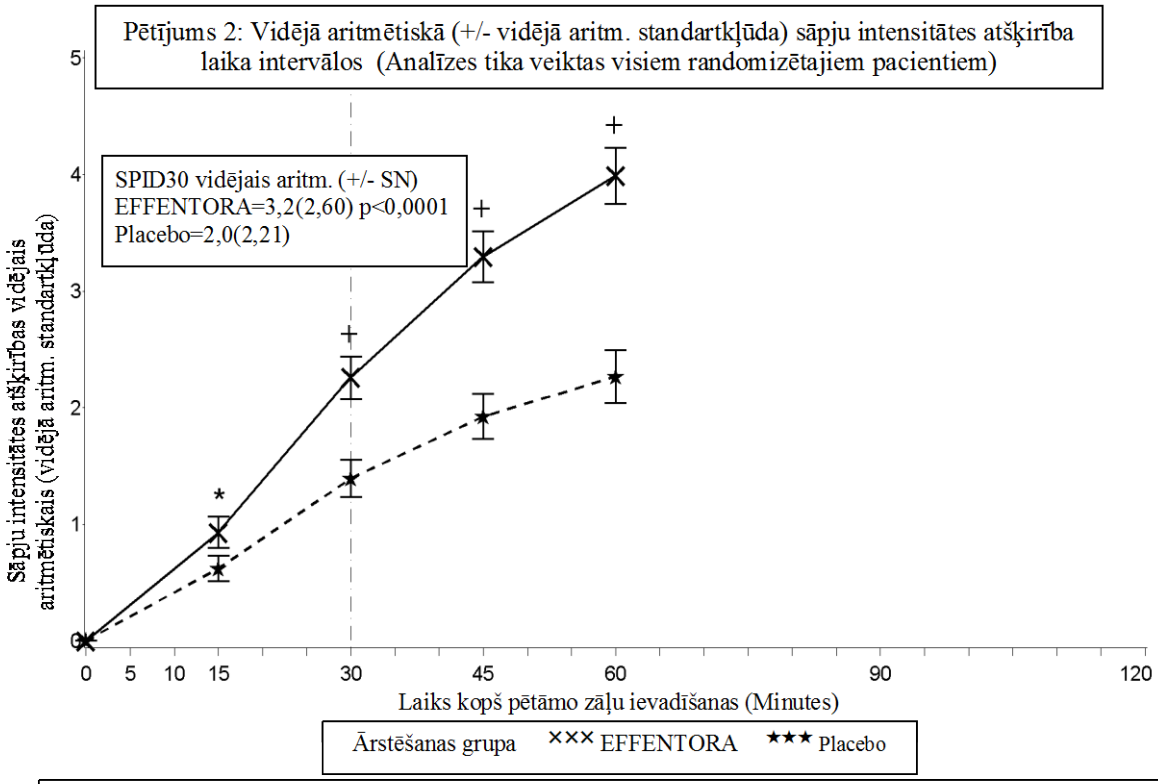
Effentora drošums un efektivitāte ir novērtēta pacientiem, kuriem tika izmantotas šīs zāles pēkšņu, nekontrolējamu sāpju uzliesmojuma sākumā. Effentora kā pamatlīdzekļa lietošana paredzamu sāpju uzliesmojumu ārstēšanai netika pētīta klīniskajos pētījumos. Tika veikti divi dubultmaskēti, randomizēti, placebo kontrolēti krusteniskie pētījumi, kuros iesaistīti kopumā 248 vēža pacienti ar BTP, kuriem vidēji bija 1-4 BTP uzliesmojumi dienā, un tika lietota uzturošā opioīdu ārstēšana. Pētījuma sākotnējā, atklātajā fāzē, pacientiem tika pielāgota Effentora efektīvā deva. Tie pacienti, kuriem bija noteikta efektīvā deva, tika iesaistīti pētījuma dubultmaskētajā fāzē. Primārās efektivitātes mainīgais bija pacienta sāpju intensitātes novērtējums. Pacientu sāpju intensitāte tika vērtēta pēc 11 punktu skalas. Katram BTP uzliesmojumam sāpju intensitāte tika novērtēta pirms ārstēšanas un vairākos laika intervālos pēc ārstēšanas.

Efektīvo devu bija iespējams noteikt sešdesmit septiņiem procentiem pacientu.

Pamata klīniskā pētījuma (pētījums 1) primārais mērķis bija noteikt sāpju intensitātes atšķirību summu, sākot no ievadīšanas un 60 minūšu laikā (ieskaitot) pēc tam (SPID60), kas bija statistiski ticama salīdzinot ar placebo ($p<0,0001$).



+ p<0,0001 EFFENTORA salidzinajuma ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pec varietates analizes



* p<0,01 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
+ p<0,0001 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
SEM=vidējā aritmētiskā standartnovirze

Otrajā bāzes pētījumā (pētījums 2), primārais kritērijs bija SPID30, kura salīdzinājums ar placebo arī bija statistiski ticams (p<0,0001).

Statistiski ticams uzlabojums sāpju intensitātes atšķirībā, salīdzinot Effentora ar placebo tika novērots pirmā pētījuma 10 minūtēs un otrā pētījuma 15 minūtēs (agrīnākais laika mērījums). Šīs atšķirības turpināja būt statistiski ticamas katrā turpmākajā laika intervālā, ikkatrā atsevišķā pētījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārēja rakstura ievads
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības, un tas var tikt ļoti ātri absorbēts caur mutes gļotādu un lēnāk caur parasto ievadīšanu kuņģa-zarnu traktā. Fentanils galvenokārt metabolizējas aknās un zarnās un šie metabolīti neietekmē fentanila ārstniecisko efektu.

Effentora preparātā tiek izmantota aktīvās vielas realizēšanas tehnoloģija, pielietojot putu veidošanas reakciju (izšķīstot), kas palielina fentanila absorbcijas ātrumu un pakāpi, absorbējot to caur vaiga gļotādu. Pārejošas pH izmaiņas kopā ar putu veidošanās reakciju var uzlabot šķīšanu (pie zemāka pH) un uzsūkšanos cauri membrānām (pie augstāka pH).

Aiztures laiks (definēts kā nepieciešamais laika posms pilnīgai tabletes sadalīšanai pēc tās ievietošanas aiz vaiga), neietekmē agrīno sistēmisko fentanila iedarbību. Vienas Effentora 400 mikrogramu tabletes salīdzinošais pētījums, to ievietojot vai nu aiz vaiga (t.i., starp vaigu un smaganām) vai zem mēles ir parādījis dažādo tablešu pielietošanas veidu bioekvivalenci.

Nav pētīta Effentora farmakokinētika aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos.

Uzsūkšanās
Pēc Effentora lietošanas uz mutes gļotādas fentanils tiek viegli uzsūkts ar absolūto biopieejamību 65%. Effentora absorbcija galvenokārt notiek, sākotnēji strauji absorbējoties no vaiga gļotādas, sasniedzot maksimālo plazmas koncentrāciju (nosakot pēc intravenozo asiņu parauga) kopumā apmēram stundas laikā pēc nonākšanas uz mutes-vaiga gļotādas. Apmēram 50% no kopējās izmantotās devas tiek strauji uzsūkta caur gļotādu un kļūst sistēmiski pieejama. Atlikusī puse no kopējās devas tiek norīta un lēnām uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Apmēram 30% no šī norītā apjoma (50% no kopējās devas) netiek eliminēta aknu un zarnu primārās eliminācijas ceļā un kļūst sistēmiski pieejama.

Galvenie farmakokinētiskie parametri apkopoti turpmākajā tabulā.

Farmakokinētiskie parametri pieaugušiem pacientiem, kuri saņem Effentora*

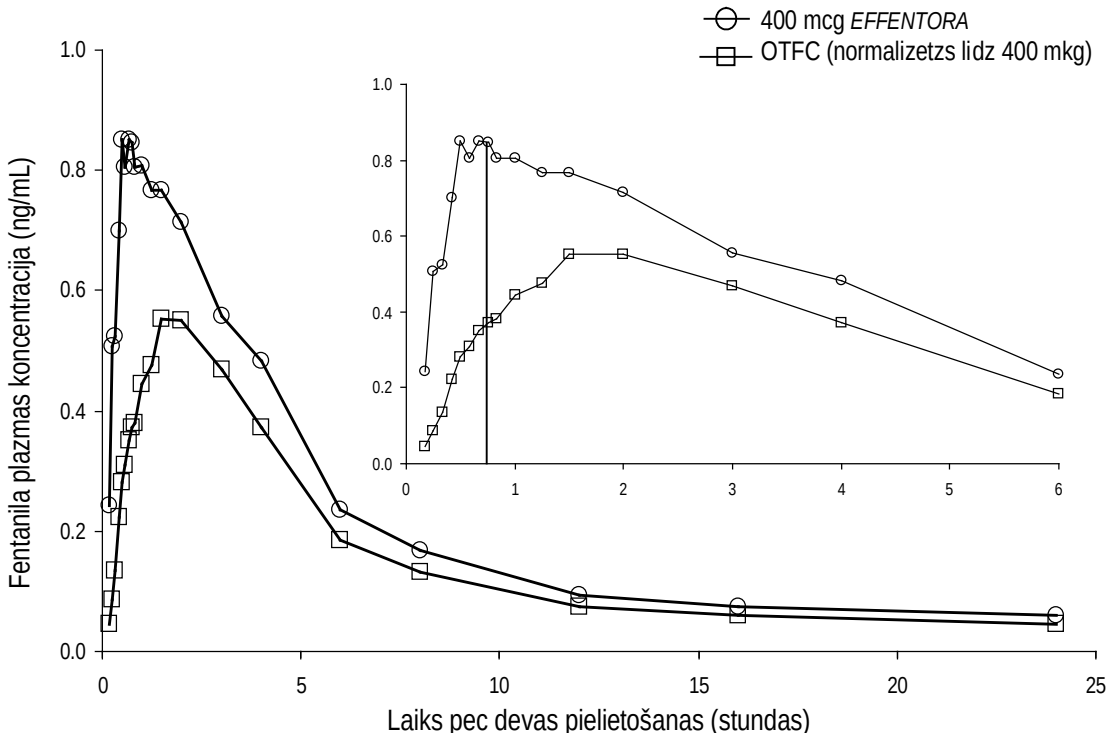
Farmakokinētiskais parametrs (vidējais aritmētiskais)	Effentora **400 mikrogrami**
Absolūtā biopieejamība	**65%** (±20%)
Caur gļotādu absorbētā frakcija	**48%** (±31,8%)
T_{max} (minūtē) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/ml)	**6,48** (± 2,98)

* Pamatojoties uz venozo asiņu (plazmas) paraugiem. Fentanila citrāta koncentrācijas serumā ir augstākas nekā plazmā: seruma AUC un Cmax bija apmēram par 20% un 30% augstākas nekā attiecīgi plazmas AUC un Cmax. Iemesls šādai starpībai nav zināms.

** T_{max} parametram dots mediānas rādītājs (robežas).

Farmakokinētiskajos pētījumos, kur tika salīdzināta Effentora un transmukozālā fentanila citrāta (OTFC) absolūtā un relatīvā biopieejamība, Effentora fentanila absorbcijas ātrums un pakāpe bija par 30% līdz 50% lielāka nekā orālajam transmukozālajam fentanila citrātam. Ja notiek pāreja no citām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr šiem pacientiem iespējams apsvērt ārstēšanas sākotnējo devu, kas ir augstāka par 100 mikrogramiem.

Videja aritmetiska plazmas koncentracija atkariba no laika
Raksturojums pec vienas *EFFENTORA* un OTFC devas izmantošanas veseliem cilvekiem



OTFC dati tika pielagoti (800 mkg lidz 400 mkg)

Effentora iedarbības atšķirības tika novērotas klīniskajā pētījumā pacientiem ar 1. pakāpes mukozītu. C_{max} un AUC_{0-8} bija par 1% un 25% augstāka mukozīta pacientiem salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuriem mukozīts netika novērots. Novērotās atšķirības nebija klīniski nozīmīgas.

Izkliede
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības un tas labi izplatās organismā ārpus asinsvadu sistēmas, lielā izplatības apjomā. Pēc Effentora ievadīšanas aiz vaiga, notiek ātra Effentora izplatība, līdzsvarojot tā koncentrāciju starp plazmu un ievērojami apasiņotiem audiem (smadzenēm, sirdi un plaušām). Pēc tam fentanils sadalās starp dziļo audu kompartmentiem (taukiem un muskuļiem) un plazmu.

Fentanila plazmas proteīnu piesaiste ir 80% līdz 85%. Galvenais piesaistošais proteīns ir skābais alfa-1-glikoproteīns, bet gan albumīni gan lipoproteīni darbojas līdz noteiktai pakāpei. Brīvā fentanila frakcija palielinās acidozes gadījumā.

Biotransformācija
Klīniskajos pētījumos nav tikuši raksturoti vielmaiņas procesi pēc Effentora lietošanas aiz vaiga. Fentanils tiek metabolizēts aknās un zarnu gļotādā, veidojot norfentanilu, izmantojot CYP3A4 izoformu. Norfentanils nav bijis farmakoloģiski aktīvs ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos. Vairāk kā

90% no ievadītās fentanila devas tiek eliminēti biotransformējot par N-dealkilētiem un hidroksilētiem neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija
Pēc fentanila intravenozas ievadīšanas mazāk kā 7% no ievadītās devas tiek neizmainītā veidā izdalīti ar urīnu, un tikai 1% neizmainītā veidā tiek izdalīts ar ekskrementiem. Metabolīti galvenokārt tiek izdalīti ar urīnu, kamēr izdalīšana ekskrementos ir mazāk nozīmīga.

Pēc Effentora ievadīšanas, fentanila noslēdzošā eliminācijas fāze rezultējas fentanila atkārtotā sadalē starp plazmu un dziļo audu kompartmentiem. Šī eliminācijas fāze norisinās lēni, tā rezultātā terminālā eliminācijas pusperioda $t_{1/2}$ mediānas rādītāja ilgums ir apmēram 22 stundas pēc putu veidojošas zāļu formas ievadīšanas aiz vaiga un apmēram 18 stundas pēc intravenozas ievadīšanas. Fentanila kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 42 L/h.

Linearitāte/nelinearitāte
Nav tikusi demonstrēta devas proporcionalitāte no 100 mikrogramiem līdz 1 000 mikrogramiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ar trušiem un žurkām veiktie toksiskās iedarbības pētījumi uz embrija-augļa attīstību neatklāja pētāmās vielas izraisītās attīstības anomālijas vai attīstības traucējumus, pielietojot embrija orgānu attīstības perioda (organoģenēzes) laikā.

Ar žurkām veiktajā auglības un embrija agrīnās attīstības pētījumā tika novēroti efekti, ko izraisīja lielu devu (300 mikrogrami/kg/dienā, s.c.) iedarbība uz tēviņa organismu, un tie ir uzskatāmi par sekundāriem ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos konstatētajiem fentanila sedatīvajiem efektiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos pēcnācēju izdzīvošanas attiecība bija ievērojami samazināta, izmantojot devas, kuras izraisīja smagu maternālo toksicitāti. Turpmākie atklājumi, izmantojot maternāli toksiskās devas, F1 mazuļiem bija kavēta fiziskā attīstība, sensorās funkcijas, refleksi un uzvedība. Šī iedarbība varētu būt izskaidrojama vai nu ar netiešu iedarbību, t.i. mainītajām mātes rūpēm un/vai laktācijas nomākumu, vai arī ar tiešu fentanila iedarbību uz mazuļiem.

Kancerogenitātes pētījumos ar fentanilu (26-nedēļu alternatīvie ādas bioparaugu pētījumi Tg.AC transgēnām pelēm; divu gadu ilgā zemādas kancerogenitātes pētījumā žurkām) netika konstatēti nekādi atklājumi, kas norādītu uz onkogēno potenciālu. Analizējot galvas smadzeņu histoloģijas preparātus kancerogenitātes pētījumā žurkām, tika konstatēti galvas smadzeņu bojājumi dzīvniekiem, kas lietoja lielas fentanila citrāta devas. Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija hidrogēnkarbonāts
Bezūdens nātrija karbonāts
Bezūdens citronskābe
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al folija/Poliamīda/PVH alumīnija plāksnītes blisters papīra/poliēstera ārējā iepakojumā.

Blistera iepakojumi tiek piegādāti kartona kastītēs pa 4 vai 28 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pacientiem un pacientu aprūpētājiem jābūt informētiem, ka ieteicams iznīcināt visas neatvērtās tabletes, kas palikušas pāri pēc nozīmēšanas, tiklīdz tās vairs nav nepieciešamas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/441/007-008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 800 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 800 mikrogramus fentanila (fentanyl) (citrāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 20 mg nātrija
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aiz vaiga lietojamā tablete.

Plakana, balta tablete ar noapaļotām, koniskām malām, ar vienā pusē reljefi izveidotu simbolu „C" un otrā pusē "8"

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Effentora ir paredzēts pēkšņu, nekontrolējamu sāpju (BTP) ārstēšanai pieaugušiem vēža slimniekiem, kuri jau saņem uzturošo opioīdu terapiju hronisku vēža sāpju kupēšanai.
BTP ir pārejoša sāpju pastiprināšanās, kas norisinās uz citādi kontrolējamu, persistējošu sāpju fona. Uzturošo opioīdu terapiju saņemoši pacienti ir pacienti, kuri ikdienā iekšķīgi lieto vismaz 60 mg morfiju vai vismaz 25 mikrogramus transdermālā fentanila/stundā, vai vismaz 30 mg oksikodona dienā, vai vismaz 8 mg iekšķīgi lietojama hidromorfona dienā vai cita opioīda ekvivalentu analgētisku devu nedēļu vai ilgāk.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu nepieciešams uzsākt un turpināt ārsta ar pieredzi opioīdu terapijas izmantošanā vēža pacientiem uzraudzībā. Ārstiem jāņem vērā iespējama fentanila ļaunprātīga izmantošana, attīstoties pieradumam. Pacientiem jābūt instruētiem, ka nedrīkst vienlaikus lietot divas dažādas fentanilu saturošas zāļu formas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, kā arī lietot jebkādas fentanilu saturošas zāles, parakstītas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai, pārejot uz Effentora lietošanu. Lai novērstu neskaidrības un iespējamu pārdozēšanu, pacientam pieejamajam konkrētā stipruma tablešu skaitam jebkurā laikā jābūt samazinātam līdz minimumam.

<u>Devas</u>

<u>Devas pielāgošana</u>

Effentora nepieciešams pielāgot individuāli, nosakot „efektīvo" devu, kas nodrošina gan adekvātu analgēziju, gan arī samazina līdz minimumam nevēlamās blakusparādības. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka Effentora efektīvā deva BTP nav prognozējama atkarībā no ikdienā izmantotās opioīdu uzturošās devas.
Nepieciešama rūpīga pacientu novērošana, līdz tiek sasniegta efektīvā deva.

<u>Devas pielāgošana pacientiem, kuriem nenotiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem</u>
Sākotnējai Effentora devai jābūt 100 mikrogramiem, to pielāgojot uz augšu pēc nepieciešamības, izmantojot pieejamā stipruma tabletes (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramus).

Devas pielāgošana pacientiem, kuriem notiek pāreja uz citiem fentanilu saturošiem medikamentiem
Sakarā ar dažādajām absorbcijas īpašībām, šo pāreju nepieciešams veikt attiecībā 1:1. Ja notiek pāreja no citām iekšķīgi lietojamām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr, šiem pacientiem, iespējams apsvērt sākotnējās devas lietošanu, kas pārsniedz 100 mikrogramus.

Devas pielāgošanas metode
Devas pielāgošanas laikā, ja netiek panākta adekvāta analgēzija 30 minūtēs pēc vienas tabletes izmantošanas, var tikt lietota otra tāda paša stipruma Effentora tablete.

Ja BTP uzliesmojuma ārstēšanai nepieciešama vairāk kā viena tablete, tad apsverama devas palielināšana līdz nākamajam pieejamajam devas stiprumam turpmākā BTP uzliesmojuma ārstēšanai.

Devas pielāgošanas laikā var lietot vairākas tabletes: var izmantot līdz četrām 100 mikrogramu vai līdz četrām 200 mikrogramu tabletēm viena BTP uzliesmojuma ārstēšanai devas pielāgošanas laikā, šādā kārtībā:
- ja sākotnējā 100 mikrogramu tablete nav efektīva, tad pacientam var dot norādījumus ārstēt nākamo BTP uzliesmojumu, izmantojot divas 100 mikrogramu tabletes. Ieteicams, lai katra tablete tiktu novietota savā mutes pusē. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 200 mikrogramu Effentora tableti.
- Ja viena 200 mikrogramu Effentora tablete (vai divas 100 mikrogramu tabletes) nav efektīvas, tad pacientam var dot norādījumus lietot divas 200 mikrogramu tabletes (vai četras 100 mikrogramu tabletes) nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanai. Ieteicams, lai katras divas tabletes tiktu novietotas dažādās mutes pusēs. Ja šī deva tiek uzskatīta par efektīvu, tad turpmākie BTP uzliesmojumi var tikt ārstēti ar vienu 400 mikrogramu Effentora tableti.
- Devas pielāgošanai līdz 600 mikrogramiem vai 800 mikrogramiem izmantojamas 200 mikrogramu tabletes.

Klīniskajos pētījumos netika novērtētas 800 mikrogramus pārsniedzošas devas.

Katra atsevišķa BTP uzliesmojuma ārstēšanai nevajadzētu lietot vairāk kā divas tabletes, izņemot devu pielāgošanas gadījumus, kad tiek lietots līdz 4 tabletēm atbilstoši augstāk aprakstītajam.
Pacientiem vajadzētu uzgaidīt vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora devas pielāgošanas laikā.

Uzturošā terapija

Tiklīdz devas pielāgošanas laikā ir noteikta efektīvā deva, pacientiem nepieciešams turpināt šīs devas lietošanu, izmantojot vienu dotā stipruma tableti. Pēkšņo, nekontrolējamo sāpju uzliesmojumu intensitāte var variēt un nepieciešamā Effentora deva laika gaitā var palielināties atkarībā no pamatslimības – vēža progresēšanas. Šādos gadījumos var izmantot otru tāda paša stipruma tableti. Ja nepieciešama otras Effentora tabletes lietošana vairākas reizes pēc kārtas, tad parasto, uzturošo devu jāpielāgo no jauna (skatīt zemāk).
Pacientiem jāuzgaida vismaz 4 stundas pirms nākamā BTP uzliesmojuma ārstēšanas ar Effentora uzturošās terapijas laikā.

Devas koriģēšana

Effentora uzturošo devu nepieciešams palielināt, ja pacients pieprasa vairāk kā vienu tableti BTP uzliesmojuma gadījumā vai vairākos sekojošos BTP uzliesmojumos. Devas koriģēšanai izmantojami tie paši principi, kas *devas pielāgošanai* (skatīt augstāk aprakstīto).
Opioīdu fona terapijas devas koriģēšana var būt nepieciešama tad, ja pacientiem pastāvīgi novēro vairāk kā četrus BTP uzliesmojumus 24 stundu laikā.

Ārstēšanas pārtraukšana

Effentora lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam vairs nav nekontrolējamu sāpju uzliesmojumu epizožu. Pastāvīgo fona sāpju ārstēšana jāturpina atbilstoši iepriekšējiem norādījumiem. Ja nepieciešama visas opioīdu terapijas atcelšana, ārstam pacients rūpīgi jānovēro, lai novērstu pēkšņas atcelšanas simptomu risku.

Aknu vai nieru darbības traucējumi:

Effentora jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kserostomijas pacientiem:

Pirms Effentora lietošanas kserostomijas pacientiem, ieteicams (šiem pacientiem) iedzert ūdeni mutes dobuma samitrināšanai. Ja minētais ieteikums nedod atbilstošu putu veidošanos, ieteicama ārstēšanas maiņa.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem)

Klīniskajos pētījumos pacientiem, vecākiem par 65 gadiem tika novērota tendence pielāgot zemāku efektīvo devu kā jaunākiem pacientiem. Ieteicams rīkoties ļoti piesardzīgi, pielāgojot Effentora devu gados vecākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija:

Effentora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

<u>Lietošanas veids</u>

Effentora tablete, nonākot saskarē ar mitrumu, šķīstot veido putas, izdalot aktīvo vielu. Tādējādi pacientiem jānorāda, ka blistera iepakojums nav atverams ātrāk nekā pacients ir gatavs ievietot tableti aiz vaiga.

Blistera iepakojuma atvēršana
Pacientiem jābūt instruētiem, ka NEDRĪKST izspiest tableti cauri blistera iepakojumam, jo tas var sabojāt aiz vaiga lietojamo tableti. Pareiza tabletes izņemšanas metode no blistera ir šāda.
Vienu blistera daļu nepieciešams atdalīt no pārējās blistera kartes, noplēšot to perforācijas vietās. Tad šo blistera daļu nepieciešams salocīt pa līniju, kas norādīta uz folijas. Tad iepakojuma foliju nepieciešams pavilkt atapakaļ tabletes atklāšanai.
Pacientiem jābūt instruētiem nemēģināt tableti sasmalcināt vai sadalīt.

No blistera iepakojuma izņemta tablete nav uzglabājama, jo tādējādi nav iespējams garantēt tabletes viengabalainību un pastāv nejaušas tabletes iedarbošanās risks.

Tabletes lietošana
Pacientiem jāizņem tablete no blistera iepakojuma un nekavējoties jāievieto nesadalīta Effentora tablete vaiga dobumā (dzerokļa tuvumā, starp vaigu un smaganām).

Effentora tabletes nevajadzētu sūkāt, košļāt vai norīt, jo tas izraisīs zemākas plazmas koncentrācijas nekā lietojot atbilstoši norādījumiem.

Effentora jāievieto un jāpatur vaiga dobumā pietiekoši ilgi, lai tablete sadalītos, kam parasti nepieciešamas 14-25 minūtes.
Tableti var arī ievietot zem mēles (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc 30 minūtēm, ja vēl ir saglabājies Effentora tablešu atlikums, tas var tikt norīts, uzdzerot glāzi ūdens.

Tabletes pilnīgās sadalīšanās laiks pēc oromukozālas lietošanas neietekmē fentanila agrīno sistēmisko iedarbību.

Pacientiem nevajadzētu lietot ne pārtiku, nedz arī dzērienus, ja tablete ir vaiga dobumā.
Vaiga gļotādas kairinājuma gadījumā ieteicama tabletes pārvietošana vaiga dobuma robežās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem, kuriem netiek veikta uzturošā opioīdu terapija, jo tas palielina elpošanas nomākuma risku.

Smags elpošanas nomākums vai smagas obstruktīvas plaušu slimības.

Akūtu sāpju, izņemot pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem un viņu aprūpētājiem jābūt instruētiem, ka Effentora satur aktīvo vielu daudzumā, kas var būt letāls, īpaši bērniem. Tāpēc nepieciešams visas tabletes uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lai mazinātu ar opioīdu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības un noteiktu efektīvo devu, veselības aprūpes speciālistiem obligāti jāveic rūpīga pacientu novērošana devas pielāgošanas procesa laikā.

Svarīgi pirms ārstēšanas ar Effentora uzsākšanu nodrošināt pacienta persistējošo sāpju stabilizāciju, izmantojot ilgstošas iedarbības opioīdus, kā arī to, ka pacienta ārstēšana tiek turpināta ar ilgstošas iedarbības opioīdiem Effentora lietošanas laikā.

Elpošanas nomākums
Tāpat kā visiem opioīdiem, pastāv klīniski nozīmīga elpošanas nomākuma risks saistībā ar fentanila lietošanu. Lietojot Effentora, kā arī citas fentanilu saturošas zāles, nepareiza pacientu izvēle (piem., lietošana pacientiem, kuri nesaņem uzturošu opioīdu terapiju) un/vai nepareiza devu nozīmēšana izraisījusi letālu iznākumu.
Effentora drīkst lietot tikai veselības traucējumiem, kas aprakstīti 4.1. apakšpunktā.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība
Jābūt īpaši piesardzīgiem, pielāgojot Effentora devu pacientiem, kuriem ir ne-smaga hroniska obstruktīvā plaušu slimība vai cita medicīniska elpošanas nomākuma predispozīcija, kad pat normālas Effentora terapeitiskās devas var nomākt elpošanu, izraisot elpošanas nepietiekamību vai pat apstāšanos.

Palielināts intrakraniālais spiediens, apziņas traucējumi
Effentora nepieciešams lietot ārkārtīgi piesardzīgi pacientiem, kuri var būt ārkārtīgi jutīgi pret intrakraniālās CO_2 aiztures ietekmi, tādiem, kuriem ir acīmredzami palielināts intrakraniālais spiediens vai apziņas traucējumi. Opioīdi var maskēt klīniski novērojamo slimības gaitu pacientiem ar galvas savainojumiem un to var lietot vienīgi klīnisku garantiju gadījumā.

Sirds slimība
Fentanils var radīt bradikardiju. Fentanils jālieto piesardzīgi pacientiem ar eksistējošām bradiaritmijām vai bradiaritmijām anamnēzē.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Bez tam, Effentora jālieto uzmanīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Aknu un nieru darbības traucējumi uz šo zāļu farmakokinētiku nav novērtēti, tomēr, ievadot intravenozi, fentanila klīrenss mainījās aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos sakarā ar metabolisma klīrensu un plazmas proteīnu izmaiņām. Pēc Effentora intravenozas ievadīšanas traucētā aknu un nieru funkcija var palielināt norītā fentanila biopieejamību un samazināt tā sistēmisko klīrensu, kas var izraisīt opioīdu efekta pastiprināšanos un paildzināšanu. Tādējādi, jāpievērš īpaša uzmanība devas pielāgošanas procesā pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Rūpīgi jāapsver lietošana hipovolēmijas un hipotonijas pacientiem.

Serotonīna sindroms

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Effentora vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē serotonīnerģiskās neiromediatoru sistēmas.

Lietojot vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI), vai zālēm, kas ietekmē serotonīna metabolismu (to skaitā monoamīnoksidāzes inhibitoriem [MAOI]), iespējama dzīvībai bīstama serotonīna sindroma veidošanās. Tas var rasties, lietojot ieteicamo devu.

Serotonīna sindroms var izpausties kā psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma), autonomās nervu sistēmas nestabilitāte (piem., tahikardija, svārstīgs asinsspiediens, hipertermija), neiromuskulāri traucējumi (piem., hiperrefleksija, koordinācijas traucējumi, rigiditāte) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja).

Ja pastāv aizdomas par serotonīna sindromu, ārstēšana ar Effentora jāpārtrauc.

Panesamība, atkarība
Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Tomēr, jatrogēna atkarība pēc opioīdu lietošanas ārstnieciskiem mērķiem ir reta.

Kontrolēta nātrija diēta
Šīs zāles satur 20 mg nātrija katrā tabletē. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Anafilakse un paaugstināta jutība
Saistībā ar iekšķīgi lietojamām transmukozālām fentanila citrāta zālēm ziņots par anafilaksi un paaugstinātu jutību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fentanils galvenokārt tiek metabolizēts caur cilvēka citohroma P450 3A4 izoenzīma sistēmu (CYP3A4), tādējādi mijiedarbība iespējama gadījumos, kad Effentora tiek konkurējoši ievadīts ar vielām, kuras ietekmē CYP3A4 aktivitāti. Effentora efektivitāti var mazināt ievadīšana kopā ar vielām, kas inducē 3A4 aktivitāti. Effentora līdztekus lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicīnu, klaritromicīnu un nelfinaviru) vai mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenaviru, aprepitantu, diltiazēmu, eritromicīnu, flukonazolu, fosamprenaviru, greipfrūtu sulu un verapamilu) var izraisīt palielinātas fentanila plazmas koncentrācijas, kas iespējami var izraisīt nopietnas zāļu lietošanas blakusparādības, ieskaitot letālu elpošanas nomākumu. Nepieciešams rūpīgi un paildzinātu laika periodu novērot pacientus, kuri saņem Effentora līdztekus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Devas palielināšanu nepieciešams veikt, ievērojot piesardzību.

Centrālās nervu sistēmas depresantu, t. sk. citu opioīdu, sedatīvo vai miega zāļu, vispārējās anestēzijas līdzekļu, fenotiazīna, trankvilizatoru, skeleta muskuļu relaksantu, sedatīvo antihistamīnu un alkohola līdztekus lietošana var radīt papildus nomācošu efektu.

Effentora nav ieteicams pacientiem, kuri saņem monoaminooksidāzes (MAO) inhibitorus 14 dienu laikā, jo ir ziņots par smagu un neprognozējamu MAO inhibitoru darbības potencēšanu, lietojot tos līdztekus opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

Nav ieteicama vienlaicīga daļēju opioīdu agonistu/antagonistu (piemēram, buprenorfīna, nalbufīna, pentazocīna) lietošana. Tiem piemīt augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem ar relatīvi zemu iekšēju aktivitāti un tādējādi tie iedarbojas daļēji antagonistiski attiecībā uz fentanila analgētisko efektu un var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus no opioīdiem atkarīgajiem pacientiem.

Serotonīnerģiskas zāles
Lietojot fentanilu vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), vai monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), var palielināties serotonīna sindroma – iespējami dzīvībai bīstama stāvokļa, veidošanās risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pietiekamu datu par fentanila lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Effentora grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Pēc ilgstošas ārstēšanas fentanils var izraisīt lietošanas pārtraukšanas sindromu jaundzimušajiem. Ieteicams nelietot fentanilu dzemdību sāpju un dzemdību laikā (ieskaitot ķeizargriezienu gadījumus), jo fentanils šķērso placentāro barjeru un var izraisīt augļa elpošanas nomākumu. Ja tomēr Effentora tiek lietots, nepieciešams sagatavot bērnam paredzētu antidotu.

Barošana ar krūti
Fentanils nonāk mātes pienā un var izraisīt nomierinošu efektu un elpošanas nomākumu ar krūti barojamam mazulim. Fentanilu nedrīkst lietot ar krūti barojošām sievietēm, un barošanu ar krūti nedrīkst atsākt ātrāk kā vismaz 5 dienas pēc pēdējās fentanila lietošanas.

Fertilitāte
Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda tēviņu fertilitātes samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, opioīdie pretsāpju līdzekļi ietekmē garīgās un/vai fiziskās spējas, nepieciešamās iespējami bīstamu uzdevumu veikšanai (piemēram, automašīnas vadīšanai vai mehānismu apkalpošanai). Pacientus nepieciešams informēt, ka nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja viņi jūt miegainību, reiboni vai redzes traucējumus Effentora lietošanas laikā, un ka nevajadzētu vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr reaģēšanas spējas nav zināmas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Lietojot Effentora, novērojamas parastās opioīdu lietošanas nevēlamās blakusparādības. Bieži, ilgstoši lietojot šīs zāles, samazinās vai zūd to efekts, jo pacientam tiek pielāgota vispiemērotākā deva. Tomēr, nopietnākās blakusparādības ir elpošanas nomākums (kas iespējami var izraisīt apnoju vai elpošanas apstāšanos), cirkulācijas nomākumu, hipotoniju un šoku, tādējādi nepieciešama visu pacientu rūpīga novērošana šo blakusparādību konstatēšanai.

Effentora klīniskie pētījumi tika veikti ar mērķi noskaidrot tā drošumu un efektivitāti BTP ārstēšanai, kā arī visi pētījumā iesaistītie pacienti līdztekus lietoja opioīdus, tādus kā palēninātas izdalīšanās

morfiju vai transdermālo fentanilu persistējošu sāpju ārstēšanai. Tādējādi, nebija iespējams stingri nodalīt tikai Efentora izraisīto ietekmi.

Blakusparādību uzskaitījums tabulā
Effentora un/vai citu fentanilu saturošu savienojumu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši MedDRA ieteiktajiem orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma terminiem (biežumi ir klasificēti šādi: ļoti bieži ≥1/10, bieži ≥1/100 līdz <1/10, retāk ≥ 1/1 000 līdz <1/100, reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem); katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Nav zināmi**
Infekcijas un infestācijas		Mutes kandidiāze	Faringīts	Mutes pustula	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Neitropēnija	Trombocito-pēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Hipogonā-disms	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija			
Psihiskie traucējumi		Depresija Trauksme Apjukums Bezmiegs	Eiforisks garastāvoklis Nervozitāte Halucinācijas Redzes halucinācijas Mentālā stāvokļa izmaiņas Atkarība no zālēm (pieradums) Dezorientāci-ja		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	Subjektīvas garšas sajūtas izmaiņas Miegainība Letarģija Trīce Sedācija Hipoestēzija Migrēna	Nomākts apziņas līmenis Uzmanības traucējumi Līdzsvara traucējumi Artikulācijas traucējumi	Kognitīvi traucējumi Motorie traucējumi	Samaņas zudums Epileptiskas lēkmes

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Acu bojājumi			Redzes traucējumi Acu hiperēmija Neskaidra redze Samazināts redzes asums	Nepatīkamas sajūtas acī Fotopsija	
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo Džinkstēšana ausīs Diskomforts ausīs		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Hiperēmija Karstuma viļņi		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa Rīkles-balsenes sāpes	Elpošanas nomākums Miega apnojas sindroms		Elpošanas apstāšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Vemšana	Aizcietējums Stomatīts Mutes sausums Caureja Sāpes vēderā Gastro-ezofageālā refluksa slimība Diskomforta sajūta vēderā Dispepsija Zobu sāpes	Ileuss Mutes čūlas Mutes hipoestēzija Mutes diskomforts Mutes gļotādas krāsas maiņas Mīksto mutes audu bojājumi Glosodīnija Pūslīšu veidošanās uz mēles Sāpes smaganās Mēles čūlas Mēles bojājumi Ezofagīts Lūpu plaisāšanās Zobu bojājumi	Pūslīšu veidošanās mutes gļotādā Lūpu sausums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Žultsvadu paplašināša-nās		

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Hiperhidroze Izsitumi	Auksti sviedri Sejas sapampums Vispārēja nieze Alopēcija	Nagu plātnīšu trauslums	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija Muguras sāpes	Muskuļu fibrilācija Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna aizture		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ievadīšanas vietas reakcijas, t.sk. asiņošana, sāpes, čūlas, kairinājums, parestēzija, nejūtīgums, eritēma, tūska un vezikulas	Perifēra tūska Nogurums Astēnija Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms Drebuļi	Savārgums Lēnīgums Diskomforta sajūta krūtīs Slikta pašsajūta Nervozitātes sajūta Slāpes Aukstuma sajūta Karstuma sajūta		Drudzis
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Samazināts trombocītu skaits Paātrināta sirdsdarbības frekvence Samazināts hematokrīta līmenis Samazināts hemoglobīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulāci-jām saistītas komplikāci-jas		Krišana			

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Atkārtoti ievadot tādus opioīdus kā fentanilu, var veidoties tolerance, fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.

Lietojot transmukozālu fentanilu, tika novēroti opioīdu zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi, t.i., nelabums, vemšana, diareja, nemiers, drebuļi, trīce un svīšana.

Pārdozēšanas gadījumā tika novērots samaņas zudums un elpošanas apstāšanās.

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā, iekļauj izsitumus, eritēmu, lūpu un sejas tūsku, un nātreni.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sagaidāms, ka fentanila pārdozēšanas simptomi būs līdzīgi intravenozi ievadāmajam fentanilam vai citiem opioīdiem, t.i. to farmakoloģiskās iedarbības paildzināšanās, kur visnopietnākie nozīmīgie efekti ir izmainīts mentālais stāvoklis, samaņas zudums, hipotensija, elpošanas nomākums, apgrūtināta elpošana un elpošanas nepietiekamība, kas izraisīja nāvi.

Nekavējoties veicamie pasākumi opioīdu pārdozēšanas gadījumā ir Effentora aiz vaiga lietojamās tabletes izņemšana (ja tā vēl aizvien ir mutē), pacienta elpošanas ceļu pārbaude, pacienta fizikāla un verbāla stimulācija, apziņas līmeņa, cirkulācijas un elpošanas stāvokļa novērtējums un, nepieciešamības gadījumā, plaušu palīgventilācija (elpošanas atbalsts).

Pārdozēšanas ārstēšanai (nejaušas norīšanas gadījumā) pret opiju jutīgai personai nepieciešams intravenozi ievadīt naloksonu vai citus opioīdu antagonistus atbilstoši klīniskām indikācijām. Elpošanas nomākuma ilgums pēc pārdozēšanas var būt ilgāks nekā opioīdu antagonistu iedarbība (piemēram, nalaksona sadalīšanās pusperiods organismā ir no 30 līdz 81 minūtei) un var būt nepieciešama to atkārtota ievadīšana. Vadieties pēc atsevišķo opioīdu antagonistu zāļu apraksta par šāda pielietojuma detalizētāku informāciju.

Pacientu, kuru funkciju nodrošināšanai izmantoti opioīdi, pārdozēšanas ārstēšanai nepieciešams ievadīt intravenozo katetru. Pārdomāta naloksona vai citu opioīdu antagonistu lietošana atsevišķos gadījumos var tikt atļauta, taču ir saistīta ar akūtu lietošanas pārtraukšanas sindromu.

Lai gan elpošanu ietekmējošs muskuļu stīvums nav novērots pēc Effentora lietošanas, to, iespējami, var izraisīt fentanils un citi opioīdi. Ja tā notiek, tad šo procesu var kontrolēt, izmantojot plaušu palīgventilāciju, opioīdu antagonistu un kā pēdējo alternatīvu, neiromuskulāro bloķējošo vielu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi; opioīdi; ATĶ kods N02AB03.

Fentanils ir opioīdu grupas analgētisks līdzeklis, kura afinitāte ir galvenokārt pret μ-receptoru. Tā primārā ārstnieciskā iedarbība ir sāpju atvieglošana un sedācija. Tā sekundārā farmakoloģiskā iedarbība ir elpošanas nomākums, bradikardija, hipotermija, aizcietējums, mioze, fiziska atkarība un eiforija.

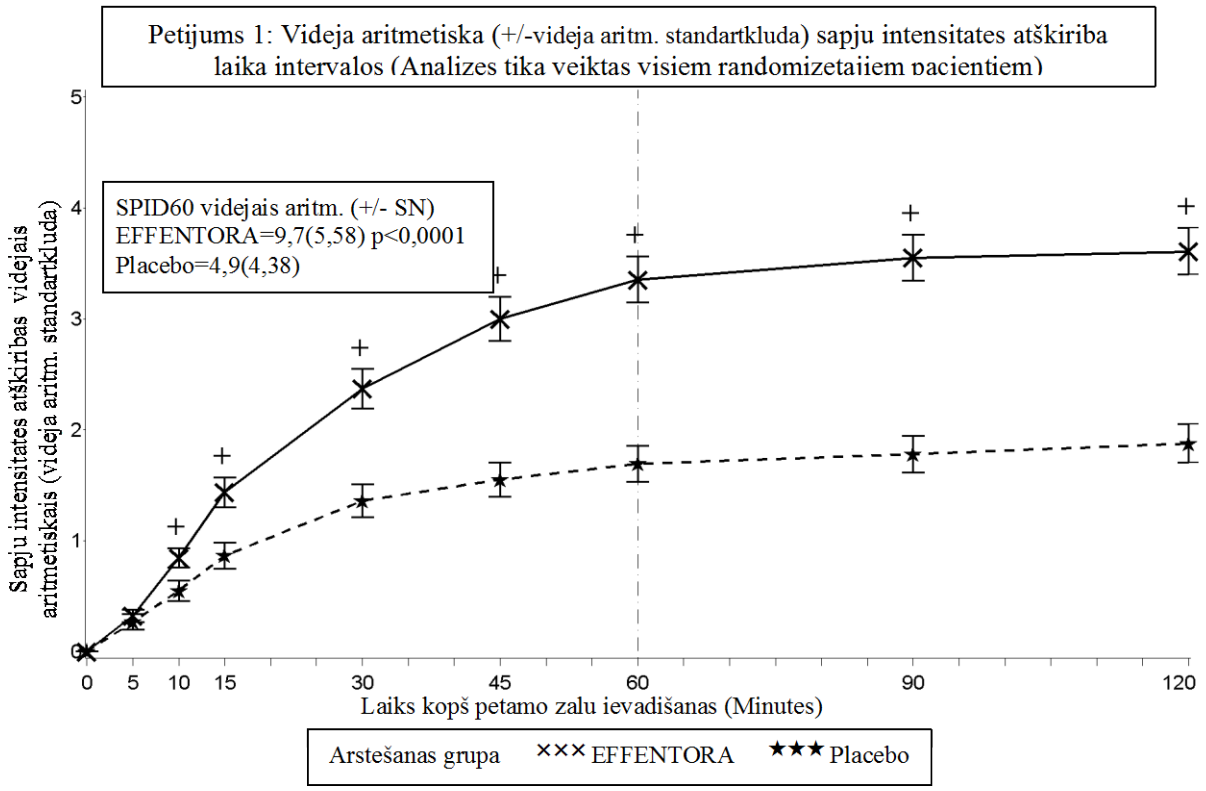
Fentanila sāpju mazinošie efekti ir saistīti ar tā plazmas koncentrāciju. Kopumā, efektīvā koncentrācija un koncentrācija, kas izraisa toksicitāti palielinās, palielinoties pieradumam pie opioīdiem. Pieraduma attīstības ātrums starp cilvēkiem plaši variē. Tādējādi, nepieciešama Effentora devas individuāla pielāgošana vēlamā efekta panākšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visi opioīdu μ-receptoru agonisti, t.sk. fentanils, izraisa no devas atkarīgu elpošanas nomākumu. Elpošanas nomākuma risks ir mazāks pacientiem, kuri ilgstoši saņem opioīdu terapiju, jo šiem pacientiem attīstās pieradums pret elpošanas nomākumu.

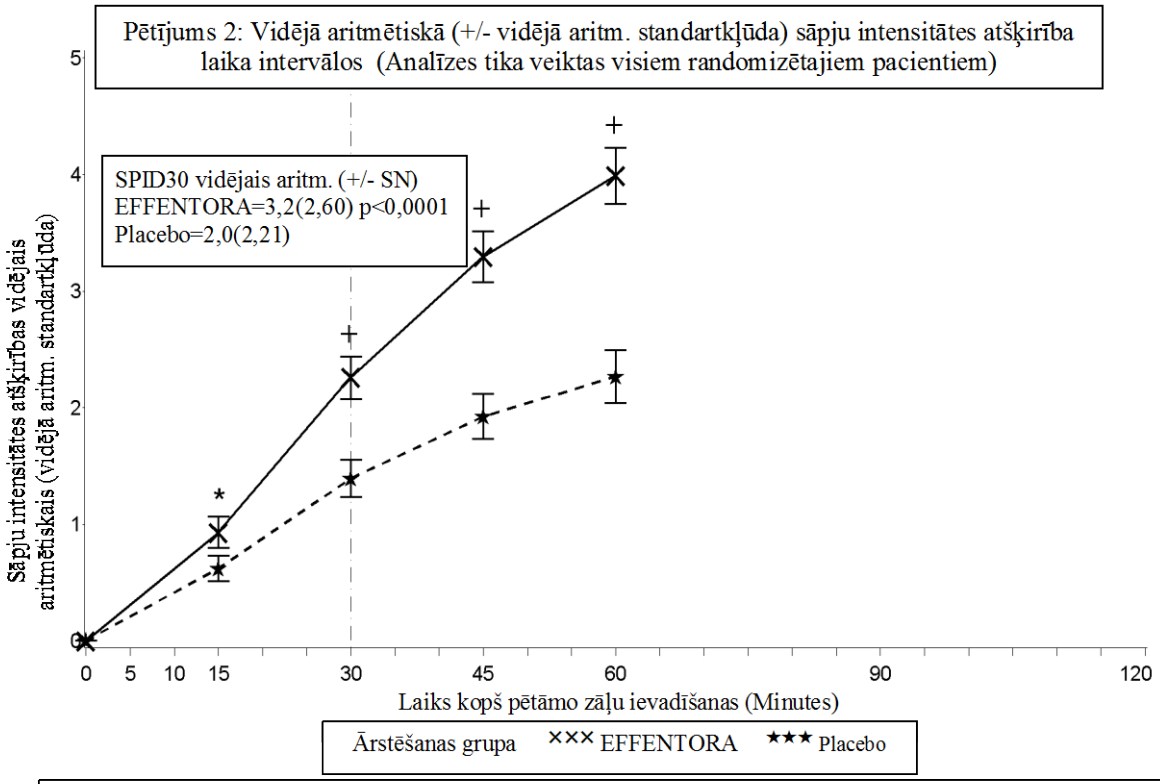
Effentora drošums un efektivitāte ir novērtēta pacientiem, kuriem tika izmantotas šīs zāles pēkšņu, nekontrolējamu sāpju uzliesmojuma sākumā. Effentora kā pamatlīdzekļa lietošana paredzamu sāpju uzliesmojumu ārstēšanai netika pētīta klīniskajos pētījumos. Tika veikti divi dubultmaskēti, randomizēti, placebo kontrolēti krusteniskie pētījumi, kuros iesaistīti kopumā 248 vēža pacienti ar BTP, kuriem vidēji bija 1-4 BTP uzliesmojumi dienā, un tika lietota uzturošā opioīdu ārstēšana. Pētījuma sākotnējā, atklātajā fāzē, pacientiem tika pielāgota Effentora efektīvā deva. Tie pacienti, kuriem bija noteikta efektīvā deva, tika iesaistīti pētījuma dubultmaskētajā fāzē. Primārās efektivitātes mainīgais bija pacienta sāpju intensitātes novērtējums. Pacientu sāpju intensitāte tika vērtēta pēc 11 punktu skalas. Katram BTP uzliesmojumam sāpju intensitāte tika novērtēta pirms ārstēšanas un vairākos laika intervālos pēc ārstēšanas.

Efektīvo devu bija iespējams noteikt sešdesmit septiņiem procentiem pacientu.

Pamata klīniskā pētījuma (pētījums 1) primārais mērķis bija noteikt sāpju intensitātes atšķirību summu, sākot no ievadīšanas un 60 minūšu laikā (ieskaitot) pēc tam (SPID60), kas bija statistiski ticama salīdzinot ar placebo ($p<0,0001$).



+ p<0,0001 EFFENTORA salidzinajuma ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pec varietates analizes



* p<0,01 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
+ p<0,0001 EFFENTORA salīdzinājumā ar placebo, kas liecina par labu EFFENTORA, vadoties pēc viena parauga Vilkoksona saistīto pāru testa
SEM=vidējā aritmētiskā standartnovirze

Otrajā bāzes pētījumā (pētījums 2), primārais kritērijs bija SPID30, kura salīdzinājums ar placebo arī bija statistiski ticams (p<0,0001).

Statistiski ticams uzlabojums sāpju intensitātes atšķirībā, salīdzinot Effentora ar placebo tika novērots pirmā pētījuma 10 minūtēs un otrā pētījuma 15 minūtēs (agrīnākais laika mērījums). Šīs atšķirības turpināja būt statistiski ticamas katrā turpmākajā laika intervālā, ikkatrā atsevišķā pētījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārēja rakstura ievads
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības, un tas var tikt ļoti ātri absorbēts caur mutes gļotādu un lēnāk caur parasto ievadīšanu kuņģa-zarnu traktā. Fentanils galvenokārt metabolizējas aknās un zarnās un šie metabolīti neietekmē fentanila ārstniecisko efektu.

Effentora preparātā tiek izmantota aktīvās vielas realizēšanas tehnoloģija, pielietojot putu veidošanas reakciju (izšķīstot), kas palielina fentanila absorbcijas ātrumu un pakāpi, absorbējot to caur vaiga gļotādu. Pārejošas pH izmaiņas kopā ar putu veidošanās reakciju var uzlabot šķīšanu (pie zemāka pH) un uzsūkšanos cauri membrānām (pie augstāka pH).

Aiztures laiks (definēts kā nepieciešamais laika posms pilnīgai tabletes sadalīšanai pēc tās ievietošanas aiz vaiga), neietekmē agrīno sistēmisko fentanila iedarbību. Vienas Effentora 400 mikrogramu tabletes salīdzinošais pētījums, to ievietojot vai nu aiz vaiga (t.i., starp vaigu un smaganām) vai zem mēles ir parādījis dažādo tablešu pielietošanas veidu bioekvivalenci.

Nav pētīta Effentora farmakokinētika aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos.

Uzsūkšanās
Pēc Effentora lietošanas uz mutes gļotādas fentanils tiek viegli uzsūkts ar absolūto biopieejamību 65%. Effentora absorbcija galvenokārt notiek, sākotnēji strauji absorbējoties no vaiga gļotādas, sasniedzot maksimālo plazmas koncentrāciju (nosakot pēc intravenozo asiņu parauga) kopumā apmēram stundas laikā pēc nonākšanas uz mutes-vaiga gļotādas. Apmēram 50% no kopējās izmantotās devas tiek strauji uzsūkta caur gļotādu un kļūst sistēmiski pieejama. Atlikusī puse no kopējās devas tiek norīta un lēnām uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Apmēram 30% no šī norītā apjoma (50% no kopējās devas) netiek eliminēta aknu un zarnu primārās eliminācijas ceļā un kļūst sistēmiski pieejama.

Galvenie farmakokinētiskie parametri apkopoti turpmākajā tabulā.

Farmakokinētiskie parametri pieaugušiem pacientiem, kuri saņem Effentora*

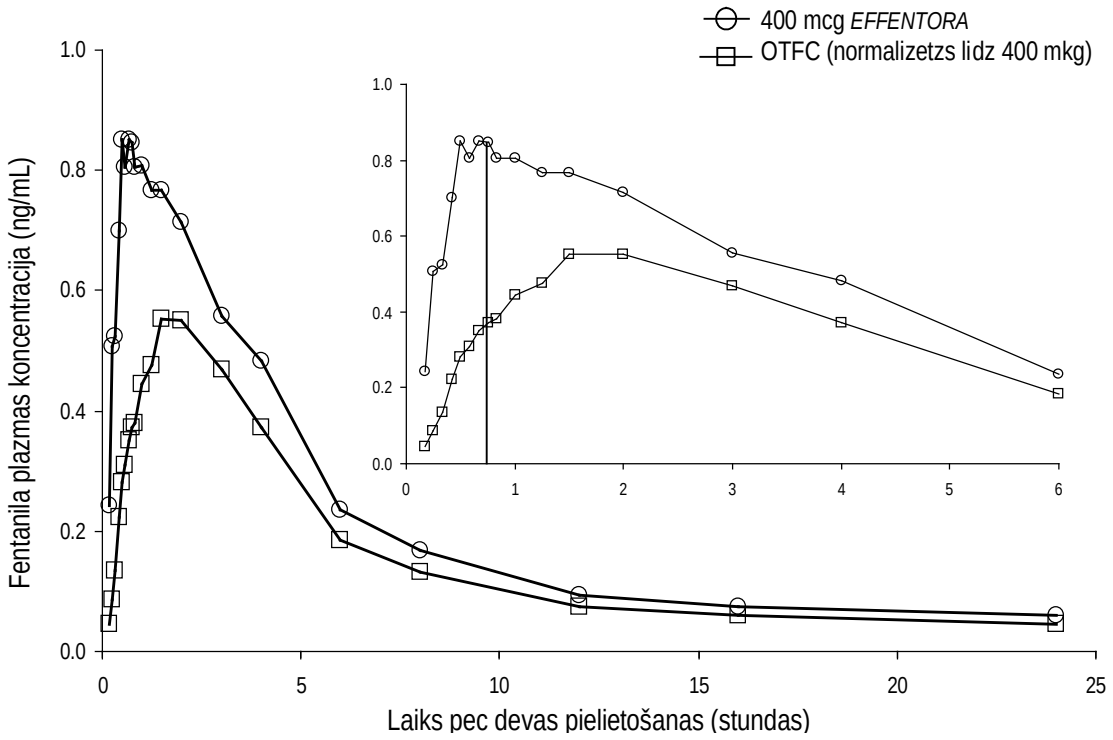
Farmakokinētiskais parametrs (vidējais aritmētiskais)	Effentora **400 mikrogrami**
Absolūtā biopieejamība	**65%** (±20%)
Caur gļotādu absorbētā frakcija	**48%** (±31,8%)
T_{max} (minūtē) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/ml)	**6,48** (± 2,98)

* Pamatojoties uz venozo asiņu (plazmas) paraugiem. Fentanila citrāta koncentrācijas serumā ir augstākas nekā plazmā: seruma AUC un Cmax bija apmēram par 20% un 30% augstākas nekā attiecīgi plazmas AUC un Cmax. Iemesls šādai starpībai nav zināms.

** T_{max} parametram dots mediānas rādītājs (robežas).

Farmakokinētiskajos pētījumos, kur tika salīdzināta Effentora un transmukozālā fentanila citrāta (OTFC) absolūtā un relatīvā biopieejamība, Effentora fentanila absorbcijas ātrums un pakāpe bija par 30% līdz 50% lielāka nekā orālajam transmukozālajam fentanila citrātam. Ja notiek pāreja no citām fentanilu saturošām zālēm, nepieciešama neatkarīga Effentora devas pielāgošana, jo šo zāļu biopieejamība būtiski atšķiras. Tomēr šiem pacientiem iespējams apsvērt ārstēšanas sākotnējo devu, kas ir augstāka par 100 mikrogramiem.

Videja aritmetiska plazmas koncentracija atkariba no laika
Raksturojums pec vienas *EFFENTORA* un OTFC devas izmantošanas veseliem cilvekiem



OTFC dati tika pielagoti (800 mkg lidz 400 mkg)

Effentora iedarbības atšķirības tika novērotas klīniskajā pētījumā pacientiem ar 1. pakāpes mukozītu. C_{max} un AUC_{0-8} bija par 1% un 25% augstāka mukozīta pacientiem salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuriem mukozīts netika novērots. Novērotās atšķirības nebija klīniski nozīmīgas.

Izkliede
Fentanilam piemīt ievērojamas lipofīlas īpašības un tas labi izplatās organismā ārpus asinsvadu sistēmas, lielā izplatības apjomā. Pēc Effentora ievadīšanas aiz vaiga, notiek ātra Effentora izplatība, līdzsvarojot tā koncentrāciju starp plazmu un ievērojami apasiņotiem audiem (smadzenēm, sirdi un plaušām). Pēc tam fentanils sadalās starp dziļo audu kompartmentiem (taukiem un muskuļiem) un plazmu.

Fentanila plazmas proteīnu piesaiste ir 80% līdz 85%. Galvenais piesaistošais proteīns ir skābais alfa-1-glikoproteīns, bet gan albumīni gan lipoproteīni darbojas līdz noteiktai pakāpei. Brīvā fentanila frakcija palielinās acidozes gadījumā.

Biotransformācija
Klīniskajos pētījumos nav tikuši raksturoti vielmaiņas procesi pēc Effentora lietošanas aiz vaiga. Fentanils tiek metabolizēts aknās un zarnu gļotādā, veidojot norfentanilu, izmantojot CYP3A4 izoformu. Norfentanils nav bijis farmakoloģiski aktīvs ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos. Vairāk kā

90% no ievadītās fentanila devas tiek eliminēti biotransformējot par N-dealkilētiem un hidroksilētiem neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija
Pēc fentanila intravenozas ievadīšanas mazāk kā 7% no ievadītās devas tiek neizmainītā veidā izdalīti ar urīnu, un tikai 1% neizmainītā veidā tiek izdalīts ar ekskrementiem. Metabolīti galvenokārt tiek izdalīti ar urīnu, kamēr izdalīšana ekskrementos ir mazāk nozīmīga.

Pēc Effentora ievadīšanas, fentanila noslēdzošā eliminācijas fāze rezultējas fentanila atkārtotā sadalē starp plazmu un dziļo audu kompartmentiem. Šī eliminācijas fāze norisinās lēni, tā rezultātā terminālā eliminācijas pusperioda $t_{1/2}$ mediānas rādītāja ilgums ir apmēram 22 stundas pēc putu veidojošas zāļu formas ievadīšanas aiz vaiga un apmēram 18 stundas pēc intravenozas ievadīšanas. Fentanila kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 42 L/h.

Linearitāte/nelinearitāte
Nav tikusi demonstrēta devas proporcionalitāte no 100 mikrogramiem līdz 1 000 mikrogramiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ar trušiem un žurkām veiktie toksiskās iedarbības pētījumi uz embrija-augļa attīstību neatklāja pētāmās vielas izraisītās attīstības anomālijas vai attīstības traucējumus, pielietojot embrija orgānu attīstības perioda (organoģenēzes) laikā.

Ar žurkām veiktajā auglības un embrija agrīnās attīstības pētījumā tika novēroti efekti, ko izraisīja lielu devu (300 mikrogrami/kg/dienā, s.c.) iedarbība uz tēviņa organismu, un tie ir uzskatāmi par sekundāriem ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos konstatētajiem fentanila sedatīvajiem efektiem. Pre- un postnatālās attīstības pētījumos pēcnācēju izdzīvošanas attiecība bija ievērojami samazināta, izmantojot devas, kuras izraisīja smagu maternālo toksicitāti. Turpmākie atklājumi, izmantojot maternāli toksiskās devas, F1 mazuļiem bija kavēta fiziskā attīstība, sensorās funkcijas, refleksi un uzvedība. Šī iedarbība varētu būt izskaidrojama vai nu ar netiešu iedarbību, t.i. mainītajām mātes rūpēm un/vai laktācijas nomākumu, vai arī ar tiešu fentanila iedarbību uz mazuļiem.

Kancerogenitātes pētījumos ar fentanilu (26-nedēļu alternatīvie ādas bioparaugu pētījumi Tg.AC transgēnām pelēm; divu gadu ilgā zemādas kancerogenitātes pētījumā žurkām) netika konstatēti nekādi atklājumi, kas norādītu uz onkogēno potenciālu. Analizējot galvas smadzeņu histoloģijas preparātus kancerogenitātes pētījumā žurkām, tika konstatēti galvas smadzeņu bojājumi dzīvniekiem, kas lietoja lielas fentanila citrāta devas. Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija hidrogēnkarbonāts
Bezūdens nātrija karbonāts
Bezūdens citronskābe
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al folija/Poliamīda/PVH alumīnija plāksnītes blisters papīra/poliēstera ārējā iepakojumā.

Blistera iepakojumi tiek piegādāti kartona kastītēs pa 4 vai 28 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pacientiem un pacientu aprūpētājiem jābūt informētiem, ka ieteicams iznīcināt visas neatvērtās tabletes, kas palikušas pāri pēc nozīmēšanas, tiklīdz tās vairs nav nepieciešamas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/441/009-010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma*;*
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Katrā dalībvalstī, kurā EFFENTORA būs pieejams tirgū, Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) vienojas par atjaunotu izglītojošo programmu ar valsts kompetento iestādi. RAĪ nodrošinās, ka pēc diskusijām un vienošanās ar valsts kompetentajām iestādēm katrā dalībvalstī, kurā EFFENTORA būs pieejams tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir paredzēts izrakstīt EFFENTORA, tiks nodrošināta informācijas pakete, kas saturēs sekojošo:

- zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija;
- izglītojošs materiāls veselības aprūpes speciālistiem;
- izglītojošs materiāls pacientiem.

Izglītojošajam materiālam veselības aprūpes speciālistiem jāsastāv no četrām daļām:

- opioīdu parakstīšanas ceļveža;
- brošūras par nekontrolējamām sāpēm;
- EFFENTORA parakstīšanas ceļveža;
- EFFENTORA devas pielāgošanas ceļveža.

Galvenie punkti, kas tiks iekļauti izglītojošā materiālā veselības aprūpes speciālistiem:

- EFFENTORA drīkst parakstīt tikai ārsti ar pieredzi opioīdu terapijas izmantošanā vēža pacientiem;
- EFFENTORA drīkst parakstīt tikai kritiski izvēlētiem pacientiem, kas tiek rūpīgi pārraudzīti sakarā ar:
  - norādījumu ievērošanu par fentanila aiz vaiga lietojamās tabletes lietošanu un ievietošanu;
  - norādījumu ievērošanu par bērniem neatverama blistera atvēršanu;
  - informācijas izpratni par lietošanu tikai noteiktai indikācijai un zāļu ļaunprātīgas lietošanas risku;
  - informācijas izpratni par titrēšanas procesu, kas norādīta marķējumā;
- norādījumi par fentanila aiz vaiga lietojamās tabletes drošu lietošanu (lai izvairītos no pārdozēšanas riska), uzglabāšanu (lai izvairītos no nejaušas lietošanas riska) un iznīcināšanu
- ierāmēti sekojoši paziņojumi:

1. Effentora drīkst parakstīt tikai pēkšņām, nekontrolējamām vēža izraisītām sāpēm
2. Effentora nedrīkst parakstīt pacientiem ar īstermiņa sāpēm
3. Effentora nedrīkst parakstīt pacientiem, kuri nelieto diennakts opioīdu pretsāpju zālēs
4. Effentora nedrīkst parakstīt pacientiem līdz 18 gadu vecumam

Izglītojošajam materiālam pacientiem jāsastāv no šīm trim daļām:

1. Dokumenta, kurā izskaidrots titrēšanas process un dozēšanas ieteikumi pēc ārstēšanas uzsākšanas.

2. Bieži uzdoto jautājumu saraksta, kurā sniegtas atbildes uz iespējamiem par šādām tēmām:

- kas ir pēkšņas, nekontrolējamas sāpes;
- kam EFFENTORA domāts;
- kā lietot EFFENTORA (kā to ieņemt, kā sasniegt efektīvu devu titrēšanas procesā);
- iespējamās blakusparādības (visbiežākās, kā tās atpazīt un kad brīdināt ārstus)
- mijiedarbības risks ar citām zālēm;
- galvenie piesardzības pasākumi: kā novērst galvenos riskus (ieņemt zāles kā parakstīts; turpināt lietot uzturošo opioīdu terapiju; uzglabāt EFFENTORA bērniem nepieejamā un neredzamā vietā; novērst zādzību un ļaunprātīgu izmantošanu)
- EFFENTORA droša lietošana, uzglabāšana un likvidēšana.

3. Ikdienas sāpju žurnāls, kurā ierakstīt ikdienas sāpju līmeni, nodrošinot pacientiem un ārstiem pārraudzības līdzekli ikdienas simptomu un ārstēšanas efektivitātes noteikšanai.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 100 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 100 mikrogramus fentanila (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 aiz vaiga lietojamās tabletes
28 aiz vaiga lietojamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Oromukozālā dobumā.
Ievietojiet tableti vaiga dobumā. Tableti nedrīkst sūkāt, košļāt vai veselu norīt. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šīs zāles drīkst izmantot tikai tiem pacientiem, kuri jau lieto citus opioīdus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Effentora 100

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

4 TABLETES SATUROŠS BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 100 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TEVA B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Noplēst
2. Salocīt
3. Pavilkt

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 200 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 200 mikrogramus fentanila (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 aiz vaiga lietojamās tabletes
28 aiz vaiga lietojamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Oromukozālā dobumā.
Ievietojiet tableti vaiga dobumā. Tableti nedrīkst sūkāt, košļāt vai veselu norīt. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šīs zāles drīkst izmantot tikai tiem pacientiem, kuri jau lieto citus opioīdus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Effentora 200

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

4 TABLETES SATUROŠS BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 200 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TEVA B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Noplēst
2. Salocīt
3. Pavilkt

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 400 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 400 mikrogramus fentanila (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 aiz vaiga lietojamās tabletes
28 aiz vaiga lietojamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Oromukozālā dobumā.
Ievietojiet tableti vaiga dobumā. Tableti nedrīkst sūkāt, košļāt vai veselu norīt. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šīs zāles drīkst izmantot tikai tiem pacientiem, kuri jau lieto citus opioīdus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Effentora 400

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

4 TABLETES SATUROŠS BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 400 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TEVA B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Noplēst
2. Salocīt
3. Pavilkt

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 600 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 600 mikrogramus fentanila (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 aiz vaiga lietojamās tabletes
28 aiz vaiga lietojamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Oromukozālā dobumā.
Ievietojiet tableti vaiga dobumā. Tableti nedrīkst sūkāt, košļāt vai veselu norīt. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šīs zāles drīkst izmantot tikai tiem pacientiem, kuri jau lieto citus opioīdus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Effentora 600

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

4 TABLETES SATUROŠS BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 600 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TEVA B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Noplēst
2. Salocīt
3. Pavilkt

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 800 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra aiz vaiga lietojamā tablete satur 800 mikrogramus fentanila (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 aiz vaiga lietojamās tabletes
28 aiz vaiga lietojamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Oromukozālā dobumā.
Ievietojiet tableti vaiga dobumā. Tableti nedrīkst sūkāt, košļāt vai veselu norīt. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šīs zāles drīkst izmantot tikai tiem pacientiem, kuri jau lieto citus opioīdus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Effentora 800

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

4 TABLETES SATUROŠS BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Effentora, 800 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TEVA B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Noplēst
2. Salocīt
3. Pavilkt

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Effentora, 100 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Effentora, 200 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Effentora, 400 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Effentora, 600 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Effentora, 800 mikrogramu, aiz vaiga lietojamās tabletes
Fentanyl

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Effentora un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Effentora lietošanas
3. Kā lietot Effentora
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Effentora
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Effentora un kādam nolūkam tās lieto

Effentora aktīvā viela ir fentanila citrāts. Effentora ir sāpju mazinošas zāles, pazīstamas kā opioīdi, kuras tiek lietotas pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai pieaugušiem vēža slimniekiem, kuri jau lieto citus opioīdu līdzekļus nepārtraukto (visas diennakts garumā) sāpju mazināšanai.
Pēkšņas, nekontrolējamas sāpes ir papildu, pēkšņas sāpes, kuras parādās neskatoties uz to, ka Jūs lietojat parastos opioīdu sāpju mazināšanas medikamentus.

2. Kas Jums jāzina pirms Effentora lietošanas

Nelietojiet Effentora šādos gadījumos:
- ja Jūs regulāri nelietojat parakstītās opioīdu grupas zāles (piem., kodeīnu, fentanilu, hidromorfonu, morfīnu, oksikodonu, petidīnu) katru dienu regulāri, vismaz vienu nedēļu, savu pastāvīgo sāpju kontrolēšanai. Ja Jūs nelietojat šīs zāles, Jūs **nedrīkstat** lietot Effentora, jo tas var palielināt risku, ka elpošana varētu kļūt bīstami lēna un/vai sekla, vai pat apstāties;
- ja Jums ir alerģija pret fentanilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs ciešat no smagām elpošanas problēmām vai smagām obstruktīvām plaušu slimībām;
- ja Jūs ciešat no īslaicīgām sāpēm, izņemot pēkšņām, nekontrolējamām sāpēm, ko izraisījis ievainojums vai operācija, galvassāpes vai migrēna.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Effentora lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
Īpaša piesardzība, lietojot Effentora, nepieciešama šādos gadījumos
Effentora lietošanas laikā turpiniet lietot tos opioīdu zāles, kurus Jūs jau izmantojat savu nepārtraukto (diennakts), vēža izraisīto sāpju mazināšanai.
Kamēr Jūs tiekat ārstēts ar Effentora, nelietojiet citas fentanilu saturošas, iepriekš parakstītas zāles pēkšņu, nekontrolējamu sāpju ārstēšanai. Ja Jums vēl arvien mājās ir kādas no šīm fentanilu saturošām zālēm, sazinieties ar farmaceitu, lai noskaidrotu kā tās iznīcināt.

Pirms uzsākt Effentora lietošanu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir kāda no turpmāk aprakstītajām problēmām.

- Ja Jūs lietojat citas opioīdu zāles Jūsu nepārtraukto (diennakts) sāpju mazināšanai, kuru iedarbība vēl nav nostabilizējusies.
- Ja Jūs ciešat no kādas problēmas, kas ietekmē elpošanu (tādas kā astma, sēcoša elpošana vai elpas trūkums).
- Jums ir galvas trauma.
- Jums ir ārkārtīgi lēna sirdsdarbība vai citas sirds problēmas.
- Jums ir aknu vai nieru problēmas, jo minētie orgāni ietekmē veidu, kā šīs zāles tiek sadalītas organismā.
- Jums ir zems cirkulējošo šķidrumu apjoms vai zems asinsspiediens.
- Jums ir sirdsdarbības traucējumi, it īpaši lēna sirdsdarbība.
- Jūs lietojat antidepresantus vai antipsihotiskus līdzekļus; lūdzu, skatiet sadaļu „Citas zāles un Effentora”.

Ko darīt, ja kāds ir nejauši lietojis Effentora?
Ja kāds ir nejauši ieņēmis Effentora, lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Mēģiniet noturēt cilvēku nomodā, līdz ierodas ātrā palīdzība.

Ja kāds ir nejauši ieņēmis Effentora, tad varētu būt tādas pašas blakusparādības, kā aprakstīts sadaļā „Ja esat lietojis Effentora vairāk nekā noteikts”.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Effentora
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

- Par visām zālēm, kuras Jums normāli izraisa miegainību (kurām ir nomierinoša iedarbība), tādām kā miega zālēm, zālēm nemiera ārstēšanai, antihistamīnu grupas zālēm vai trankvilizatoriem.
- Par visām zālēm, kuras var ietekmēt Effentora sadalīšanos organismā, tādām kā ritonavirs, nelfinavirs, amprenavirs un fosamprenavirs (zālēm, kuras palīdz kontrolēt HIV infekciju) vai citiem tā sauktajiem CYP3A4 inhibitoriem, tādiem kā ketokonazols, itrakonazols vai flukonazols (izmantojamas sēnīšu infekcijas ārstēšanai), troleandomicīns, klaritromicīns vai eritromicīns (zālēm, kuras tiek izmantotas baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai), aprepitants (izmantojams smaga nelabuma gadījumā) un diltiazems un verapamils (zāles, kas izmantojamas augsta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai).
- Pastāstiet savam ārstam par medikamentiem, tā sauktajiem monoaminooksidāzes (MAO) inhibitoriem (izmantojamiem smagas depresijas ārstēšanai) vai par līdzīgas iedarbības medikamentiem, ja esat tos lietojis iepriekšējo 2 nedēļu laikā.
- Pastāstiet par noteikta veida spēcīgiem pretsāpju līdzekļiem, kurus sauc par daļējiem agonistiem/antagonistiem, piemēram, buprenorfīnu, nalbufīnu, pentazocīnu (pretsāpju zāles). Šo zāļu lietošanas laikā Jums var parādīties atcelšanas sindroma simptomi (slikta dūša, vemšana, caureja, nemiers, drebuļi, trīce un svīšana).
- Blakusparādību risks palielinās, ja Jūs lietojat noteikta veida antidepresantus vai antipsihotiskos līdzekļus. Effentora var mijiedarboties ar šīm zālēm, un Jums var rasties psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma), kā arī citi traucējumi, piemēram, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās virs 38°C, sirdsdarbības paātrināšanās, nestabils asinsspiediens, refleksu pastiprināšanās, muskuļu stīvums, koordinācijas traucējumi un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja). Ārsts Jums pastāstīs, vai Effentora ir Jums piemērotas zāles.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Effentora kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

- Effentora var lietot gan pirms, gan arī pēc ēšanas, taču to nevar lietot ēšanas laikā. Lai samitrinātu muti, pirms Effentora lietošanas var iedzert nedaudz ūdeni, taču Jūs nedrīkstat neko nedz ēst nedz arī dzert šo zāļu lietošanas laikā.
- Jūs nedrīkstat dzert greipfrūtu sulu *Effentora* lietošanas laikā, jo tas var ietekmēt šo zāļu sadalīšanos organismā.
- Nelietojiet alkoholu Effentora lietošanas laikā. Tas var palielināt bīstamo blakusparādību risku.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Effentora grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot ja šis jautājums ir apspriests ar Jūsu ārstu. Jūs nedrīkstat lietot Effentora dzemdību laikā, jo fentanils var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajam bērnam.
Fentanils var nonākt mātes pienā un var izraisīt nevēlamās blakusparādības ar krūti barojamam mazulim. Nelietojiet Effentora, ja Jūs barojat ar krūti, Jūs nedrīkstat uzsākt bērna zīdīšanu, kamēr nav pagājušas vismaz 5 dienas pēc pēdējās Effentora lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Jums jāapspriež ar savu ārstu, vai vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus ir droši pēc Effentora lietošanas. Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus, ja: jūtat miegainību vai reiboni; Jums ir neskaidra redze vai dubultojas, vai arī ir grūti koncentrēties. Pirms vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, Jums ir jāzina, kā Jūs reaģēsiet uz Effentora iedarbību.

Effentora satur nātriju
Katra Effentora 100 mikrogramu tablete satur 10 mg nātrija. Katra Effentora 200 mikrogramu, Effentora 400 mikrogramu, Effentora 600 mikrogramu un Effentora 800 mikrogramu tablete satur 20 mg nātrija. Jums tas jāņem vērā, ja Jums ir jāievēro kontrolētu nātrija diētu, kā arī nepieciešams lūgt ārsta padomu.

3. Kā lietot Effentora

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
Devas un lietošanas biežums
Lietojot Effentora pirmo reizi, Jūsu ārsts darbosies kopā ar Jums, lai noskaidrotu devu, kura mazinās Jūsu pēkšņās, nekontrolējamās sāpes. Ir ļoti svarīgi Effentora lietot tieši tā, kā ārsts Jums ir rekomendējis. Sākotnējā deva ir 100 mikrogrami. Pareizās devas noteikšanas laikā ārsts Jums var ieteikt lietot vairāk nekā vienu tableti sāpju epizodē. Ja jūsu pēkšņās, nekontrolējamās sāpes nemazinās 30 minūšu laikā, lietojiet ne vairāk kā 1 Effentora tableti devas pielāgošanas perioda laikā.

Tikko Jūsu ārsts ir Jums noteicis nepieciešamo devu, lietojiet vienmēr 1 tableti pēkšņu, nekontrolējamu sāpju uzliesmojuma laikā. Turpmākā ārstēšanas kursa laikā var mainīties Jūsu pretsāpju līdzekļu lietošanas nepieciešamība. Var būt nepieciešamas lielākas devas. Ja šīs pēkšņās, nekontrolējamās sāpes nemazinās 30 minūšu laikā, lietojiet ne vairāk kā 1 Effentora tableti šī devas atkārtotas pielāgošanas perioda laikā.
Sazinieties ar ārstu, ja Jums noteiktā nepieciešamā deva nemazina Jūsu pēkšņās, nekontrolējamās sāpes. Jūsu ārsts izlems, vai nav nepieciešams mainīt devu.

Uzgaidiet vismaz 4 stundas, pirms uzsākat cita nekontrolējamo sāpju uzliesmojuma ārstēšanu ar Effentora.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja lietojat Effentora biežāk kā četras reizes dienā, jo tad ārsts var mainīt Jūsu pastāvīgo sāpju ārstēšanā izmantotās zāles.Pēc tam, kad atkal panākta Jūsu pastāvīgo sāpju

kontrole, ārstam var rasties nepieciešamība mainīt Jūsu Effentora devu. Efektīvākai sāpju mazināšanai, pastāstiet ārstam par savām sāpēm un to, kā Effentora iedarbojas, lai nepieciešamības gadījumā varētu mainīt devu.

Nemainiet Effentora vai citu pretsāpju medikamentu devas. Jebkādas devu izmaiņas jāveic pēc ārsta norādījumiem un ārsta uzraudzībā.

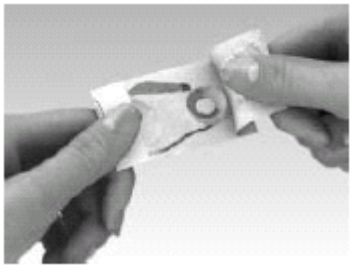
Ja neesat pārliecināts par pareizās devas lielumu vai Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanu, nepieciešams sazināties ar savu ārstu.

Lietošanas veids

Effentora aiz vaiga lietojamās tabletes paredzētas lietošanai oromukozālā dobumā. Kad tablete tiek ievietota mutē, tā izšķīst un zāles tiek uzsūktas caur mutes gļotādu, nonākot asins sistēmā. Šāda zāļu lietošana nodrošina tā ātru absorbciju pēkšņu, nekontrolējamu sāpju mazināšanai.

Zāļu lietošana

- Atveriet blistera iepakojumu tikai tad, kad esat gatavs lietot tableti. Nepieciešams tableti izlietot nekavējoties, tiklīdz tā ir izņemta no blistera iepakojuma.
- Atdaliet vienu blistera daļu no blistera kartes, noplēšot perforācijas vietā.
- Salociet blistera daļu pa norādīto līniju.
- Atvelciet atpakaļ blistera daļu tabletes atklāšanai. NEMĒĢINIET izspiest tableti caur blisteru, jo tādā veidā tablete var tikt bojāta.



- Izņemiet tableti no blistera iepakojuma un **nekavējoties** ievietojiet veselu tableti dzerokļa tuvumā starp smaganām un vaigu (kā parādīts attēlā). Tā vietā dažreiz ārsts var Jums ieteikt ievietot tableti zem mēles.
- Nemēģiniet tableti sasmalcināt vai sadalīt.

- Nekodiet, nesūkājiet, nekošļājiet vai nenorijiet tableti, jo tas izraisīs mazāku sāpju samazināšanu, nekā lietojot atbilstoši norādītajam.
- Tableti nepieciešams atstāt starp vaigu un smaganām, kamēr tā izšķīst, kam parasti nepieciešamas 14 līdz 25 minūtes.
- Tabletes šķīšanas laikā Jūs varat sajust vieglu burbuļošanas sajūtu starp vaigu un smaganām, jo tablete izšķīst.
- Kairinājuma gadījuma varat mainīt tabletes atrašanās vietu aiz vaiga.
- Pēc 30 minūtēm, ja vēl ir saglabājušies tabletes gabaliņi, tos var norīt, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja esat lietojis Effentora vairāk nekā noteikts

- Biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ir miegainība, pagurums vai reiboņi. Ja jūtat spēcīgus reiboņus vai izteiktu miegainību pirms tablete ir pilnīgi izšķīdusi, izskalojiet muti ar ūdeni un izspļaujiet atlikušos tabletes gabaliņus izlietnē vai tualetē.
- Nopietnas Effentora lietošanas blakusparādības ir lēna un/vai sekla elpošana. Tā var notikt, ja Effentora deva ir pārāk liela vai arī Jūs esat lietojis pārāk lielu Effentora daudzumu. Ja tā gadās, lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Ja esat aizmirsis lietot Effentora
Ja pēkšņās, nekontrolējamās sāpes vēl arvien pastāv, tad Jūs varat lietot Effentora atbilstoši ārsta norādījumiem. Ja pēkšņās, nekontrolējamās sāpes ir pārgājušas, nelietojiet Effentora, līdz šīs sāpes nav atsākušās.

Ja pārtraucat lietot Effentora
Jums jāpārtrauc Effentora lietošana, ja vairāk nejūtat pēkšņās, nekontrolējamās sāpes. Tomēr Jums jāturpina lietot parastās opioīdu pretsāpju zāles pastāvīgo vēža sāpju mazināšanai atbilstoši ārsta norādījumiem. Pārtraucot lietot Effentora, Jums var parādīties zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi, kas līdzīgi iespējamām Effentora blakusparādībām. Ja Jums parādās zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi vai Jūs uztraucaties par sāpju mazināšanu, sazinieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs, vai Jums ir nepieciešamas zāles lietošanas pārtraukšanas simptomu mazināšanai vai novēršanai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja pamaniet jebkādas no šīm blakusparādībām, sazinieties ar savu ārstu.

Nopietnākās nevēlamās blakusparādības ir sekla elpošana, zems asinsspiediens un šoks. Effentora, tāpat kā citas fentanilu saturošas zāles, var izraisīt smagus elpošanas traucējumus, kā rezultātā var iestāties nāve. Ja jūtat spēcīgu miegainību un/vai Jums ir sekla elpošana, Jums vai Jūsu aprūpētājam nepieciešams nekavējoties sazināties ar savu ārstu, vai arī zvanīt ātrajai palīdzībai.

Ļoti bieži sastopamās blakusparādības (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- Reiboņi, galvassāpes
- nelabuma sajūta, vemšana
- tabletes lietošanas vietā: sāpes, čūla, kairinājums, asiņošana, nejutīgums, sajūtu zudums, apsārtums, tūska vai plankumi

Bieži sastopamās blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- nemiera vai apjukuma sajūta, depresija, bezmiegs
- garšas izmaiņas, ķermeņa masas samazināšanās
- miegainība, nomierinoša sajūta, pārmērīgs nogurums, nespēks, migrēna, nejūtīgums, roku un kāju tūska, zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms (var izpausties kā šādas blakusparādības – slikta dūša, vemšana, caureja, nemiers, drebuļi, trīce un svīšana), trīcēšana, krišana, drebuļi
- aizcietējums, iekaisums mutē, mutes sausums, caureja, grēmas, apetītes zudums, sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā, gremošanas traucējumi, zobu sāpes, piena sēnīte mutē
- nieze, pārmērīga svīšana, izsitumi
- elpas trūkums, sāpes rīklē
- samazināts balto asins ķermenīšu skaits, samazināts sarkano asins ķermenīšu skaits, paaugstināts vai pazeminātsasinsspiediens, neparasti ātra sirdsdarbība
- sāpes muskuļos, sāpes mugurā
- nogurums

Retāk sastopamās blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- iekaisis kakls
- samazināts to šūnu daudzums, kas palīdz asinīm sarecēt,
- pacilātības, nervozitātes vai abnormalitātes sajūtas, nervu stress vai nomākums, var redzēt vai dzirdēt neeksistējošas lietas (halucinācijas), apziņas nomākums, mentālā stāvokļa izmaiņas, atkarības (atkarība no zālēm, pieradums pie zālēm), dezorientācija, koncentrēšanās spēju trūkums, līdzsvara zudums, reibonis, runāšanas problēmas, džinkstēšana ausīs, diskomforta sajūta ausīs
- traucēta vai neskaidra redze, acu apsārtums
- neparasti lēna sirdsdarbība, karstuma sajūta (karstuma viļņi),
- smagas elpošanas problēmas, elpošanas traucējumi miega laikā,
- viena vai vairākas no turpmāk aprakstītajām mutes problēmām: čūla, sajūtu zudums, diskomforts, neparasta krāsa, mīksto audu bojājumi, mēles bojājumi, sāpīga, čulgaina vai čūlaina mēle, smaganu sāpes, saplaisājušas lūpas, zobu bojājumi
- barības vada iekaisums, zarnu paralīze, žultspūšļa darbības traucējumi
- auksti sviedri, sejas pietūkums, ģeneralizēta nieze, matu izkritums, muskuļu raustīšanās, muskulatūras vājums, diskomforta sajūta krūtīs, slāpes, aukstuma sajūta, karstuma sajūta, urinēšanas grūtības
- savārgums
- piesarkums

Reti sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):
- domāšanas traucējumi, kustību traucējumi
- pūslīšu veidošanās mutē, lūpu sausums, strutu uzkrāšanās mutē zem ādas
- testosterona trūkums, nepatīkamas sajūtas acīs, novērojami gaismas uzliesmojumi, nagu trauslums
- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtums, lūpu un sejas pietūkums, nātrene

Biežums nav zināms:
- samaņas zudums, elpošanas apstāšanās, epileptiskas lēkmes

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Effentora

Sāpju mazinošās zāles Effentora ir ļoti stipras iedarbības medikaments un var būt dzīvībai bīstams, ja to nejauši lieto bērns. Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera iepakojuma marķējuma un kartona kastītes.
- Uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Effentora satur
- Aktīvā viela ir fentanils. Katra tablete satur vai nu:
- 100 mikrogramus fentanila (citrāta veidā) vai
- 200 mikrogramus fentanila (citrāta veidā) vai
- 400 mikrogramus fentanila (citrāta veidā) vai
- 600 mikrogramus fentanila (citrāta veidā) vai
- 800 mikrogramus fentanila (citrāta veidā)

Citas sastāvdaļas ir mannīts, A tipa nātrija cietes glikolāts, nātrija hidrogēnkarbonāts, bezūdens nātrija karbonāts, bezūdens citronskābe, magnija stearāts.

Effentora ārējais izskats un iepakojums
Aiz vaiga lietojamās tabletes ir plakanas, ar noapaļotām, koniskām malām, ar vienā pusē reljefi izveidotu simbolu „C” un otrā pusē ar „1” Effentora 100 mikrogramu tabletēm, „2” Effentora 200 mikrogramu tabletēm, „4” Effentora 400 mikrogramu tabletēm, „6” Effentora 600 mikrogramu tabletēm un „8” Effentora 800 mikrogramu tabletēm.

Katrs blisters satur 4 aiz vaiga lietojamās tabletes, kartona kastītē pa 4 vai 28 aiz vaiga lietojamām tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs:
Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals
Ireland
Tel: +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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.