PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
Ena bukalna tableta vsebuje 100 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 10 mg natrija.

Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
Ena bukalna tableta vsebuje 200 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 20 mg natrija.

Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
Ena bukalna tableta vsebuje 400 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 20 mg natrija.

Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
Ena bukalna tableta vsebuje 600 mikrogramov fentanila v obliki citrata).
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 20 mg natrija.

Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete
Ena bukalna tableta vsebuje 800 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 20 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

bukalna tableta

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
Ploska, bela, okrogla prirezana tableta z oznako ‘C’ na eni strani in na drugi strani ‘1’.

Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
Ploska, bela, okrogla prirezana tableta z oznako ‘C’ na eni strani in na drugi strani ‘2’.

Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
Ploska, bela, okrogla prirezana tableta z oznako ‘C’ na eni strani in na drugi strani ‘4’.

Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
Ploska, bela, okrogla prirezana tableta z oznako ‘C’ na eni strani in na drugi strani ‘6’.

Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete
Ploska, bela, okrogla prirezana tableta z oznako ‘C’ na eni strani in na drugi strani ‘8’.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Effentora je indicirano za zdravljenje prebijajoče bolečine (PBB) pri odraslih s karcinomom, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno terapijo za kronično bolečino pri karcinomu.
PBB je prehodno poslabšanje bolečine, ki se pojavi ob prisotnosti stalne bolečine, ki je sicer pod nadzorom.
Bolniki, ki prejemajo vzdrževalno opioidno terapijo so tisti, ki prejemajo vsaj 60 mg morfija peroralno dnevno, vsaj 25 mikrogramov transdermalnega fentanila na uro, vsaj 30 mg oksikodona dnevno, vsaj 8 mg peroralnega hidromorfona dnevno ali ekvivalenten analgetični odmerek drugega opioida en teden ali dlje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri ravnanju z opioidno terapijo pri bolnikih s karcinomom, ki mora zdravljenje ves čas tudi voditi. Zdravniki morajo upoštevati možnost zlorabe fentanila. Bolnikom je treba dati navodilo, naj ne uporabljajo dveh različnih formulacij fentanila hkrati za zdravljenje prebijajoče bolečine in da druga zdravila s fentanilom, predpisana za zdravljenje PBB, ob prehodu na zdravilo Effentora zavržejo. Število jakosti tablet, ki so bolniku v katerem koli času na voljo, mora biti čim manjše, da jih bolnik ne zameša in da s tem preprečite morebitno preveliko odmerjanje.

<u>Odmerjanje</u>

Titriranje odmerka

Zdravilo Effentora je treba titrirati individualno do 'učinkovitega' odmerka, ki daje ustrezne analgetične rezultate in zmanjšuje neželene učinke na najmanjšo možno mero. V kliničnih študijah ni bilo možno predvideti učinkovitega odmerka zdravila Effentora za PBB na podlagi dnevnega vzdrževalnega odmerka opioida.
Bolnike je treba skrbno nadzirati, dokler ni dosežen učinkovit odmerek.

<u>Titriranje pri bolnikih, ki niso jemali drugega zdravila s fentanilom</u>
Začetni odmerek zdravila Effentora mora biti 100 mikrogramov. Po potrebi naj se postopoma povečuje glede na razpon jakosti tablet, ki so na voljo (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramov).

<u>Titriranje pri bolnikih, ki so jemali drugo zdravilo s fentanilom</u>
Zaradi različnih absorpcijskih profilov se zdravila ne sme menjati v razmerju 1:1. Ob menjavi dosedanjega peroralnega zdravila s fentanilijevim citratom z zdravilom Effentora je potrebno neodvisno titriranje odmerka z zdravilom Effentora, saj se biološka uporabnost med zdravili znatno razlikuje. Vendar pa je lahko pri teh bolnikih začetni odmerek večji od 100 mikrogramov.

Način titriranja

Če se med titriranjem ustrezen analgetični učinek ne doseže v 30 minutah po začetku apliciranja ene tablete, se lahko uporabi druga tableta zdravila Effentora enake jakosti.

Če je treba za zdravljenje epizode PBB uporabiti več kot eno tableto, je treba za zdravljenje naslednje epizode PBB razmisliti o uporabi naslednje višje jakosti zdravila.

Med titriranjem je možno uporabiti več tablet: do štiri 100-mikrogramske ali do štiri 200-mikrogramske tablete se lahko uporabijo za zdravljenje ene epizode PBB med titriranjem odmerka po naslednjem režimu:

- Če začetna 100-mikrogramska tableta ne učinkuje, dajte bolniku navodila, da za naslednjo epizodo PBB uporabi dve 100-mikrogramski tableti. Priporoča se, da bolnik vstavi po eno tableto na vsako

stran ust. Če se oceni, da ta odmerek učinkuje, se lahko zdravljenje naslednjih epizod PBB nadaljuje z eno 200-mikrogramsko tableto zdravila Effentora.

- Če se oceni, da ena 200-mikrogramska tableta zdravila Effentora (ali dve 100-mikrogramski tableti) ni dovolj učinkovita, dajte bolniku navodila, da za zdravljenje naslednje epizode PBB uporabi dve 200-mikrogramski tableti (ali štiri 100-mikrogramske tablete). Priporoča se, da bolnik vstavi ti dve tableti na vsako stran ust. Če se oceni, da ta odmerek učinkuje, se lahko zdravljenje naslednjih epizod PBB nadaljuje z eno 400-mikrogramsko tableto zdravila Effentora.
- Za titriranje do 600 mikrogramov in 800 mikrogramov se uporabljajo 200-mikrogramske tablete.

Odmerkov nad 800 mikrogramov v kliničnih študijah niso ocenjevali.

Za zdravljenje posamičnih epizod PBB se ne sme uporabiti več kot dve tableti, razen v zgoraj opisanih primerih titriranja z do štirimi tabletami.
Pred zdravljenjem naslednje epizode PBB z zdravilom Effentora mora bolnik med titriranjem počakati vsaj 4 ure.

Vzdrževalna terapija

Bolniki, pri katerih je bil med titriranjem ugotovljen učinkovit odmerek, naj nadaljujejo z jemanjem tega odmerka v obliki ene tablete te jakosti. Intenzivnost epizod prebijajoče bolečine se lahko razlikuje, zato bo morda treba odmerek zdravila Effentora sčasoma povečati zaradi napredovanja osnovnega rakavega obolenja. Če je večkrat zaporedoma potrebna še druga tableta zdravila Effentora, je treba običajni vzdrževalni odmerek prilagoditi (glejte spodaj).
Pred zdravljenjem naslednje epizode PBB z zdravilom Effentora mora bolnik med vzdrževalno terapijo počakati vsaj 4 ure.

Ponovna prilagoditev odmerka

Pri bolnikih, kjer je za več zaporednih epizod PBB potrebna več kot ena tableta na epizodo PBB, je treba povečati vzdrževalni odmerek zdravila Effentora. Za ponovno prilagoditev odmerka velja enako načelo kot za *titriranje odmerka* (glejte zgoraj).
Pri bolnikih, ki se jim vztrajno pojavljajo več kot štiri epizode PBB v 24 urah, bo morda potrebna ponovna prilagoditev osnovne opioidne terapije.

V odsotnosti zadostnega obvladovanja bolečine je treba upoštevati, da lahko pride do hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje in cilji zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Effentora se je treba skupaj z bolnikom v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine dogovoriti o strategiji zdravljenja, ki vključuje trajanje in cilje zdravljenja, ter o načrtu za zaključek zdravljenja. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnjem zdravljenju, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Če ni ustreznega nadzora nad bolečino, je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4). Zdravila Effentora se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Effentora je treba prekiniti takoj, ko bolnik nima več epizod prebijajoče bolečine. Zdravljenje trajno prisotne bolečine naj se nadaljuje, kot je predpisano.
Če je treba kakršno koli opioidno zdravljenje prekiniti, je treba bolnika skrbno spremljati zaradi obvladovanja tveganja odtegnitvenih učinkov zaradi nenadne prekinitve.

Jetrna ali ledvična okvara

Zdravilo Effentora je treba previdno uporabljati pri bolnikih z zmerno do resno jetrno ali ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s kserostomijo

Priporoča se, da bolniki s kserostomijo pijejo vodo, da navlažijo ustno votlino pred aplikacijo zdravila Effentora. Če se tableta s tem ne raztopi dovolj, je morda priporočljivo menjati terapijo.

Uporaba pri starejših (starih več kot 65 let)

V kliničnih študijah je bil učinkovit odmerek pri bolnikih, starih več kot 65 let, običajno nižji kot pri mlajših bolnikih. Pri titriranju odmerka zdravila Effentora pri starejših bolnikih se priporoča pazljivost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Effentora pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Ko so tablete Effentora izpostavljene vlagi, se razkrojijo in sprostijo učinkovino. Zato je treba bolnikom naročiti, da pretisnega omota ne odpirajo, dokler niso pripravljeni za vstavitev tablete v ustno votlino.

Odpiranje pretisnega omota

Bolnike je treba opozoriti, da naj NE poskusijo potisniti tablete skozi pretisni omot, saj bi s tem lahko poškodovali bukalno tableto. Pravilen način odstranitve tablete iz pretisnega omota je:
Eno od enot pretisnega omota strgajte po perforaciji in jo ločite od preostanka pretisnega omota. Enoto pretisnega omota nato prepognite po črtkani liniji na hrbtni strani folije, kjer je označeno. Hrbtno folijo nato odluščite, da odkrijete tableto.
Bolnikom je treba naročiti, naj tablete ne drobijo in ne lomijo.

Tablete ni dovoljeno shranjevati zunaj pretisnega omota, saj se lahko razgradi, pojavi pa se lahko tudi tveganje za nenamerno izpostavljenost tableti.

Apliciranje tablete

Bolnik naj vzame tableto iz pretisnega omota in nemudoma celo tableto zdravila Effentora vstavi v ustno votlino (poleg molarja med lice in dlesen).

Tablet zdravila Effentora se ne sme sesati, žvečiti ali pogoltniti, saj to povzroči nižje koncentracije v plazmi, kot so prisotne, če se tablete jemlje po navodilu.

Zdravilo Effentora se vstavi v ustno votlino, kjer naj ostane dovolj dolgo, da se tableta razkroji. To običajno traja 14–25 minut.
Druga možnost je, da se tableta vstavi pod jezik (glejte poglavje 5.2).

Če so po 30 minutah v ustih še ostanki tablete zdravila Effentora, se jih lahko pogoltne s kozarcem vode.

Ni znakov, da bi se s časom, potrebnim za popoln razkroj tablete po oralni aplikaciji, podaljšal čas do sistemske izpostavljenosti fentanilu.

S tableto v ustni votlini bolniki ne smejo niti jesti niti piti.
Pri draženju ustne sluznice se priporoča sprememba mesta namestitve tablete v ustni votlini.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki brez vzdrževalne opioidne terapije, saj obstaja povišano tveganje respiratorne depresije.
- Resna respiratorna depresija ali huda obstruktivna bolezen pljuč.
- Zdravljenje druge akutne bolečine kot prebijajoče.
- Bolniki, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo natrijev oksibat.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi tveganj, vključno s smrtnim izidom, ki so povezana z nenamerno izpostavitvijo, napačno uporabo in zlorabo, je treba bolnikom in njihovim skrbnikom svetovati, naj zdravilo Effentora hranijo na varnem in zaščitenem mestu, do katerega drugi nimajo dostopa.

Nenamerna uporaba pri otrocih
Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da vsebuje zdravilo Effentora učinkovino v količini, ki je lahko smrtna, posebej za otroke. Zato je treba vse tablete hraniti nedosegljivo otrokom.

Spremljanje
Za zmanjšanje tveganja neželenih učinkov, povezanih z jemanjem opioidov, in za opredelitev učinkovitega odmerka je nujno, da bolnike med postopkom titriranja skrbno nadzira zdravstveni delavec.

Vzdrževalno opioidno zdravljenje
Pomembno je, da se vzdrževalno opioidno zdravljenje, s katerim se bolnika zdravi zaradi stalne bolečine, stabilizira pred začetkom zdravljenja z zdravilom Effentora in bolnik nadaljuje z vzdrževalnim opioidnim zdravljenjem med jemanjem zdravila Effentora. Zdravilo se ne sme dati bolnikom brez vzdrževalnega opoidnega zdravljenja, ker obstaja povečano tveganje za respiratorno depresijo in smrt.

Respiratorna depresija
Kot z vsemi opioidi obstaja tveganje klinično pomembne respiratorne depresije, povezane z uporabo fentanila. Neustrezen izbor bolnikov (na primer uporaba pri bolnikih brez vzdrževalne terapije z opioidi) in/ali neprimerno odmerjanje lahko z zdravilom Effentora in drugimi zdravili, ki vsebujejo fentanil povzroči smrten izid.
Zdravilo Effentora naj se uporablja samo za stanja, podana v poglavju 4.1.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen
Pri titriranju zdravila Effentora pri bolnikih z manj hudo obstruktivno pljučno boleznijo ali drugimi zdravstvenimi tegobami, zaradi katerih so nagnjenih k respiratorni depresiji, je potrebna posebna previdnost, saj lahko celo običajni terapevtski odmerki zdravila Effentora dodatno znižajo dihalno kapaciteto do take mere, da pride do dihalne odpovedi.

S spanjem povezane motnje dihanja
Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA – Central Sleep Apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Alkohol
Sočasna uporaba alkohola in fentanila lahko poveča pomirjevalne učinke, kar lahko povzroči smrt (glejte poglavje 4.5).

Tveganje sočasne uporabe z benzodiazepini ali podobnimi zdravili
Sočasna uporaba opioidov, vključno z zdravilom Effentora, z benzodiazepini ali podobnimi zdravili, lahko povzroči globoko sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se lahko

opioidi in benzodiazepini ali podobna zdravila sočasno predpisujejo le pri bolnikih, za katere druge možnosti zdravljenja niso primerne.
Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Effentora sočasno z benzodiazepini ali podobnimi zdravili je treba izbrati najmanjši učinkoviti odmerek in trajanje sočasnega dajanja omejiti na najkrajši možni čas. Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije (glejte poglavje 4.5).

Povečan intrakranialni tlak, zmanjšana zavest
Zdravilo Effentora je treba bolnikom, ki so posebno občutljivi na intrakranialne učinke zadrževanja CO_2, na primer take, pri katerih je dokazan povečan intrakranialni tlak ali zmanjšana zavest, dajati izjemno previdno. Opioidi lahko zakrijejo klinični potek bolnika s poškodbo glave, zato naj se uporabljajo samo, če je to klinično potrebno.

Bradiaritimije
Fentanil lahko povzroči bradikardijo. Pri bolnikih s prejšnjo ali obstoječo bradiaritmijo je treba fentanil dajati previdno.

Jetrna ali ledvična okvara
Poleg tega je treba zdravilo Effentora dajati previdno bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. Vpliv okvarjenega delovanja jeter ali ledvic na farmakokinetiko zdravila ni bil ocenjen, vendar pa se je pri intravenski aplikaciji pokazalo, da je očistek fentanila drugačen pri okvari jeter in ledvic zaradi spremenjenega presnovnega očistka in plazemskih beljakovin. Po apliciranju zdravila Effentora se lahko pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in ledvic poviša biološka uporabnost zaužitega fentanila in zmanjša njegov sistemski očistek, kar lahko povzroči zvečane in podaljšane opioidne učinke. Zato bodite pri postopku titriranja posebno previdni pri bolnikih z zmerno do resno okvaro delovanja jeter ali ledvic.

Pri bolnikih s hipovolemijo in hipotenzijo je potreben skrben preudarek.

Serotoninski sindrom
Pri sočasni uporabi zdravila Effentora z zdravili, ki vplivajo na sistem serotoninergičnih nevrotransmiterjev, je potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI, *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*) ter zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminooksidaze [MAOI, *Monoamine Oxidase Inhibitors*]), se lahko razvije potencialno življenjsko nevaren serotoninski sindrom. Pojavi se lahko znotraj priporočenega odmerka.

Serotoninski sindrom lahko vključuje spremembe mentalnega statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), nevro-mišične nenormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, okorelost) in/ali gastrointestinalne simptome (npr. navzea, bruhanje, driska).

Pri sumu na serotoninski sindrom je treba zdravljenje z zdravilom Effentora prekiniti.

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)
Po ponavljajočih se apliciranjih opioidov se lahko razvije toleranca, fizična odvisnost in psihološka odvisnost. Fentanil se lahko zlorablja na podoben način kot drugi opioidi, vse z opioidi zdravljene bolnike pa je treba spremljati glede znakov zlorabe in zasvojenosti. Bolnike s povečanim tveganjem za zlorabo opioidov je še vedno mogoče zdraviti z opioidi, vendar potrebujejo ti bolniki dodatno spremljanje glede znakov nepravilne uporabe, zlorabe ali odvisnosti.

Ponavljajoča uporaba zdravila Effentora lahko privede do motnje uporabe opioidov (OUD – Opioid Use Disorder). Z večjim odmerkom in daljšim trajanjem zdravljenja z opioidi se lahko poveča tveganje za nastanek motnje zaradi uporabe opioidov. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba

zdravila Effentora lahko privede do prevelikega odmerjanja in/ali smrti. Tveganje za razvoj OUD je večje pri bolnikih z osebno ali družinsko (starši ali sorojenci) anamnezo motenj uporabe psihoaktivnih snovi (vključno z motnjo uživanja alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. velika depresija, anksioznost in osebnostne motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Effentora in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki motnje zaradi uporabe opioidov. Če se pojavijo ti znaki, je treba bolnikom svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom.

Pri bolnikih bo potrebno spremljanje glede znakov vedenja, ki kaže na zlorabo zdravil (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravil). To vključuje pregled sočasno uporabljanih opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za odvisnost.

Učinki na endokrini sistem
Opioidi lahko vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza ali na gonadno os. Nekatere spremembe, ki jih je mogoče opaziti, vključujejo zvišanje ravni prolaktina v serumu in znižanje ravni kortizola in testosterona v plazmi. Te hormonske spremembe se lahko odražajo s kliničnimi znaki in simptomi.

Hiperalgezija
Tako kot pri drugih opioidih je treba v primeru nezadostnega obvladovanja bolečine v odziv na zvečan odmerek fentanila upoštevati da lahko pride do z opioidi sprožene hiperalgezije. Mogoče bo potrebno zmanjšanje odmerka fentanila ali prekinitev zdravljenja s fentanilom ali ponoven premislek o zdravljenju.

Anafilaksa in preobčutljivost
V povezavi z uporabo peroralnih transmukoznih zdravil s fentanilom so poročali o anafilaksi in preobčutljivosti (glejte poglavje 4.8).

Pomožna snov

Natrij

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na bukalno tableto, kar je enako 0,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete
To zdravilo vsebuje 20 mg natrija na bukalno tableto, kar je enako 1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na dejavnost CYP3A4
Glavna presnovna pot fentanila je preko izoencimskega sistema (CYP3A4) človeškega citokroma P450 3A4, zato se lahko pojavijo interakcije, če se daje zdravilo Effentora hkrati z zdravili, ki vplivajo na dejavnost CYP3A4.

Induktorji CYP3A4
Hkratno dajanje z zdravili, ki inducirajo dejavnost 3A4, lahko zmanjša učinkovitost zdravila Effentora.

Zaviralci CYP3A4
Hkratno jemanje zdravila Effentora z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomicin, klaritromicin in nelfinavir) ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, sok grenivke in verapamil) lahko vpliva na povišanje koncentracij fentanila v plazmi, kar lahko povzroči resne neželene učinke zdravila, vključno z usodno respiratorno depresijo. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Effentora hkrati z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A4, je treba daljše časovno obdobje skrbno nadzirati. Odmerek je treba povečati previdno.

Zdravila, ki lahko povečajo zaviralne učinke na osrednji živčni sistem
Hkratno dajanje fentanila z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema, vključno z drugimi opioidi, sedativi ali hipnotiki (vključno z benzodiazepini), splošnimi anestetiki, fenotiazini, pomirjevali, relaksanti skeletnih mišic, sedativnimi antihistaminiki, gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin) in alkoholom, lahko poveča zaviralne učinke, kar lahko povzroči respiratorno depresijo, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt (glejte poglavje 4.4).

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila
Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega učinka na depresijo OŽS. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Delni opioidni agonisti/antagonisti
Hkratna uporaba delnih opioidnih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) se ne priporoča. Slednji imajo veliko afiniteto za vezavo na opioidne receptorje z relativno nizko intrinzično dejavnostjo, zato delno zavrejo analgetični učinek fentanila in lahko inducirajo odtegnitveni simptome pri bolnikih, ki so odvisni od opioidov.

Serotoninergična zdravila
Sočasna uporaba fentanila s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) lahko poveča tveganje za serotoninski sindrom, ki je potencialno življenjsko nevarno stanje. Uporabe zdravila Effentora se ne priporoča pri bolnikih, ki so v zadnjih 14 dneh dobili MAOI, saj poročajo o resnih in nepredvidljivih povečanjih učinkov MAOI z opioidnimi analgetiki.

Natrijev oksibat
Sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo natrijev oksibat, in fentanila je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z natrijevim oksibatom je treba prekiniti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Effentora.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Ni ustreznih podatkov za uporabo fentanila pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Jemanje zdravila Effentora med nosečnostjo je dovoljeno le, če je to nujno potrebno.

Po dolgotrajni uporabi fentanila med nosečnostjo obstaja tveganje opioidnega odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih, ki je lahko življenjsko nevaren, če ni prepoznan in zdravljen, in ga je treba ustrezno zdraviti v skladu s protokolom, ki so ga razvili strokovnjaki za neonatalogijo. Če mora nosečnica dlje časa uporabljati opioide, je treba bolnici svetovati o tveganju opioidnega odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih in zagotoviti, da je na voljo ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Svetujemo, da fentanila ne uporabljate med popadki in porodom (vključno s carskim rezom), saj prehaja skozi placento in lahko pri plodu povzroči respiratorno depresijo. Pri apliciranju zdravila Effentora mora biti za otroka na voljo antidot.

Dojenje
Fentanil prehaja v materino mleko in lahko povzroči sediranost in respiratorno depresijo pri dojenih otrocih. Doječe matere naj fentanila ne uporabljajo, z dojenjem pa ne smejo začeti, dokler ne preteče vsaj 5 dni od zadnje uporabe fentanila.

Plodnost
Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih so pokazale okvaro plodnosti pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvajali. Vendar pa opioidni analgetiki vplivajo na mentalno in/ali fizično sposobnost, potrebno za opravljanje potencialno nevarnih nalog (npr. vožnja avtomobila ali upravljanje strojev). Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če čutijo zaspanost, omotičnost ali opazijo motnje vida pri jemanju zdravila Effentora, in da naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ne poznajo svojega odziva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Pri zdravilu Effentora je treba pričakovati tipične neželene reakcije opioidov. Njihova intenzivnost pogosto narašča in pada s trajanjem jemanja zdravila, saj se odmerek prilagodi na najbolj ustreznega za bolnika. Vendar pa so najbolj resni neželeni učinki respiratorna depresija (ki potencialno vodi v apnejo ali respiratorni arest), depresija obtočil, hipotenzija in šok, zato je treba vse bolnike skrbno nadzirati v zvezi s temi pojavi.

Klinične študije zdravila Effentora so bile zasnovane za ocenitev varnosti in učinkovitosti zdravljenja PBB in vsi bolniki so hkrati jemali opioide, kot so morfij z zadržanim sproščanjem ali transdermalni fentanil za stalno bolečino. Zato ni možno natančno opredeliti samo učinkov zdravila Effentora.

Neželeni učinki v obliki preglednice
Z uporabo zdravila Effentora in/ali drugih zdravil, ki vsebujejo fentanil, so poročali o naslednjih neželenih učinkih iz kliničnih študij in obdobja po začetku trženja. Neželeni učinki so našteti spodaj po sistemu MedDRA glede na organske sisteme in pogostnost (pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ≥1/10, pogosti ≥1/100 do <1/10, občasni ≥1/1.000 do <1/100, redki (≥1/10.000 do <1/1.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov); v vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni v padajočem vrstnem redu po resnosti:

	Zelo pogosti	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**	**Neznana**
Infekcijske in parazitske bolezni		ustna kandidiaza	faringitis	oralne pustule	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, nevtropenija	trombocito-penija		
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost *	
Bolezni endokrinega sistema				hipogonadizem	oslabljeno delovanje nadledvične žleze, pomanjkanje androgena

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			
Psihiatrične motnje		depresija, tesnoba, stanje zmedenosti, nespečnost	evforično razpoloženje, živčnost, halucinacije, vizualne halucinacije, spremembe mentalnega stanja, dezorientacija		odvisnost od zdravil (zasvojenost)*, zloraba zdravila (glejte poglavje 4.4), delirij
Bolezni živčevja	omotičnost, glavobol	disgevzija, somnolenca, letargija, tremor, sedacija, hipoestezija, migrena	zmanjšana raven zavedanja, motnje pozornosti, motnje ravnotežja, disartrija	kognitivna motnja, motorična disfunkcija	izguba zavesti*, konvulzije
Očesne bolezni			motnje vida, očesna hiperemija, zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida	nenormalen občutek v očesu, fotopsija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtoglavica, tinitus, nelagodje v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	bradikardija		
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija	zardevanje, vročinski valovi		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, faringolaringalna bolečina	respiratorna depresija, sindrom apneje med spanjem		respiratorni zastoj*
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	zaprtje, stomatitis, suha usta, driska, bolečine v trebuhu, gastro-ezofagealna refluksna bolezen, nelagodje v trebuhu,	ileus, razjede v ustih, oralna hipoestezija, nelagodje v ustih, obarvanje ustne sluznice, bolezni mehkih ustnih tkiv,, glosodinija,	mehurčki na ustni sluznici, suhe ustnice	Disfagija

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
		dispepsija, zobobol	mehurčki na jeziku, bolečina dlesni, razjede jezika, bolezni jezika, ezofagitis, razpokane ustnice, bolezni zob		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			dilatacija žolčnika		
Bolezni kože in podkožja		pruritus, hiperhidroza, izpuščaj	hladen znoj, obrazno znojenje, generalizirani pruritus, alopecija	onihoreksa	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija, bolečina v hrbtu	trzanje mišic, mišična oslabelost		
Bolezni sečil			zastajanje urina		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu aplikacije vključno s krvavitvijo, bolečino, razjedo, draženjem, parestezijo, anesezijo, eritemom, edemom, oteklostjo in mehurčki	periferni edem, utrujenost, astenija, odtegnitveni sindrom*, mrzlica	splošno slabo počutje, apatija, nelagodje v prsnem košu, nenormalni občutki, občutek živčnosti, žeja, občutek hladu, občutek vročine		pireksija, odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6), toleranca za zdravilo
Preiskave		zmanjšanje telesne mase	zmanjšanje števila trombocitov, hitro utripanje srca, zmanjšanje hematokrita, zmanjšanje hemoglobina		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padec			
* Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov					

Opis izbranih neželenih učinkov

Toleranca
Pri večkratni uporabi se lahko pojavi toleranca.

Odvisnost od zdravila
Večkratna uporaba zdravila Effentora, celo v terapevtskih odmerkih, lahko povzroči odvisnost od zdravila. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove dejavnike tveganja, odmerjanje in trajanje zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi transmukoznega fentanila so opazili opioidne odtegnitvene sindrome, kot so navzea, bruhanje, driska, ansioznost, mrzlica, tremor in znojenje.

V kontekstu prevelikega odmerjanja so opazili izgubo zavesti in respiratorni arest (glejte poglavje 4.9).

V obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščajem, eritemom, otekanjem ustnic in obraza in urtikarijo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pričakovani simptomi prevelikega odmerjana fentanila so podobni simptomom intravensko apliciranega fentanila in drugih opioidiov, in so podaljšanje njegovega farmakološkega delovanja, med katerimi so bolj resni značilni učinki spremenjeno mentalno stanje, izguba zavesti, koma, hipotenzija, respiratorna depresija, respiratorna stiska in respiratorna odpoved, ki se je končala s smrtjo.
Pri prevelikem odmerjanju fentanila so opazili primere Cheyne-Stokesovega dihanja, zlasti pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja. Pri prevelikem odmerjanju fentanila so opazili tudi toksično levkoencefalopatijo.

Ukrepi

Takojšnji ukrepi v zvezi s prevelikim odmerkom opioida vključujejo odstranitev bukalne tablete zdravila Effentora, če je še vedno v ustih, stimulacijo bolnikovih dihalnih poti, njegovo fizično in verbalno spodbujanje, ocenitev stopnje zavestnosti, status predihanosti in obtočil ter po potrebi uvedbo pomoči pri dihanju (ventilacijska podpora).

Preveliko odmerjanje (nezgodno zaužitje) pri osebi brez predhodnega jemanja opioidov
Za zdravljenje prevelikega odmerka (nezgodnega zaužitja) pri osebi brez predhodnega jemanja opioidov, je treba ustvariti intravenski dostop in dovajati nalokson ali druge opioidne antagoniste, kot je klinično indicirano. Trajanje respiratorne depresije po prevelikem odmerku je lahko daljše kot učinek delovanja opioidnega antagonista (npr. razpolovna doba naloksona niha med 30 in 81 minutami), zato ga bo morda treba ponovno aplicirati. V zvezi s posamičnimi opioidnimi antagonisti in podrobnostmi njihove uporabe si oglejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Preveliko odmerjanje pri bolnikih z vzdrževalnim opioidnim zdravljenjem
Za zdravljenje prevelikega odmerka pri bolnikih z vzdrževalnim opioidnim zdravljenjem je treba ustvariti intravenski dostop. V nekaterih primerih je morda potrebna razsodna uporaba naloksona ali

drugih opioidnih antagonistov, vendar je povezana s tveganjem, da povzroči akutni odtegnitveni sindrom.

Čeprav po uporabi zdravila Effentora niso opazili togosti mišic, ki bi ovirala respiracijo, je to pri fentanilu in drugih opioidih možno. V takem primeru je treba uvesti podporno ventilacijo, opioidni antagonist in kot zadnjo možnost zdravilo za živčno-mišično blokado.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki; opioidi; oznaka ATC N02AB03.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki
Fentanil je opioidni analgetik, ki pretežno vzajemno deluje z opioidnim μ-receptorjem. Njegova primarna terapevtska učinka sta analgetični in pomirjevalni. Sekundarni farmakološki učinki so respiratorna depresija, bradikardija, hipotermija, zaprtost, mioza, fizična odvisnost in evforija.

Analgetični učinki fentanila so povezani s plazemsko ravnjo. Na splošno učinkovita koncentracija in koncentracija, pri kateri se pojavi toksičnost, narašča z večanjem tolerance na opioide. Stopnja razvoja tolerance se med posamezniki razlikuje. Zato je treba odmerek zdravila Effentora individualno titrirati, da se doseže želen učinek (glejte poglavje 4.2).

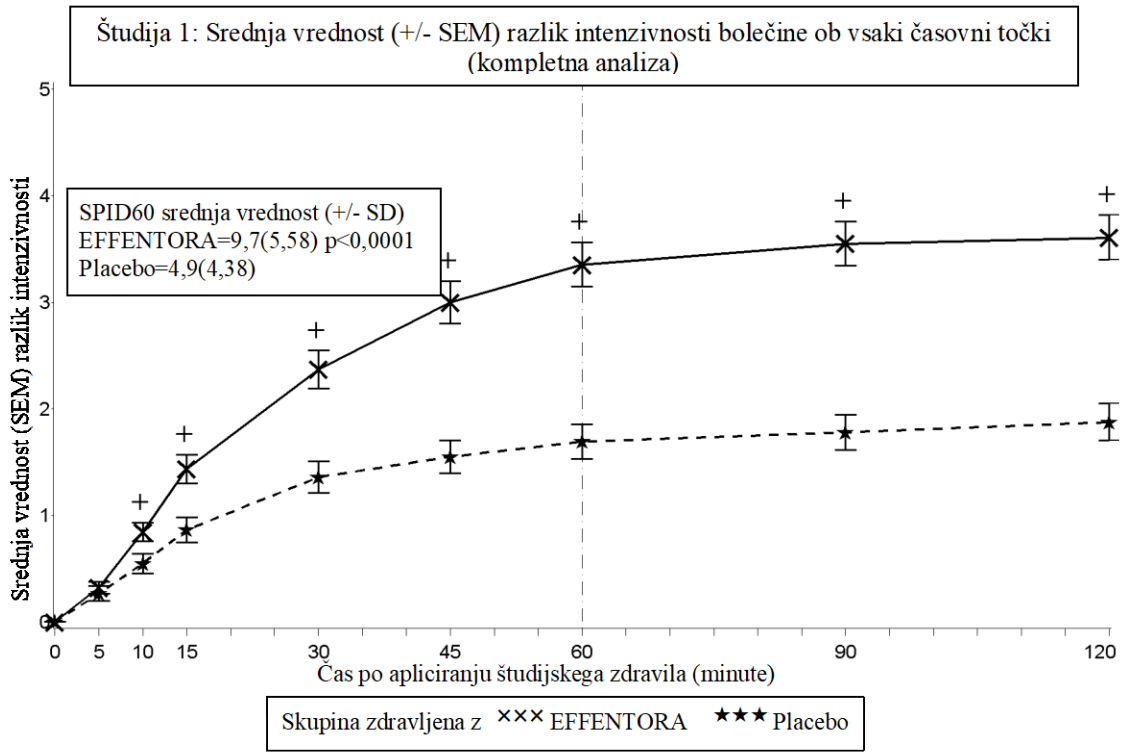
Vsi antagonisti μ-opioidnih receptorjev, vključno s fentanilom, povzročajo od odmerka odvisno respiratorno depresijo. Tveganje za respiratorno depresijo je manjše pri bolnikih, ki prejemajo kronično opioidno terapijo, saj se pri teh bolnikih razvije toleranca na učinke respiratorne depresije.

Opioidi lahko vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza ali gonadno os. Nekatere spremembe, ki jih je mogoče opaziti, vključujejo zvišanje ravni prolaktina v serumu in znižanje ravni kortizola in testosterona v plazmi. Te hormonske spremembe se lahko odražajo s kliničnimi znaki in simptomi (glejte tudi poglavje 4.8).

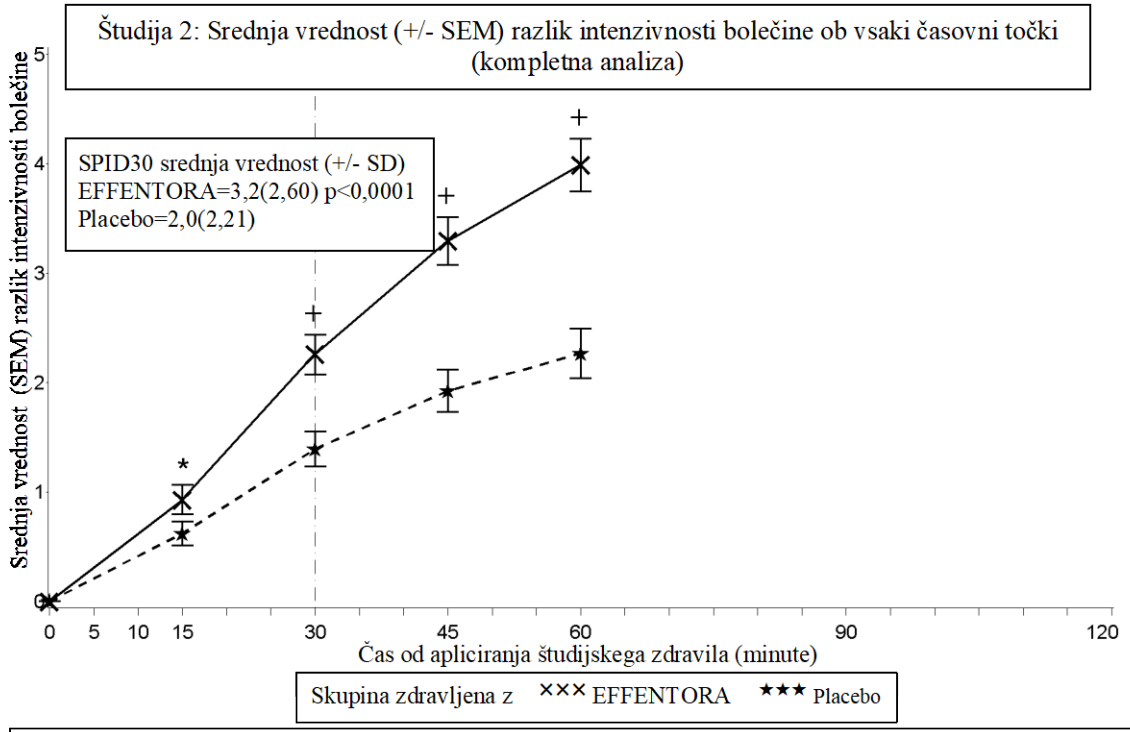
Klinična učinkovitost in varnost
Varnost in učinkovitost zdravila Effentora je bila ocenjena pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo ob pojavu epizode prebijajoče bolečine. Profilaktične uporabe zdravila Effentora za predvidljive epizode bolečin v kliničnih preskušanjih niso raziskali. Na skupno 248 bolnikih s PBB in karcinomom, ki so povprečno imeli 1 do 4 epizode PBB dnevno med jemanjem opioidne terapije, so izvedli dve dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani križni študiji. V začetni odprti fazi so bili bolniki titrirani na učinkovit odmerek zdravila Effentora. Bolniki, pri katerih je bil učinkovit odmerek ugotovljen, so bili uvrščeni v dvojno slepo fazo študije. Variabla primarne učinkovitosti je bila ocena intenzivnosti bolnikove bolečine. Intenzivnost bolečine pri bolnikih so ocenjevali na 11-točkovni lestvici. Intenzivnost bolečine so za vsako epizodo PBB ocenili pred številnimi časovnimi točkami po zdravljenju in ob njih.

Sedeminšestdeset odstotkov bolnikov je bilo možno titrirati na učinkovit odmerek.

V osrednji klinični študiji (študija 1) je bil primarni opazovani dogodek povprečni seštevek razlik v skupnem številu intenzivnosti bolečin od apliciranja do vključno 60 minut (SPID60), kar je bilo statistično značilno v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).
Slika: popolna analiza



+ p<0,0001 EFFENTORA v primerjavi s placebom, v korist EFFENTORE, z analizo variance
PID=razlika v intenzivnosti bolečine; SEM=standardna napaka srednje vrednosti



* p<0,01 EFFENTORA v primerjavi s placebom, v korist EFFENTORE, z Wilcoxonovim preizkusom predznačenih rangov z enim vzorcem
+ p<0,0001 EFFENTORA v primerjavi s placebom, v korist EFFENTORE, z Wilcoxonovim preizkusom predznačenih rangov z enim vzorcem z enim vzorcem
PID=razlika v intenzivnosti bolečine; SEM=standardna napaka srednje vrednosti

V drugi osrednji študiji (študija 2) je bil primarni opazovani dogodek SPID30, kar je bilo prav tako statistično značilno v primerjavi s placebom (p < 0,0001).

Statistično pomembno izboljšanje razlike v intenzivnosti bolečine so opazili pri zdravilu Effentora v primerjavi s placebom po 10 minutah v študiji 1 in po 15 minutah (najzgodnejše merjenje) v študiji 2. Te razlike so bile pomembne tudi ob vsakem naslednjem merjenju v vsaki individualni študiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošni uvod
Fentanil je zelo lipofilen in se izjemno hitro absorbira skozi oralno sluznico, nekoliko počasneje pa po običajni prebavni poti. Izpostavljen je predsistemski jetrni in črevesni presnovi. Presnovki ne prispevajo k terapevtičnim učinkom fentanila.

Sproščanje zdravila Effentora poteka na osnovi efervescentne reakcije, ki izboljša stopnjo in količino fentanila, absorbiranega skozi lično sluznico. Prehodne spremembe v pH, ki spremljajo efervescentno reakcijo, lahko optimirajo raztapljanje (ob nižjem pH) in prepustnost membrane (pri višjem pH).

Čas zadrževanja (opredeljen kot dolžina časa, ki jo tableta potrebuje za popolni razkroj po bukalni aplikaciji) ne vpliva na zgodnjo sistemsko izpostavljenost fentanilu. V primerjalni študiji med eno 400-mikrogramsko tableto zdravila Effentora, uporabljeno bodisi bukalno (tj. med lici in dlesnijo) ali pod jezikom so bili izpolnjeni kriteriji bioekvivalence.

Učinkov ledvične ali jetrne okvare na farmakokinetiko zdravila Effentora nisi preučili.

Absorpcija:
Po aplikaciji zdravila Effentora prek ustne sluznice se fentanil absorbira z absolutno biološko uporabnostjo 65 %. Absorpcijski profil zdravila Effentora je v veliki meri rezultat začetne hitre absorpcije skozi lično sluznico z najvišjimi koncentracijami v plazmi po venskemu vzorčenju v približno eni uri po oralni aplikaciji. Približno 50 % celotnega apliciranega odmerka se hitro absorbira transmukozno in postane sistemsko uporabno. Preostala polovica skupnega odmerka se pogoltne in počasi absorbira iz prebavnega trakta. Približno 30 % zaužite količine (50 % skupnega odmerka) se izogne učinku prvega prehoda skozi jetra in črevesje in postane sistemsko uporabno.

Glavni farmakokinetični parametri so prikazani v spodnji tabeli.

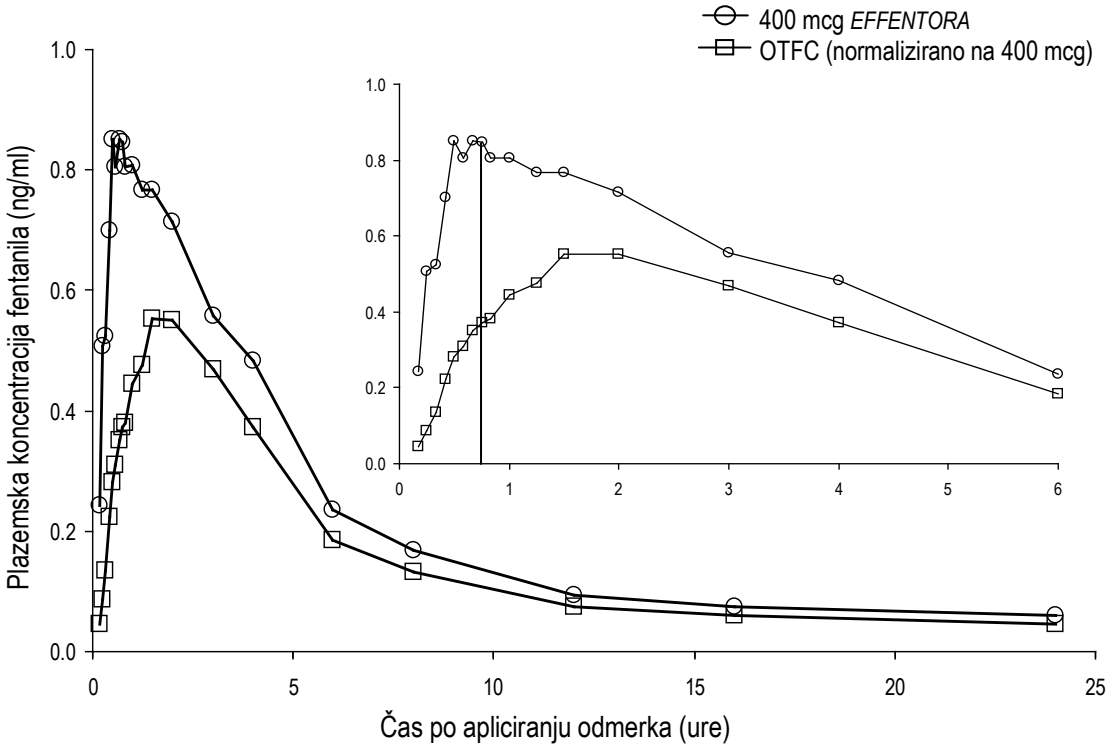
Farmakokinetični parametri pri odraslih, ki so dobivali zdravilo Effentora*

Farmakokinetični parametri (srednji)	Effentora **400 mikrogramov**
Absolutna biološka uporabnost	**65 %** (± 20 %)
Frakcije, absorbirane transmukozno	**48 %** (± 31,8 %)
T_{max} (minuta) **	**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)

* Na podlagi vzorcev venske krvi (plazma). Koncentracije fentanila v serumu so bile višje kot v plazmi: AUC v serumu je bil približno 20 % višji in C_{max} v serumu približno 30 % višji, kot sta AUC in C_{max} v plazmi. Vzrok za to razliko ni znan.
** Podatki za T_{max}, predstavljeni kot mediana (razpon).

V farmakokinetičnih študijah, v katerih so primerjali absolutno in relativno biološko uporabnost zdravila Effentora in peroralnega transmukoznega fentanilijevega citrata (OTFC), je bila prikazana stopnja in količina absorpcije fentanila pri zdravilu Effentora med 30 % in 50 % višja kot pri peroralnem transmukoznem fentanilijevem citratu. Ob menjavi dosedanjega peroralnega zdravila s fentanilijevim citratom z zdravilom Effentora je potrebna neodvisna prilagoditev odmerka zdravila Effentora, saj se biološka uporabnost med zdravili znatno razlikuje. Začetni odmerek zdravila pri teh bolnikih je lahko večji od 100 mikrogramov.

Srednja koncentracija v plazmi v primerjavi s časovnimi profili po enojnem odmerku zdravila *EFFENTORA* in OTFC pri zdravih osebkih



OTFC podatki so bili prilagojeni (800 mcg do 400 mcg)

Razlike v izpostavljenosti pri zdravilu Effentora so opazili v kliničnih študijah pri bolnikih z mukozitisom stopnje 1. C_{max} je bil za 1 % in AUC_{0-8} za 25 % višji pri bolnikih z mukozitisom v primerjavi z bolniki brez mukozitisa. Opažene razlike niso bile statistično značilne.

Porazdelitev

Fentanil je izjemno lipofilen in se dobro porazdeli prek vaskularnega sistema z velikim navideznim volumnom porazdelitve. Po bukalni aplikaciji zdravila Effentora se fentanil najprej hitro porazdeli, kar predstavlja ekvilibracijo fentanila med plazmo in izjemno prekrvavljenim tkivom (možgani, srce in pljuča). Posledično se fentanil ponovno porazdeli med razdelki globokega tkiva (mišice in maščoba) in plazmo.

Vezava fentanila na plazemske beljakovine je 80 % do 85 %. Glavna vezna beljakovina je alfa-1 kisli glikoprotein, do neke mere pa sodelujeta tudi albumin in lipoproteini. Prosta frakcija fentanila narašča z acidozo.

Biotransformacija

Presnovne poti po bukalni aplikaciji zdravila Effentora v kliničnih študijah niso opredelili. Fentanil se presnavlja v jetrih in v črevesni sluznici v norfentanil s pomočjo izoforme CYP3A4. V študijah na živalih norfentanil ni farmakološko aktiven. Več kot 90 % apliciranega odmerka fentanila se izloči z biološko transformacijo v N-dealkilirane in hidroksilirane neaktivne presnovke.

Izločanje
Po intravenski aplikaciji fentanila se manj kot 7 % apliciranega odmerka nespremenjenega izloči v urinu in samo približno 1 % se izloči nespremenjenega v blatu. Presnovki se po večini izločajo v urinu, medtem ko je izločanje prek blata manj pomembno.

Po apliciranju zdravila Effentora je končna faza izločanja fentanila rezultat ponovne distribucije med plazmo in ložami globokega tkiva. Ta faza izločanja je počasna, kar ima za posledico mediano končno razpolovno dobo izločanja $t_{1/2}$ približno 22 ur po bukalni aplikaciji efervescentne formulacije in približno 18 ur po intravenski aplikaciji. Skupni plazemski očistek fentanila po intravenski aplikaciji je približno 42 l/h.

Linearnost/nelinearnost
Dokazana je bila sorazmernost z odmerki od 100 mikrogramov do 1000 mikrogramov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije razvojne toksičnosti za embrio in zarodek pri podganah in kuncih niso pokazale malformacij ali razvojnih odstopanj, ki bi jih povzročile sestavine, pri dajanju v obdobju organogeneze.

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so pri velikih odmerkih (300 mikrogramov/kg/dan s.c.) opazili učinke pri samcih, ki so jih ocenili kot sekundarne sedativnim učinkom fentanila v študijah na živalih.
V študijah razvojne toksičnosti za embrio in zarodek pri podganah je bila stopnja preživetja mladičev značilno manjša pri odmerkih, ki povzročajo hudo toksičnost matere. Nadaljnji izsledki pri odmerkih, toksičnih za mater pri mladičih F1 so bili zapoznel fizični razvoj, senzorične funkcije, refleksi in vedenje. Ti učinki so lahko bodisi posredni zaradi spremenjene materine nege in/ali manjše stopnje laktacije, bodisi neposredni učinek fentanila na mladiče.

Študije kancerogenosti (26-tedenski dermalni alternativni biološki preskus na Tg.AC transgenih miših; dvoletna študija subkutane kancerogenosti na podganah) s fentanilom niso razkrile izsledkov, ki bi kazali na onkogeni potencial. Ocena posnetkov možganov iz študije karcinogenosti pri podganah je pokazala možganske lezije pri živalih, ki so jim dajali velike odmerke fentanilijevega citrata. Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev karbonat
citronska kislina
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastificiran aluminijev pretisni omot PVC/Al folija/poliamid/PVC s pokrovom iz papirja/poliestra.

Pretisni omoti so pakirani v škatlah s po 4 ali 28 posamičnimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Bolnike in skrbnike je treba poučiti, da vse neodprte tablete, ki jih niso porabili, odstranijo takoj, ko jih več ne potrebujejo.

Vso uporabljeno ali neuporabljeno zdravilo ali odpadni material, ki ga ne uporabljate več, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
EU/1/08/441/001-002

Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
EU/1/08/441/003-004

Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
EU/1/08/441/005-006

Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
EU/1/08/441/007-008

Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete
EU/1/08/441/009-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. april 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 20. februar 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določenev seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom na trg ali začetkom uporabe zdravila Effentora v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, farmacevti in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/izdajali/uporabljali zdravilo Effentora, prejeli izobraževalno gradivo o pravilni in varni uporabi zdravila.

Izobraževalno gradivo za bolnike bo vsebovalo naslednje:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnika/skrbnika
- Izboljšan digitalni dostop do informacij

Vodnik za bolnika/skrbnika

- Zdravilo Effentora se lahko uporablja le, če so bolniki/skrbniki prejeli ustrezne informacije o uporabi zdravila in varnostnih ukrepih.
- Razlaga indikacij.
- Razlaga prebijajoče bolečine, bolnikovega zaznavanja bolečine in njenega zdravljenja.
- Razlaga neodobrene uporabe, nepravilne uporabe, zlorabe, napak pri uporabi zdravila, prevelikega odmerka, smrti in zasvojenosti.
- Opredelitev bolnika, pri katerem obstaja tveganje za preveliko odmerjanje, zlorabo, nepravilno uporabo, odvisnost in zasvojenost z namenom obveščanja zdravnikov, ki zdravilo predpisujejo/farmacevtov.
- Zdravila Effentora se ne sme uporabljati za zdravljenje katere koli druge kratkotrajne bolečine ali bolečinskih stanj in/ali za zdravljenje več kot 4 epizod prebijajoče bolečine povezane z rakom na dan (3. poglavje navodila za uporabo).
- Formulacije med seboj niso zamenljive.
- Potreba po posvetovanju z zdravnikom, ki zdravilo predpisuje/farmacevtom v primeru morebitnih vprašanj.
- Kako uporabljati zdravilo Effentora.

Izobraževalno gradivo za zdravnike bo vsebovalo naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo
- Vodnik za zdravnike
- Kontrolni seznam za predpisovanje
- Izboljšan digitalni dostop do informacij

Vodnik za zdravnike

- Zdravljenje mora uvesti/nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem z opioidi pri bolnikih z rakom, zlasti glede prehoda iz bolnišničnega v domače okolje.
- Razlaga neodobrene uporabe (npr. indikacija, starost) in resnih tveganj glede nepravilne uporabe, zlorabe, napak pri uporabi zdravila, prevelikega odmerjanja, smrti in zasvojenosti.
- Potreba, da se bolnikom/skrbnikom sporoči naslednje:
    - Vodenje zdravljenja ter tveganja zlorabe in odvisnosti.
    - Potreba po rednem pregledu s strani zdravnikov, ki zdravilo predpisujejo.
    - Spodbujanje poročanja o vseh težavah povezanih z vodenjem zdravljenja.
- Prepoznavanje in spremljanje bolnikov, pri katerih je prisotno tveganje za zlorabo in nepravilno uporabo pred in med zdravljenjem za prepoznavanje ključnih značilnosti

motnje uporabe opioidov (OUD – Opioid Use Disorder): razlikovanje značilnosti neželenih učinkov, povezanih z opioidi, in motnje uporabe opioidov.

- Pomen poročanja o neodobreni uporabi, nepravilni uporabi, zlorabi, zasvojenosti in prevelikem odmerjanju.
- Potreba po prilagoditvi zdravljenja, če se prepozna OUD.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Effentora, morajo bolnike izbrati kritično in jim svetovati glede:

- Navodil za uporabo zdravila Effentora.
- Zdravila ne smejo z nikomer deliti ali ga uporabljati v nasprotju z namenom uporabe.
- Posodobljenih informacij o zdravilu, vključno s hiperalgezijo, uporabo v nosečnosti, medsebojnem delovanju z zdravili, na primer z benzodiazepini, iatrogeno odvisnostjo, odtegnitvijo in odvisnostjo.
- Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo uporabljati kontrolni seznam za predpisovanje.

<u>Kontrolni seznam za predpisovanje</u>
Dejanja, potrebna pred predpisovanjem zdravila Effentora. Pred predpisovanjem zdravila Effentora opravite vse naslednje:

- Zagotovite, da so izpolnjene vse zahteve za odobreno indikacijo.
- Bolniku in/ali skrbniku posredujte navodila za uporabo zdravila Effentora.
- Prepričajte se, da je bolnik prebral navodilo za uporabo, ki se nahaja v škatli zdravila Effentora.
- Bolniku izročite vodnik za bolnike za zdravilo Effentora, ki vsebuje spodnje vsebine:
  - Rak in bolečina.
  - Zdravilo Effentora. Kaj je zdravilo? Kako ga uporabljam?
  - Zdravilo Effentora. Tveganja za nepravilno uporabo.
- Razložite tveganja uporabe večjega odmerka zdravila Effentora od priporočenega.
- Razložite uporabo kartic za spremljanje odmerjanja.
- Bolnika poučite o znakih prevelikega odmerka fentanila in potrebi po takojšnji medicinski pomoči.
- Razložite, kaj je varno shranjevanje in nujnost shranjevanja izven dosega otrok.
- Bolnika in/ali skrbnika opomnite, naj se v primeru kakršnih koli vprašanj ali pomislekov glede načina uporabe zdravila Effentora ali povezanih tveganj nepravilne uporabe in zlorabe zdravila obrnejo na zdravnika.

Izobraževalno gradivo za farmacevte bo vsebovalo naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo
- Vodnik za farmacevte
- Kontrolni seznam za izdajo zdravila
- Izboljšan digitalni dostop do informacij

<u>Vodnik za farmacevte</u>

- Zdravljenje mora uvesti/nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem z opioidi pri bolnikih z rakom, zlasti glede prehoda iz bolnišničnega v domače okolje.
- Razlaga neodobrene uporabe (npr. indikacija, starost) in resnih tveganj glede nepravilne uporabe, zlorabe, napak pri uporabi zdravila, prevelikega odmerjanja, smrti in zasvojenosti.
- Potreba, da se bolnikom/skrbnikom sporoči naslednje:
    - Vodenje zdravljenja ter tveganja zlorabe in odvisnosti.
    - Potreba po rednem pregledu s strani zdravnikov, ki zdravilo predpisujejo.
    - Spodbujanje poročanja o vseh težavah povezanih z vodenjem zdravljenja.
- Prepoznavanje in spremljanje bolnikov, pri katerih je prisotno tveganje za zlorabo in nepravilno uporabo med zdravljenjem za prepoznavanje ključnih značilnosti motnje uporabe opioidov (OUD): razlikovanje značilnosti neželenih učinkov, povezanih z opioidi, in motnje uporabe opioidov.
- Pomen poročanja o neodobreni uporabi, nepravilni uporabi, zlorabi, zasvojenosti in prevelikem odmerjanju.
- Pri prepoznani OUD je treba kontaktirati zdravnika.
- Farmacevt mora biti pred izdajo zdravila bolniku seznanjen z izobraževalnimi gradivi,.
- Zdravilo Effentora ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo fentanil.

Farmacevti, ki izdajajo zdravilo Effentora, morajo bolnikom svetovati o:

- Navodilih za uporabo zdravila Effentora.
- Farmacevt mora bolnike obvestiti, da je treba zdravilo Effentora shranjevati na varnem mestu, da se prepreči nepravilna uporaba in uvedba zdravila na nezakoniti trg.
- Farmacevt mora uporabljati kontrolni seznam za farmacevte.

Kontrolni seznam za izdajo zdravila

Dejanja, potrebna pred izdajo zdravila Effentora. Pred izdajo zdravila Effentora opravite naslednje:

- Zagotovite, da so izpolnjene vse zahteve za odobreno indikacijo.
- Bolniku in/ali skrbniku posredujte navodila za uporabo zdravila Effentora.
- Prepričajte se, da je bolnik prebral navodilo za uporabo, ki se nahaja v škatli zdravila Effentora.
- Bolniku izročite vodnik za bolnike za zdravilo Effentora, ki vsebuje spodnje vsebine:
    - Rak in bolečina.
    - Zdravilo Effentora. Kaj je zdravilo? Kako ga uporabljam?
    - Zdravilo Effentora. Tveganja za nepravilno uporabo.
- Razložite tveganja uporabe večjega odmerka zdravila Effentora od priporočenega.
- Razložite uporabo kartic za spremljanje odmerjanja.
- Bolnika poučite o znakih prevelikega odmerka fentanila in potrebi po takojšnji medicinski pomoči.
- Razložite, kaj je varno shranjevanje in nujnost shranjevanja izven dosega otrok.

Digitalni dostop do izobraževalnega gradiva

Digitalni dostop do vseh posodobitev izobraževalnega gradiva bo izboljšan. Izobraževalna gradiva za zdravnike, ki zdravilo predpisujejo, farmacevte in bolnike bodo dostopna prek spletne strani in na voljo za prenos. O podrobnostih v zvezi z izboljšanim digitalnim dostopom se je treba posvetovati s pristojnimi nacionalnimi organi in Evropsko agencijo za zdravila, če je to primerno.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena bukalna tableta vsebuje 100 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4 bukalne tablete
28 bukalnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

oralna uporaba
Vstavite v ustno votlino. Tablete ne sesajte, ne žvečite in ne pogoltnite cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravilo smejo uporabljati samo bolniki, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno zdravljenje za kronično bolečino pri raku. Preberite priloženo navodilo za uporabo, ki vsebuje pomembna opozorila in napotke.

Nenamerna uporaba ima lahko resne škodljive posledice in lahko povzroči smrt.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Effentora 100

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 4 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgajte
2. Prepognite
3. Odluščite

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena bukalna tableta vsebuje 200 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4 bukalne tablete
28 bukalnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

oralna uporaba
Vstavite v ustno votlino. Tablete ne sesajte, ne žvečite in ne pogoltnite cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravilo smejo uporabljati samo bolniki, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno zdravljenje za kronično bolečino pri raku. Preberite priloženo navodilo za uporabo, ki vsebuje pomembna opozorila in napotke.

Nenamerna uporaba ima lahko resne škodljive posledice in lahko povzroči smrt.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Effentora 200

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 4 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgajte
2. Prepognite
3. Odluščite

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena bukalna tableta vsebuje 400 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4 bukalne tablete
28 bukalnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

oralna uporaba
Vstavite v ustno votlino. Tablete ne sesajte, ne žvečite in ne pogoltnite cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravilo smejo uporabljati samo bolniki, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno zdravljenje za kronično bolečino pri raku. Preberite priloženo navodilo za uporabo, ki vsebuje pomembna opozorila in napotke.

Nenamerna uporaba ima lahko resne škodljive posledice in lahko povzroči smrt.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Effentora 400

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 4 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgajte
2. Prepognite
3. Odluščite

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena bukalna tableta vsebuje 600 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4 bukalne tablete
28 bukalnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

oralna uporaba
Vstavite v ustno votlino. Tablete ne sesajte, ne žvečite in ne pogoltnite cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravilo smejo uporabljati samo bolniki, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno zdravljenje za kronično bolečino pri raku. Preberite priloženo navodilo za uporabo, ki vsebuje pomembna opozorila in napotke.

Nenamerna uporaba ima lahko resne škodljive posledice in lahko povzroči smrt.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Effentora 600

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 4 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgajte
2. Prepognite
3. Odluščite

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena bukalna tableta vsebuje 800 mikrogramov fentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4 bukalne tablete
28 bukalnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Oralna uporaba
Vstavite v ustno votlino. Tablete ne sesajte, ne žvečite in ne pogoltnite cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravilo smejo uporabljati samo bolniki, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno zdravljenje za kronično bolečino pri raku. Preberite priloženo navodilo za uporabo, ki vsebuje pomembna opozorila in napotke.

Nenamerna uporaba ima lahko resne škodljive posledice in lahko povzroči smrt.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Effentora 800

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 4 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgajte
2. Prepognite
3. Odluščite

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Effentora 100 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 200 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 400 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 600 mikrogramov bukalne tablete
Effentora 800 mikrogramov bukalne tablete
fentanil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo
1. Kaj je zdravilo Effentora in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Effentora
3. Kako uporabljati zdravilo Effentora
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Effentora
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Effentora in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Effentora je fentanilijev citrat. Effentora je zdravilo za lajšanje bolečine, znano kot opioid, ki se uporablja za zdravljenje prebijajoče bolečine pri odraslih bolnikih s rakom, ki že jemljejo druga opioidna zdravila za lajšanje stalne (celodnevne) bolečine zaradi raka.
Prebijajoča bolečina je dodatna, nenadna bolečina, ki se pojavi kljub temu, da jemljete običajno opioidno zdravilo za lajšanje bolečine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Effentora

NE uporabljajte zdravila Effentora:
- če za nadzor svoje stalne bolečine ne uporabljate redno predpisanega opioidnega zdravila že vsaj en teden (npr. kodeina, fentanila, hidromorfona, morfina, oksikodona, petidina), vsak dan in po rednem režimu. Če niste uporabljali teh zdravil, **ne smete** uporabljati zdravila Effentora, saj lahko poveča tveganje, da postane dihanje nevarno počasno in/ali plitko ali se celo ustavi.
- če ste alergični na fentanil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate resne težave z dihanjem ali resno obstruktivno bolezen pljuč.
- če imate drugo kratkotrajno bolečino, ki ni prebijajoča bolečina, kot je bolečina zaradi poškodb ali operacije, glavobola ali migrene.
- če jemljete zdravilo, ki vsebuje natrijev oksibat.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Še naprej uporabljajte opioidno zdravilo proti bolečinam, ki ga uporabljate za stalno (celodnevno) bolečino zaradi raka v času zdravljenja z zdravilom Effentora.
Med zdravljenjem z zdravilom Effentora ne uporabljajte drugih zdravil s fentanilom, ki so vam jih pred tem predpisali za zdravljenje prebijajoče bolečine. Če imate doma še vedno zdravila s fentanilom, se obrnite na farmacevta glede odstranitve teh zdravil.

Zdravilo shranjujte na varnem in zaščitenem mestu, do katerega drugi nimajo dostopa (za več informacij glejte poglavje 5. »Shranjevanje zdravila Effentora«).

Zdravniku ali farmacevtu povejte **PRED** začetkom uporabe zdravila Effentora, če:

- Vaše drugo opioidno zdravilo, ki ga jemljete za lajšanje stalne (celodnevne) bolečine zaradiraka, še ni stabilizirano.
- Imate bolezen, ki vpliva na vaše dihanje (kot na primer astma, zasoplost ali kratka sapa).
- Imate poškodovano glavo.
- Je vaš srčni utrip izjemno počasen ali imate druge težave s srcem.
- Imate težave z jetri ali ledvicami, saj ti organi vplivajo na način, na katerega vaš organizem razgrajuje zdravilo.
- Imate malo tekočine v obtoku ali nizek krvni tlak.
- Ste stari več kot 65 let – morda boste potrebovali manjši odmerek; vsako povečanje odmerka bo zdravnik zelo skrbno proučil.
- Če imate težave s srcem, zlasti počasni srčni utrip.
- Če uporabljate benzodiazepine (glejte poglavje 2 pod »Druga zdravila in zdravilo Effentora«). Uporaba benzodiazepinov lahko poveča možnost za resne neželene učinke, vključno s smrtjo.
- Če uporabljate antidepresive ali antipsihotike (selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina [SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors], selektivne zaviralce privzema noradrenalina [SNRI – serotonin norepinephrine reuptake inhibitors], zaviralce monoamin oksidaze (MAO); glejte poglavje 2 pod »Ne uporabljajte zdravila Effentora« in »Druga zdravila in zdravilo Effentora«). Uporaba teh zdravil z zdravilom Effentora lahko povzroči **serotoninski sindrom, ki je potencialno življenjsko nevarno stanje** (glejte poglavje 2 »Druga zdravila in zdravilo Effentora«).
- Če se vam je pri uporabi opioidov kdaj razvilo oslabljeno delovanje nadledvične žleze, tj. stanje, pri katerem nadledvične žleze ne proizvajajo dovolj hormonov, ali pomanjkanje spolnih hormonov (androgenov) (glejte poglavje 4 pod »Resni neželeni učinki«).
- Če ste kadar koli v preteklosti zlorabljali opioide ali katero koli drugo zdravilo, alkohol ali nedovoljene droge ali ste bili od katere koli od teh snovi odvisni.
- Če pijete alkohol, glejte poglavje Zdravilo Effentora skupaj s hrano, pijačo in alkoholom.

Posvetujte se z zdravnikom, **MEDTEM KO** uporabljate zdravilo Effentora, če:

- Imate bolečino ali zvečano občutljivost za bolečino (hiperalgezijo), ki se ne odziva na večje odmerke zdravila, ki vam jih predpiše zdravnik.
- Imate kombinacijo naslednjih simptomov: navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje, anoreksija (izguba teka), utrujenost, šibkost, omotica in znižan krvni tlak. Kombinacija vseh teh simptomov je lahko znak bolezni, ki je lahko življenjsko nevarna, in se imenuje oslabljeno delovanje nadledvične žleze; pri tej bolezni nadledvične žleze ne proizvajajo dovolj hormonov.
- S spanjem povezane motnje dihanja: zdravilo Effentora lahko povzroči s spanjem povezane motnje dihanja, kot sta apneja med spanjem (začasno prenehanje dihanja med spanjem) in s spanjem povezana hipoksemija (nizka raven kisika v krvi). Simptomi lahko vključujejo začasno prenehanje dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, težave z neprekinjenim spanjem ali čezmerno zaspanost podnevi. Če opazite te simptome ali če jih pri vas opazi kdo drug, se posvetujte z zdravnikom.

Dolgotrajna uporaba in toleranca

To zdravilo vsebuje fentanil, ki je opioidno zdravilo. Večkratna uporaba opioidnih protibolečinskih zdravil lahko povzroči manjšo učinkovitost zdravila (se na zdravilo navadite, kar se imenuje toleranca za zdravilo). Med uporabo zdravila Effentora lahko tudi postanete občutljivejši za bolečino. To se imenuje hiperalgezija. S povečanjem odmerka zdravila Effentora se lahko še nekaj časa zmanjšuje bolečina, vendar je to lahko tudi škodljivo. Če opazite, da je vaše zdravilo manj učinkovito, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo odločil, ali je za vas bolje, da odmerek povečate ali postopno zmanjšate uporabo zdravila Effentora.

Odvisnost in zasvojenost

To zdravilo vsebuje fentanil, ki je opioid. Lahko povzroči odvisnost in/ali zasvojenost.

Večkratna uporaba zdravila Effentora lahko vodi tudi v odvisnost, zlorabo in zasvojenost, ki lahko povzročijo smrtno nevarno preveliko odmerjanje. Tveganje za te neželene učinke se lahko poveča z večjim odmerkom in daljšim trajanjem uporabe. Odvisnost ali zasvojenost lahko povzročita, da ne morete več nadzorovati količine zdravila, ki ga potrebujete, ali kako pogosto ga morate uporabljati. Morda boste čutili, da morate še naprej uporabljati zdravilo, tudi če vam ne pomaga lajšati bolečine. Tveganje za odvisnost ali zasvojenost se razlikuje od osebe do osebe. Tveganje za odvisnost ali zasvojenost z zdravilom Effentora je lahko večje, če:

- ste vi ali kdo v vaši družini kdaj koli zlorabljal(-i) alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge oziroma ste bili od njih odvisni („zasvojenost“);
- ste kadilec;
- če ste kdaj koli imeli motnje razpoloženja (depresijo, tesnobo ali osebnostno motnjo) ali ste se pri psihiatru zdravili zaradi drugih duševnih bolezni.

Če med uporabo zdravila Effentora opazite katerega koli od naslednjih znakov, je to lahko znak, da ste postali odvisni ali zasvojeni.

- zdravilo morate uporabljati dlje, kot vam je svetoval zdravnik;
- uporabiti morate večji odmerek od priporočenega;
- zdravilo uporabljate iz razlogov, ki niso predpisani, na primer „da ostanete mirni“ ali „kot pomoč pri spanju“;
- ste večkrat neuspešno poskusili prekiniti ali nadzorovati uporabo tega zdravila;
- ko prenehate jemati zdravilo, se ne počutite dobro (npr. slabost, bruhanje, driska, tesnoba, mrzlica, tremor in potenje), ko zdravilo ponovno uporabite, se počutite bolje („odtegnitveni učinki“).

Če opazite katerega od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom in pogovorite o najboljši poti zdravljenja zase, tudi o tem, kdaj je primerno z zdravljenjem prenehati in kako varno prenehati.

Poiščite **NUJEN** zdravniški nasvet, če:

- Se med uporabo zdravila Effentora pojavijo simptomi, kot so težave z dihanjem ali omotica, otekanje jezika, ustnic ali žrela. To so lahko zgodnji simptomi resne alergijske reakcije (anafilaksa, preobčutljivost; glejte poglavje 4 pod »Resni neželeni učinki«).

Kaj storiti, če kdo pomotoma uporabi zdravilo Effentora
Če menite, da je nekdo pomotoma uporabil zdravilo Effentora, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Osebo poskušajte ohranjati budno, dokler ne pride urgentna zdravniška pomoč.

Če je nekdo po nesreči uporabil zdravilo Effentora, lahko izkusi enake neželene učinke, kot so opisani v poglavju 3 "Če ste uporabili večji odmerek zdravila Effentora, kot bi smeli".

Otroci in mladostniki
Tega zdravila ne smete dati otrokom in mladostnikom, starim manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Effentora

- Sočasna uporaba zdravila Effentora in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, povečajo tveganje za zaspanost, težave z dihanjem (respiratorna depresija), komo in so lahko življenjsko nevarni. Zaradi tega se sme o sočasni uporabi razmisliti le, ko ni drugih možnosti zdravljenja.

  Če pa vam zdravnik vseeno predpiše zdravilo Effentora skupaj s sedativnimi zdravili, mora omejiti odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja.

  Zdravniku povejte za vsa sedativna zdravila, ki jih jemljete (kot so uspavalne tablete, zdravila za zdravljenje anksioznosti, nekatera zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (antihistaminiki) ali pomirjevala) in natančno upoštevajte zdravnikova priporočila za odmerek. V pomoč vam je

lahko, da prijatelje ali sorodnike obvestite o zgornjih znakih in simptomih. Če se taki simptomi pojavijo, se posvetujte z zdravnikom.

- Nekateri mišični relaksanti, kot sta baklofen in diazepam (glejte tudi poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi«).
- Vsa zdravila, ki lahko vplivajo na način, na katerega vaš organizem razgrajuje zdravilo Effentora, kot so ritonavir, nelfinavir, amprenavir in fosamprenavir (zdravila, ki pomagajo nadzirati okužbo s HIV) ali tako imenovani zaviralci CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol ali flukonazol (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb), troleandomicin, klaritromicin ali eritromicin (zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb), aprepipant (uporablja se za zdravljenje hude slabosti) in diltiazem ter verapamil (zdravili za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali bolezni srca).
- Zdravila, imenovana zaviralci monamin-oksidaze (MAO) (uporabljajo se za zdravljenje hude depresije), če ste jih jemali v prejšnjih 2 tednih.
- Nekatere vrste močnih protibolečinskih zdravil, imenovane delni agonisti/antagonisti opioidov, npr. buprenorfin, nalbufin in pentazocin (zdravila za zdravljenje bolečine). Med uporabo teh zdravil se lahko pojavi odtegnitveni sindrom (siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, tesnoba, mrzlica, tremor in znojenje).
- Nekatera zdravila proti nevropatski bolečini (gabapentin in pregabalin).
- Tveganje neželenih učinkov se poveča, če jemljete zdravila, kot so nekateri antidepresivi ali antipsihotiki. Zdravilo Effentora lahko medsebojno učinkuje s temi zdravili in pojavi se lahko sprememba mentalnega stanja (npr. agitacija, halucinacije, koma) in drugi učinki, kot so telesna temperatura, višja kot 38 °C, hitrejši srčni utrip, nestabilen krvni tlak in pretirano izraženi refleksi, mišična okorelost, pomanjkanje koordinacije in/ali gastrointestinalni simptomi (npr. navzea, bruhanje, driska). Zdravnik vam bo povedal, ali je zdravilo Effentora za vas primerno.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Effentora skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Zdravilo Effentora lahko uporabite pred obroki ali po njih, vendar ne med njimi. Preden uporabite zdravilo Effentora, lahko spijete nekaj vode, da navlažite svoja usta. Med samo uporabo zdravila ničesar ne pijte in ne jejte.
- Ko uporabljate zdravilo Effentora, ne pijte soka grenivke, saj lahko vpliva na način, kako vaš organizem razgrajuje zdravilo Effentora.
- Med uporabo zdravila Effentora ne pijte alkohola. Alkohol lahko poveča tveganje za resne neželene učinke ter smrt.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Effentora ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če ste se tako dogovorili z zdravnikom.

Če zdravilo Effentora med nosečnostjo uporabljate dlje časa, obstaja tveganje za odtegnitvene simptome pri novorojenčku, ki so lahko življenjsko nevarni, če jih zdravnik ne prepozna in zdravi.

Med porodom ne uporabljajte zdravila Effentora, saj lahko fentanil povzroči respiratorno depresijo pri novorojenčku.

Dojenje

Fentanil lahko preide v materino mleko in povzroči neželene učinke pri dojenih otrocih. Preden začnete dojiti, morate počakati vsaj 5 dni od zadnjega odmerka zdravila Effentora.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pogovorite se z zdravnikom, ali lahko po uporabi zdravila Effentora varno vozite ali upravljate stroje. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če ste zaspani ali omotični, imate zamegljen ali dvojni vid ali imate

težave s koncentracijo. Pomembno je, da pred vožnjo ali upravljanjem strojev poznate odziv svojega organizma na zdravilo Effentora.

Zdravilo Effentora vsebuje natrij

Effentora 100 mikrogramov
To zdravilo vsebuje 10 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na eno bukalno tableto. To je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Effentora 200 mikrogramov, Effentora 400 mikrogramov, Effentora 600 mikrogramov, Effentora 800 mikrogramov
To zdravilo vsebuje 20 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na eno bukalno tableto. To je enako 1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Effentora

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovoril tudi o tem, kaj lahko pričakujete od uporabe zdravila Effentora, kdaj in kako dolgo ga morate jemati, kdaj se morate posvetovati z zdravnikom in kdaj morate z zdravljenjem prenehati (glejte tudi poglavje 2).

Odmerjanje in pogostost
Ko začnete uporabljati zdravilo Effentora, vam bo zdravnik pomagal najti odmerek, ki olajša vašo prebijajočo bolečino. Zelo pomembno je, da zdravilo Effentora uporabljate natančno po navodilih zdravnika. Začetni odmerek je 100 mikrogramov. Med določanjem pravilnega odmerka vam lahko zdravnik naroči, da vzamete več kot eno tableto na epizodo. Če v obdobju določanja odmerka prebijajoča bolečina po 30 minutah ne preneha, uporabite samo 1 dodatno tableto zdravila Effentora.

Ko zdravnik ugotovi pravilni odmerek, uporabite kot splošno pravilo 1 tableto na epizodo prebijajoče bolečine. V nadaljevanju zdravljenja se lahko vaše zahteve po analgetičnem zdravljenju spremenijo. Morda bodo potrebni večji odmerki. Če v obdobju ponovne prilagoditve odmerka prebijajoča bolečina po 30 minutah ne preneha, uporabite samo 1 dodatno tableto zdravila Effentora.
Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da vaš pravilni odmerek zdravila Effentora ne zadošča za olajšanje vaše prebijajoče bolečine. Zdravnik se bo odločil, ali je treba odmerek spremeniti.

Počakajte vsaj 4 ure, preden zdravite naslednjo epizodo prebijajoče bolečine z zdravilom Effentora.

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če uporabljate zdravilo Effentora več kot štirikrat na dan, saj bo morda potrebna sprememba pri vašem režimu zdravljenja. Zdravnik bo morda spremenil vaše zdravilo za zdravljenje stalne bolečine; ko bo vaša stalna bolečina pod nadzorom, bo morda zdravnik moral še enkrat spremeniti odmerek zdravila Effentora. Če zdravnik sumi na povečano občutljivost na bolečino (hiperalgezijo), povezano z zdravilom Effentora, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila Effentora (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«). Za bolj učinkovito lajšanje bolečine zdravnika o njej obveščajte in mu povejte, kako zdravilo Effentora učinkuje na vas, zato da lahko odmerek po potrebi prilagodi.

Odmerkov zdravila Effentora ali drugih zdravil proti bolečini ne spreminjajte sami. Vsako spremembo odmerka mora predpisati in nadzirati zdravnik.

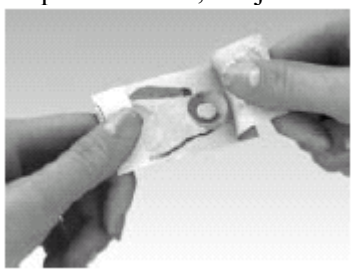
Če niste prepričani o pravem odmerku ali če imate vprašanja v zvezi z jemanjem tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Način uporabe

Zdravilo Effentora bukalne tablete so samo za oralno uporabo. Ko tableto vstavite v usta, se raztopi in zdravilo se preko ustne sluznice absorbira v krvni sistem. Tak način jemanja omogoča hitro absorpcijo zdravila in olajšanje prebijajoče bolečine.

Uporaba zdravila

- Odprite pretisni omot, ko ste pripravljeni vzeti tableto. Tableto morate uporabiti takoj, ko jo odstranite iz pretisnega omota.
- Eno enoto pretisnega omota ločite od preostanka pretisnega omota tako, da jo odtrgate po perforaciji.
- Enoto pretisnega omota prepognite vzdolž označene linije.
- Odluščite hrbtno stran pretisnega omota in izpostavite tableto. NE poskusite potisniti tablete skozi pretisni omot, ker jo lahko s tem poškodujete.



- Tableto vzemite iz enote pretisnega omota in jo **takoj** celo namestite poleg kočnika med dlesen in lice (kot kaže slika). Morda vam bo zdravnik naročil, da namesto tega tableto vstavite pod jezik.
- Tablete ne drobite in ne lomite.

- Tablete ne grizite, sesajte, žvečite in ne pogoltnite, saj je s tem učinek lajšanja bolečine slabši kot pri uporabi po navodilih.
- Tableto pustite med licem in dlesnijo, dokler se ne razkroji. To običajno traja 14 do 25 minut.
- Morda boste zaradi razkrajanja tablete čutili rahle mehurčke med licem in dlesnijo.
- V primeru draženja lahko zamenjate mesto, kamor tableto vstavite.
- Po 30 minutah lahko morebitne ostanke tablete pogoltnete s kozarcem vode.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Effentora, kot bi smeli

- Najbolj običajni neželeni učinki so občutek zaspanosti, slabost ali vrtoglavica. Če ste zelo omotični ali zelo zaspani, preden se tableta povsem razkroji, sperite usta z vodo in preostanke takoj izpljunite v umivalnik ali stranišče.
- Resen neželeni učinek zdravila Effentora je počasno in/ali plitko dihanje. To se lahko pojavi, če je vaš odmerek zdravila Effentora previsok ali če ste vzeli preveč zdravila Effentora. V hudih primerih lahko prevelik odmerek zdravila Effentora privede tudi do kome. Če ste zelo omotični, zelo zaspani ali če počasi ali plitko dihate, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- Preveliko odmerjanje lahko povzroči tudi bolezen možganov, znano kot toksična levkoencefalopatija.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Effentora

Če je prebijajoča bolečina še vedno prisotna, lahko uporabite zdravilo Effentora, kot vam je predpisal zdravnik. Če je prebijajoča bolečina prenehala, ne uporabite zdravila Effentora, dokler se ne pojavi naslednja epizoda prebijajoče bolečine.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Effentora
Prenehajte uporabljati zdravilo Effentora, če nimate več prebijajoče bolečine. Za lajšanje stalne bolečine še naprej jemljite svoje običajno opioidno zdravilo za zdravljenje trajne bolečine pri raku. Morda se bodo pojavili odtegnitveni simtpomi, podobni možnim neželenim učinkom zdravila Effentora. Če se pojavijo odtegnitveni simptomi ali če ste zaskrbljeni glede lajšanja bolečin, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil, ali potrebujete zdravilo za zmanjšanje ali izničenje odtegnitvenih simptomov

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.

Resni neželeni učinki

- **Najresnejši neželeni učinki so plitko dihanje, nizek krvni tlak in šok. Kot vsa druga zdravila, ki vsebujejo fentanil, lahko zdravilo Effentora povzroči zelo resne težave z dihanjem, ki lahko povzročijo smrt. Če postanete zelo zaspani ali opazite počasno in/ali plitko dihanje, morate o tem sami ali prek skrbnika nemudoma obvestiti zdravnika in poklicati urgentno pomoč.**

- **Če se pojavi kombinacija spodnjih simptomov, se takoj obrnite na zdravnika**
  - Siljenje na bruhanje, bruhanje, anoreksija, utrujenost, šibkost, omotica in nizek krvni tlak

  Skupaj so lahko ti simptomi znak potencialno življenjsko nevarnega stanja, ki se imenuje oslabljeno delovanje nadledvične žleze. To je stanje, pri katerem nadledvične žleze ne proizvajajo dovolj hormonov.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- omotica, glavobol
- občutek slabosti, bruhanje
- na mestu aplikacije tablete: bolečina, razjeda, draženje, krvavitev, otopelost, izguba občutenja, pordelost, otekanje ali lise

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
- občutek tesnobnosti ali zmedenosti, depresija, nespečnost
- nenormalni okus, zmanjšanje telesne mase
- zaspanost, sediranost, izjemna utrujenost, šibkost, migrena, otopelost, oteklost nog ali rok, odtegnitveni sindrom (lahko se kaže s pojavom naslednjim neželenih učinkov: siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, tesnoba, mrzlica, tremor in znojenje), tresenje, padci, mrzlica
- zaprtost, vnetje ust, suha usta, driska, zgaga, izguba apetita, bolečina v trebuhu, nelagodje v trebuhu, prebavne motnje, zobobol, ustni oprh
- srbenje, prekomerno znojenje, izpuščaj
- kratka sapa, boleče grlo
- zmanjšano število levkocitov v krvi, zmanjšano število eritrocitov v krvi, znižan ali zvišan krvni tlak, neobičajno hiter srčni utrip
- bolečina v mišicah, bolečina v hrbtu
- utrujenost

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- vneto grlo
- zmanjšano število celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi

- občutek vznesenosti, nervoze, abnormalnosti, živčnosti ali upočasnjenosti; videnje ali slišanje neobstoječih stvari (halucinacije), zmanjšanje zavesti, sprememba mentalnega stanja, dezorientacija, pomanjkanje koncentracije, izguba ravnotežja, vrtoglavica, težave z govorjenjem, zvonjenje v ušesih, nelagodje v ušesih
- moten ali zamegljen vid, rdeče oko
- neobičajno počasen srčni utrip, občutek vročine (vročinski oblivi)
- težave z dihanjem, težave z dihanjem v spanju
- ena ali več od naslednjih težav v ustih: razjede, izguba občutka, nelagodje, neobičajna barva, bolezni mehkega tkiva, bolezni jezika, boleč jezik, mehurčki ali razjede na jeziku, boleče dlesni, razpokane ustnice, bolezni zob
- vnetje požiralnika, paraliza črevesja, bolezni žolčnika
- hladen znoj, otekel obraz, generalizirana srbečica, izguba las, trzanje mišic, mišična oslabelost, slabo počutje, nelagodje v prsih, žeja, občutek mraza, občutek vročine, težave pri odvajanju urina
- splošno slabo počutje
- zardevanje

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov
- motnje v razmišljanju, motnje pri gibanju
- mehurčki v ustih, suhe ustnice, nabiranje gnoja pod kožo v ustih
- pomanjkanje testosterona, nenormalen občutek v očesu, pojav svetlobnih bliskov, krhki nohti
- alergijske reakcije, kot so izpuščaj, rdečina, otekle ustnice in obraz, koprivnica

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
- izguba zavesti, prenehanje dihanja, konvulzije (epileptični napadi)
- pomanjkanje spolnih hormonov (pomanjkanje androgena)
- odvisnost od zdravil (zasvojenost) (glejte poglavje 2)
- zloraba zdravil (glejte poglavje 2)
- toleranca za zdravilo (glejte poglavje 2)
- delirij (simptomi lahko vključujejo kombinacijo agitacije, nemira, dezorientacije, zmedenosti, strahu, videnja ali slišanja neobstoječih stvari, motenj spanca, nočnih mor)
- dolgotrajno zdravljenje s fentanilom v nosečnosti lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome, ki so lahko življenjsko nevarni (glejte poglavje 2)
- težave pri požiranju

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Effentora

Zdravilo shranjujte na varnem in zaščitenem mestu, do katerega drugi nimajo dostopa. Zdravilo lahko povzroči resno škodo in je smrtno nevarno za osebe, ki ga morda uporabijo pomotoma ali namerno, če jim zdravilo ni bilo predpisano.

Zdravilo Effentora za lajšanje bolečin je zelo močno in lahko ogrozi življenje otroka, ki zdravilo po nesreči zaužije. To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Effentora
Učinkovina je fentanil. Ena tableta vsebuje bodisi:
- 100 mikrogramov fentanila (v obliki citrata)
- 200 mikrogramov fentanila (v obliki citrata)
- 400 mikrogramov fentanila (v obliki citrata)
- 600 mikrogramov fentanila (v obliki citrata)
- 800 mikrogramov fentanila (v obliki citrata)

Druge sestavine zdravila so manitol, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), natrijev hidrogenkarbonat, natrijev karbonat, citronska kislina, magnezijev stearat.

Izgled zdravila Effentora in vsebina pakiranja
Bukalne tablete so ploske, okrogle prirezane tablete z natisom 'C' na eni in '1' na drugi strani za zdravilo Effentora 100 mikrogramov, '2' za zdravilo Effentora 200 mikrogramov, '4' za zdravilo Effentora 400 mikrogramov, '6' za zdravilo 600 mikrogramov, '8' za zdravilo Effentora 800 mikrogramov.

En pretisni omot vsebuje 4 bukalne tablete, pakirane v škatle po 4 ali 28 bukalnih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Izdelovalec:
Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali pokličite naslednjo številko:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.