

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFFENTORA® 800 mcg Bukkal Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fentanil sitrat 1,257 mg (0,800 mg fentanile eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	42 mg
Sodyum karbonat, susuz	20 mg
Sodyum nişasta glikolat	6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bukkal tablet.

Beyaz-beyazımsı, bir yüzünde "C", diğer yüzünde "8" baskısı bulunan, düz yüzlü, yuvarlak, konik tablet.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kronik kanser ağrısında idame opioid tedavisi kullanan yetişkin hastalarda baş edilemeyen şiddetli ağrının giderilmesinde kullanılır. Baş edilemeyen şiddetli ağrı, kontrol altında tutulan kronik ağrının geçici süreye aşırı şiddetli duruma gelmesi olarak tanımlanır.

Opioid idame tedavisi alan hastalar, günlük en az 60 mg oral morfin, saatte en az 25 mikrogram transdermal fentanil, günlük en az 30 mg oksikodon, günlük en az 8 mg oral hidromorfon veya bir hafta veya daha uzun süre boyunca başka bir opioidin eşdeğer analjezik dozunu alan hastalardır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, kanser hastalarında opioid tedavisi yönetiminde tecrübeli bir hekim nezaretinde başlatılmalı ve devam etmelidir. Hekimler fentanilin suistimal edilme potansiyelini akılda tutmalıdırlar. Hastalar baş edilemeyen ağrı tedavisi için eş zamanlı olarak iki farklı fentanil formülasyonu kullanmamaları ve EFFENTORA'ya geçiş yaptıklarında baş edilemeyen ağrı için reçete edilen diğer fentanil ürünlerini bırakmaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Kafa karışıklığını ve potansiyel doz aşımını önlemek için, herhangi bir zamanda hastanın ulaşabileceği tablet yitiliklerinin sayısı en aza indirilmelidir.

Pozoloji:

Doz titrasyonu

Yeterli analjezi sağlayan ve advers reaksiyonları minimize eden "etkili" dozu belirlemek için EFFENTORA bireysel olarak titre edilmelidir. Klinik çalışmalarda, baş edilemeyen ağrı için etkili EFFENTORA dozunun günlük opioid idame dozundan öngörülemediği belirlenmiştir.

Etkili doza ulaşılan kadar hastalar dikkatle izlenmelidir.

Diğer fentanil içeren ürünlerden geçiş yapmayan hastalarda titrasyon

EFFENTORA başlangıç dozu 100 mikrogram olmalı ve mevcut doz yitilikleri (100, 200, 400 ve 800 mikrogram) aralığında gerektiği kadar titre edilmelidir.

Diğer fentanil içeren ürünlerden geçiş yapan hastalarda titrasyon

Farklı emilim profillerinden dolayı, fentanil içeren bir üründen diğerine geçiş 1:1 oranında yapılmamalıdır. Diğer bir oral fentanil sitrat ürününden geçiş yapılacaksa, biyoyararlanımın ürünler arasında önemli değişkenlik göstermesinden dolayı, EFFENTORA ile bağımsız bir doz titrasyonu gereklidir. Bununla birlikte, bu hastalarda 100 mikrogramdan daha yüksek bir doz düşünülebilir.

Titrasyon metodu

Titrasyon boyunca, tek bir tabletin uygulamasından sonra 30 dakika içinde yeterli analjezi elde edilmez ise, aynı yitilikteki ikinci bir EFFENTORA tablet kullanılabilir.

Baş edilemeyen ağrı tedavisi atağı birden fazla tablet gerektirirse, bir sonraki baş edilemeyen ağrı atağı için bir kademe yüksek yitilikteki ilacın kullanılması düşünülebilir.

Titrasyon boyunca, aşağıdaki programa göre, baş edilemeyen bir ağrı atağının tedavisi için dört 100 mikrogram tablete veya dört 200 mikrogram tablete kadar çoklu tablet kullanılabilir.

- 100 mikrogram başlangıç dozunun etkili olmaması durumunda, hasta bir sonraki baş edilemeyen ağrı atağını tedavi etmek için iki adet 100 mikrogram tablet alacak şekilde bilgilendirilmelidir. Ağzın her iki tarafına birer tablet yerleştirilmesi tavsiye edilir. Eğer dozun etkili doz olduğu düşünülürse, müteakip baş edilemeyen ağrı ataklarının tedavisine tek bir 200 mikrogram EFFENTORA tablet ile devam edebilir.
- Tek bir 200 mikrogram EFFENTORA tabletin (veya iki 100 mikrogram tablet) etkili olmaması durumunda, hasta bir sonraki baş edilemeyen ağrı atağını tedavi etmek için iki adet 200 mikrogram tablet (veya dört 100 mikrogram tablet) alacak şekilde bilgilendirilmelidir. Ağzın her iki tarafına birer tablet yerleştirilmesi tavsiye edilir. Eğer bu dozun etkili doz olduğu düşünülürse, müteakip baş edilemeyen ağrı ataklarının tedavisine tek bir 400 mikrogram EFFENTORA tablet ile devam edebilir.
- 600 mikrogram ve 800 mikrograma kadar titrasyon için, 200 mikrogramlık tabletler kullanılmalıdır.

Klinik çalışmalarda 800 mikrogram üzerindeki dozlar değerlendirilmemiştir.

Yukarıda tanımlanan şekilde dört tablete kadar kullanılan titrasyon programı haricinde, herhangi bir baş edilemeyen ağrı atağının tedavisi için ikiden fazla tablet kullanılmamalıdır.

Hastalar, titrasyon boyunca diğer bir baş edilemeyen ağrı atağının EFFENTORA ile tedavisinden önce en az 4 saat beklemelidir.

İdame tedavisi

Titrasyon boyunca etkin bir doz belirlenmişse, hastalar bu etkin dozu tercihen tek bir tablet olarak kullanmaya devam etmelidir. Baş edilemeyen ağrı ataklarının şiddeti değişiklik gösterebilir ve gerek duyulan EFFENTORA dozu altta yatan kanser hastalığının ilerlemesinden dolayı zamanla artabilir. Birbirini izleyen birçok durumda ikinci bir EFFENTORA tablete

gerek duyulursa, kullanılan idame dozu yeniden ayarlanır (aşağıya bakınız). İdame tedavisi boyunca, diğer bir baş edilemeyen ağrı atağının EFFENTORA ile tedavisinden önce en az 4 saat beklenmelidir.

Dozun yeniden ayarlanması

Birbirini takip eden birçok baş edilemeyen ağrı atağında, hasta her bir atağın tedavisinde birden fazla tablete gerek duyarsa EFFENTORA idame dozu artırılmalıdır. Dozun yeniden ayarlanması için, doz titrasyonu için özetlenen aynı prensip geçerlidir (yukarıya bakınız).

Eğer hasta 24 saatte sürekli olarak dörtten fazla baş edilemeyen ağrı atağı yaşarsa, opioid tedavisinin dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir.

Yeterli ağrı kontrolü yapılamadığında, hiperaljezi, tolerans ve altta yatan hastalığın ilerlemesi ihtimali düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tedavinin kesilmesi

Hasta artık baş edilemeyen ağrı atakları yaşamıyorsa, EFFENTORA derhal kesilmelidir. İnatçı ağrılar için tedaviye devam edilmelidir.

Tüm opioid tedavilerinin kesilmesinin gerektiği durumlarda, ani geri çekilme etkileri riskini yönetmek için hastanın hekim tarafından yakın takibi gereklidir.

Ağız kuruluğu olan hastalar (xerostomia)

Ağız kuruluğu olan hastaların EFFENTORA kullanmadan önce yanak mukozasının nemlendirilmesi için su içmesi tavsiye edilir. Şayet bu tavsiye yeterli çözünürlük (efervesans) sağlamaz ise, tedavinin değiştirilmesi önerilir.

Uygulama şekli:

EFFENTORA tablet bir kez neme maruz kaldığında etkin maddenin dağılımı için bir efervesan reaksiyondan yararlanır. Bundan dolayı, hastalar bukkal boşluğa tableti yerleştirmeye hazır hale gelene kadar tableti blister ambalajından çıkarmamaları hususunda bilgilendirilmelidir.

Blister ambalajın açılması

Hastalar blister ambalajdaki tableti bastırarak çıkarmamaları hususunda bilgilendirilmelidir, çünkü bu durum tablete zarar verebilir. Tableti blister ambalajdan çıkarmak için doğru yöntem aşağıdaki gibidir:

Blisterin bir tabletlik bölümü perfore delikli çizgiden yararlanılarak blister şeritten ayrılmalıdır. Sonrasında blisterin arka tarafındaki folyo işaretli yerinden esnetilir. Arka folyo, tablet tamamen görünene kadar çıkarılır.

Hastalar tableti ezmeleri veya bölmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Tablet bütünlüğü güvence altında olmayacağından ve tabletin kazara alım riski oluşabileceğinden dolayı tabletler blister ambalajdan bir kez çıkarıldıktan sonra saklanmamalıdır.

Tablet uygulaması

Hastalar tableti blister ambalajdan çıkarır çıkarmaz tüm EFFENTORA tableti derhal bukkal boşluğa yerleştirmelidirler (yanak ve diş eti arasında azı dişine yakın şekilde).

EFFENTORA tablet emilmemeli, çiğnenmemeli veya yutulmamalıdır; çünkü bunlar belirtildiği şekilde alındığı zamankine nazaran daha düşük plazma konsantrasyonlarına neden olmaktadır. EFFENTORA tablet bukkal boşluğa yerleştirilmeli ve tabletin tamamen çözünmesine olanak sağlamaya yeterli bir süreyle (yaklaşık olarak 14-25 dakika) burada tutulmalıdır.

Alternatif olarak, tablet dil altına da yerleştirilebilir (bkz. Bölüm 5.2).

30 dakika sonra, ağız içinde EFFENTORA tabletten kalıntılar varsa, bunlar bir bardak su ile yutulabilir.

Oromukozal uygulamadan sonra tabletin tamamen çözünmesi için gerekli sürenin uzunluğu fentanile erken sistemik maruziyeti etkilemiyor görünmektedir.

Tablet bukkal boşlukta iken hastalar herhangi bir besin veya sıvı tüketmemelidir. Bukkal mukoza irritasyonu durumunda, bukkal boşlukta tablet yerleşim yerinin değiştirilmesi tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

EFFENTORA orta veya şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

EFFENTORA'nın güvenlik ve etkililiği 0-18 yaş arası çocuklarda belirlenmemiştir. Bu gruptan elde edilmiş bir veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, 65 yaş üzeri hastalar gençlere nazaran daha düşük bir etkili doza titrasyona eğilimli olmuşlardır. Yaşlılarda EFFENTORA doz titrasyonu yapılırken daha fazla dikkat gösterilmesi tavsiye edilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- İdame opioid tedavisi almayan hastalarda artan solunum depresyonu riski nedeniyle EFFENTORA kullanılmamalıdır.
- Ciddi solunum depresyonu veya ciddi obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.
- Baş edilemeyen şiddetli ağrı dışındaki akut ağrı tedavisinde EFFENTORA kullanılmamalıdır.
- Sodyum oksibat içeren tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çocuklarda kazara kullanım

Hastalar ve bakıcıları, EFFENTORA'nın özellikle çocuklar için, öldürücü olabilecek miktarda etkin madde içerdiği ve bundan dolayı tüm tabletleri çocukların ilacı göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde muhafaza etmeleri hususunda bilgilendirilmelidir.

EFFENTORA'nın kazayla bir çocuk tarafından alınması yaşamı tehdit edecek boyutta tehlikeli sonuçlara neden olabilir.

İzleme

Opioid ile ilişkili istenmeyen etkilerin riskini en aza indirmek ve etkili dozu belirlemek için hastaların, titrasyon süreci boyunca, profesyonel sağlık personeli tarafından yakından izlenmesi zorunludur.

Opioid idame tedavisi

EFFENTORA tedavisi başlamadan önce hastanın inatçı ağrısının tedavisinde kullanılan opioid idame tedavisinin belirlenmiş olması ve hastanın EFFENTORA alırken opioid idame tedavisine devam etmesi önemlidir. Opioid idame tedavisi almayan hastalarda artan solunum depresyonu ve ölüm riski nedeniyle EFFENTORA kullanılmamalıdır.

Solunum depresyonu

Tüm opioidlerle olduğu gibi, fentanil kullanımı ile ilişkili klinik olarak önemli bir solunum depresyonu riski mevcuttur. Uygun olmayan hasta seçimi (örneğin, opioid idame tedavisi uygulanmayan hastalarda kullanım) ve/veya uygun olmayan dozlar diğer fentanil ürünleri ile olduğu gibi EFFENTORA ile de ölümcül sonuçlara neden olmuştur.

EFFENTORA sadece Bölüm 4.1'de belirtilen durumlar için kullanılmalıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

EFFENTORA'nın normal terapötik dozlarının bile solunumu, solunum yetmezlik noktasına kadar azaltabileceğinden dolayı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan veya solunum depresyonuna yol açabilen başka bir tıbbi sorunu olan hastalarda daha ileri derecede solunum depresyonuna ve solunum yetmezliğine yol açabileceği için EFFENTORA ile doz titrasyonu sırasında özel dikkat gösterilmelidir.

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Opioidler, santral uyku apnesi (SUA) ve uyku ile ilgili hipoksemi dahil olmak üzere uyku ile ilgili solunum bozukluklarına neden olabilir. Opioid kullanımı, doza bağlı bir şekilde SUA riskini artırır. SUA olan hastalarda toplam opioid dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Alkol

Alkol ve fentanilin birlikte kullanımı ölümcül sonuçlara yol açabilecek depresan etkilerde artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Benzodiazepinler veya diğer ilgili ilaçlar ile birlikte kullanım riskleri

EFFENTORA'nın da dahil olduğu opioidlerle, benzodiazepinler veya diğer ilgili ilaçlar gibi sedatiflerin eş zamanlı kullanımı, şiddetli sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüme sebebiyet verebilir. Bu riskler nedeniyle, bu sedatif ilaçların opioidlerle eş zamanlı kullanımı başka tedavi seçeneklerinin geçerli olmadığı hastalarda düşünülmelidir.

Opioidler ile sedatif ilaçların eş zamanlı kullanımına karar verildiğinde, en düşük etkili doz kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Hastalar, solunum depresyonu ve sedasyona ilişkin belirti ve semptomlar bakımından yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Artmış intrakraniyal basınç, bilinç azalması

EFFENTORA, yüksek intrakraniyal basınç veya bilinç kaybı, gibi CO₂ retansiyonunun intrakraniyal etkilerine karşı özellikle duyarlılık gösterme ihtimali olan hastalarda çok dikkatli uygulanmalıdır. Opioidler kafa travmalı hastalarda klinik seyri gizleyebilir ve bu hastalarda yalnızca klinik gereklilik durumunda kullanılmalıdır.

Bradikardi

Fentanil bradikardi oluşturabilir. Fentanil daha önceden geçirilmiş ya da mevcut bradikardisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği

İlaveten, EFFENTORA karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinin tıbbi ürünün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir, ancak intravenöz olarak uygulandığında, metabolik klirens ve plazma proteinlerindeki değişikliklerden dolayı, karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda fentanilin klirensinin değiştiği gözlenmiştir. EFFENTORA uygulamasından sonra, yetersiz karaciğer ve böbrek fonksiyonu hem yutulan fentanilin biyoyararlanımını artırıp hem de sistemik klirensini düşürebilir, bu da arttırılmış ve daha uzun opioid etkilerine yol açabilir. Bu nedenle orta ve şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda doz titrasyon sürecine özel bir dikkat gösterilmelidir.

Hipovolemi ve hipotansiyon olan hastalarda özellikle dikkat edilmelidir.

Serotonin Sendromu

EFFENTORA serotoninerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyen ilaçlarla eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunması önerilir.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) gibi serotonerjik ilaçlar ve serotonin metabolizmasını bozan ilaçlar (monoamin oksidaz inhibitörleri [MAOI'ler] içeren) ile eş zamanlı uygulandığında, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici serotonin sendromu gelişebilir. Bu durum önerilen doz dahilinde ortaya çıkabilir.

Serotonin sendromu, mental durum değişikliklerini (örneğin, ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonom düzensizlikleri (örneğin, taşikardi, düzensiz kan basıncı, hipertermi), nöromusküler anormallikleri (örneğin, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu, rijidite) ve/veya gastrointestinal semptomları (örneğin, bulantı, kusma, diyare) içerebilir.

Eğer serotonin sendromundan şüphelenilirse, EFFENTORA ile tedavi kesilmelidir.

İlaç bağımlılığı ve kötüye kullanım

Fentanil gibi opioidlerin tekrarlanan uygulamalarından sonra, tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişebilir. Opioidlerin terapötik kullanımı sonrasında iatrojenik bağımlılık-meydana gelebilir.

Fentanil de diğer opioidlere benzer şekilde suistimal edilebilir ve opioidlerle tedavi edilen tüm hastaların suistimal ve bağımlılık belirtileri açısından izlenmesi gerekir. Opioid suistimali riski yüksek olan hastalar yine de uygun şekilde opioidlerle tedavi edilebilir; ancak bu hastalar suistimal, kasıtlı olarak kötüye kullanım veya bağımlılık belirtileri açısından ilave izleme gerektirecektir.

EFFENTORA'nın tekrarlayan kullanımı Opioid Kullanım Bozukluğuna (OKB) yol açabilir. EFFENTORA kullanımının suistimal edilmesi veya kasıtlı olarak kötüye kullanılması, aşırı doz kullanımına ve/veya ölüme yol açabilir. Bireysel veya ailesinde (ebeveynler ve kardeşler) madde kullanım bozukluğu (alkol kullanım bozukluğu dahil) öyküsü olan hastalarda, halen tütün ürünleri kullananlarda veya bireysel olarak başka bir ruh hastalığı öyküsü (örn. majör

depresyon, anksiyete ve kişilik bozuklukları) olan hastalarda Opioid Kullanım Bozukluğu (OKB) gelişme riski artar.

Hastaların ilaç arama davranışı belirtileri (örneğin, sonraki dozun zamanı gelmeden daha erken kullanım talebi) bakımından yakından izlenmesi gerekir. Bu, eşzamanlı kullanılan diğer opioidlerin ve psikoaktif ilaçların (benzodiazepinler gibi) gözden geçirilmesini gerektirir. Opioid Kullanım Bozukluğu belirti ve semptomları olan hastalar için madde bağımlılığı konusunda bir uzman tarafından konsültasyon düşünülmelidir.

Endokrin etkileri

Opioidler hipotalamik-hipofiz-adrenal veya gonadal aksları etkileyebilir. Görülebilen bazı değişiklikler, serum prolaktin konsantrasyonunda artışı ve plazma kortizol ve testosteron konsantrasyonunda azalmayı içerir. Bu hormonal değişikliklere bağlı olarak klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıkabilir.

Hiperaleji

Diğer opioidlerde olduğu gibi, artan bir fentanil dozuna yanıt olarak yetersiz ağrı kontrolü olması durumunda, opioid kaynaklı hiperaleji olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda fentanil dozunun azaltılması veya fentanil tedavisinin kesilmesi veya tedavinin yeniden gözden geçirilmesi düşünülebilir.

Anafilaksi ve aşırı duyarlılık

Oral transmukozal fentanil ürünlerinin kullanımı ile ilişkili anafilaksi ve aşırı duyarlılık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Kontrollü sodyum diyeti

EFFENTORA 800 mikrogram bukkal tablet, tablet başına 20 mg sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti yapan hastalarda bu husus dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 aktivitesini etkileyen ajanlar

Fentanil ağırlıklı olarak insan sitokrom P450 3A4 izoenzim sistemi (CYP3A4) ile metabolize olur; bundan dolayı EFFENTORA, CYP3A4 aktivitesini etkileyen bu ajanlarla birlikte verildiğinde potansiyel etkileşimler oluşabilir.

CYP3A4 indükleyicileri

3A4 aktivitesini indükleyen ajanlar ile birlikte uygulama EFFENTORA'nın etkililiğini azaltabilir.

CYP3A4 inhibitörleri

EFFENTORA'nın, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn.; ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomisin, klaritromisin ve nelfinavir) veya orta güçteki CYP3A4 inhibitörleri (örn.; amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromisin, flukonazol, fosamprenavir, greyfurt suyu ve verapamil) ile birlikte kullanımı, artmış fentanil plazma konsantrasyonları ile sonuçlanabilir; bu da potansiyel olarak ölümcül solunum depresyonunu da içeren ciddi advers ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. Bu nedenle, orta güçteki veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte fentanil alan hastalar uzun bir zaman periyodu boyunca dikkatle izlenmelidir. Doz artışı dikkatle yapılmalıdır.

MSS depresan etkilerini artırabilen ajanlar

Fentanilin diğ er opioidleri, sedatifleri veya hipnotikleri (benzodiazepinler dahil), genel anestezikleri, fenotiazinleri, sakinleştiricileri, iskelet kası gevşeticilerini, sedatif antihistaminikleri, gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin) ve alkol dahil olmak üzere diğ er merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanımı solunum depresyonu, hipotansiyon, derin sedasyon, koma veya  l m  l sonuçlara yol açabilecek ilave depresan etkiler oluşturabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi sedatif ilaçlar

Benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi sedatiflerin opioidlerle birlikte kullanımı, MSS depresan etkisinde artışa katkı sağladıklarından sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. Doz ve birlikte kullanım süresi sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Parsiyel opioid agonist/antagonistleri

Parsiyel opioid agonist/antagonistlerin ( rneğ n, buprenorfin, nalbufin ve pentazosinin) birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bunlar nispeten düşük intrinsik aktivite ile opioid reseptörlere yüksek afinite gösterirler ve bu nedenle fentanilin analjezik etkisini antagonize ederler ve opioid bağımlısı hastalarda yoksunluk semptomlarını indükleyebilirler.

Serotonerjik ajanlar

Fentanilin bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSR ) ya da bir serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü (SNR ) ya da bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) gibi serotonerjik bir ajan ile birlikte uygulanması, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durum olan serotonin sendromu riskini artırabilir. Opioid analjeziklerle ciddi ve tahmin edilemeyen potansiyalizasyon olması nedeniyle EFFENTORA'nın son 14 gün içinde MAOI'leri alan hastalarda kullanımı önerilmez.

Sodyum oksibat

Sodyum oksibat ve fentanil içeren tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3). EFFENTORA ile tedaviye başlamadan önce sodyum oksibat tedavisi kesilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

 ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Fentanilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan  alışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, fentanil kullanımı gereken dönemde, gerekiyorsa, uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanarak gebelikten korunmalıdır.

Gebelik dönemi

Fentanilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. EFFENTORA kesin şekilde gerekli olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır.

Fentanilin gebelik süresince uzun süreli kullanımı ile yeni doğanda teşhis ve tedavi edilmezse hayatı tehdit edici olabilen ve yeni doğan uzmanları tarafından geliştirilen protokollere göre

yönetim gerektiren, yoksunluk sendromu riski ortaya çıkabilir. Eğer gebe kadınlarda uzun bir periyod boyunca opioid kullanımı gerekli olursa, hasta yenidoğan yoksunluk sendromu hakkında uyarılmalı ve uygun tedavinin mevcut olduğundan emin olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Doğum sırasında (sezaryen de dahil olmak üzere) fentanil uygulaması önerilmez çünkü fentanil plasentayı geçer ve fetusta veya yenidoğanda solunum depresyonuna neden olabilir. Eğer EFFENTORA uygulanırsa, bebek için bir antidot hazır bulundurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Fentanil anne sütüne geçer ve anne sütü alan çocuklarda sedasyona ve solunum depresyonuna neden olabilir.

Emziren anneler fentanil kullanmamalı ve fentanilin son uygulamasından en az 5 gün sonra kadar yeniden emzirmeye başlamamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertilite ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında erkeklerde fertilite azalması gösterilmiştir. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, opioid analjezikler araç veya makine kullanımı gibi potansiyel olarak tehlikeli görevleri (araç kullanmak veya makine işletmek gibi) yerine getirmek için gerekli mental ve/veya fiziksel yeteneği olumsuz etkileyebilir. EFFENTORA alırken baş dönmesi, uyku hali, bulanık veya çift görme gibi etkiler görülür ise, hastaların araba veya makine kullanmamaları önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

EFFENTORA kullanılan hastalarda opioidler için tipik olan yan etkilerin ortaya çıkması ve hasta en uygun doza titre edilirken, sürekli kullanım ile bu etkilerin yoğunluklarının azalması veya kesilmesi beklenir. Opioid kullanımı ile ilişkili en ciddi potansiyel yan etkiler apne veya solunumun durmasına yol açabilecek solunum depresyonu, dolaşım depresyonu, hipotansiyon ve şoktur ve bu etkiler için hastaların yakinen takip edilmesi gerekir.

EFFENTORA'nın klinik çalışmaları, baş edilemeyen şiddetli kanser ağrıları için tedavi gören hastalarda güvenlilik ve etkililiği değerlendirmek üzere tasarlanmıştır; tüm hastalar inatçı ağrıları için yavaş salımlı morfin, yavaş salımlı transdermal fentanil gibi opioidleri eş zamanlı kullanmıştır. Bu nedenle, tek başına EFFENTORA'nın etkilerini tam olarak ayırmak mümkün değildir.

Klinik çalışmalar sırasında ve pazarlama sonrası deneyimlerden EFFENTORA ve/veya diğer fentanil içeren bileşiklerle aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir.

Yan etkiler aşağıda sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre listelenmiştir (çok yaygın $\geq 1/10$; yaygın $\geq 1/100$ -ila $< 1/10$; yaygın olmayan $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$; bilinmiyor, (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)). Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler azalan şiddete göre verilmiştir.

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Oral kandidiyazis	Farenjit	Oral püstül	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları		Anemi, nötropeni	Trombositopeni		
Bağıışıklık sistemi hastalıkları				Hipersensitivite*	
Endokrin sistemi hastalıkları				Hipogonadizm	Adrenal yetmezlik, androjen eksikliği
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Anoreksi			
Psikiyatrik hastalıklar		Depresyon Anksiyete Kafa karışıklığı durumu İnsomnia	Öforik ruh hali Sinirlilik Halüsinasyon Görsel halüsinasyon Mental durum değişiklikleri, Oryantasyon bozukluğu		İlaç bağımlılığı * İlaç suistimali (Bölüm 4.4'e bakınız), deliryum
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi (sersemlik hali), baş ağrısı	Disguzi Somnolans Tremor Letarji Sedasyon Hipoestezi Migren	Depresif bilinç düzeyi, dikkat bozukluğu Denge bozukluğu Disartri	Kognitif bozukluk Motor disfonksiyonu	Bilinç kaybı* Konvülsiyon
Göz hastalıkları			Görme bozuklukları Oküler hiperemi Bulanık görme Görme keskinliğinde azalma	Gözde anormal hassasiyet Fotopsi	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo Tinnitus Kulak rahatsızlığı		
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi	Bradikardi		
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon Hipertansiyon	Kızarma Ateş basması		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne Faringolarengeal ağrı	Solunum depresyonu Uyku apnesi sendromu		Solunum durması*
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, Kusma	Stomatit Konstipasyon Ağız kuruluğu Diyare Abdominal ağrı Gastroözofageal reflü hastalığı	İleus Ağız ülseri Oral hipoestezi Oral rahatsızlık Oral mukozal renk değişikliği	Oral mukozal kabarma Dudak kuruluğu	

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
		Mide rahatsızlığı Dispepsi Diş ağrısı	Oral yumuşak doku bozukluğu Glossodini Dilde kabarma Dişeti ağrısı Dil ülseri Dil bozukluğu Özofajit Dudaklarda çatlama Diş bozukluğu		
Hepatobiliyer hastalıklar			Biliyer dilatasyon		
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları		Kaşıntı Hiperhidroz Döküntü	Soğuk terleme Yüzde şişme Yaygın kaşıntı Alopesi	Onikoreksiz	
Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Miyalji Sırt ağrısı	Kas seğirmesi Kas zayıflığı		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Üriner retansiyon		
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar	Kanama, ağrı, ülser, irritasyon, parestezi, anestezi, eritem, ödem, şişme ve vezikülü içeren uygulama yeri reaksiyonları	Periferik ödem Yorgunluk Asteni İlaç yoksunluk sendromu* Titreme	Malazi Uyuşukluk Göğüs rahatsızlığı Anormal hissetme Sinirli hissetme Susama Soğuk hissetme Sıcak hissetme		Pireksi Neonatal yoksunluk sendromu (Bölüm 4.6'ya bakınız)
Araştırmalar		Kilo kaybı	Trombosit sayısında azalma Kalp atımı sayısında hızlanma Hematokritte azalma Hemoglobinde azalma		
Yaralanma, zehirlenme ve işlemsel komplikasyonlar		Düşme			

*“Seçilen advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Fentanil gibi opioidlerin tekrarlı uygulaması üzerine tolerans, fiziksel ve/veya psikolojik bağımlılık oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Transmukozal fentanil ile bulantı, kusma, diyare, anksiyete, titreme ve terleme gibi opioid yoksunluk semptomları gözlenmiştir.

Aşırı doz kapsamında bilinç kaybı ve solunum arresti gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.9).

Pazarlama sonrası tecrübelerde, döküntü, eritem, dudak ve yüzde şişme ve ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Fentanil doz aşımının semptomlarının yapı olarak intravenöz fentanil ve diğer opioidlerinkilere benzer olması beklenmektedir ve bu semptomlar farmakolojik etkilerinin bir uzantısı olup en şiddetli önemli etkiler değişen mental durum, bilinç kaybı, hipotansiyon, koma, solunum güçlüğü, solunum depresyonu ve ölümle sonuçlanan solunum yetmezliğidir.

Özellikle kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda, fentanil doz aşımına bağlı olarak Cheyne Stokes solunumu vakaları gözlenmiştir.

Tedavi

Opioid doz aşımının hemen kontrol altına alınması, EFFENTORA bukkal tabletin çıkarılmasını, eğer hala ağızda ise hastanın nefes yolunun açılmasını, hastanın fiziksel ve sözel olarak uyarılmasını, bilinç seviyesi, nefes ve dolaşım durumunun değerlendirilmesini ve gerekirse destekli solunumu (solunum desteği) içerir. Yeterli vücut sıcaklığı ve paranteral sıvı alımı sağlanmalıdır.

Opioid kullanmamış kişide (kaza sonucu) gerçekleşen doz aşımı

Opioid kullanmamış kişide (kaza sonucu) gerçekleşen doz aşımının tedavisi için, klinik açıdan önerildiği üzere, intravenöz yoldan nalokson veya diğer bir opioid antagonisti kullanılmalıdır. Doz aşımını takip eden solunum depresyonunun süresi opioid antagonistinin etkisinden uzun olabilir (örneğin, nalokson’un yarılanma süresi 30-81 dakika arasındadır) ve tekrarlı uygulanma gerekli olabilir. Bu tür bir kullanım ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi için kullanılan opioid antagonistinin Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurulmalıdır.

Opioid kullanıcısı olan hastalarda doz aşımı

Opioid kullanıcısı olan hastalarda doz aşımının tedavisi için intravenöz yoldan müdahale gereklidir. Bazı durumlarda makul olarak nalokson veya bir başka opioid antagonistinin kullanımı gerekli olabilir, ancak bu akut bir yoksunluk sendromu tetikleme riski ile ilişkilidir.

EFFENTORA kullanımından sonra solunum güçlüğü ile girişim gösteren bir kas sertleşmesi gözlenmemiş olmasına karşın bu durum fentanil veya diğer opioidlerle görülebilir. Böyle bir durum oluşursa, solunum desteği, bir opioid antagonisti ve son alternatif olarak bir nöromusküler blokör ile kontrol altına alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, opioidler, fenilpiperidin türevleri
ATC kodu: N02AB03

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Fentanil ağırlıklı olarak opioid μ -reseptör ile etkileşen bir opioid analjeziktir. Başlıca terapötik etkileri analjezi ve sedasyondur. İkincil farmakolojik etkileri solunum depresyonu, bradikardi, hipotermi, konstipasyon, miyozis, fiziksel bağımlılık ve öforidir.

Fentanilin analjezik etkileri, onun plazma seviyesi ile ilişkilidir. Genel olarak, etkili konsantrasyon ve toksisite oluşan konsantrasyon opioidlere karşı artan toleransla birlikte artar. Tolerans geliştirme oranı bireyler arasında geniş çaplı bir değişkenlik gösterir. Sonuç olarak, istenen etkiye ulaşmak için EFFENTORA dozu bireysel olarak titre edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Fentanil de dahil olmak üzere tüm opioid μ -reseptör agonistleri doza bağımlı solunum depresyonu yaratır. Solunum depresyonu riski, kronik opioid tedavisi alan hastalarda daha düşüktür çünkü bu hastalar solunum baskılayıcı etkilere karşı tolerans geliştirirler.

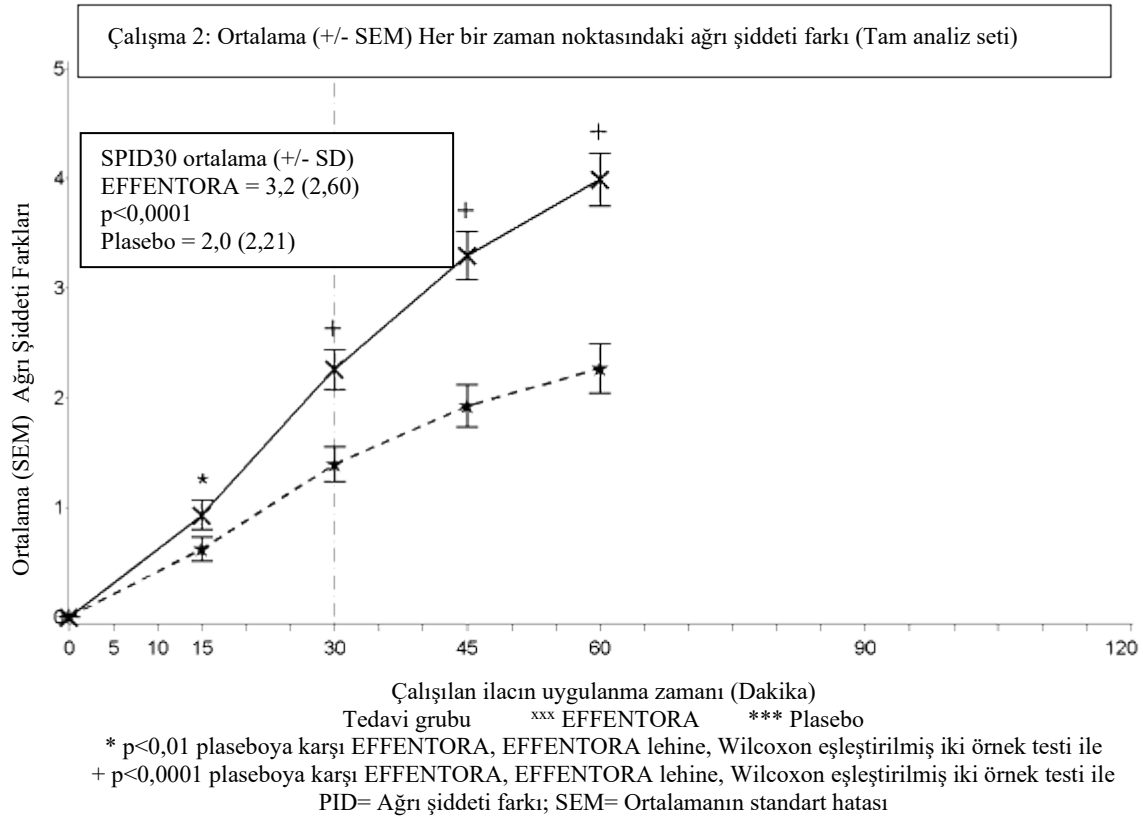
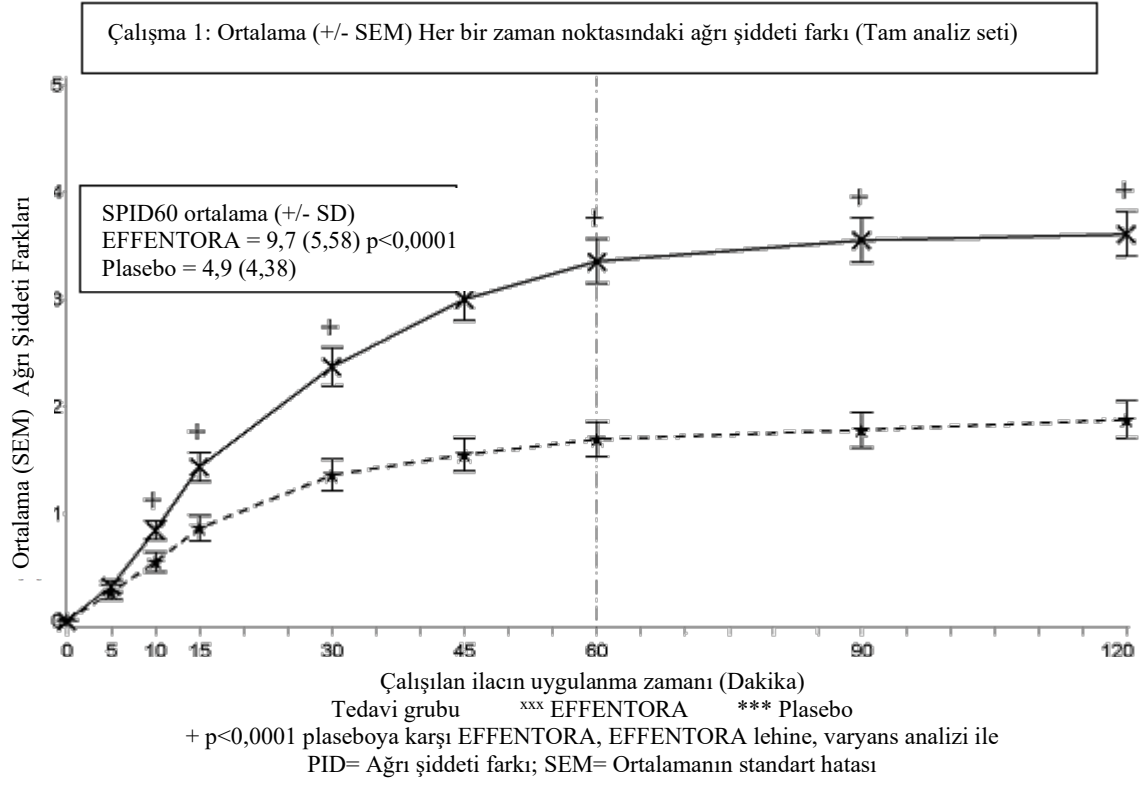
Opioidler hipotalamik pituitar, adrenal veya gonadal eksenlerini etkileyebilir. Serum prolaktin seviyesinde artış ve plazma kortizol ve testosteron seviyelerinde azalmayı içeren bazı değişiklikler görülebilir. Bu hormonal değişimlerden, klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıkabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Klinik etkililik ve güvenlilik

EFFENTORA'nın güvenliliği ve etkililiği ilacı ağrı atağının başlangıcında alan hastalarda değerlendirilmiştir. EFFENTORA'nın öngörülebilir ağrı nöbetlerinin öncesinde (pre-emptif) kullanılması klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Opioid idame tedavisi alırken her gün için ortalama 1-4 baş edilemeyen ağrı atağı yaşayan, baş edilemeyen ağrısı olan ve kanserli 248 hastayı içeren, iki çift kör, randomize, plasebo kontrollü çapraz geçişli çalışma gerçekleştirilmiştir. Başlangıç açık etiketli faz boyunca, hastalar bir EFFENTORA etkili dozuna titre edilmiştir. Etkili bir doz belirleyen hastalar çalışmanın çift kör fazına geçmişlerdir. Birincil etkililik parametresi hastanın ağrı şiddeti değerlendirmesi olmuştur. Hastalar ağrı şiddetini 11 noktalık bir ölçekte değerlendirmişlerdir. Her bir baş edilemeyen ağrı atağı için, ağrı şiddeti tedaviden önce ve tedaviden sonraki birçok zaman noktasında değerlendirilmiştir.

Hastaların % 67'si etkili bir doza ulaşmıştır.

Pivotal klinik çalışmada (çalışma 1), birincil sonlanım noktası, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olan, doz uygulamasından 60 dakikaya kadar olan sürede ağrı şiddeti skorlarındaki farkların toplamının ortalaması (SPID60) olmuştur ($p < 0.0001$).



İkinci pivotal çalışmada (çalışma 2), birincil sonlanım noktası, yine istatistiksel olarak önemli olan SPID30 olmuştur (p<0.0001).

Plaseboya karşı EFFENTORA ile ağrı şiddeti farkında, çalışma 1'de 10 dakika kadar ve çalışma 2'de 15 dakika kadar erken sürelerde (ölçülen en erken zaman noktası), istatistiksel olarak önemli iyileşme görülmüştür.

Bu farklar her bir çalışmada müteakip her zaman noktasında önemli olmaya devam etmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Fentanil ileri derecede lipofildir ve oral mukoza tarafından çok hızlı, konvansiyonel gastro-intestinal yoldan ise daha yavaş absorbe edilir. Hepatik ilk-geçiş etkisine ve intestinal metabolizmaya uğrar ve oluşan metabolitler fentanilin terapötik etkisine katkıda bulunmaz.

EFFENTORA, bukkal mukoza boyunca absorbe edilen fentanil hızını ve derecesini artırmak için efervesan bir reaksiyondan yararlanan bir dağılım teknolojisi kullanmaktadır. Efervesan reaksiyona eşlik eden geçici pH değişimleri çözünmeyi (düşük bir pH seviyesinde) ve membran permeasyonunu (yüksek bir pH seviyesinde) optimize edebilir.

(Bukkal uygulamayı müteakip tabletin tamamen çözünmesi için geçen süre olarak tanımlanan) kalış süresi fentanile verilen erken sistemik reaksiyonu etkilememektedir. Bukkal (yani çene ve diş eti arasına) ve dil altı olarak uygulanan 400 mikrogram EFFENTORA tabletler arasındaki bir karşılaştırma çalışması biyoeşdeğerlik kriterlerini karşılamıştır.

Karaciğer veya böbrek yetmezliğinin EFFENTORA'nın farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

Emilim:

EFFENTORA'nın oromukozal uygulamasını müteakip, fentanil %65'lik bir biyoyararlanımla ve hızla emilir. EFFENTORA'nın emilim profili geniş ölçüde, genellikle oromukozal uygulamadan sonra yaklaşık bir saat içinde alınan venöz numuneyi müteakip tepe plazma konsantrasyonu ile, bukkal mukozadan ilk hızlı emiliminin bir sonucudur. Uygulanan toplam dozun yaklaşık %50'si transmukozal olarak hızla emilir ve sistemik dolaşıma geçer. Toplam dozun kalan yarısı yutulur ve gastrointestinal kanalda yavaşça emilir. Yutulan miktarın yaklaşık %30'u hepatik ve intestinal ilk geçiş eliminasyonuna uğramayarak direkt olarak sistemik dolaşıma geçer (toplam dozun %50'si).

Başlıca farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

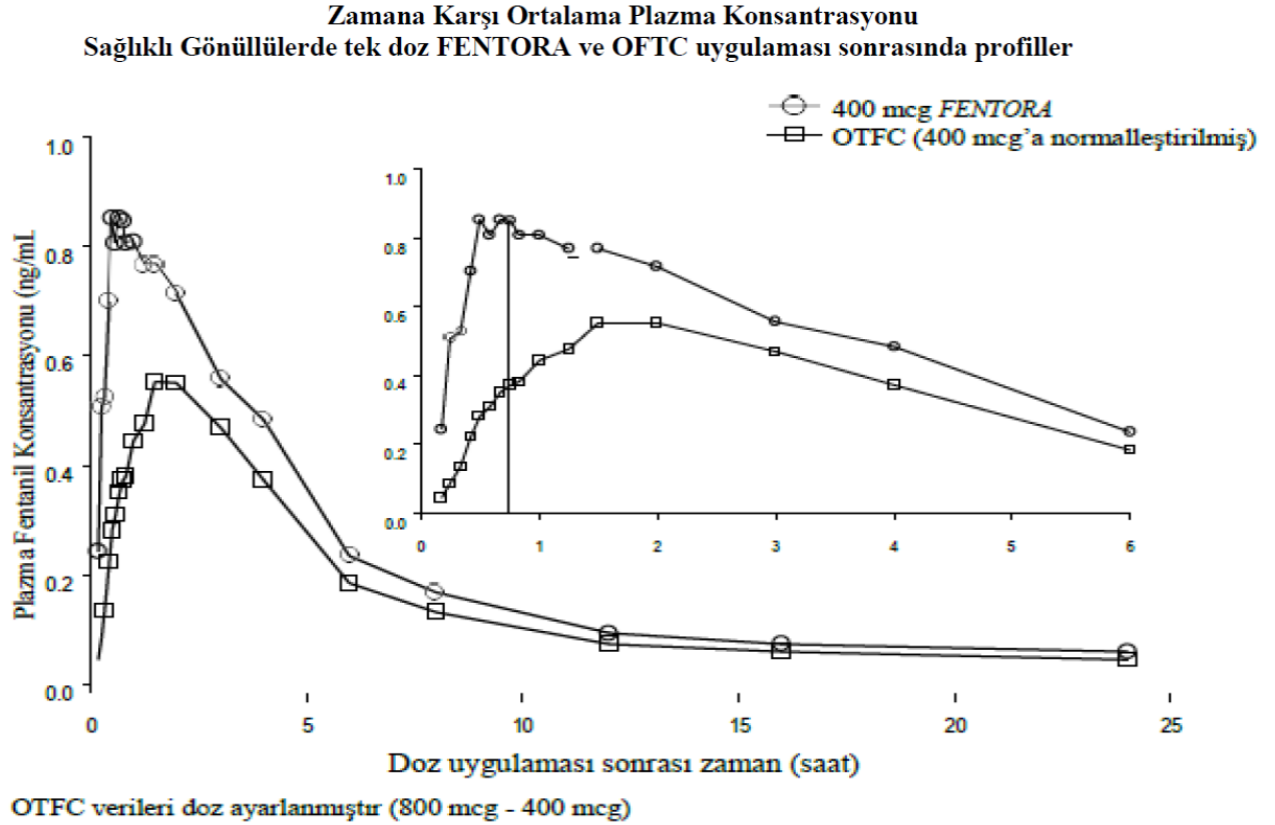
EFFENTORA alan yetişkin deneklerde farmakokinetik parametreler*

Farmakokinetik parametreler (ortalama)	EFFENTORA 400 mikrogram
Mutlak biyoyararlanım	%65 ($\pm$ %20)
Transmukozal olarak emilen kısım	%48 ($\pm$ %31,8)
T _{maks} (dakika)**	46,8 (20-240)
C _{maks} (ng/mL)	1,02 ($\pm$ 0,42)
EAA _{0-tmaks} (ng.saatt/mL)	0,40 ($\pm$ 0,18)
EAA _{0-inf} (ng.saatt/mL)	6,48 ($\pm$ 2,98)

* Venöz kan numunlerine (plazma) dayalıdır. Serumda elde edilen fentanil konsantrasyonları plazmadakilerden daha yüksek olmuştur: Serum EAA ve C_{maks} değerleri plazma EAA ve C_{maks} değerlerinden sırasıyla yaklaşık %20 ve %30 daha yüksek olmuştur. Bu farkın nedeni bilinmemektedir.

** T_{maks} için veriler medyan (ortanca) olarak verilmiştir.

EFFENTORA ve oral transmukozal fentanil sitratin mutlak ve bağıl biyoyararlanımını karşılaştıran farmakokinetik çalışmalarda, EFFENTORA'da fentanil emiliminin hızı ve derecesi, transmukozal fentanil sitrat ile karşılaştırıldığında %30-%50 arasında daha yüksek maruziyet göstermiştir. Diğer bir oral fentanil sitrat ürününden geçiş durumunda, biyoyararlanım ürünler arasında önemli değişiklikler gösterdiğinden dolayı, EFFENTORA ile bağımsız doz titrasyonu gerekmektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda, 100 mikrogramdan daha yüksek bir başlangıç dozu düşünülebilir.



Evre 1 mukoziti olan hastalarla yapılan klinik çalışmada EFFENTORA'ya maruziyette farklılıklar gözlenmiştir. Mukoziti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında mukoziti olan hastalarda C_{maks} ve EAA_{0-8} değerleri sırasıyla %1 ve %25 daha yüksek olmuştur. Gözlenen farklar klinik olarak önemli değildir.

Dağılım

Fentanil ileri derecede lipofiliktir ve geniş bir görünür dağılım hacmi ile vasküler sistem hacmini aşacak biçimde dağılır. EFFENTORA'nın bukkal uygulamasından sonra, fentanil, plazma ve yüksek derecede perfüze olan dokular (beyin, kalp ve akciğerler) arasında fentanil dengesini gösterecek şekilde, hızlı bir başlangıç dağılıma uğrar. Müteakiben, fentanil derin doku kompartmanı (kas ve yağ) ve plazma arasında yeniden dağılır.

Fentanilin plazma proteinine bağlanma oranı %80-85'tir. Yüksek oranda alfa-1 asit glikoproteine bağlanır, ancak albumin ve lipoproteinler de belirli bir oranda katkıda bulunmaktadır. Fentanilin serbest fraksiyonu asidozla birlikte artmaktadır.

Biyotransformasyon

Klinik çalışmalarda, EFFENTORA'nın bukkal uygulamasını izleyen metabolik yollar

karakterize edilmemiştir. Fentanil karaciğer ve intestinal mukozada CYP3A4 izoform tarafından norfentanile metabolize edilir. Norfentanil, hayvan çalışmalarında farmakolojik açıdan aktif değildir. Uygulanan fentanil dozunun %90'ından fazlası biyotransformasyon yoluyla N-dealkile edilmiş ve hidroksile edilmiş aktif olmayan metabolitlere dönüştürülerek elimine edilir.

Eliminasyon

İntravenöz fentanil uygulamasını müteakip, uygulanan dozun %7'sinden azı değişmeden idrarla atılır; değişmeden dışkı ile atılan bölümü yalnızca %1 kadardır. Metabolitler çoğunlukla idrar ile atılırken dışkı ile atılan miktarlar daha azdır.

EFFENTORA uygulamasını müteakip, fentanilin terminal eliminasyon fazı plazma ve derin doku kompartmanı arasındaki tekrar dağılımın bir sonucudur. Bu faz yavaştır ve efervesan formülasyonun bukkal uygulamasını müteakip yaklaşık 22 saatlik ve intravenöz uygulamayı müteakip 18 saatlik bir medyan (ortanca) terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ile sonuçlanır. intravenöz uygulamayı müteakip fentanilin toplam plazma klirensi yaklaşık 42 L/saat olmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

100 mikrogramdan 1000 mikrograma kadar doz orantısallığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yetersiz böbrek veya karaciğer fonksiyonu serum konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Yaşlı, kaşektik veya genel olarak yetmezliği olan hastaların daha düşük bir fentanil klirensi olabilir ve bu durum bileşiğin daha uzun bir terminal yarılanma ömrüne sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, geleneksel tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinojenite çalışmalarına dayanan klinik-dışı veriler insanlarda olağan dışı bir tehlike göstermemektedir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen embriyo-fötal gelişim toksisitesi çalışmaları, organogenez sırasında uygulandığı zaman bileşime-bağlı malformasyon veya gelişimsel varyasyonlar göstermemiştir.

Sıçanlardaki bir ferlilite ve erken dönem embriyonik gelişim çalışmasında, yüksek dozlarda (300 mcg/kg/gün, deri altı) erkek-aracılı bir etki gözlenmiştir ve hayvan çalışmalarındaki fentanilin sedatif etkisine ikincil olarak değerlendirilmiştir.

Sıçanlarda pre ve postnatal gelişim üzerine olan çalışmalarda ciddi maternal toksisiteye yol açan dozlarda yavrunun hayatta kalış oranı belirgin şekilde azalmıştır. F1 yavrularında maternal toksik dozlardaki daha ileri bulgular fiziksel gelişimi, duyuşal fonksiyonları, refleksleri ve davranışı geciktirmiştir. Bu bulgular maternal bakımdaki ve/veya laktasyon oranındaki azalmanın dolaylı etkilerinden veya fentanilin yavrular üzerine olan doğrudan etkisinden kaynaklanabilir.

Fentanil ile yapılan karsinojenite çalışmaları (Tg.AC transgenik farede 26 haftalık dermal alternatif biyotest; sıçanlarda iki yıllık subkutan karsinojenite çalışması) onkogenik potansiyel gösteren herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır. Sıçanlarda yapılan karsinojenisite

alışmasından elde edilen beyin kesitlerinin değerlendirmesi, yüksek dozlarda fentanil sitrat uygulanan hayvanlarda beyin lezyonları bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu bulguların insanlardaki ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (spreyle kurutulmuş) (E421)

Sodyum hidrojen karbonat

Sitrik asit susuz

Sodyum karbonat susuz

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Magnezyum stearat, bitkisel kaynaklı

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf mr

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tabletlik neme dirençli, fiziksel olarak koruyucu, ocuk emniyetli, her bir tablet cebi arasında perforasyon bulunan 2 x 2 konfigürasyondaki folyo/folyo blister kartında 28 tablet olarak kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklar Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

Teva İlaçları San. ve Tic. Ař.

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ