

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 100 micrograme comprimate bucale
Effentora 200 micrograme comprimate bucale
Effentora 400 micrograme comprimate bucale
Effentora 600 micrograme comprimate bucale
Effentora 800 micrograme comprimate bucale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Effentora 100 micrograme comprimate bucale

Fiecare comprimat bucal conține 100 micrograme fentanil (sub formă de citrat).
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține 10 mg de sodiu.

Effentora 200 micrograme comprimate bucale

Fiecare comprimat bucal conține 200 micrograme fentanil (sub formă de citrat).
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține 20 mg de sodiu.

Effentora 400 micrograme comprimate bucale

Fiecare comprimat bucal conține 400 micrograme fentanil (sub formă de citrat).
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține 20 mg de sodiu.

Effentora 600 micrograme comprimate bucale

Fiecare comprimat bucal conține 600 micrograme fentanil (sub formă de citrat).
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține 20 mg de sodiu.

Effentora 800 micrograme comprimate bucale

Fiecare comprimat bucal conține 800 micrograme fentanil (sub formă de citrat).
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține 20 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat bucal.

Effentora 100 micrograme comprimate bucale

Comprimat cu fețe plate, de culoare albă, de formă rotundă, cu marginile teșite, având gravat un „C” pe o față, iar pe cealaltă față cifra „1”.

Effentora 200 micrograme comprimate bucale

Comprimat cu fețe plate, de culoare albă, de formă rotundă, cu marginile teșite, având gravat un „C” pe o față, iar pe cealaltă față cifra „2”.

Effentora 400 micrograme comprimate bucale

Comprimat cu fețe plate, de culoare albă, de formă rotundă, cu marginile teșite, având gravat un „C” pe o față, iar pe cealaltă față cifra „4”.

Effentora 600 micrograme comprimate bucale

Comprimat cu fețe plate, de culoare albă, de formă rotundă, cu marginile teșite, având gravat un „C” pe o față, iar pe cealaltă față cifra „6”.

Effentora 800 micrograme comprimate bucale

Comprimat cu fețe plate, de culoare albă, de formă rotundă, cu marginile teșite, având gravat un „C” pe o față, iar pe cealaltă față cifra „8”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Effentora este indicat pentru tratamentul durerii episodice intense (BTP) la adulți cu cancer cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer.

BTP este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri persistente altfel controlate.

Pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere cu opioide sunt aceia care iau cel puțin 60 mg morfină pe cale orală zilnic, cel puțin 25 micrograme fentanil transcutanat pe oră, cel puțin 30 mg oxycodonă zilnic, cel puțin 8 mg hidromorfonă pe cale orală zilnic sau o doză echianalgezică de alt opioid timp de o săptămână sau mai mult.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului cu opioide la pacienții cu cancer și să fie continuat sub îndrumarea acestuia. Medicii trebuie să aibă în vedere posibilitatea potențialului de dependență al fentanilului. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni să nu utilizeze concomitent două formulări diferite de fentanil pentru tratamentul durerii episodice intense și să arunce orice medicament care conține fentanil prescris pentru BTP atunci când trec la Effentora. Numărul de concentrații ale comprimatelor disponibile pentru pacienți în orice moment trebuie redus la minim, în scopul prevenirii confuziei și posibilului supradozaj.

Doze

Stabilirea treptată a dozelor

Doza de Effentora trebuie să fie stabilită treptat, individual, până la o doză „eficace” care asigură analgezia corespunzătoare și reduce la minim reacțiile adverse. În studiile clinice, nu s-a putut prevedea doza eficientă de Effentora pentru BTP pe baza dozei zilnice de întreținere de opioid. Pacienții trebuie să fie atenți monitorizați până se ajunge la o doză eficientă.

Stabilirea treptată a dozei la pacienții care nu au fost transferați de pe alte medicamente care conțin fentanil

Doza inițială de Effentora trebuie să fie 100 micrograme, crescându-se treptat la valori mai mari, după cum este necesar, în intervalul concentrațiilor disponibile ale comprimatelor (100, 200, 400, 600, 800 micrograme).

Stabilirea treptată a dozei la pacienții care au fost transferați de pe alte medicamente care conțin fentanil

Datorită profilelor diferite de absorbție, transferul nu trebuie făcut la un raport de 1:1. Dacă se face transferul de la alt medicament oral care conține citrat de fentanil, este necesară stabilirea treptată independentă a dozei de Effentora, deoarece biodisponibilitatea diferă semnificativ de la un medicament la altul. Cu toate acestea, se poate lua în considerare o doză de început mai mare de 100 micrograme la acești pacienți.

Mod de stabilire treptată a dozei

Pe parcursul stabilirii treptate a dozei, dacă nu se obține analgezia corespunzătoare în decurs de 30 de minute de la începutul administrării unui singur comprimat, se poate administra un al doilea comprimat Effentora de aceeași concentrație.

Dacă tratamentul unui episod BTP necesită mai mult de un comprimat, trebuie luată în considerare o creștere a dozei la următoarea concentrație mai mare disponibilă în vederea tratării următorului episod BTP.

Pe parcursul stabilirii treptate a dozei, se pot utiliza mai multe comprimate: se pot utiliza până la patru comprimate de 100 micrograme sau până la patru comprimate de 200 micrograme pentru a trata un singur episod de BTP pe parcursul stabilirii treptate a dozei, în conformitate cu schema următoare:

- În cazul în care comprimatul inițial de 100 micrograme nu este eficace, pacientul poate fi instruit să trateze următorul episod de BTP cu două comprimate de 100 micrograme. Se recomandă să se introducă câte un comprimat în fiecare parte a cavității bucale. Dacă această doză se consideră a fi doza eficace, se poate continua tratamentul episoadelor succesive de BTP cu un singur comprimat de 200 micrograme de Effentora.
- În cazul în care un singur comprimat de 200 micrograme de Effentora (sau două comprimate de 100 micrograme) nu este considerat a fi eficace, pacientul poate fi instruit să utilizeze două comprimate de 200 micrograme (sau patru comprimate de 100 micrograme) pentru a trata următorul episod de BTP. Se recomandă să se introducă câte două comprimate în fiecare parte a cavității bucale. Dacă această doză se consideră a fi doza eficace, se poate continua tratamentul episoadelor succesive de BTP cu un singur comprimat de 400 micrograme de Effentora.
- Pentru creșterea treptată a dozei la 600 micrograme și 800 micrograme, trebuie utilizate comprimate de 200 micrograme.

Nu s-au evaluat doze peste 800 micrograme în studiile clinice.

Nu trebuie utilizate mai mult de două comprimate pentru a trata oricare episod BTP individual, cu excepția cazului când se efectuează stabilirea dozei utilizând până la patru comprimate, așa cum este descris mai sus.

Pe parcursul stabilirii treptate a dozei, pacienții trebuie să aștepte cel puțin 4 ore înainte de a trata alt episod BTP cu Effentora.

Tratamentul de întreținere

Odată ce s-a stabilit o doză eficace pe parcursul stabilirii treptate a dozei, pacienții trebuie să continue să ia această doză drept comprimat unic din acea concentrație dată. Episoadele de durere intensă pot varia în ceea ce privește intensitatea, iar doza necesară de Effentora poate fi crescută de-a lungul timpului din cauza evoluției bolii canceroase subiacente. În aceste situații, poate fi utilizat al doilea comprimat de aceeași concentrație. Dacă a fost necesar al doilea comprimat de Effentora de câteva ori la rând, doza uzuală de întreținere trebuie reajustată (a se vedea mai jos).

În timpul tratamentului de întreținere, pacienții trebuie să aștepte cel puțin 4 ore înainte de a trata alt episod BTP cu Effentora.

Reajustarea dozelor

Doza de întreținere de Effentora trebuie să fie mărită atunci când un pacient necesită mai mult de un comprimat pe episod BTP timp de câteva episoade BTP consecutive. Pentru reajustarea dozei se aplică aceleași principii de la *Stabilirea treptată a dozelor* (a se vedea mai sus).

Se poate să fie necesară reajustarea dozei tratamentului de fond cu opioide dacă pacienții prezintă în mod sistematic mai mult de patru episoade BTP în 24 de ore.

În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luate în considerare posibilitatea hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii de fond (vezi pct. 4.4).

Durata și obiectivele tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu Effentora, trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de gestionare a durerii. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului,

pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4). Effentora nu trebuie administrat pe o perioadă mai îndelungată decât este necesar.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu Effentora trebuie întrerupt imediat dacă pacientul nu mai prezintă episoade de durere episodică intensă. Tratamentul pentru durerea de fond persistentă trebuie menținut așa cum a fost prescris.

În cazul în care este necesară întreruperea terapiei cu orice opioid, pacientul trebuie supravegheat îndeaproape de către medic, pentru a se gestiona riscul apariției unor efecte bruște de sevraj.

Insuficiență hepatică sau renală

Effentora trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică sau renală, moderată sau severă (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu xerostomie

Pacienții cu xerostomie sunt sfătuiți să bea apă pentru a își umezi cavitatea bucală înainte de administrarea Effentora. Dacă această recomandare nu are ca rezultat o efervescentă corespunzătoare, atunci se poate recomanda o schimbare a tratamentului.

Utilizare la vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

În studiile clinice, pentru pacienții cu vârsta peste 65 de ani a existat tendința de stabilire la o doză eficientă mai mică decât pentru pacienții mai tineri. Se recomandă să se acorde atenție sporită la stabilirea treptată a dozei de Effentora la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Effentora la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare:

Odată expus la umezeală, comprimatul Effentora utilizează o reacție efervescentă pentru a elibera substanța activă. Din acest motiv, pacienții trebuie să fie instruiți să nu deschidă blisterul până nu sunt gata să așeze comprimatul în cavitatea bucală.

Deschiderea blisterului

Pacienții trebuie să fie instruiți să NU încerce să împingă comprimatul prin blister, deoarece această acțiune ar putea deteriora comprimatul bucal. Modul corect de eliberare a comprimatului din blister este:

Trebuie separată una dintre unitățile blisterului din blister prin ruperea acesteia la perforații. Unitatea de blister trebuie apoi îndoită de-a lungul liniei tipărite pe folia suport, unde este indicat. Folia suport trebuie dezlipită trăgând de ea în sens invers, pentru a elibera comprimatul.

Pacienții trebuie să fie instruiți să nu încerce să sfărâme sau să divizeze comprimatul.

Comprimatul nu trebuie păstrat odată ce este scos din blister, deoarece nu poate fi garantată integritatea sa și poate apare riscul unei expuneri accidentale la comprimat.

Administrarea comprimatului

Pacienții trebuie să scoată comprimatul din unitatea de blister și să așeze imediat întregul comprimat Effentora în cavitatea bucală (în apropierea unui molar, între obraz și gingie).

Comprimatul Effentora nu trebuie supt, mestecat sau înghițit, deoarece aceste acțiuni vor avea drept rezultat concentrații plasmatiche mai mici decât cele rezultate în cazul utilizării conform modului de administrare indicat.

Effentora trebuie să fie așezat și reținut în interiorul cavității bucale pentru o perioadă de timp suficientă pentru a permite dezintegrarea comprimatului, care de obicei durează aproximativ 14-25 minute.

Alternativ, comprimatul poate fi așezat sublingual (vezi pct. 5.2).

După 30 de minute, dacă rămân părți din comprimatul Effentora, acestea pot fi înghițite utilizând un pahar cu apă.

Perioada de timp cât durează dezintegrarea completă a comprimatului ca urmare a administrării bucofaringiene pare să nu influențeze expunerea sistemică timpurie la fentanil.

Pacienții nu trebuie să consume niciun fel de alimente sau băuturi atât timp cât există un comprimat în cavitatea bucală.

În cazul iritării mucoasei cavității bucale, trebuie recomandată schimbarea locului de așezare a comprimatului în interiorul cavității bucale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți fără tratament de întreținere cu opioide, deoarece există un risc crescut de deprimare respiratorie.
- Deprimare respiratorie gravă sau bronhopneumopatie obstructivă severă.
- Tratamentul durerii acute, alta decât durerea episodică intensă.
- Pacienți tratați cu medicamente care conțin oxibat de sodiu.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza riscurilor, inclusiv a celor cu evoluție letală, asociate cu expunerea accidentală, utilizarea greșită și abuzul, pacienții și îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să păstreze Effentora într-un loc sigur și securizat, care să nu fie accesibil altor persoane.

Utilizare accidentală la copii

Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie instruiți că Effentora conține o substanță activă într-o cantitate care poate fi letală, mai ales pentru un copil. În consecință, nu trebuie să lase niciun comprimat la vederea sau îndemâna copiilor.

Monitorizare

Pentru a reduce la minim riscurile reacțiilor adverse legate de opioide și pentru a identifica doza eficientă, este absolut necesar ca pacienții să fie atent monitorizați de personal medical pe parcursul procesului de stabilire treptată a dozei.

Tratamentul de menținere cu opioide

Înainte de a începe tratamentul cu Effentora, este important să fie stabilizat tratamentul de menținere cu opioide, utilizat în vederea tratării durerii persistente a pacientului și ca pacientului să i se administreze în continuare tratament de menținere cu opioide în timpul tratamentului cu Effentora. Medicamentul nu trebuie administrat pacienților care nu urmează tratament de menținere cu opioide, întrucât există un risc crescut de deprimare respiratorie și deces.

Deprimare respiratorie

Similar tuturor opioidelor, există un risc de deprimare respiratorie semnificativă din punct de vedere clinic, asociat utilizării fentanilului. În cazul tratamentului cu Effentora, la fel ca și în cazul altor medicamente care conțin fentanil, selectarea inadecvată a pacienților (de exemplu, utilizarea la pacienți care nu urmează terapie de menținere cu opioide) și/sau dozele inadecvate au avut consecințe letale.

Effentora trebuie utilizat numai în afecțiunile specificate la pct. 4.1.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică

Este necesară prudență deosebită în timpul stabilirii treptate a dozei de Effentora la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică non-severă sau altă afecțiune care îi predispune la deprimare respiratorie, deoarece chiar și dozele terapeutice normale de Effentora pot scădea mai mult capacitatea respiratorie ajungând până la insuficiență respiratorie.

Tulburări respiratorii asociate somnului

Opioidele pot provoca tulburări respiratorii asociate somnului, incluzând apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie asociată somnului. Utilizarea opioidelor determină creșterea ASC într-o manieră dependentă de doză. La pacienții care prezintă ASC trebuie luată în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Alcool

Administrarea concomitentă a alcoolului cu fentanilul poate produce un efect deprimant crescut, care poate avea consecințe letale (vezi pct. 4.5).

Riscul administrării concomitente cu benzodiazepine sau medicamente înrudite

Utilizarea concomitentă a opioidelor, incluzând Effentora, cu benzodiazepine sau medicamente înrudite poate duce la sedare profundă, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea de opioide concomitent cu benzodiazepine sau medicamente înrudite trebuie efectuată numai la pacienții pentru care nu sunt adecvate opțiuni alternative de tratament.

Dacă se ia decizia de a prescrie Effentora concomitent cu benzodiazepine sau medicamente înrudite, trebuie alese cele mai scăzute doze eficiente și duratele minime de utilizare concomitentă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare (vezi pct. 4.5).

Presiune intracraniană crescută, tulburări de conștiință

Effentora trebuie să fie administrat cu precauție deosebită la pacienții care pot fi susceptibili mai ales la efectele intracraniene ale retenției de CO₂, cum sunt cei cu manifestări ale presiunii intracraniene crescute sau cu tulburări de conștiință. Opioidele pot agrava evoluția clinică a unui pacient cu un traumatism cranian și trebuie utilizate numai dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Bradiaritmii

Fentanilul poate produce bradicardie. Fentanilul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu bradiaritmii manifestate anterior sau preexistente.

Insuficiență hepatică sau insuficiență renală

În plus, Effentora trebuie să fie administrată cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică sau renală. Influența insuficienței hepatice și renale asupra farmacocineticii medicamentului nu a fost evaluată, totuși, atunci când s-a administrat intravenos, clearance-ul fentanilului s-a dovedit a fi modificat în cazul insuficienței hepatice și renale din cauza modificărilor clearance-ului metabolic și proteinelor plasmatic. După administrarea Effentora, atât insuficiența funcției hepatice, cât și cea a funcției renale pot crește biodisponibilitatea fentanilului înghițit și scădea clearance-ul său sistemic, ceea ce ar putea conduce la efecte crescute și prelungite ale opioidelor. Prin urmare, este necesară precauție specială pe parcursul procesului de stabilire treptată a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, moderată sau gravă.

Necesită atenție deosebită pacienții cu hipovolemie și hipotensiune arterială.

Sindrom serotoninergic

Se recomandă precauție la administrarea Effentora concomitent cu medicamente care influențează sistemele neurotransmițătorilor serotoninergici.

Poate apărea un sindrom serotoninergic care poate pune viața în pericol, în cazul utilizării concomitente de medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) cu medicamente care modifică metabolizarea serotoninei (inclusiv inhibitorii ai monoaminoxidazei [IMAO]). Acesta poate apărea la administrarea dozei recomandate.

Sindromul serotoninergic poate include modificarea statusului mental (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate autonomă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă a coordonării, rigiditate) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, tratamentul cu Effentora trebuie oprit.

Toleranță și tulburare asociată consumului de medicamente opioide (abuz și dependență)

După administrări repetate de opioide, se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și dependență psihologică. Fentanilul se poate utiliza în mod abuziv similar altor opioide și toți pacienții tratați cu opioide necesită monitorizare pentru depistarea semnelor de abuz și dependență. Pacienții expuși unui risc crescut de abuz de opioide pot fi totuși tratați cu opioide; cu toate acestea, acești pacienți vor necesita o monitorizare suplimentară pentru depistarea semnelor de utilizare necorespunzătoare, abuz sau dependență.

Utilizarea repetată a Effentora poate duce la tulburare asociată consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare deliberată a Effentora poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (incluzând tulburarea asociată consumului de alcool), la consumatorii curenți de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu Effentora și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și planul de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții vor necesita monitorizare pentru semnele de comportament de căutare a drogurilor (de exemplu solicitări prea timpurii de reprovizionare). Aceasta include analiza medicamentelor administrate concomitent de tip opioide și medicamentelor psiho-actieve (cum sunt benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO trebuie luată în considerare adresarea către un specialist în dependențe.

Efecte endocrine

Opioidele pot influența axa hipotalamică-pituitară-suprarenală sau axa gonadală. Unele dintre modificările care pot fi observate includ creșterea concentrației prolactinei serice și scăderea concentrației de cortizol și testosteron plasmatic. Pot apărea semne și simptome clinice ca rezultat al acestor modificări hormonale.

Hiperalgezie

Ca și în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de fentanil, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Pot fi indicate o reducere a dozei de fentanil, încetarea tratamentului cu fentanil sau revizuirea tratamentului.

Anafilaxie și hipersensibilitate

Au fost raportate anafilaxie și hipersensibilitate în asociere cu utilizarea medicamentelor care conțin fentanil administrate pe cale orală (vezi pct. 4.8).

Excipient(ti)

Sodiu

Effentora 100 micrograme comprimate bucale

Acest medicament conține 10 mg sodiu pe comprimat bucal, echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Effentora 200 micrograme comprimate bucale

Effentora 400 micrograme comprimate bucale

Effentora 600 micrograme comprimate bucale

Effentora 800 micrograme comprimate bucale

Acest medicament conține 20 mg sodiu pe comprimat bucal, echivalent cu 1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe care influențează activitatea izoenzimei CYP3A4

Fentanilul este metabolizat în mare parte prin intermediul izoenzimelor 3A4 ale citocromului uman P450 (CYP3A4), prin urmare pot apărea posibile interacțiuni când se administrează Effentora concomitent cu substanțe care influențează activitatea izoenzimei CYP3A4.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea în asociere cu substanțe care au efect inductor asupra izoenzimei 3A4 poate reduce eficacitatea medicamentului Effentora.

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de Effentora cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicină, claritromicină și nelfinavir) sau inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir, suc de grapefruit și verapamil) poate determina concentrații plasmatice crescute ale fentanilului, care pot provoca reacții adverse grave la medicament, inclusiv deprimare respiratorie fatală. Pacienții cărora li se administrează Effentora concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 trebuie să fie atenți monitorizați pe o perioadă extinsă de timp. Creșterea dozajului trebuie să fie făcută cu precauție.

Substanțe care pot determina creșterea efectelor deprimante la nivelul SNC

Administrarea concomitentă a fentanilului cu alte deprimante ale sistemului nervos central, incluzând alte opioide, sedative sau hipnotice (inclusiv benzodiazepine), anestezice generale, fenotiazine, tranchilizante, miorelaxante, antihistaminice cu efect sedativ, gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) și alcool pot produce efecte deprimante aditive, care pot avea ca rezultat deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau consecințe letale (vezi pct. 4.4).

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite determină creșterea riscului de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Trebuie limitată doza și durata utilizării (vezi pct. 4.4).

Antagoniști/antagoniști parțiali ai opioidelor

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a agoniștilor/antagoniștilor parțiali ai opioidelor (de exemplu: buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Aceștia au afinitate mare pentru receptorii opioidelor, cu o activitate intrinsecă relativ mică, antagonizând astfel parțial efectul analgezic al fentanilului și pot induce simptome de sevraj la pacienții dependenți de opioide.

Substanțe serotonergice

Administrarea fentanilului concomitent cu un medicament serotonergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), sau un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creșterea riscului apariției sindromului serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol. Effentora nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cărora li s-au administrat IMAO în decurs de 14 zile, deoarece s-a raportat potențarea severă și imprevizibilă a efectelor analgezicelor opioide de către IMAO.

Oxibat de sodiu

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin oxibat de sodiu cu fentanil este contraindicată (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu oxibat de sodiu trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Effentora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fentanilului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Effentora nu trebuie utilizat la femeile gravide cu excepția cazului în care acest lucru este absolut necesar.

În urma utilizării pe termen lung a fentanilului în timpul sarcinii, există riscul sindromului neonatal de sevraj la opioide, care poate prezenta un risc letal dacă nu este recunoscut și tratat și necesită tratament conform protocoalelor elaborate de experți în neonatologie. Dacă este necesară utilizarea de opioide pentru o perioadă prelungită la o femeie gravidă, pacienta trebuie informată cu privire la riscul sindromului neonatal de sevraj la opioide și trebuie asigurat faptul că va fi disponibil tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Se recomandă să nu se utilizeze fentanil în timpul travaliului și al nașterii însăși (inclusiv al operației de cezariană), deoarece fentanilul traversează placentă și poate provoca deprimare respiratorie la făt. În cazul administrării Effentora, trebuie să fie imediat disponibil un antidot pentru copil.

Alăptarea

Fentanilul trece în laptele matern și poate provoca sedare și depresie respiratorie la copilul alăptat. Fentanilul nu trebuie să fie utilizat de către femeile care alăptează, iar alăptarea nu trebuie reluată înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima administrare de fentanil.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. În studiile efectuate la animale, fertilitatea masculilor a fost afectată (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, analgezicele opioide diminuează capacitatea intelectuală și/sau fizică necesară pentru realizarea de sarcini potențial periculoase (de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea unui utilaj). Pacienții trebuie să fie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă stări de somnolență, amețală sau tulburări de vedere în timpul utilizării Effentora și să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până nu știu cum reacționează la acesta.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Sunt de așteptat reacții adverse tipice la opioide ca urmare a administrării Effentora. În mod frecvent, acestea vor înceta sau vor scădea în intensitate la utilizarea continuă a medicamentului, deoarece se stabilește doza adecvată pentru pacient. Cu toate acestea, reacțiile adverse cele mai grave sunt depimarea respiratorie (cu posibilitatea de a conduce la apnee sau stop respirator), insuficiență

circulatorie, hipotensiune arterială și șoc, trebuind monitorizați atent toți pacienții în legătură cu acestea.

Studiile clinice cu Effentora au fost concepute pentru a evalua siguranța și eficacitatea în tratarea BTP și tuturor pacienților li s-au administrat concomitent și opioide, cum sunt morfină cu eliberare prelungită sau fentanil transcutanat, pentru tratarea durerii persistente a acestora. Prin urmare, nu este posibil să se separe net numai efectele datorate administrării Effentora.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea Effentora și/sau a altor medicamente care conțin fentanil în cadrul studiilor clinice și al experienței dobândite după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos utilizând termenii preferați MedDRA, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$, rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile); în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Stomatită candidozică	Faringită	Pustule bucale	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie Neutropenie	Trombocitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate*	
Tulburări endocrine				Hipogonadism	Insuficiență suprarenală Deficit de androgeni
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie			
Tulburări psihice		Depresie Anxietate Stare de confuzie Insomnie	Dispoziție euforică Nervozitate Halucinații Halucinații vizuale Modificări ale stării mintale Dezorientare		Dependență (adicție) medicamentoasă* Abuz medicamentos (vezi pct. 4.4) Delir
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee	Disgeuzie Somnolență Letargie Tremor Sedare Hipoestezie Migrenă	Reducere a conștienței Tulburări de atenție Tulburări de echilibru Dizartrie	Tulburări cognitive Disfuncție motorie	Pierdere a conștienței* Convulsii

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare			Tulburări de vedere Hiperemie oculară Vedere încețoșată Reducere a acuității vizuale	Senzație anormală la nivel ocular Fotopsie	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij Acufene Otalgie		
Tulburări cardiace		Tahicardie	Bradicardie		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială	Hiperemie facială Bufeuri		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee Durere faringo- laringiană	Deprimare respiratorie Sindrom de apnee în somn		Stop respirator*
Tulburări gastro- intestinale	Greață Vărsături	Constipație Stomatită Xerostomie Diaree Durere abdominală Boală de reflux gastro-esofagian Senzație de disconfort gastric Dispepsie Odont algie	Ileus Ulcerație la nivelul cavității bucale Hipoestezie orală Senzație de disconfort la nivelul cavității bucale Modificări de culoare ale mucoasei bucale Afecțiuni ale țesutului moale bucal Glosodinie Formare de pustule pe limbă Dureri gingivale Ulcerație la nivelul limbii	Formare de pustule la nivelul mucoasei bucale Buze uscate	

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
			Afecțiuni ale limbii Esofagită Buze crăpate Afecțiuni dentare		
Tulburări hepatobiliare			Dilatație a canaliculelor biliare		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Hiperhidroză Erupții cutanate tranzitorii	Transpirație rece Edem facial Prurit generalizat Alopecie	Onicorexie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie Dureri de spate	Spasme musculare Slăbiciune musculară		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de aplicare, incluzând hemoragie, durere, ulceratie, iritație, parestezie, anestezie, eritem, edem, tumefiere și vezicule	Edem periferic Oboseală Astenie Sindrom de întrerupere a administrării medicamentului * Frisoane	Stare generală de rău Adinamie Sensație de disconfort toracic Sensație de anormalitate Sensație de nervozitate Sete Sensație de frig Sensație de căldură		Pirexie Sindrom neonatal de sevraj (vezi pct. 4.6) Toleranță la medicament

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		Scădere în greutate	Număr scăzut de trombocite Creșterea a frecvenței cardiace Hematocrit scăzut Hemoglobină scăzută		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Cădere			
* Vezi pct. Descriere a reacțiilor adverse selectate					

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Toleranță

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

Dependență de medicament

Utilizarea repetată a Effentora poate duce la dependență de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependență de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doza și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

La utilizarea de fentanil cu administrare prin mucoasă s-au observat simptome de sevraj la opioide, cum sunt greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și sudorație.

În contextul supradozajului s-au observat pierderea conștienței și stopul respirator (vezi pct. 4.9).

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată tranzitorie, eritem, umflare a buzelor și a feței și urticarie (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele supradozajului cu fentanil se așteaptă să fie similare în esență cu cele ale fentanilului cu administrare pe cale intravenoasă și al altor opioide, și reprezintă o extindere a acțiunilor sale farmacologice, reacțiile adverse semnificative cele mai grave fiind modificarea stării mintale, pierderea conștienței, coma, hipotensiunea arterială, deprimarea respiratorie, detresa respiratorie și insuficiența respiratorie, care a condus la deces.

S-au observat cazuri de respirație Cheyne Stokes în cazul supradozajului de fentanil, în special la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă.

Leucoencefalopatia toxică a fost observată și în asociere cu supradozajul cu fentanil.

Tratament

Tratamentul imediat al supradozei de opioid include îndepărtarea comprimatului bucal Effentora, dacă acesta mai există în cavitatea bucală, asigurarea permeabilității căilor respiratorii, stimularea fizică și verbală a pacientului, evaluarea nivelului de conștiență, a stării respiratorii și circulatorii și ventilația asistată (ventilația pulmonară artificială), dacă este necesar.

Supradozaj (ingestie accidentală) la persoanele care nu utilizează opioide

Pentru tratarea supradozajului (ingestie accidentală) la persoanele care nu utilizează opioide, trebuie realizată calea de acces intravenoasă și trebuie administrată naloxonă sau alți antagoniști ai opioidelor, cum este recomandat din punct de vedere clinic. Durata deprimării respiratorii după supradozaj poate fi mai mare decât cea a efectelor antagoniștilor opioidelor (de exemplu timpul de înjumătățire al naloxonei este cuprins între 30 și 81 de minute) și poate fi necesară administrarea repetată. Consultați „Rezumatul caracteristicilor produsului” al fiecărui antagonist al opioidelor în parte pentru detalii privind utilizarea acestora.

Supradozaj la pacienții aflați sub tratament de întreținere cu opioide

Pentru tratarea supradozajului la pacienții aflați sub tratament de întreținere cu opioide, trebuie realizată calea de acces intravenoasă. Administrarea rațională a naloxonei sau a altui antagonist al opioidelor poate fi necesară în anumite cazuri, dar este asociată cu riscul precipitării unui sindrom de sevraj acut.

Deși nu s-a observat ca rigiditatea musculară să stânjenească respirația ca urmare a utilizării Effentora, acest lucru este posibil cu fentanil și alte opioide. Dacă aceasta apare, trebuie tratată utilizând ventilația asistată, utilizând un antagonist al opioidelor și, ca alternativă finală, utilizând un miorelaxant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice; opioide; codul ATC: N02AB03.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fentanilul este un analgezic opioid, care interacționează predominant cu receptorii opioizi μ . Acțiunile sale terapeutice principale sunt analgezia și sedarea. Efectele farmacologice secundare sunt deprimarea respiratorie, bradicardia, hipotermia, constipația, mioza, dependența fizică și euforia.

Efectele analgezice ale fentanilului sunt legate de concentrația sa plasmatică. În general, concentrația eficientă și concentrația la care apare toxicitatea cresc cu creșterea toleranței la opioide. Ritmul de dezvoltare al toleranței variază în mare măsură între indivizi. În consecință, doza de Effentora trebuie să fie stabilă, treptat, în mod individual, pentru a atinge efectul dorit (vezi pct. 4.2).

Toți agoniștii receptorilor opioizi μ , inclusiv fentanilul, provoacă deprimare respiratorie dependentă de doză. Riscul de apariție a deprimării respiratorii este mai mic la pacienții cărora li se administrează tratament de lungă durată cu opioide, deoarece acești pacienți vor dezvolta toleranță la efectele substanțelor deprimante ale respirației.

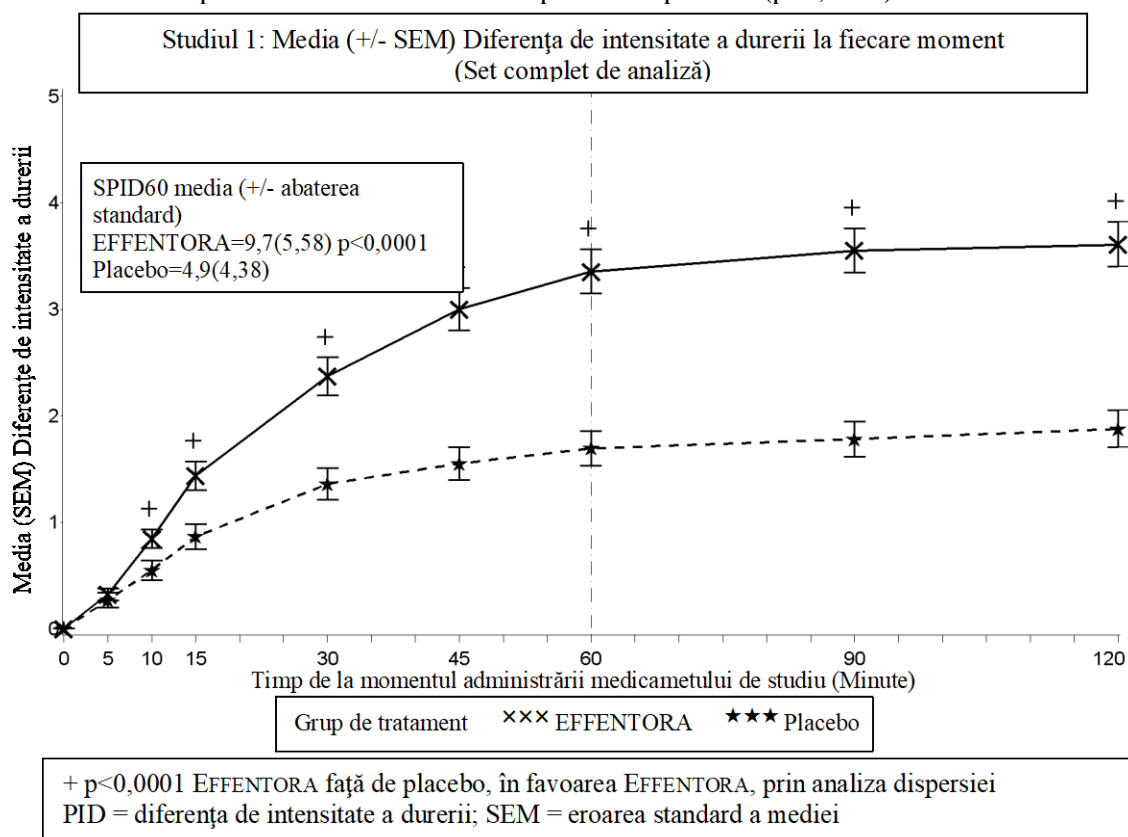
Opioidele pot afecta axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal sau axul hipotalamo-hipofizo-gonadal. Unele modificări care pot fi observate includ o creștere a concentrației serice de prolactină și scăderi ale concentrațiilor plasmatice de cortizol și testosteron. Pot apărea semne și simptome clinice determinate de aceste modificări hormonale (vezi și pct. 4.8).

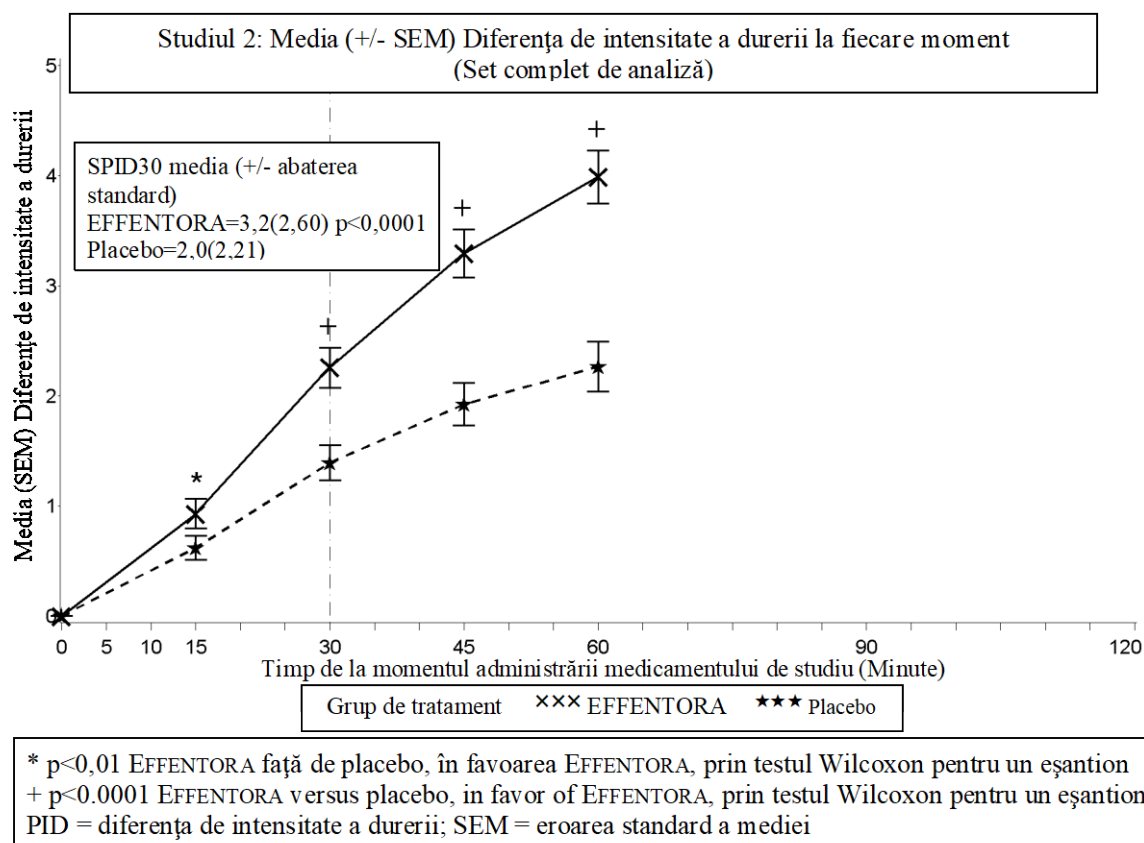
Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Effentora au fost evaluate la pacienți care au luat medicamentul la debutul episodului de durere intensă. Utilizarea preventivă de Effentora pentru accese de durere predictibile nu a fost investigată în studiile clinice. S-au efectuat două studii încrucișate randomizate, dublu orb, controlate cu placebo, care au implicat în total 248 de pacienți cu BTP și cancer, la care au survenit în medie de la 1 la 4 episoade de BTP pe zi, în timp ce erau în tratament de întreținere cu opioide. În timpul unei faze inițiale cu design deschis, a fost stabilită o doză eficientă de Effentora pentru pacienți. Pacienții pentru care s-a identificat o doză eficientă au fost incluși în faza dublu orb a studiului. Parametrul principal de eficacitate a fost evaluarea de către pacient a intensității durerii. Pacienții au evaluat intensitatea durerii pe o scală cu 11 puncte. Pentru fiecare episod BTP, s-a evaluat intensitatea durerii înainte de tratament și la câteva momente după acesta.

S-a putut efectua stabilirea la o doză eficientă pentru șaiszeci și șapte la sută dintre pacienți.

În studiul clinic pivot (studiul 1), criteriul final principal de eficacitate a fost suma medie, a diferențelor de scoruri de intensitate a durerii de la administrare la 60 de minute (SPID60), care a fost semnificativă din punct de vedere statistic comparativ cu placebo ($p < 0,0001$).





În cel de-al doilea studiu pivot (studiul 2), criteriul final principal de eficacitate a fost SPID30, care a fost, de asemenea, semnificativ din punct de vedere statistic comparativ cu placebo ($p < 0,0001$).

S-a observat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic în diferența de intensitate a durerii la pacienții cu Effentora față de cei cu placebo, la 10 minute în Studiul 1 și la 15 minute (punctul măsurat cel mai devreme în timp) în Studiul 2. Aceste diferențe au continuat să fie semnificative la fiecare moment ulterior în fiecare studiu individual.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Introducere generală

Fentanilul este foarte lipofil și poate fi absorbit foarte repede prin mucoasa cavității bucale și mai încet pe calea gastro-intestinală convențională. Este supus metabolizării presistemice la primul pasaj hepatic și la nivel intestinal, iar metabolii nu contribuie la efectele terapeutice ale fentanilului.

Effentora utilizează un mod de eliberare care folosește o reacție de efervescentă care mărește viteza și proporția fentanilului absorbit prin mucoasa cavității bucale. Schimbările de pH de scurtă durată care însoțesc reacția de efervescentă pot optimiza dizolvarea (la un pH mai mic) și pătrunderea prin membrană (la un pH mai mare).

Timpul de remanentă în cavitatea bucală (definit ca durata timpului necesar unui comprimat să se dezintegreze pe deplin după administrare pe cale orală) nu influențează expunerea sistemică timpurie la fentanil. Un studiu comparativ între un comprimat Effentora de 400 micrograme, administrat fie în cavitatea bucală (adică între obraz și gingie), fie sublingual, a îndeplinit criteriile de bioechivalență.

Nu s-a studiat influența insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii Effentora.

Absorbție:

După administrarea Effentora pe cale bucofaringiană, fentanilul este absorbit rapid, cu o biodisponibilitate absolută de 65%. Profilul absorbției Effentora reprezintă în mare măsură rezultatul unei absorbții rapide inițiale din mucoasa cavității bucale, cu concentrații plasmatice maxime, după

luarea probei de sânge venos, atinse, în general, în decurs de o oră de la administrarea pe cale bucofaringiană. Aproximativ 50% din doza totală administrată este absorbită rapid prin mucoasa bucală și devine disponibilă sistemic. Jumătatea rămasă din doza totală este înghițită și absorbită lent din tractul gastro-intestinal. Aproximativ 30% din cantitatea înghițită (50% din doza totală) șuntează eliminarea presistemică la primul pasaj hepatic și pe cale intestinală și devine disponibilă sistemic.

Parametrii farmacocinetici principali sunt indicați în tabelul următor.

Parametri farmacocinetici* la subiecții adulți cărora li s-a administrat Effentora

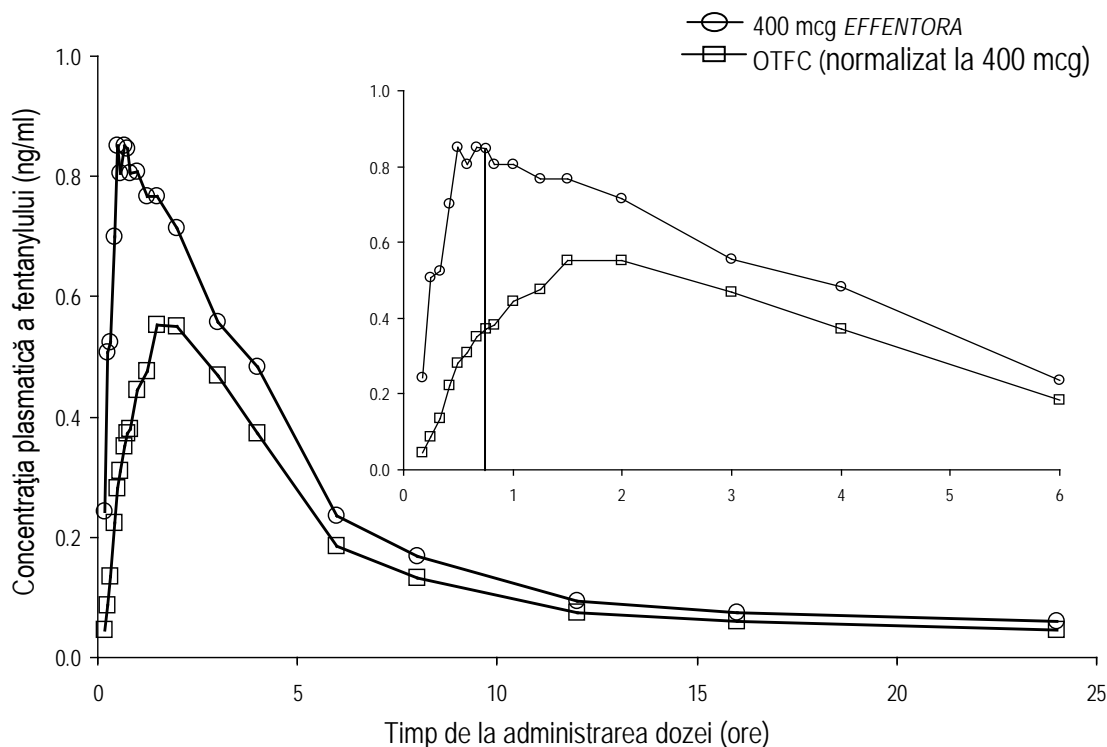
Parametru farmacocinetic (media)	Effentora 400 micrograme
Biodisponibilitate absolută	65% (±20%)
Fracțiune absorbită prin mucoasa bucală	48% (±31,8%)
T_{max} (minute) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
ASC_{0-tmax} (ng·h/ml)	0,40 (± 0,18)
ASC_{0-inf} (ng·h/ml)	6,48 (± 2,98)

* Pe baza probelor de sânge venos (plasmă). Concentrațiile de fentanil obținute în ser au fost mai mari decât cele din plasmă: ASC și C_{max} în ser au fost mai mari cu aproximativ 20%, respectiv 30% decât ASC și C_{max} în plasmă. Nu se cunoaște motivul acestei diferențe.

** Datele pentru T_{max} prezentate ca valoare mediană (interval).

În studiile farmacocinetice în care s-a comparat biodisponibilitatea absolută și cea relativă ale Effentora și ale citratului de fentanil cu administrare prin mucoasa bucală (OTFC), viteza și gradul de absorbție al fentanilului în cazul Effentora au demonstrat că expunerea a fost mai mare cu 30% până la 50% decât cea pentru citratul de fentanil cu administrare prin mucoasa bucală. Dacă se face transferul de la alt medicament oral care conține citrat de fentanil, este necesară stabilirea independentă a dozei de Effentora, deoarece biodisponibilitatea diferă semnificativ de la un medicament la altul. Cu toate acestea, se poate lua în considerare o doză de început mai mare de 100 micrograme la acești pacienți.

Concentrația plasmatică medie față de Timp
 Profile după doze unice de EFFENTORA și OTFC la subiecți sănătoși



Datele OTFC au fost ajustate (800 mcq la 400 mcq)

S-au observat diferențe de expunere cu Effentora într-un studiu clinic cu pacienți având mucozită de gradul 1. C_{max} și ASC_{0-8} au fost cu 1%, respectiv cu 25% mai mari la pacienții cu mucozită, în comparație cu cei fără mucozită. Diferențele observate nu au fost semnificative din punct de vedere clinic.

Distribuție

Fentanilul este foarte lipofil și se distribuie bine extracirculator, având un volum aparent mare de distribuție. După administrarea bucofaringiană a Effentora, fentanilul este distribuit inițial rapid, realizându-se un echilibru între plasmă și țesuturile bogat vascularizate (creier, inimă și plămâni). Ulterior, fentanilul este redistribuit între compartimentele tisulare profunde (mușchi și țesut adipos) și plasmă.

Legarea fentanilului de proteinele plasmatică se face în proporție de 80% până la 85%. Principala proteină de care se leagă fentanilul este alfa-1-acid glicoproteina, însă atât albumina, cât și lipoproteinele contribuie într-o anumită măsură. Frațiunea liberă a fentanilului crește cu acidoza.

Metabolizare

După administrarea bucofaringiană a Effentora, căile metabolice nu au fost caracterizate în studiile clinice. Fentanilul este metabolizat în ficat și în mucoasa intestinală în norfentanil de izoenzima CYP3A4. Norfentanilul nu este activ din punct de vedere farmacologic, în studiile la animale. Peste 90% din doza de fentanil administrată se elimină prin biotransformare în metaboliți N-dezalchilați și hidroxilați inactivi.

Eliminare

După administrarea fentanilului pe cale intravenoasă, mai puțin de 7% din doza administrată este eliminată sub formă nemodificată prin urină și numai aproximativ 1% este eliminată sub formă nemodificată prin materiile fecale. Metaboliții sunt eliminați, în principal, prin urină, în timp ce eliminarea prin materiile fecale este mai puțin importantă.

După administrarea Effentora, faza de eliminare finală a fentanilului este rezultatul redistribuției între plasmă și compartimentele tisulare profunde. Această fază de eliminare este lentă, rezultând o valoare medie pentru timpul final de înjumătățire prin eliminare $t_{1/2}$ de aproximativ 22 de ore după administrarea bucofaringiană a formulei efervescente și de aproximativ 18 ore după administrarea pe cale intravenoasă. După administrarea pe cale intravenoasă, clearance-ul plasmatic total al fentanilului este de aproximativ 42 l/oră.

Linearitate/Non-linearitate

S-a demonstrat proporționalitatea dozelor de la 100 micrograme la 1000 micrograme.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Studiile de toxicitate legată de dezvoltarea embrio-fetală, realizate la șobolani și iepuri, nu au relevat malformații congenitale induse de compus și nici variații legate de dezvoltare, în cazul administrării în perioada de organogeneză.

În cadrul unui studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie, efectuat la șobolani, s-a observat un efect mediat de masculi la doze mari (300 micrograme/kg și zi, s.c.), iar acesta este considerat ca fiind determinat de efectele sedative ale fentanilului, observate în studiile efectuate la animale. În studiile privind dezvoltarea pre- și postnatală, efectuate la șobolani, rata supraviețuirii urmașilor a fost semnificativ redusă la doze care au determinat toxicitate maternă severă. Alte constatări la doze toxice pentru mamă la puii din generația F1 au fost întârzierea dezvoltării fizice, a funcțiilor senzoriale, a reflexelor și a comportamentului. Aceste efecte ar putea fi efecte indirecte datorate reducerii îngrijirii materne și/sau unei lactații reduse sau un efect direct al fentanilului asupra puilor.

Studiile de carcinogenitate (o experiență biologică alternativă, dermică, cu durata de 26 de săptămâni, efectuată la șoareci transgenici Tg.AC; un studiu de carcinogenitate subcutanată, cu durata de doi ani, efectuat la șobolani) efectuate cu fentanil nu au avut niciun rezultat care să indice un potențial oncogen. Evaluarea lamelor de țesut cerebral provenite din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolani a evidențiat leziuni cerebrale la animalele la care s-au administrat doze mari de citrat de fentanil. Nu se cunoaște relevanța la om a acestor constatări.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Amidonglicolat de sodiu de tip A
Hidrogenocarbonat de sodiu
Carbonat de sodiu
Acid citric
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie laminată de aluminiu cu suport din PVC/folie din Al/poliamidă/PVC cu hârtie/poliester.

Blisterele sunt ambalate în cutii de 4 sau 28 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie sfătuiți să elimine orice comprimat nefolositor, care a rămas de la o prescripție medicală, în momentul când nu mai este nevoie de acesta.

Orice medicament utilizat sau neutilizat, dar care nu mai este necesar, sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Effentora 100 micrograme comprimate bucale
EU/1/08/441/001-002

Effentora 200 micrograme comprimate bucale
EU/1/08/441/003-004

Effentora 400 micrograme comprimate bucale
EU/1/08/441/005-006

Effentora 600 micrograme comprimate bucale
EU/1/08/441/007-008

Effentora 800 micrograme comprimate bucale
EU/1/08/441/009-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 aprilie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 februarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea/utilizarea Effentora în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire conținutul și formatul programului educațional, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

DAPP se va asigura că toți medicii, farmaciștii și pacienții legat de care este se preconizează că vor prescrie/elibera/utiliza Effentora li se furnizează materialele educaționale cu privire la utilizarea corectă și sigură a medicamentului.

Materialele educaționale pentru pacienți vor conține următoarele:

- Prospectul cu informații pentru utilizator
- Un ghid pentru pacient/persoana care asigură îngrijirea
- Informații privind accesul digital sporit

Ghidul pentru pacient/persoana care asigură îngrijirea

- EFFENTORA trebuie utilizat numai dacă pacienții/persoanele care acordă îngrijirea au primit informații adecvate cu privire la utilizarea medicamentului și precauțiile de siguranță.
- Explicarea indicației.
- Explicarea durerii intercurrente, a percepției pacienților privind durerea și a tratamentului.
- Explicarea utilizării în afara indicațiilor aprobate, a utilizării necorespunzătoare, a abuzului, a erorilor de medicație, a supradozajului, a decesului și a dependenței.
- Definirea unui pacient cu risc de supradozaj, abuz, utilizare necorespunzătoare, dependență și adicție, în vederea informării medicilor prescriptori/farmaciștilor.
- Nu utilizați EFFENTORA pentru a trata vreo altă durere pe termen scurt sau alt status de durere și/sau pentru tratamentul a mai mult de 4 episoade pe zi de durere intercurrentă cauzată de cancer (pct. 3 din Prospect).
- Formele farmaceutice nu sunt interschimbabile.
- Necesitatea consultării medicului prescriptor/farmaciștilor în cazul în care există întrebări.
- Cum se utilizează EFFENTORA

Materialele educaționale pentru pacienți vor conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul
- Ghidul pentru medici
- Lista de verificare pentru medicul prescriptor
- Informații privind accesul digital consolidat

Ghidul pentru medici

- Tratamentul va fi inițiat/supravegheat de un medic cu experiență în managementul terapiei cu opioide la pacienții cu cancer, în special în ceea ce privește tranziția de la spital la domiciliu.
- Explicarea utilizărilor în afara indicațiilor aprobate (adică: indicația, vârsta) și riscurile grave de utilizare necorespunzătoare, abuz, eroare de medicație, supradozaj, deces și dependență.
- Necesitatea de comunicare către pacienți/persoane care asigură îngrijirea:
 - Managementul tratamentului și riscurile de abuz și dependență.

- Necesitatea de examinare periodică de către medicii prescriptori.
- Încurajarea raportării oricăror probleme legate de managementul tratamentului.
- Identificarea pacienților cu risc de abuz și utilizare necorespunzătoare înaintea și în timpul tratamentului, în vederea identificării caracteristicilor importante ale tulburării asociate consumului de opioide (TCO): distingerea caracteristicilor reacțiilor adverse asociate opioidelor și ale tulburării asociate consumului de opioide.
- Importanța raportării utilizării în afara indicațiilor aprobate, utilizării necorespunzătoare, abuzului, adicției și supradozajului.
- Necesitatea particularizării terapiei în cazul în care este recunoscută TCO.

Medicii care prescriu EFFENTORA trebuie să selecteze în mod critic pacienții și să le ofere consiliere cu privire la următoarele:

- Instrucțiuni pentru utilizarea EFFENTORA
- Faptul că nu trebuie să dea altor persoane medicația lor sau să o utilizeze în alt scop.
- Informații de etichetare actualizate, incluzând hiperalgezia, utilizarea în timpul sarcinii, interacțiunile medicamentoase, cum sunt cele cu benzodiazepinele, dependența iatrogenă, sevrajul și dependența.
- Medicul prescriptor trebuie să utilizeze lista de verificare pentru medicii prescriptori.

Lista de verificare pentru prescriere

Acțiunile necesare înainte de prescrierea EFFENTORA. Vă rugăm să completați toate punctele următoare înainte de a prescrie EFFENTORA:

- Asigurați-vă că toate elementele din indicația aprobată sunt îndeplinite.
- Furnizați instrucțiuni pentru utilizarea EFFENTORA către pacient și/sau persoanei care asigură îngrijirea.
- Asigurați-vă că pacientul citește prospectul din cutia EFFENTORA.
- Furnizați pacientului broșura EFFENTORA pentru pacient furnizată, care include următoarele:
 - Cancerul și durerea.
 - EFFENTORA. Ce este? Cum îl utilizez?
 - EFFENTORA. Riscuri ale utilizării necorespunzătoare.
- Explicați riscurile utilizării unei cantități de EFFENTORA mai mari decât cea recomandată.
- Explicați utilizarea cardurilor de monitorizare a dozei.
- Sfătuiți pacientul cu privire la semnele de supradozaj de fentanil și necesitatea asistenței medicale imediate.
- Explicați păstrarea în condiții de siguranță și necesitatea de a nu-l lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Reamintiți pacientului și/sau persoanei care asigură îngrijirea că trebuie să se adreseze medicului acestuia dacă au întrebări sau preocupări cu privire la utilizarea EFFENTORA sau riscurile de utilizarea necorespunzătoare și abuz asociate.

Materialele educaționale pentru farmaciști vor conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul
- Ghidul pentru farmaciști
- Lista de verificare pentru eliberare
- Informații privind accesul digital consolidat

Ghidul pentru farmaciști

- Tratamentul va fi inițiat/supravegheat de un medic cu experiență în managementul terapiei cu opioide la pacienții cu cancer, în special în ceea ce privește tranziția de la spital la domiciliu.
- Explicarea utilizărilor în afara indicațiilor aprobate (adică: indicația, vârsta) și riscurile grave de utilizare necorespunzătoare, abuz, eroare de medicație, supradozaj, deces și dependență.
- Necesitatea de comunicare către pacienți/persoane care asigură îngrijirea:
 - Managementul tratamentului și riscurile de abuz și dependență.
 - Necesitatea de examinare periodică de către medicii prescriptori.
 - Încurajarea raportării oricăror probleme legate de managementul tratamentului.
- Monitorizarea pacienților cu risc de abuz și utilizare necorespunzătoare în timpul tratamentului, în vederea identificării caracteristicilor importante ale tulburării asociate consumului de opioide (TCO): distingerea caracteristicilor reacțiilor adverse asociate opioidelor și ale tulburării asociate consumului de opioide.
- Importanța raportării utilizării în afara indicațiilor aprobate, utilizării necorespunzătoare, abuzului, adicției și supradozajului.
- În cazul în care se recunoaște TCO, trebuie contactat medicul.
- Farmacistul trebuie să fie familiarizat cu materialele educaționale înainte de a fi furnizate pacientului.
- EFFENTORA nu este interschimbabil cu alte produse pe bază de fentanil.

Farmacii care eliberează EFFENTORA trebuie să consilieze pacienții cu privire la:

- Instrucțiunile pentru utilizarea EFFENTORA.
- Farmacistul trebuie să informeze pacienții că pentru a preveni furtul și utilizarea necorespunzătoare a EFFENTORA, trebuie să o păstreze într-un loc sigur, pentru a evita utilizarea necorespunzătoare și utilizarea în alt scop.
- Farmacistul trebuie să utilizeze lista de verificare pentru farmaciști.

Lista de verificare pentru eliberare

Acțiunile necesare înainte de furnizarea EFFENTORA. Vă rugăm să efectuați următoarele înainte de furnizarea EFFENTORA:

- Asigurați-vă că toate elementele din indicația aprobată sunt îndeplinite.
- Furnizați instrucțiuni pentru utilizarea EFFENTORA către pacient și/sau persoanei care asigură îngrijirea.

- Asigurați-vă că pacientul citește prospectul din cutia EFFENTORA.
- Furnizați pacientului broșura EFFENTORA pentru pacient furnizată, care include următoarele:
 - Cancerul și durerea.
 - EFFENTORA. Ce este? Cum îl utilizez?
 - EFFENTORA. Riscuri ale utilizării necorespunzătoare.
- Explicați riscurile utilizării unei cantități de EFFENTORA mai mari decât cea recomandată.
- Explicați utilizarea cardurilor de monitorizare a dozei.
- Sfătuiți pacientul cu privire la semnele de supradozaj de fentanil și necesitatea asistenței medicale imediate.
- Explicați păstrarea în condiții de siguranță și necesitatea de a nu-l lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Accesul digital la materialele educaționale

Accesul digital la toate actualizările materialelor educaționale va fi sporit. Materialele educaționale pentru medicii prescriptori, farmaciști și pacienți vor fi accesibile prin intermediul unui site web și vor fi disponibile pentru descărcare. Detaliile accesibilității digitale sporite vor fi discutate cu Autoritățile naționale competente și EMA, după caz.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 100 micrograme comprimate bucale
Fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat bucal conține 100 micrograme fentanil (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4 comprimate bucale
28 comprimate bucale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare bucofaringiană.
A se așeza în cavitatea bucală. A nu se suga, mesteca sau înghiți comprimatul întreg. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Acest medicament trebuie să fie utilizat numai de pacienții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. A se citi prospectul pentru atenționări și recomandări importante.

Utilizarea accidentală poate determina efecte negative grave și poate avea rezultat letal.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Effentora 100

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU 4 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 100 micrograme comprimate bucale
Fentanyl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

1. A se rupe
2. A se îndoi
3. A se dezlipi

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 200 micrograme comprimate bucale
Fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat bucal conține 200 micrograme de fentanil (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4 comprimate bucale
28 comprimate bucale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare bucofaringiană.
A se așeza în cavitatea bucală. A nu se suge, mesteca sau înghiți comprimatul întreg. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Acest medicament trebuie să fie utilizat numai de pacienții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. A se citi prospectul pentru atenționări și recomandări importante.

Utilizarea accidentală poate determina efecte negative grave și poate avea rezultat letal.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/441/003

EU/1/08/441/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Effentora 200

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU 4 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 200 micrograme comprimate bucale
Fentanyl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

1. A se rupe
2. A se îndoi
3. A se dezlipi

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON

7. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 400 micrograme comprimate bucale
Fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat bucal conține 400 micrograme de fentanil (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4 comprimate bucale
28 comprimate bucale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare bucofaringiană.
A se așeza în cavitatea bucală. A nu se suga, mesteca sau înghiți comprimatul întreg. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Acest medicament trebuie să fie utilizat numai de pacienții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. A se citi prospectul pentru atenționări și recomandări importante.

Utilizarea accidentală poate determina efecte negative grave și poate avea rezultat letal.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/441/005

EU/1/08/441/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Effentora 400

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU 4 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 400 micrograme comprimate bucale
Fentanyl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

1. A se rupe
2. A se îndoi
3. A se dezlipi

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 600 micrograme comprimate bucale
Fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat bucal conține 600 micrograme de fentanil (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4 comprimate bucale
28 comprimate bucale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare bucofaringiană.
A se așeza în cavitatea bucală. A nu se suga, mesteca sau înghiți comprimatul întreg. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Acest medicament trebuie să fie utilizat numai de pacienții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. A se citi prospectul pentru atenționări și recomandări importante.

Utilizarea accidentală poate determina efecte negative grave și poate avea rezultat letal.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/441/007

EU/1/08/441/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Effentora 600

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU 4 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 600 micrograme comprimate bucale
Fentanyl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

1. A se rupe
2. A se îndoi
3. A se dezlipi

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 800 micrograme comprimate bucale
Fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat bucal conține 800 micrograme de fentanil (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4 comprimate bucale
28 comprimate bucale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare bucofaringiană.
A se așeza în cavitatea bucală. A nu se suga, mesteca sau înghiți comprimatul întreg. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Acest medicament trebuie să fie utilizat numai de pacienții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. A se citi prospectul pentru atenționări și recomandări importante.

Utilizarea accidentală poate determina efecte negative grave și poate avea rezultat letal.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Effentora 800

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU 4 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Effentora 800 micrograme comprimate bucale
Fentanyl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

1. A se rupe
2. A se îndoi
3. A se dezlipi

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Effentora 100 micrograme comprimate bucale
Effentora 200 micrograme comprimate bucale
Effentora 400 micrograme comprimate bucale
Effentora 600 micrograme comprimate bucale
Effentora 800 micrograme comprimate bucale

Fentanil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Effentora și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Effentora
3. Cum să luați Effentora
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Effentora
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Effentora și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Effentora este citratul de fentanil. Effentora este un medicament de calmare a durerii, cunoscut drept opioid, care se utilizează pentru tratamentul durerii episodice intense la pacienții adulți cu cancer, care iau deja alte medicamente opioide de calmare a durerii pentru tratarea durerii lor persistente (24 de ore din 24) provocate de cancer.

Durerea episodică intensă este durerea bruscă, suplimentară, care apare în pofida faptului că dumneavoastră ați luat medicamentele opioide obișnuite de calmare a durerii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Effentora

NU luați Effentora:

- dacă nu utilizați în mod obișnuit un medicament opioid prescris (de exemplu codeină, fentanil, hidromorfonă, morfină, oxicodonă, petidină), în fiecare zi, după un program regulat, timp de cel puțin o săptămână, pentru a vă controla durerea persistentă. Dacă nu ați utilizat aceste medicamente, **nu trebuie să** utilizați Effentora, deoarece acesta poate crește riscul ca respirația să devină periculos de lentă și/sau superficială sau chiar să se oprească.
- dacă sunteți alergic la fentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct 6).
- dacă suferiți de probleme grave de respirație sau de bronhopneumopatie obstructivă gravă.
- dacă suferiți de durere de scurtă durată, alta decât durerea intensă, cum ar fi durerea rezultată în urma unei vătămări sau a unei intervenții chirurgicale, durerile de cap sau migrenele.
- dacă luați un medicament care conține oxibat de sodiu.

Atenționări și precauții

În timpul tratamentului cu Effentora, continuați să utilizați medicamentul opioid de calmare a durerii pe care îl luați pentru durerea persistentă (24 de ore din 24) provocată de cancer.

În timpul tratamentului cu Effentora, nu utilizați alte medicamente cu fentanil care v-au fost prescrise anterior pentru durerea intensă episodică. Dacă aveți încă acasă unele dintre aceste medicamente, contactați farmacistul pentru a afla cum trebuie să le aruncați.

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane (vezi pct. 5. *Cum se păstrează Effentora*, pentru mai multe informații).

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului ÎNAINTE de a utiliza Effentora dacă:

- doza altui medicament opioid de calmare a durerii pe care îl luați pentru a vă calma durerea de cancer persistentă (24 de ore din 24) nu este stabilizată încă.
- suferiți de orice afecțiune care are efect asupra respirației dumneavoastră (cum sunt astm bronșic, respirație șuierătoare sau scurtarea respirației).
- aveți un traumatism cranian.
- aveți un ritm cardiac foarte lent sau alte afecțiuni cardiace.
- aveți probleme hepatice sau renale, deoarece aceste organe au efect asupra modului în care organismul dumneavoastră descompune medicamentul.
- aveți o cantitate scăzută de fluid în circulație sau tensiune arterială scăzută.
- aveți vârsta peste 65 ani – este posibil să aveți nevoie de o doză mai scăzută, iar orice creștere a dozei va fi analizată cu atenție de către medicul dumneavoastră.
- aveți probleme ale inimii, în special bătăi lente ale inimii.
- utilizați benzodiazepine (vezi pct. 2, subpunctul „Effentora împreună cu alte medicamente”). Utilizarea benzodiazepinelor poate determina creșterea probabilității de a manifesta reacții adverse grave, incluzând decesul.
- utilizați antidepresive sau antipsihotice (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei [ISRS], inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei [IRSN], inhibitori ai monoamin-oxidazei (MAO); vezi pct. 2, subpunctul „Nu utilizați Effentora” și „Effentora împreună cu alte medicamente”). Utilizarea acestor medicamente împreună cu Effentora poate duce la **sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol** (vezi pct. 2, subpunctul „Effentora împreună cu alte medicamente”).
- ați dezvoltat vreodată insuficiență suprarenală, o afecțiune în care glandele suprarenale nu produc o cantitate suficientă de hormoni, sau o carență a hormonilor sexuali (deficit de androgeni) în legătură cu utilizarea de opioide (vezi pct. 4, subpunctul „Reacții adverse grave”).
- ați consumat abuziv sau ați fost dependent de opioide sau de orice alt medicament, de alcool sau de droguri.
- dacă consumați alcool, vă rugăm să citiți pct. Effentora împreună cu alimente, băuturi și alcool.

Consultați-vă cu medicul dumneavoastră **ÎN TIMP CE** utilizați Effentora dacă:

- prezentați durere sau sensibilitate crescută la durere (hiperalgezie) care nu răspunde la o doză mai mare din medicamentul dumneavoastră, conform prescrierii medicului.
- prezentați o combinație a următoarelor simptome: greață, vărsături, anorexie, oboseală, slăbiciune, amețelă și tensiune arterială scăzută. Împreună, aceste simptome pot fi un semn al unei afecțiuni care are potențialul de a vă pune viața în pericol, numită insuficiență suprarenală, afecțiune în care glandele suprarenale nu produc o cantitate suficientă de hormoni.
- Tulburări respiratorii asociate somnului: Effentora poate provoca tulburări respiratorii asociate somnului, cum este apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie asociată somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, treziri noaptea din cauza lipsei de aer, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

Utilizarea pe termen lung și toleranță

Acest medicament conține fentanil, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (familiarizarea cu acesta, cunoscută sub

numele de toleranță la medicament). De asemenea, este posibil să deveniți mai sensibil la durere în timp ce utilizați Effentora. Aceasta este cunoscută sub numele de hiperalgezie. Creșterea dozei de Effentora poate ajuta la reducerea suplimentară a durerii pentru o perioadă de timp, dar poate fi și nocivă. Dacă observați că medicamentul dumneavoastră devine mai puțin eficace, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să măriți doza sau să reduceți treptat utilizarea Effentora.

Dependență și adicție

Utilizarea repetată a Effentora poate duce, de asemenea, la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare. Dependența sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o utilizați sau frecvența cu care trebuie să o utilizați. Este posibil să simțiți că trebuie să continuați să utilizați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu vă ajută la ameliorarea durerii.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de Effentora dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ți) abuzat vreodată sau a(ți) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependență”).
- sunteți fumător.
- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării Effentora, poate fi un semn că ați devenit dependent.

- trebuie să utilizați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră
- trebuie să utilizați mai mult decât doza recomandată
- utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”
- ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia
- când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău (de exemplu, greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație) și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță.

Solicitați asistență medicală **DE URGENȚĂ** dacă:

- Manifestați simptome cum sunt dificultățile de respirație sau amețeala, umflarea limbii, a buzelor sau a gâtului, în timp ce utilizați Effentora. Acestea pot fi semne timpurii ale unei reacții alergice grave (anafilaxie, hipersensibilitate, vezi pct. 4, subpunctul „Reacții adverse grave”).

Ce să faceți dacă cineva ia Effentora în mod accidental

Dacă credeți că cineva a luat Effentora în mod accidental, vă rugăm să solicitați imediat asistență medicală. Încercați să țineți persoana trează până când sosește salvarea.

Dacă cineva a luat Effentora în mod accidental, s-ar putea ca această persoană să aibă aceleași reacții adverse ca cele descrise la pct 3 „Dacă luați mai mult Effentora decât trebuie”.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Effentora împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a începe să luați Effentora, dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați oricare dintre medicamentele următoare:

- Utilizarea Effentora concomitent cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite determină creșterea riscului de somnolență, dificultăți de respirație (deprimare respiratorie), comă și poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie luată în considerare numai atunci când nu sunt posibile alte opțiuni de tratament.

Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie Effentora împreună cu medicamente sedative, doza și durata tratamentului concomitent trebuie limitate de către medicul dumneavoastră.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați (cum sunt somnifere, medicamente pentru tratarea anxietății, unele medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (antihistaminice) sau tranchilizante) și să urmați cu strictețe recomandarea medicului dumneavoastră privind doza. Poate fi util să informați prietenii sau rudele pentru ca aceștia să cunoască semnele și simptomele de mai sus. Contactați-l pe medicul dumneavoastră atunci când manifestați astfel de simptome.

- Unele medicamente de relaxare musculară – cum sunt baclofenul, diazepamul (vezi și pct. „Atenționări și precauții”).
- Oricare medicament care ar putea avea efect asupra modului în care organismul dumneavoastră descompune Effentora, cum sunt ritonavirul, nefinavirul, amprenavirul și fosamprenavirul (medicamente care ajută la controlul infecției cu HIV) sau ceilalți așa-numiți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt ketoconazolul, itraconazolul sau fluconazolul (utilizați pentru tratamentul micozelor), troleandomicina, claritromicina sau eritromicina (medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene), aprepitantul (utilizat pentru greață puternică) și diltiazemul și verapamilul (medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al afecțiunilor cardiace).
- Medicamente numite inhibitori de monoaminoxidază (MAO) (utilizate pentru depresie gravă) sau dacă ați luat astfel de medicamente în ultimele 2 săptămâni.
- Anumite tipuri de calmante puternice numite agoniști/antagoniști parțiali, de exemplu buprenorfină, nalbufină și pentazocină (medicamente pentru tratamentul durerii). Este posibil să prezentați simptome ale sindromului de sevraj (greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremur și transpirații) la utilizarea acestor medicamente.
- Unele calmante pentru durerile de nervi (gabapentină și pregabalină).
- Riscul de reacții adverse crește dacă luați medicamente cum sunt anumite antidepresive sau antipsihotice. Effentora poate interacționa cu aceste medicamente și puteți prezenta modificări ale stării mintale (de exemplu agitație, halucinații, comă) și alte efecte, cum sunt creștere a temperaturii corpului peste 38°C, creștere a frecvenței bătăilor inimii, tensiune arterială oscilantă și exagerare a reflexelor, rigiditate musculară, lipsă a coordonării și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Medicul dumneavoastră vă va spune dacă Effentora este potrivit pentru dumneavoastră.

Effentora împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Effentora se poate utiliza înainte sau după mese, dar nu în timpul acestora. Puteți bea apă înainte de a lua Effentora, pentru a ajuta la umezirea gurii, însă nu trebuie să beți și să mâncați nimic în timp ce luați medicamentul.
- Nu trebuie să beți suc de grapefruit în timp ce luați Effentora, deoarece acesta poate afecta modul în care organismul dumneavoastră descompune Effentora.
- Nu consumați alcool în timp ce luați Effentora. Acesta poate crește riscul producerii de reacții adverse grave, inclusiv deces.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Sarcina

Effentora nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care ați discutat aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă Effentora este utilizat o perioadă îndelungată în timpul sarcinii, există de asemenea riscul apariției la copilul nou-născut a unor simptome de întrerupere, care pot pune viața în pericol dacă nu sunt recunoscute și tratate de un medic.

Nu trebuie să luați Effentora în timpul nașterii, deoarece fentanilul poate provoca deprimarea respiratorie a nou-născutului.

Alăptarea

Fentanilul poate trece în laptele matern și poate provoca reacții adverse la sugăr. Nu luați Effentora dacă alăptați. Nu trebuie să începeți să alăptați mai înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima doză de Effentora.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă, după ce ați luat Effentora, sunteți în siguranță să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje: dacă vă simțiți somnoros sau amețit; dacă aveți vederea încețoșată sau vedeți dublu; sau dacă aveți dificultăți de concentrare. Este important să știți cum reacționați la Effentora înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Effentora conține sodiu

Effentora 100 micrograme

Acest medicament conține 10 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare comprimat bucal. Aceasta este echivalentă cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

Effentora 200 micrograme, Effentora 400 micrograme, Effentora 600 micrograme, Effentora 800 micrograme

Acest medicament conține 20 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare comprimat bucal. Aceasta este echivalentă cu 1% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să luați Effentora

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și despre ceea ce vă puteți aștepta de la utilizarea Effentora, când și cât timp trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și când trebuie să îl opriți (vezi și pct. 2).

Doze și frecvența administrării

Când începeți să luați Effentora pentru prima dată, medicul dumneavoastră va lucra cu dumneavoastră pentru a stabili doza care vă va calma durerea episodică intensă. Este foarte important să luați Effentora exact cum vă spune medicul. Doza inițială este de 100 micrograme.

Pe parcursul stabilirii dozei potrivite pentru dumneavoastră, medicul vă poate spune să luați mai mult de un comprimat pe episod. Dacă nu vă calmați durerea episodică intensă după 30 de minute, utilizați numai încă 1 comprimat de Effentora în perioada de titrare.

Odată ce doza potrivită a fost stabilită cu medicul dumneavoastră, utilizați 1 comprimat pentru un episod de durere intensă, ca o regulă generală. Pot fi necesare doze mai mari. Dacă nu vă calmați durerea episodică intensă după 30 de minute, utilizați numai încă 1 comprimat de Effentora în această perioadă de reajustare a dozei.

Luați legătura cu medicul dumneavoastră dacă doza corespunzătoare de Effentora nu vă calmează durerea episodică intensă. Medicul va hotărî dacă doza dumneavoastră trebuie schimbată.

Așteptați cel puțin 4 ore înainte de a trata cu Effentora alt episod de durere intensă.

Trebuie să vă informați medicul imediat dacă luați Effentora mai mult de patru ori pe zi, deoarece s-ar putea să fie necesară o modificare a schemei dumneavoastră de tratament. Medicul dumneavoastră vă poate modifica tratamentul pentru durere persistentă; când durerea dumneavoastră persistentă se află iarăși sub control, s-ar putea să fie necesar ca medicul să vă schimbe doza de Effentora. Dacă medicul dumneavoastră suspectează o sensibilitate crescută la durere asociată cu utilizarea Effentora (hiperalgezie), poate fi luată în considerare o reducere a dozei dumneavoastră de Effentora (vezi pct. 2, subpunctul „Atenționări și precauții”). Pentru cea mai eficace calmare a durerii, informați-vă medicul cu privire la durerea pe care o aveți și despre modul în care Effentora acționează asupra dumneavoastră, astfel încât să poată fi schimbată doza dacă este necesar.

Nu schimbați după propria decizie dozele de Effentora sau alte medicamente de calmare a durerii prescrise pentru dumneavoastră. Orice schimbare a dozajului trebuie să fie prescrisă și monitorizată de medicul dumneavoastră.

Dacă nu sunteți sigur cu privire la doza potrivită, sau dacă aveți întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Mod de administrare

Comprimatele bucale Effentora sunt destinate pentru administrare la nivelul mucoasei cavității bucale. Când așezați un comprimat în gură, acesta se dizolvă și medicamentul se absoarbe în sânge prin mucoasa cavității bucale. Utilizarea medicamentului în acest mod îi permite acestuia să fie absorbit repede pentru a vă calma episoadele de durere intensă.

Instrucțiuni de utilizare

- Deschideți blisterul numai când sunteți pregătit să utilizați comprimatul. Comprimatul trebuie să fie utilizat imediat ce este scos din blister.
- Separați o unitate de blister din folia termosudată prin rupere la perforații.
- Îndoțiți unitatea de blister de-a lungul liniei indicate.
- Dezlipiți suportul blisterului pentru a elibera comprimatul. NU încercați să împingeți comprimatul prin blister, întrucât această acțiune poate deteriora comprimatul.



- Scoateți comprimatul din unitatea de blister și așezați **imediat** întregul comprimat în apropierea unui molar, între gingie și obraz (cum este indicat în imagine). Uneori, medicul dumneavoastră vă poate spune să așezați comprimatul sub limbă.
- Nu încercați să sfărâmați sau să divizați comprimatul.



- Nu mușcați, nu sugeți, nu mestecați și nu înghițiți comprimatul, deoarece aceste acțiuni vor avea drept rezultat o calmare mai atenuată a durerii decât cea obținută în cazul modului de administrare indicat.
- Comprimatul trebuie să fie lăsat între obraz și gingie până se dizolvă, ceea ce durează de obicei aproximativ 14 până la 25 de minute.
- S-ar putea să simțiți o senzație de efervescență moderată între obraz și gingie pe măsură ce comprimatul se dizolvă.
- În cazul apariției unei iritații, puteți schimba locul de amplasare a comprimatului pe gingie.
- După 30 de minute, dacă rămân bucăți de comprimat, acestea se pot înghiți utilizând un pahar cu apă.

Dacă luați mai mult Effentora decât trebuie

- Cele mai frecvente reacții adverse sunt somnolența, starea de rău sau amețeala. Dacă începeți să simțiți o stare de amețeală mai puternică sau o stare de somnolență mai accentuată înainte de dizolvarea completă a comprimatului, clătiți-vă gura cu apă și scuipați imediat bucățile rămase din comprimat într-o chiuvetă sau la closet.
- O reacție adversă gravă provocată de Effentora este respirația lentă și/sau superficială. Aceasta poate apare dacă doza dumneavoastră de Effentora este prea mare sau dacă luați prea mult din Effentora. În cazuri severe, utilizarea Effentora mai mult decât trebuie poate duce și la comă. Dacă vă simțiți foarte amețit, foarte somnolent sau aveți respirație lentă sau superficială, vă rugăm să solicitați imediat asistență medicală.
- Un supradozaj poate duce, de asemenea, la o afecțiune la nivelul creierului numită leucoencefalopatie toxică.

Dacă uitați să luați Effentora

Dacă durerea episodică intensă continuă încă, puteți să luați Effentora așa cum v-a prescris medicul. Dacă durerea episodică intensă s-a oprit, nu luați Effentora până la următorul episod de durere intensă.

Dacă încetați să luați Effentora

Trebuie să întrerupeți utilizarea Effentora dacă nu mai aveți dureri episodice intense. Cu toate acestea, trebuie să luați în continuare medicamentul dumneavoastră opioid de ameliorare a durerii pentru tratarea durerii persistente provocate de cancer, așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Atunci când întrerupeți tratamentul cu Effentora, este posibil să prezentați simptome de sevraj similare cu reacțiile adverse posibile la Effentora. Dacă prezentați simptome de sevraj sau sunteți îngrijorat cu privire la ameliorarea durerii, adresați-vă medicului. Medicul dumneavoastră va evalua dacă sunt necesare medicamente de reducere sau eliminare a simptomelor de sevraj.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă observați oricare dintre acestea, luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse grave

- **Cele mai grave reacții adverse sunt respirația superficială, hipotensiunea arterială și șocul. Effentora, la fel ca și alte medicamente care conțin fentanil, poate cauza probleme foarte grave ale respirației, care pot duce la deces. Dacă simțiți o stare de somnolență accentuată sau aveți respirația lentă și/sau superficială, dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește trebuie să ia legătura imediat cu medicul dumneavoastră și să ceară ajutor de urgență.**
- **Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați o combinație a următoarelor simptome**
 - Greață, vărsături, anorexie, oboseală, slăbiciune, amețeală și tensiune arterială scăzută

Împreună, aceste simptome pot fi un semn al unei afecțiuni care poate pune viața în pericol, numită insuficiență suprarenală. Aceasta este o afecțiune în care glandele suprarenale nu produc o cantitate suficientă de hormoni.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Amețeală, durere de cap
- stare de greață, vărsături
- la locul de aplicare a comprimatului: durere, ulcerație, iritare, sângerare, amorțire, pierderea simțurilor, roșeață, umflare sau pete

Frecvente: care pot afecta cel mult 1 din 10 persoane

- senzație de anxietate sau confuzie, depresie, insomnie
- gust anormal, scădere în greutate
- somnolență, sedare, oboseală excesivă, slăbiciune, migrenă, amorțire, umflarea brațelor și a picioarelor, sindrom de întrerupere a medicamentului (se pot manifesta prin apariția următoarelor reacții adverse: greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremur și transpirații), tremurături, căderi, frisoane
- constipație, inflamația gurii, uscăciunea gurii, diaree, arsuri în capul pieptului, pierderea apetitului alimentar, durere de stomac, senzație de disconfort la nivelul stomacului, indigestie, dureri dentare, candidoză bucală
- mâncărime, transpirație excesivă, erupții trecătoare pe piele
- respirație scurtă, durere în gât
- scăderea numărului de globule albe din sânge, scăderea numărului de globule roșii din sânge, scăderea sau creșterea tensiunii arteriale, ritm cardiac neobișnuit de rapid
- durere musculară, durere de spate
- oboseală

Mai puțin frecvente: care pot afecta cel mult 1 din 100 persoane

- durere în gât
- scăderea numărului de celule care ajută la coagularea sângelui
- senzație de euforie, nervozitate, anormalitate, agitație sau încetineală; vederea sau auzirea de lucruri care de fapt nu există (halucinații), reducerea conștienței, modificări ale stării mintale, dezorientare, lipsă de concentrare, pierderea echilibrului, vertij, probleme de vorbire, țiuț în urechi, durere de urechi;
- tulburări de vedere sau vedere încețoșată, ochi roșii
- bătăi ale inimii neobișnuit de lente, senzație de căldură puternică (bufeuri),
- probleme severe de respirație, respirație dificilă în timpul somnului,
- una sau mai multe dintre următoarele probleme la nivelul gurii: ulcerație, pierdere a simțurilor, senzație de disconfort, culoare neobișnuită, afecțiuni ale țesutului moale, afecțiuni ale limbii, durere la nivelul limbii sau limbă cu pustule sau ulcerație a limbii, durere la nivelul gingiilor, buze crăpate, afecțiuni ale dinților
- inflamare a esofagului, paralizie a intestinului, tulburări la nivelul vezicii biliare
- transpirație rece, față umflată, mâncărime generalizată, cădere a părului, crampe musculare, slăbiciune musculară, stare de rău, senzație de disconfort toracic, sete, senzație de frig, senzație de căldură, urinare cu dificultate
- stare generală de rău
- înroșire a pielii

Rare: care pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane

- tulburări de gândire, tulburări de mișcare
- pustule în gură, buze uscate, colectare de puroi sub pielea din jurul gurii
- lipsă de testosteron, senzație anormală la nivelul ochiului, observarea unor puncte luminoase care apar și dispar, unghii fragile
- reacții alergice, cum sunt erupții trecătoare pe piele, înroșire, umflare a buzelor și a feței, urticarie

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pierderea conștienței, oprirea respirației, convulsii (crize)
- lipsa de hormoni sexuali (deficit de androgeni)
- dependență (adicție) de medicament (adicție) (vezi pct. 2)
- abuz de medicament (vezi pct. 2)
- toleranță la medicament (vezi pct. 2)
- delir (simptomele pot include o combinație de agitație, neliniște, dezorientare, confuzie, teamă, vederea sau auzirea de lucruri care de fapt nu există, tulburări de somn, coșmaruri)
- tratamentul de lungă durată cu fentanil în timpul sarcinii poate cauza simptome de abinență la nou-născut, care pot pune în pericol viața (vezi pct. 2).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Effentora

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane. Acesta poate cauza efecte dăunătoare grave și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament din greșală sau în mod intenționat, atunci când nu le-a fost prescris.

Medicamentul de calmare a durerii din Effentora este foarte puternic și ar putea pune în pericol viața dacă este luat în mod accidental de către un copil. Acest medicament nu trebuie lăsat la vedere și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare / utilizați înainte de data înscrisă pe blister și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Effentora

Substanța activă este fentanilul. Fiecare comprimat conține fie:

- 100 micrograme fentanil (sub formă de citrat), fie
- 200 micrograme fentanil (sub formă de citrat), fie
- 400 micrograme fentanil (sub formă de citrat), fie
- 600 micrograme fentanil (sub formă de citrat), fie
- 800 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

Celelalte componente sunt: manitol, amidonglicolat de sodiu de tip A, hidrogen碳酸 de sodiu, carbonat de sodiu, acid citric, stearat de magneziu.

Cum arată Effentora și conținutul ambalajului

Comprimatele bucale sunt cu fețe plane, de formă rotundă, cu marginile teșite, având inscripționat în relief un „C” pe o față, iar pe cealaltă față cifra „1” pentru Effentora 100 micrograme, cifra „2” pentru Effentora 200 micrograme, cifra „4” pentru Effentora 400 micrograme, cifra „6” pentru Effentora 600 micrograme, cifra „8” pentru Effentora 800 micrograme.

Fiecare blister conține 4 comprimate bucale, ambalate în cutii de 4 sau 28 de comprimate bucale. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

Fabricantul

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață sau să sunați la următorul număr:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: + 372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 197007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru fentanil (cale de administrare transmucoasă), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere rapoartele din literatura științifică, raportările spontane și acțiunile anterioare întreprinse pentru alte medicamente opioide (de exemplu, plasturi transdermici cu fentanil, soluție injectabilă), PRAC consideră că medicilor și pacienților trebuie să li se comunice informații suplimentare privind Tulburarea asociată consumului de medicamente opioide (TCO). PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere rapoartele din literatura științifică, raportările spontane și acțiunile anterioare întreprinse pentru alte medicamente opioide (de exemplu, plasturi transdermici cu fentanil, soluție injectabilă), PRAC consideră că alături de informațiile despre medicament trebuie oferite informații suplimentare referitoare la depozitarea într-un loc sigur și securizat. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind leucoencefalopatia toxică într-un context de supradozaj din literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv cazurile cu o posibilitate rezonabilă de o relație cauzală cu supradozajul cu fentanil, raportorul PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) trebuie modificate în consecință.

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru fentanil (cale de administrare transmucoasă), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.