

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFFENTORA® 100 mcg Bukkal Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Fentanil sitrat 0,157 mg (0,100 mg fentanile eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	21,00 mg
Sodyum karbonat, susuz	10,00 mg
Sodyum nişasta glikolat	3,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Bukkal tablet.

Beyaz-beyazımsı, bir yüzünde "C", diğer yüzünde "1" baskısı bulunan, düz yüzü, yuvarlak, konik tablet.

### 4. KLİNİK BİLGİLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

##### Doz titrasyonu

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

Etkili doza ulaşılan kadar hastalar dikkatle izlenmelidir.

##### Diğer fentanil içeren ürünlerden geçiş yapmayan hastalarda titrasyon

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

### Diğer fentanil içeren ürünlerden geçiş yapan hastalarda titrasyon

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

#### Titrasyon metodu

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

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

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

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

Klinik çalışmalarda 800 mikrogram üzerindeki dozlar değerlendirilmemiştir.

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

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

#### İdame tedavisi

Titrasyon boyunca etkili doz bir kez belirlendikten sonra, hastalar bu yitilikteki dozu tek bir tablet olarak almaya devam etmelidir. Baş edilemeyen ağrı ataklarının şiddeti değişiklik gösterebilir ve gerek duyulan EFFENTORA dozu altta yatan kanser hastalığının ilerlemesinden dolayı zamanla artabilir. Bu durumlarda, aynı yitilikte ikinci bir tablet kullanılabilir. Birbirini izleyen birçok durumda ikinci bir EFFENTORA tablete gerek duyulursa, kullanılan idame dozu yeniden ayarlanır (aşağıya bakınız). İdame tedavisi boyunca, diğer bir baş edilemeyen ağrı atağının EFFENTORA ile tedavisinden önce en az 4 saat beklenmelidir.

### Dozun yeniden ayarlanması

Birbirini takip eden birçok baş edilemeyen ağrı atağında, hasta her bir atağın tedavisinde birden fazla tablete gerek duyarsa EFFENTORA idame dozu artırılmalıdır. Dozun yeniden ayarlanması için, doz titrasyonu için özetlenen aynı prensip geçerlidir (yukarıya bakınız). Eğer hasta 24 saatte sürekli olarak dörtten fazla baş edilemeyen ağrı atağı yaşarsa, arka plan opioid tedavisinin dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir

### Tedavinin kesilmesi

Hasta artık baş edilemeyen atakları yaşamıyorsa, EFFENTORA derhal kesilmelidir. İnatçı arka plan ağrıları için tedaviye devam edilmelidir.

Tüm opioid tedavilerinin kesilmesinin gerektiği durumlarda, ani geri-çekilme etkileri riskini yönetmek için hasta hekim tarafından yakından takip edilmelidir.

### Ağız kuruluğu olan hastalar

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

### **Uygulama şekli:**

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

### Blister ambalajın açılması

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

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

Hastalar tableti ezmeleri veya bölmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

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

### Tablet uygulaması

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

EFFENTORA tablet emilmemeli, çiğnenmemeli veya yutulmamalıdır; çünkü bunlar belirtildiği şekilde alındığı zamankine nazaran daha düşük plazma konsantrasyonlarına neden olmaktadır.

EFFENTORA tablet bukkal boşluğa yerleştirilmeli ve tabletin tamamen çözünmesine olanak sağlamaya yeterli bir süreyle (yaklaşık olarak 14-25 dakika) burada tutulmalıdır.

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

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

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **Geriyatrik popülasyon:**

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

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **Çocuklarda kazara kullanım**

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

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

#### **İzleme**

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

### Opioid idame tedavisi

EFFENTORA tedavisi başlamadan önce hastanın inatçı ağrısının tedavisinde kullanılan opioid idame tedavisinin belirlenmiş olması ve hastanın EFFENTORA alırken opioid idame tedavisine devam etmesi önemlidir.

EFFENTORA kullanırken hastanın ağzında yara veya mukozit olup olmadığı belirlenmelidir.

EFFENTORA kullanırken hasta herhangi bir ameliyat olacak ise, dikkatli olunmalıdır.

### Solunum depresyonu

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

EFFENTORA sadece bölüm 4.1'de belirtilen durumlar için kullanılmalıdır.

### Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

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

### Alkol

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

### Artmış intrakraniyal basınç, bilinç azalması

EFFENTORA, yüksek intrakraniyal basınç veya bilinç kaybı, koma veya beyin tümörleri gibi CO<sub>2</sub> retansiyonunun intrakraniyal etkilerine karşı özellikle duyarlılık gösterme ihtimali olan hastalarda çok dikkatli uygulanmalıdır. Opioidler kafa travmalı hastalarda klinik seyri gizleyebilir ve bu hastalarda yalnızca klinik gereklilik durumunda kullanılmalıdır.

### Kardiyak hastalık

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

### Karaciğer ve böbrek yetmezliği

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

Hipovolemisi ve hipotansiyonu olan hastalarda özellikle dikkat edilmelidir.

#### Serotonin Sendromu

EFFENTORA serotoninerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyen ilaçlarla eşzamanlı uygulandığında dikkatli olunması önerilir.

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

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

Eğer serotonin sendromundan şüphelenilirse, EFFENTORA ile tedavi kesilmelidir.

#### Tolerans, bağımlılık

Fentanil gibi opioidlerin tekrarlanan uygulamalarından sonra, tolerans, fiziksel ve/veya psikolojik bağımlılık gelişebilir. Ancak, opioidlerin terapötik kullanımı sonrasında iyatrojenik bağımlılık seyrek görülür.

#### Hiperaleji

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

#### Anafilaksi ve aşırı duyarlılık

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

#### Kontrollü sodyum diyeti

EFFENTORA 100 mikrogram bukkal tablet, tablet başına 10 mg sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti yapan hastalarda bu husus dikkate alınmalıdır.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### CYP3A4 aktivitesini etkileyen ajanlar

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

#### CYP3A4 indükleyicileri

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

#### CYP3A4 inhibitörleri

EFFENTORA'nın, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn.; ritonavir, ketokonazol, itrakonazol,

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

**MSS depresan etkilerini artırabilen ajanlar**

Fentanilin diğer opioidleri, sedatifleri veya hipnotikleri, genel anesteziikleri, fenotiazinleri, sakinleştiricileri, iskelet kası gevşeticilerini, sedatif antihistaminikleri ve alkol dahil olmak üzere diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanımı ölümcül sonuçlara yol açabilecek ilave depresan etkiler oluşturabilir (bkz. bölüm 4.4).

**Kısmi opioid agonist/ antagonistleri**

Kısmi opioid agonist/antagonistlerin (örneğin, buprenorfin, nalbufin ve pentazosin'in) birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bunlar nispeten düşük intrinsik aktivite ile opioid reseptörlere yüksek afinite gösterirler ve bu nedenle fentanilin analjezik etkisini kısmen antagonize ederler ve opioid bağımlısı hastalarda kesilme semptomlarını indükleyebilirler.

**Serotonerjik ajanlar**

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

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

**Gebelik dönemi**

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

Fentanilin gebelik süresince uzun süreli kullanımı ile, yeni doğanda teşhis ve tedavi edilmezse hayatı tehdit edici olabilen ve yeni doğan uzmanları tarafından geliştirilen protokollere göre yönetim gerektiren, kesilme sendromu riski ortaya çıkabilir. Eğer gebe kadınlarda uzun bir periyod boyunca opioid kullanımı gerekli olursa, hasta yenidoğan kesilme sendromu hakkında uyarılmalı ve uygun tedavinin mevcut olduğundan emin

olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

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

### **Laktasyon dönemi**

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

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### *Güvenlilik profili özeti*

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

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

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

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



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

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

\*"Seçilen advers reaksiyonların tanımı" bölümüne bakınız

#### Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Fentanil gibi opioidlerin tekrarlı uygulaması üzerine tolerans, fiziksel ve/veya psikolojik

bağımlılık oluşabilir (bkz. bölüm 4.4).

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

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

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

#### Semptomlar

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

#### Tedavi

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

#### *Opioid kullanmamış kişide (kaza sonucu) gerçekleşen doz aşımı*

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

#### *Opioid kullanıcısı olan hastalarda doz aşımı*

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

Ciddi veya inatçı hipotansiyon oluşur ise, hipovolemi düşünülmeli ve uygun parenteral sıvı tedavisine başlanmalıdır.

EFFENTORA kullanımından sonra solunum güçlüğü ile girişim gösteren bir kas sertleşmesi gözlenmemiş olmasına karşın bu durum fentanil veya diğer opioidlerle görülebilir. Böyle bir

durum oluşursa, solunum desteği, bir opioid antagonisti ve son alternatif olarak bir n6rom6sk6ler blok6r ile kontrol altına alınmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK 6ZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik 6zellikler

Farmakoterap6tik grup: Analjezikler, opioidler, fenilpiperidin t6revleri  
ATC kodu: N02AB03

#### Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Fentanil ağrılıklı olarak opioid  $\mu$ -resept6r ile etkileşen bir opioid analjeziktir. Başlıca terap6tik etkileri analjezi ve sedasyondur. İkincil farmakolojik etkileri solunum depresyonu, bradikardi, hipotermi, konstipasyon, miyozis, fiziksel bağımlılık ve 6foridir.

Fentanilin analjezik etkileri, onun plazma seviyesi ile ilişkilidir. Genel olarak, etkili konsantrasyon ve toksisite oluşan konsantrasyon opioidlere karşı artan toleransla birlikte artar. Tolerans geliştirme oranı bireyler arasında geniş çaplı bir değişkenlik g6sterir. Sonuç olarak, istenen etkiye ulaşmak için EFFENTORA dozu bireysel olarak titre edilmelidir (bkz. b6l6m 4.2).

Fentanil de dahil olmak 6zere t6m opioid  $\mu$ -resept6r agonistleri doza bağımlı solunum depresyonu yaratır. Solunum depresyonu riski, kronik opioid tedavisi alan hastalarda daha d6ř6kt6r 6nk6 bu hastalar solunum baskılayıcı etkilere karşı tolerans geliştirirler.

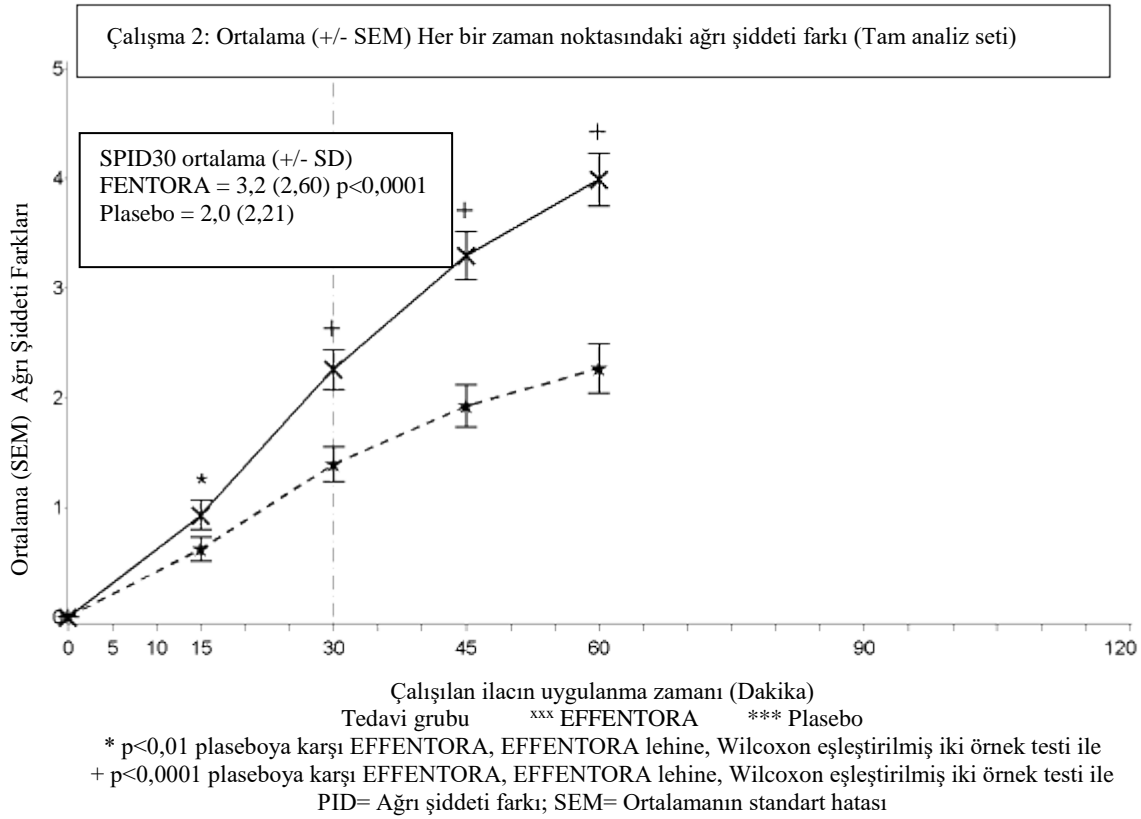
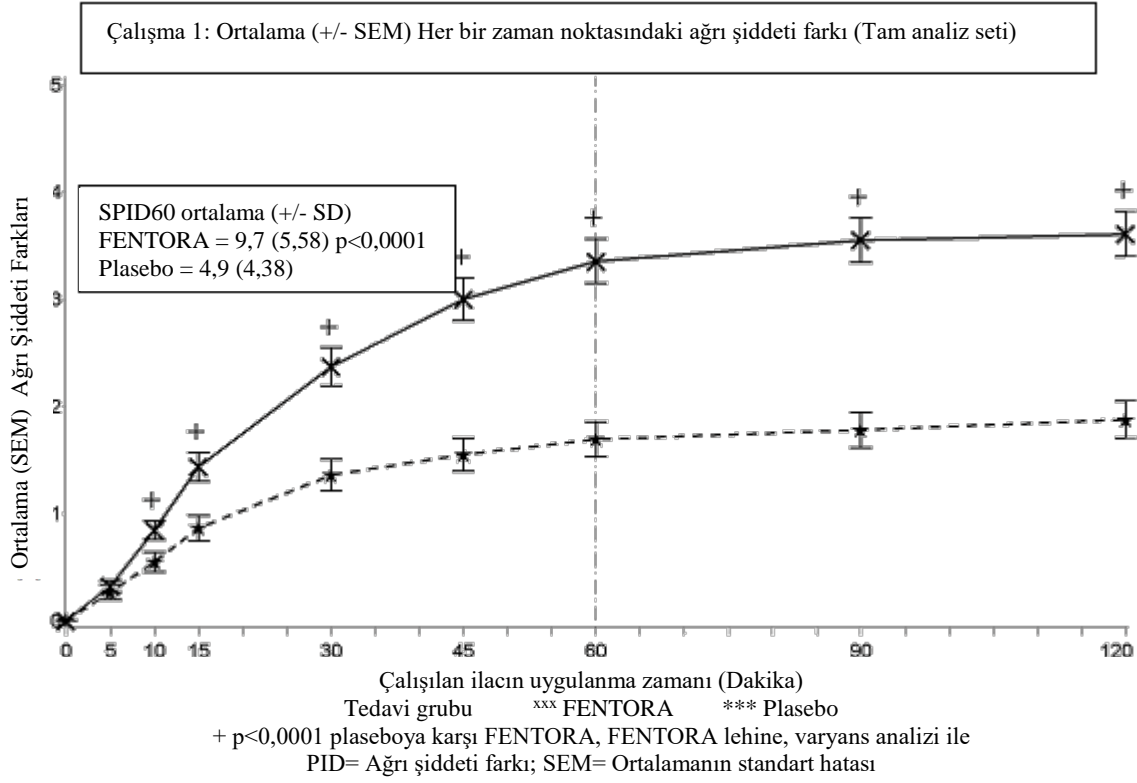
Opioidler hipotalamik pituiter, adrenal veya gonadal eksenlerini etkileyebilir. Serum prolaktin seviyesinde artış ve plazma kortizol ve testosteron seviyelerinde azalmayı içeren bazı değişiklikler g6r6lebilir. Bu hormonal değişimlerden, klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıkabilir (ayrıca bkz. b6l6m 4.8).

#### Klinik etkililik ve g6venlilik

EFFENTORA'nın g6venliliği ve etkililiği ilacı ağrı atağının başlangıcında alan hastalarda değerlendirilmiştir. EFFENTORA'nın 6ng6r6lebilir ağrı n6betlerinin 6ncesinde (pre-emptif) kullanılması klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Opioid idame tedavisi alırken her g6n için ortalama 1-4 baş edilemeyen ağrı atağı yaşayan, baş edilemeyen ağrısı olan ve kanserli 248 hastayı içeren, iki çift k6r, randomize, plasebo kontroll6 çapraz geçişli çalışma gerçekleştirilmiştir. Başlangıç açık etiketli faz boyunca, hastalar bir EFFENTORA etkili dozuna titre edilmiştir. Etkili bir doz belirleyen hastalar çalışmanın çift k6r fazına geçmişlerdir. Birincil etkililik parametresi hastanın ağrı şiddeti değerlendirmesi olmuştur. Hastalar ağrı şiddetini 11 noktalık bir 6lekte değerlendirmişlerdir. Her bir baş edilemeyen ağrı atağı için, ağrı şiddeti tedaviden 6nce ve tedaviden sonraki birçok zaman noktasında değerlendirilmiştir.

Hastaların % 67'si etkili bir doza ulaşmıştır.

Pivotal klinik çalışmada (alışma 1), birincil sonlanım noktası, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 6nemli olan, doz uygulamasından 60 dakikaya kadar olan s6rede ağrı şiddeti skorlarındaki farkların toplamının ortalaması (SPID60) olmuştur ( $p < 0.0001$ ).



İkinci pivotal çalışmada (çalışma 2), birincil sonlanım noktası, yine istatistiksel olarak

önemli olan SPID30 olmuştur ( $p < 0.0001$ ).

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

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

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

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

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

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

### Emilim:

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

Başlıca farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

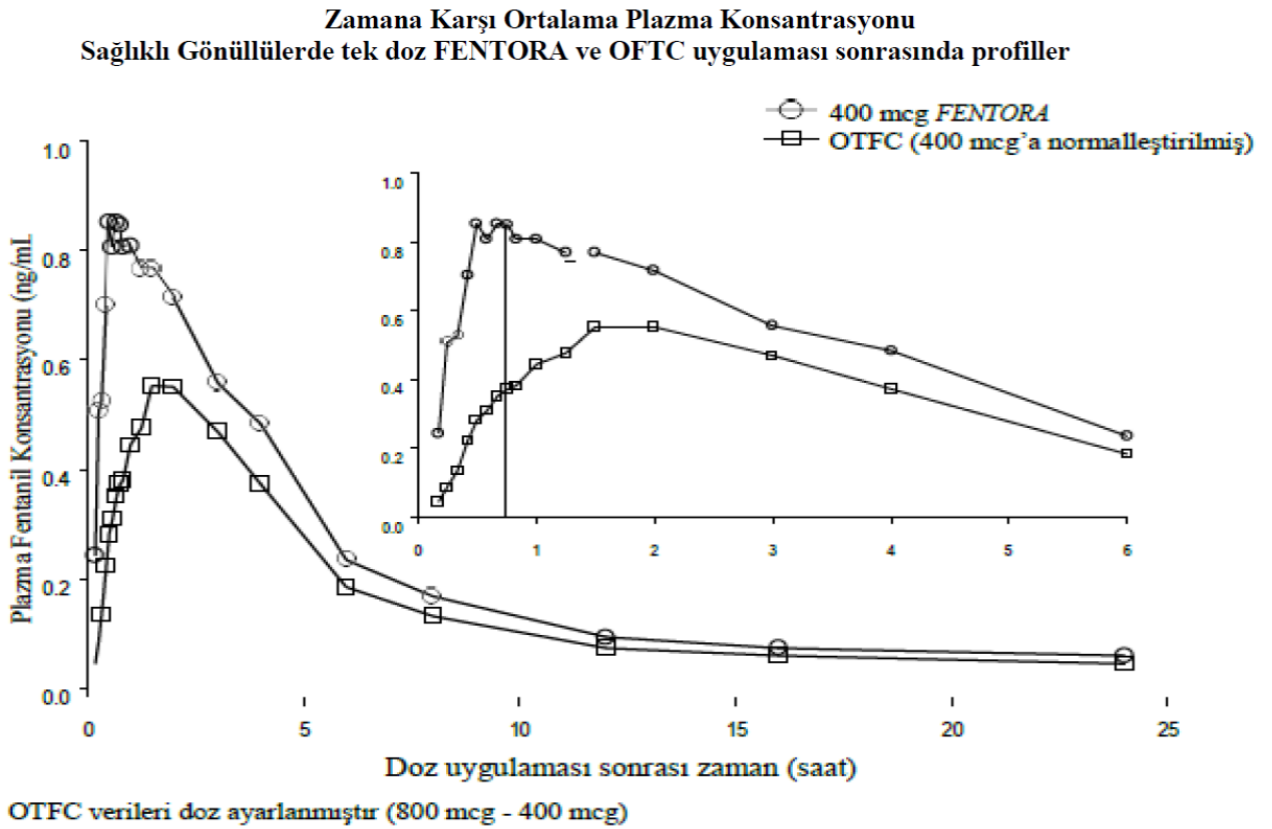
### EFFENTORA alan yetişkin deneklerde farmakokinetik parametreler\*

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

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

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

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



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

### Dağılım

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

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

### Biyotransformasyon

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

### Eliminasyon

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

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

### Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

100 mikrogramdan 1000 mikrograma kadar doz orantısallığı gösterilmiştir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

## **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

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

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

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

Sıçanlarda pre ve postnatal gelişim üzerine olan çalışmalarda ciddi maternal toksisiteye yol açan dozlarda yavrunun hayatta kalış oranı belirgin şekilde azalmıştır. F1 yavrularında maternal toksik dozlardaki daha ileri bulgular fiziksel gelişimi, duyuusal fonksiyonları,



refleksleri ve davranışı geciktirmiştir. Bu bulgular maternal bakımdaki ve/veya laktasyon oranındaki azalmanın dolaylı etkilerinden veya fentanilin yavrular üzerine olan doğrudan etkisinden kaynaklanabilir.

Fentanil ile yapılan karsinojenite çalışmaları (Tg.AC transgenik farede 26 haftalık dermal alternatif biyotest; sıçanlarda iki yıllık subkutan karsinojenite çalışması) onkojenik potansiyel gösteren herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır. Sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışmasından elde edilen beyin kesitlerinin değerlendirmesi, yüksek dozlarda fentanil sitrat uygulanan hayvanlarda beyin lezyonları bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu bulguların insanlardaki ilişkisi bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)

Sodyum hidrojen karbonat

Sitrik asit susuz

Sodyum karbonat susuz

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Magnezyum stearat, bitkisel kaynaklı

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

### **6.3 Raf Ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. EFFENTORA'yı, güvenli şekilde kilitlenen dolaplarda saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ:**

Teva İlaçları San. ve Tic. AŞ.

Ümraniye/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/40

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**