

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abstral 100 mikrogrammaa resoribletit
Abstral 200 mikrogrammaa resoribletit
Abstral 300 mikrogrammaa resoribletit
Abstral 400 mikrogrammaa resoribletit
Abstral 600 mikrogrammaa resoribletit
Abstral 800 mikrogrammaa resoribletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää

100 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)
200 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)
300 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)
400 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)
600 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)
800 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

100 mikrogramman resoribletti on valkoinen pyöreä tabletti
200 mikrogramman resoribletti on valkoinen soikea tabletti
300 mikrogramman resoribletti on valkoinen kolmikulmainen tabletti
400 mikrogramman resoribletti on valkoinen timantin muotoinen tabletti
600 mikrogramman resoribletti on valkoinen D-kirjaimen muotoinen tabletti
800 mikrogramman resoribletti on valkoinen kapselin muotoinen tabletti

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooniseen syöpäkipuun opioidilääkitystä saavien aikuisten potilaiden läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikipu on muutoin hoitotasapainossa olevan kroonisen taustakivun ohimenevä pahenemisjakso.

4.2 Annostus ja antotapa

Abstralista tulee antaa ainostaan niille potilaille, joiden katsotaan sietävän jatkuviin syöpäkipuihin annettavan opioidilääkityksen. Potilaiden katsotaan sietävän opioidilääkityksen, jos he käyttävät suun kautta vähintään 60 mg morfiinia vuorokaudessa, vähintään 25 mikrogrammaa ihmisen läpi annettavaa fentanylia tuntia kohden, vähintään 30 mg oksikodonia vuorokaudessa, vähintään 8 mg suun kautta otettavaa hydromorfiinia vuorokaudessa, tai ekvianalgeettisen annoksen muuta opioidia viikon ajan tai pidempään.

Antotapa

Abstral-resoribletit asetetaan suoraan kielen alle, kielen alla olevaan syvimpään kohtaan. Abstral-resoribletteja ei saa niellä, vaan niiden on annettava hajota kielen alla täysin pureskelematta tai imeskelemättä. Potilaita on neuvottava olemaan syömättä tai juomatta, kunnes resoribletti on täysin sulanut.

Suun kuivuudesta kärsivät potilaat voivat kostuttaa suun limakalvoja vedellä ennen Abstralin ottamista.

Annotitraus

Annotitrauksen tarkoituksesta on määrittää optimaalinen ylläpitoannos läpilyöntikipukohtausten jatkuvaan hoitoon. Optimaalisen annoksen tulisi tuottaa riittävä kivunlievitys haittavaikutusten pysyessä hyväksyttäväällä tasolla.

Optimaalinen Abstral-annos määritellään titraamalla annosta yksilöllisesti suuremmaksi. Annotitrausvaihetta varten on saatavissa useita eri annoksia. Abstralin aloitusannos on 100 mikrogrammaa, jota titrataan tarpeen mukaan suuremmaksi valmisten saatavilla olevien vahvuuskset avulla.

Potilaan tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kunnes optimaalinen annos on saavutettu.

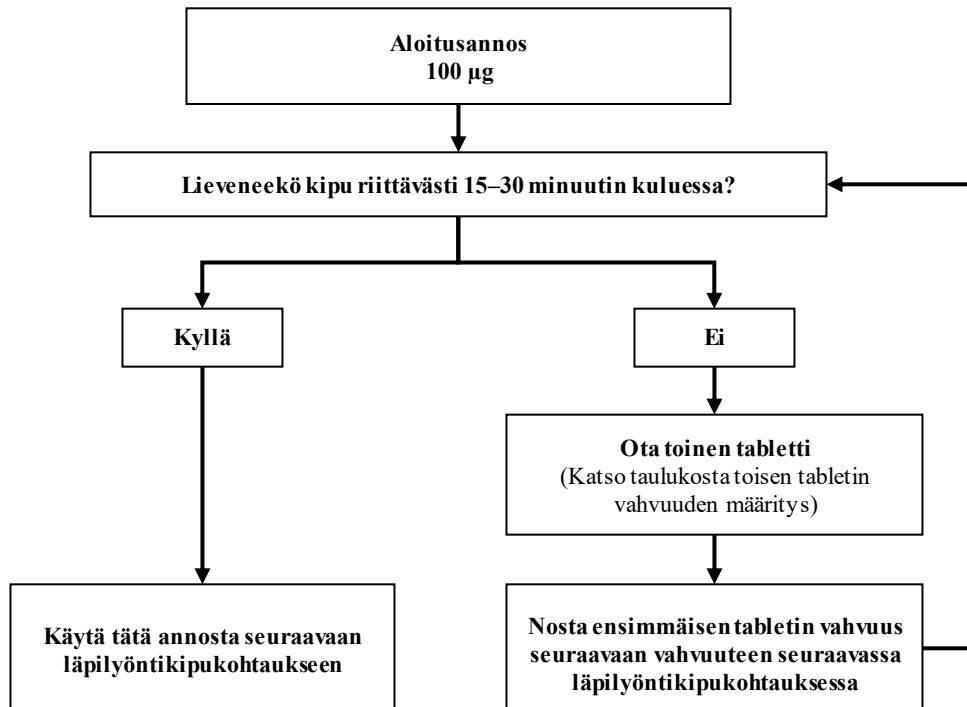
Siirtymistä toisesta fentanylilä sisältävästä valmisteesta Abstraliin ei saa toteuttaa suhteessa 1:1, koska niiden imeytymisominaisuudet ovat erilaiset. Jos aiemmin toista fentanylivalmistetta käytetään potilaan hoidoksi vaihdetaan Abstral, annos on titrattava uudelleen.

Annoksen titraamiseen suositellaan seuraavaa hoito-ohjelmaa, mutta lääkärin on huomioitava aina kunkin potilaan klinisen tilan edellyttämät tarpeet, ikä ja muut samanaikaiset sairaudet.

Kaikki potilaat aloittavat lääkyksen yhdellä 100 mikrogramman resorbletilla. Jos riittävää kivunlievystä ei saada 15–30 minuutin kuluessa yhden resorbletin ottamisesta, potilas voi ottaa (toisen) 100 mikrogramman lisäresorbletin. Jos kipu ei lievity riittävästi 15–30 minuutin kuluessa ensimmäisestä annoksesta, on harkittava annoksen suurentamista seuraavaan resorblettivahvuuteen seuraavan läpilyöntikipujakson yhteydessä. (Katso jäljempänä olevaa kuvaa.)

Annosten suurentamista on jatkettava vähitellen, kunnes riittävä kivunlievitys siedettävillä haittavaikuttuksilla saavutetaan. (Toisen) lisäresorbletin annosvahvuutta on lisättävä 100 mikrogrammasta 200 mikrogrammaan, jos annos on 400 mikrogrammaa tai suurempi. Tämä on havainnollistettu seuraavassa taulukossa. Tämän titrausvaiheen aikana kuhunkin läpilyöntikipujaksoon saa antaa enintään kaksi (2) annosta.

ABSTRALIN TITRAUS



Ensimmäisen resoribletin vahvuus (mikrogrammaa) läpilyöntikipujaksoa kohden	15–30 minuutin kuluttua ensimmäisestä resoribletistä annoslisäksenä tarvitaessa annettavan (toisen) resoribletin vahvuus (mikrogrammaa).
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Jos suuremmalla annoksella saadaan riittävä kivunlievitys, mutta haittavaikutusten katsotaan olevan haittaavia, voidaan käyttää näiden annosten väillä olevaa annosta (käytämällä tarvittaessa 100 mikrogramman resoriblettejä).

Titrausvaiheen aikana potilaita voidaan neuvoa käyttämään yhteen kerta-annokseen useampaa 100 mikrogramman ja/tai 200 mikrogramman tablettaa. Yhdellä kertaa saa käyttää korkeintaan neljä (4) tablettaa.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla ei ole tutkittu yli 800 mikrogramman annosten tehokkuutta ja turvallisuutta.

Jotta opioideihin liittyvien haittavaikutusten riski voidaan minimoida ja sopiva annostus voidaan määritellä, on tärkeää, että terveydenhoitoalan ammattilainen seuraa potilaan tilaa tarkoin koko titrausjakson ajan.

Titrausvaiheen aikana potilaiden pitää odottaa vähintään 2 tuntia ennen uuden läpilyöntikipujakson hoitamista Abstralilla.

Ylläpitohoito

Kun sopiva annostus (joka voi olla enemmän kuin yksi resoribletti) on määritelty, potilaan on jatkettava tämän annoksen käytämistä ja rajoitettava lääkkeen käyttö enintään neljään Abstral-annokseen päivässä.

Ylläpitojakson aikana potilaiden pitää odottaa vähintään 2 tuntia ennen uuden läpilyöntikipujakson hoitamista Abstralilla.

Annoksen sovittaminen uudelleen

Jos vaste (kivunlievitys tai haittavaikutukset) titrattuun Abstral-annokseen muuttuu huomattavasti, annosta voi olla syytä muuttaa, jotta annoksen säilyminen optimaalisena voidaan varmistaa. Jos potilaalla esiintyy enemmän kuin neljä läpilyöntikipujaksoa päivässä pidempään kuin neljänä perättäisenä päivänä, jatkuvaan kipuun käytettävän pitkävaikutteisen opioidin annostusta on arvioitava uudelleen. Jos pitkävaikutteinen opioidi vaihdetaan toiseen tai pitkävaikutteisen opioidin annosta muutetaan, Abstralin annos on arvioitava ja titrattava tarpeen mukaan uudelleen, jotta annoksen säilyminen optimaalisena voidaan varmistaa.

On erittäin tärkeää, että terveydenhoidon ammattilainen seuraa aina annoksen titraamista uudelleen.

Jos kipua ei saada riittävän hyvin hallintaan, hyperalgesian, sietokyvyn kasvun ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuudet tulee ottaa huomioon (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto ja tavoitteet

Ennen Abstral-valmisten käytön aloittamista on sovittava kivun hallintaa koskevien ohjeiden mukaisesti yhdessä potilaan kanssa hoitostrategiasta, joka käsittää hoidon keston ja hoitotavoitteet sekä hoidon lopettamista koskevan suunnitelman. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta, harkita hoidon keskeyttämistä ja muuttaa tarvittaessa annostusta. Jos kipu ei lievity riittävästi, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4). Abstralia ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen.

Lääkityksen lopettaminen

Abstral-hoito on lopetettava heti, kun potilaalla ei esiinny enää läpilyöntikipujaksoja. Jatkuvan taustakivun hoitoa on jatkettava määräyksen mukaisesti.

Jos koko opioidihoidon lopettaminen on tarpeen, lääkärin on seurattava potilaasta tarkasti äkillisten vieroitusoireiden riskin hallitsemiseksi.

Käyttö lasten ja nuorten hoitoon

Abstral-hoitoa ei saa antaa alle 18-vuotiaalle potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Käyttö jäkkäiden hoitoon

Annostitrus on tehtävä erittäin varovaisesti, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin fentanylin toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Käyttö munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon

Potilaita, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, on seurattava tarkoin Abstralin titrausvaiheen aikana fentanylin toksisuuteen viittaavien merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Ylherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, jotka eivät käytä opioideja ylläpitohoitona, sillä hengityslaman vaara suurenee.

Vaikea hengityslama tai vaikeat ahtauttavat keuhkosairaudet.

Akuutin kivun, muun kuin läpilyöntikivun, hoito.

Potilaat, jotka saavat hoitoa natriumoksibaattia sisältävillä lääkevalmisteilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vahingossa tapahtuvaan altistumiseen, virheelliseen käyttöön ja väärinkäyttöön liittyvien, myös kuolemaan johtavien, riskien vuoksi potilaita ja heidän hoitajiaan on kehotettava säilyttämään Abstral turvallisessa paikassa, johon muilla ei ole pääsyä.

Potilaille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, että Abstral sisältää vaikuttavaa ainetta määräin, joka voi aiheuttaa lapselle kuoleman, ja siksi kaikki tabletit on pidettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Koska opioidihoidon, kuten Abstral-hoidon, yhteydessä voi esiintyä mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia, potilaille ja heidän hoitajilleen on korostettava, että Abstralin käyttäminen oikein on tärkeää, ja kerrottava, mihin toimenpiteisiin on ryhdyttävä yliannostuksen yhteydessä.

Ennen kuin Abstral-hoito aloitetaan, on tärkeää, että potilaan jatkuvan kivun hallintaan saamiseksi käytettävä pitkävaikuttainen opioidilääkitys on saatu vakiinnutetuksi.

Toleranssi ja opioidien väärinkäyttö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Potilaalle saattaa kehittyä toleranssi ja fyysinen ja/tai psyykkinen riippuvuus, kun opioideja, kuten fentanyljä, käytetään toistuvasti.

Toistuva Abstral-valmisten käyttö voi johtaa opioidien väärinkäyttöön (Opioid Use Disorder, OUD). Opioidihoidon annoksen suurentaminen tai keston pidentäminen voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Abstral-valmisten väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voivat johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien väärinkäytön kehittymisen riski on suurennutut potilailla, joilla itsellään tai joiden perheenjäsenillä (vanhemmillä tai sisaruksilla) on aiemmin ollut pähdehäiriötä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttö), tupakoitsijoilla tai potilailla, joilla on aiemmin ollut muita mielenterveyden häiriötä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriötä).

Ennen Abstralin käytön aloittamista ja hoidon aikana on sovittava potilaan kanssa hoitotavoitteista ja hoidon lopettamista koskevasta suunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on ennen hoitoa ja sen aikana kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos näitä merkkejä ilmenee.

Potilaiden tilaa pitää seurata huumehakuisen käytöksen merkkien (esim. reseptien uusintapyyynnöt liian aikaisin) havaitsemiseksi. Tähän sisältyy samanaikaisesti käytettävien opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) käytön tarkastelu. Jos potilaalla havaitaan opioidien väärinkäytön merkkejä ja oireita, pähdehäiriöppuviin erikoistuneen lääkärin konsultointista pitää harkita.

Hengityslama

Kaikkien opioidien tavoin myös Abstral-hoitoon liittyy klinisesti merkitsevän hengityslaman riski. Abstral-hoidon annostitrauksen aikana on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on krooninen ahtauttava keuhkosairausrus tai muu sairaus, joka altistaa hänet hengityslamalle (esim. myasthenia gravis), koska se lisää hengityslaman vaaraa entisestään ja voi johtaa hengitysvajeeseen.

Kallonsisäisen paineen nousu

Abstral tulee antaa vain erittäin varoen, jos potilas on erityisen altis hyperkapnian kallonsisäisille vaiktuksille, jos potilaalla on esimerkiksi viitteitä kallonsisäisen paineen noususta, tajunnantason alenemisesta, koomasta tai aivokasvaimesta. Jos potilaalla on pään vamma, opioidien käyttö voi peittää potilaan klinisen tilan kehittymisen. Opioideja tulee käyttää tällöin vain, jos on ehdottoman välttämätöntä.

Hyperalgesia

Kuten muitakin opioideja käytettäessä, jos fentanylinannoksen suurentaminen ei johda riittävään kivun hallintaan, on huomioitava opioidien aiheuttaman hyperalgesian mahdollisuus. Fentanylinannoksen pienentäminen, fentanylihoidon lopettaminen tai taustakipuun annettavan hoidon muuttaminen saattavat olla tarpeen.

Sydäntauti

Fentanyl voi aiheuttaa bradykardiaa. Fentanylin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on entuudestaan tai on aikaisemmin ollut hitaita rytmihäiriötä.

Läkkääät, kakektiset tai heikkokuntoiset potilaat

Laskimoon annettavasta fentanylistä saatut tiedot viittaavat siihen, että läkkääillä potilailla puhdistuma voi olla heikentynyt, puoliintumisaika voi olla pidentynyt ja he voivat olla herkempia vaikuttavalle aineelle kuin nuoremmat potilaat. Läkkäiden, kakektisten tai heikkokuntoisten potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti fentanylin toksisuuteen liittyvien merkkien ilmaantumisen varalta ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Abstral on annettava erityisesti titrausvaiheessa varoen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö. Jos maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle annetaan Abstral-hoitoa, fentanylin biologinen hyötyosuuus voi suurentua ja systeeminen puhdistuma voi heikentyä, mikä voi johtaa lääkeaineen kertymiseen elimistöön, ja voimistaa ja pidentää opioidien vaikutuksia.

Hypovolemia ja hypotensio

Hypovoleemisten ja hypotensiivisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Käyttö potilaille, joilla on suun haavaumia tai mukosiitti

Abstral-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on suun haavaumia tai mukosiitti. Tällä potilasryhmällä saattaa olla lääkeaineen systeemisen altistuksen lisääntymisen vaara, ja annostitruksen aikana on oltava siksi erityisen varovainen.

Abstral-hoidon lopettaminen

Abstral-hoidon lopettamisella ei ole todennäköisesti havaittavia vaikutuksia, mutta mahdollisia vieroitusoireita ovat ahdistuneisuus, vapina, hikoilu, kalpeus, pahoinvointi ja oksentelu.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuutta on noudatettava, kun Abstral annetaan yhdessä serotoninergisiin välittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Mahdolliesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä saattaa kehittyä ja ilmetä käytettäessä samanaikaisesti serotoninergisiä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI lääkkeitä) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI lääkkeitä), ja käytettäessä lääkkeitä, jotka heikentävät serotoniinin metabolismia (mukaan lukien monoamiinioksidaasin estäjät [MAO estäjät]). Tämä saattaa tapahtua suositeltua annosta käytettäessä.

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpainemuutokset, hypertermia), hermo- lihastoiminnan poikkeavuudet (esim. heijasteiden vilkastuminen, koordinaatiokyvyn heikkeneminen, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Abstral-hoito pitää lopettaa.

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriötä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurennaa sentraalisen uniapnean riskiä

annosriippuvaisesta. Jos potilaalla ilmenee sentraalista uniapneaa, kokonaisopiodiannoksen pienentämistä pitää harkita.

Samanaikaiseen rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden sukuisten lääkkeiden, käyttöön liittyvät riskit

Abstral-valmisten samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden sukuisten lääkkeiden, kanssa saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi rauhoittavien lääkkeiden samanaikainen määräminen on rajoitettava potilaisiin, joille muut hoitovalitettomat eivät sovi. Jos Abstral-valmistetta päätetään määrästä samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä mahdollista tehokasta annosta, ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava huolellisesti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On myös erittäin suositeltavaa neuvoa potilaita ja heidän läheisiään kiinnittämään huomiota näihin oireisiin (ks. kohta 4.5).

Abstral sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natriumoksibaattia ja fentanyl sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Hoito natriumoksibaatilla on lopetettava ennen Abstral-hoidon aloittamista.

Fentanyl metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä. CYP3A4-entsyymin toimintaa estäävät lääkkeet, kuten makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini), atsolirakenteiset sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai tiettyt proteaasin estääjät (esim. ritonavippi) voivat suurentaa fentanyylin biologista hyötyosuutta vähentämällä sen systeemistä puhdistumista, ja siten voimistaa tai pidentää opioidivalkuutusia. Greippimehun tiedetään myös estäävän CYP3A4-entsyymiä. Samanaikainen anto CYP3A4:ää indusoivien lääkeaineiden kanssa kuten sienilääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini), antikonvulsantit (esim. karbamatsepiini, fenytoippi ja fenobarbitaal), rohdosvalmisteet (esim. mäkikuisma [Hypericum perforatum]) saattaa heikentää fentanyylin tehoa. CYP3A4:n indusoijien vaikutus on ajasta riippuvainen ja maksimivaikutuksen saavuttamiseen annon jälkeen saattaa kulua vähintään 2 viikkoa. Sitä vastoin antoa lopetettaessa CYP3A4:n induktion heikkenemiseen saattaa kulua vähintään 2 viikkoa. Fentanyliä saavilla potilailla, jotka lopettavat hoidon CYP3A4:n indusoijilla tai vähentävät CYP3A4:n indusoijien annosta, saattaa olla fentanyylin lisääntyneen aktiviteetin tai toksisuuden riski. Sen vuoksi fentanyyliä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A4:n estääjiä ja/tai indusoivia.

Samanaikainen käyttö muiden keskushermosta lamaavien lääkeaineiden kanssa, kuten muiden morfiinijohdannaisten (analgeettien ja yskänärsytystä estävien lääkeaineiden), yleisanesteettien, gabapentinoidien (gabapentiinin tai pregabaliinin), luustolihasrelaksanttien, sedatiivisten masennuslääkkeiden, sedatiivisten H1-antihistamiinien, barbituraattien, anksiolyyttien (eli bentsodiatsepiinien), unilääkkeiden, antipsykoottien, klonidiinin ja niiden sukulaisaineiden kanssa saattaa voimistaa keskushermosta lamaavia vaikutuksia sekä lisätä sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisten keskushermosta lamaavien vaikutusten vuoksi. Samanaikaisessa käytössä annosta ja hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Alkoholi voimistaa morfiinipohjaisten analgeettien sedatiivista vaikutusta. Alkoholijuomien ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä samanaikaisesti Abstralin kanssa ei suositella.

Abstralia ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet monoamiinioksidaasin (MAO) estäjää edeltäneiden 14 päivän aikana, koska MAO-estäjien on raportoitu voimistavan opioidialgeettien vaikutusta vaikeasta-asteisesti ja ennalta-arvaamattomasti.

Osittaisen opioidagonistien/-antagonistien (kuten buprenorfiinin, nalbuifiinin, pentatsosiinin) samanaikaista käyttöä ei suositella. Ne sitoutuvat opioidireseptoreihin suurella affinitetilla, ja niiden luontainen aktiivisuus on melko vähäistä. Siksi ne toimivat osittain fentanylin analgeettisen vaikutuksen vastavaikuttajina ja voivat aiheuttaa opioidiriippuvaisille potilaille vieroitusoireita.

Serotoninergiset lääkeet

Fentanylin antaminen samanaikaisesti serotoninergisen lääkeaineen, kuten selektiivisen serotoiniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI) tai monoaminioksidaasin estäjän (MAO estäjän), kanssa saattaa lisätä mahdollisesti henkeä uhkaavan sairauden, serotoniinioireyhtymän, riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fentanylin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, jolloin hedelmällisyys on heikentynyt rotilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisielle ei tunneta. Fentanylia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Pitkääikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle vieroitusoireita.

Fentanyliä ei saa käyttää synnytyksen aikana (ei myösään keisarileikkauksen aikana), koska fentanyli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle hengityslaman.

Imetys

Fentanyli kulkeutuu rintamaitoon ja saattaa aiheuttaa imettävälle lapselle sedaatiota ja hengityslaman. Imettävä naiset eivät saa käyttää fentanyliä, ja imettämistä saa jatkaa aikaisintaan viiden päivän kuluttua viimeisestä fentanyliannoksesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Abstralin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Opiodianalgeettien tiedetään kuitenkin heikentävän henkistä ja fyysisistä kykyä suoriutua vaaraa mahdollisesti aiheuttavista tehtävistä, kuten ajamisesta tai koneiden käyttämisestä. Potilaata on neuvoittava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy Abstral-hoidon aikana huimausta, uneliaisuutta, näön sumenemista tai kahtena näkemistä.

4.8 Hattavaikutukset

Abstralin yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän opioideille tyypillisä hattavaikutuksia. Niiden voimakkuus vähenee yleensä, kun hoitoa jatketaan. Vakavimmat opioidien käyttöön liittyvät mahdolliset hattavaikutukset ovat hengityslama (joka voi johtaa hengityspysähdykseen), hypotensi ja sokki.

Abstralin kliiniset tutkimukset oli suunniteltu sen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi hoidettaessa syövän läpilyöntikipua. Kaikki potilaat käyttivät samanaikaisesti pitkääikaiseen kipuunsa opioideja, kuten vähitellen vapautuvaa morfiinia, vähitellen vapautuvaa oksikodonia tai ilon läpi annettavaa fentanyliä. Tästä syystä ei ole mahdollista erottaa selvästi pelkän Abstralin vaikutuksia.

Abstralin kaikkein yleisimmät hattavaikutukset olivat tyypillisä opioidien hattavaikutuksia, kuten pahoinvointi, ummetus, uneliaisuus ja päänsärky.

Abstralin ja/tai muiden fentanyliä sisältävien yhdisteiden hattavaikutustaulukko:

Seuraavassa luetellaan Abstralilla ja/tai muilla fentanyliä sisältävillä yhdisteillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut hattavaikutukset, joiden epäillään liittyvän hoitoon, sekä markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana havaitut hattavaikutukset elinluokan ja esiintymistilheyden mukaan (hyvin

yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, - $< 1/10$; melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus esiintymistiheden mukaan			
	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyyss	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Anoreksia Vähentynyt ruokahalu	
Psykkiset häiriöt			Masentuneisuus Vainoharhaisuus Sekavuustila Ajan ja paikan tajan hämärtymä Mielentilan muutokset Ahdistuneisuus Euforinen mieliala Dysforia Mielialan ailahtelu Tarkkaavaisuu-den häiriö Unettomuus	Aistiharhat Lääkeriippuvuus (addiktio) Lääkkeen väärinkäyttö Delirium
Hermosto		Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Amnesia Hajuaistin häiriö Makuaistin häiriö Vapina Letargia Hypoesthesia Unihäiriö	Kouristukset Aalentunut tajunnantaso Tajuttomuus
Silmät			Näön hämärtyminen	
Sydän			Takykardia Bradykardia	
Verisuonisto			Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välkarsina		Hengenahdistus	Suun ja nielun kipu Kurkun kireys	Hengityslama
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Suutulehdus Oksentelu Ummetus Suun kuivuminen	Suun haavaumat Ikenien haavaumat Huulen haavaumat Heikentynyt vatsan tyhjeneminen Vatsakipu Dyspepsia Vatsan epämukavuus Kielisairaus Suun aftahaavaumat	Kielen turvotus Ripuli

Elinjärjestelmiäluokka	Haittavaikutus esiintymistiheden mukaan			
	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Tunte maton (koska saatavissa oleva tie to ei riitä arvointiin)
Iho ja ihonalainen kudos		Liikahikoilu	Iholeesiot Ihottuma Allerginen pruriitti Kutina Yöhikoilu Lisääntynyt mustelmien muodostuminen	Nokkosi hottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu Musculoskele-taalinen jäykkyys Nivelten jäykkyys	
Sukku puoliemmet ja rinnat			Erektiohäiriö	
Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	*Lääkkeen vieroitusoire-yhtymä Voimattomuuks Huonovointisuus	Punastuminen ja kuumat aallot Ääreisosien turvotus Kuume Vasta syntyneen vieroitusoireyhtymä Lääketoleranssi
Vammat ja myrkytykset			Vahingossa tapahtunut yliannostus	Kaatuminen

* Transmukosaalisen fentanylin käytön yhteydessä on havaittu opiaatteihin liittyviä vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ahdistuneisuutta, vilunväristyksiä, vapinaa ja hikoilua.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Toleranssi

Toleranssi voi kehittyä toistuvan käytön seurauksena.

Lääkeriippuvuus

Abstralin toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, vaikka sitä käytetään hoitoannoksina. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta alla:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Fentanylin yliannostuksen oireina esiintyy sen farmakologisten vaikutusten laajenemista, jolloin vakavin vaikutus on hengityslama, joka voi johtaa hengityspysähdykseen. Myös kooma on mahdollinen.

Cheyne-Stokesin hengitystä on havaittu fentanylin yliannostuksen yhteydessä, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa.

Fentanylin yliannostuksen yhteydessä on havaittu myös toksista leukoenkefalopatiaa.

Hoito

Opioidiyliannostuksen hoidossa on välittömänä toimenpiteenä poistettava suussa mahdolisesti vielä olevat Abstral-resorbletit, potilasta on stimuloitava fyysisesti ja puheen avulla ja potilaan tajunnan taso on arvioitava. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoissa. Potilaalle on asetettava tarvittaessa nieluputki tai endotrakeaaliputki, annettava happea ja aloitettava mekaaninen ventilaatio. Riittävästä kehon lämpötilasta on huolehdittava ja parenteraalista nesteytystä on annettava.

Vahingossa tapahtuneen yliannostuksen yhteydessä, kun potilas ei ole aiemmin saanut opioideja, potilaalle on annettava kliinisen tilan mukaisesti naloksonia tai muuta opioidiantagonistia näiden valmisteiden valmisteyhteenvedon mukaisesti. Jos potilaan hengityslama pitkittyy, opioidiantagonistia voi olla syytä antaa uudelleen.

Opioidihoitoa käyttävien potilaiden yliannoksen hoitamisessa naloksonilla tai muulla opioidiantagonistilla on oltava varovainen, koska siihen liittyy äkillisten vieroitusoireiden ilmaantumisen vaara.

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea tai pitkääikainen hypotensio, hypovolemia on otettava huomioon ja tila on hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nesteytyksellä.

Fentanyl ja muiden opioidien käytön yhteydessä on raportoitu hengitystä haittaavaa lihasjäykkyyttä. Endotrakeaali-intubaatio, hengitystä tukeva ventilaatio ja opioidiantagonistien sekä lihasrelaksantien antaminen saattavat olla tällöin tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: algeetit, opioidit, fenyylipiperidiinijohdokset, ATC-koodi: N02AB03

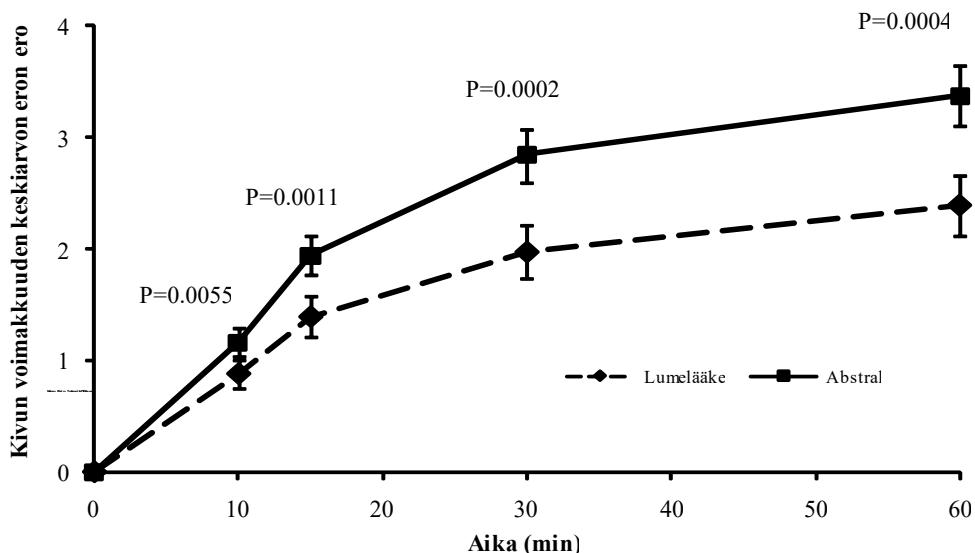
Fentanyl on voimakas μ -opioidianalgeetti, jonka analgeettinen vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Fentanyl on noin 100 kertaa voimakkaampi analgeetti kuin morfiini. Fentanylin keskushermostoon, hengityselinten ja ruoansulatuselimistöön toimintaan kohdistuvat toissijaiset vaikutukset ovat opioidianalgeeteille tyypillisä, ja niiden katsotaan olevan luokkavaikutuksia. Näitä voivat olla hengityslama, bradykardia, hypotermia, ummetus, mioosi, fyysisen riippuvuus ja euforia. Fentanylin analgeettiset vaikutukset liittyvät vaikuttavan aineen pitoisuuteen veressä. Jos potilas ei ole saanut aiemmin hoitoa opioideilla, pienin analgeettisen vaikutuksen aiheuttava fentanylipitoisuus seerumissa on 0,3–1,2 ng/ml, kun taas veressä oleva pitoisuus 10–20 ng/ml saa aikaan kirurgisen anestesian ja voimakkaan hengityslaman.

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Havaittavia muutoksia ovat muun muassa seerumin prolaktiinipitoisuuden

nousu ja plasman kortisol- ja testosteronipitoisuksien lasku. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa klinisiä merkkejä ja oireita.

Jos potilas sai kroonisen syöpäkivun hoitoon opioideja vakiintuneina ylläpitoannoksina, Abstral-hoito lievitti kivun voimakkuutta tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen jo 10 minuutin kuluttua antamisesta ja erot pysyivät tilastollisesti merkitsevinä kaikkina arviointiajankohtina tämän jälkeen (katso kuva 1 alla), ja varalääkityksenä käytettäviä kipulääkkeitä tarvittiin tällöin merkitsevästi harvemmin.

Kuva 1 Kivun voimakkuuden keskimääräinen (\pm SE) muutos kunakin ajankohtana kun Abstral-hoitoa verrattiin lumelääkkeeseen (mitattuna Likertin asteikolla 0-10)



Abstralin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu potilailla, jotka ottavat lääkkeen läpilyöntikipujakson alkaessa. Kliinissä tutkimuksissa ei selvitetty Abstralin ennaltaehkäisevästä käyttöä ennustettavien kipujaksojen hoitoon.

Fentanyl, kuten muutkin μ -opioidireseptorin agonistit, saa aikaan annoksesta riippuvaisen hengityslaman. Tämä riski on suurempi potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa opioideilla, kuin potilailla, joilla on vaikea-asteista kipua tai jotka saavat pitkääikaista opioidilääkitystä. Opioidien pitkääikäiskäyttö johtaa tyypillisesti toleranssin kehittymiseen niiden toissijaisille vaikuttuksille.

Vaikka opioidit yleensä voimistavat virtsateiden sileiden lihasten lihasjänteettä, niiden nettovaikutukset vahilevat usein ja aiheuttavat siksi toisinaan virtsaamispakkoa ja toisinaan virtsaamisvaikeuksia.

Opioidit voimistavat ruoansulatuskanavan sileän lihaksen lihasjänteettä ja vähentävät propulsiovia ja supistuksia, mikä johtaa ruoansulatuskanavan läpikulkuaan pidentymiseen ja saattaa olla syy fentanyylin ummetusta aiheuttavaan vaikutukseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Fentanyl on hyvin lipofiliini lääke, joka imeytyy hyvin nopeasti suun limakalvon läpi ja hitaammin ruoansulatuskanavasta. Suun kautta annettu fentanyl käy maksassa ja suolistossa läpi voimakkaan alkuvaiheen vaikutukseen.

Abstral-resoribletti on nopeasti hajoava lääkemuoto. Fentanylin nopea imetyminen tapahtuu noin 30 minuutin kuluessa Abstralin antamisen jälkeen. Abstralin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on laskettu olevan 54 %. Fentanylin keskimääärinen huippupitoisuus plasmassa on 0,2–1,3 ng/ml (kun annettu Abstral-annos on 100–800 µg) ja se saavutetaan 22,5–240 minuutin kuluessa.

Noin 80–85 % fentanyylistä sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa α -glykoproteiiniin ja vähäisemmässä määrin albumiinin ja lipoproteiinin. Fentanylin jakautumisilavuus on vakaassa tilassa noin 3–6 l/kg.

Fentanyli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin kautta useaksi farmakologiseksi inaktiiviseksi metaboliiteiksi, kuten norfentanyliksi.

Kun fentanyli annetaan laskimoon, 72 tunnin kuluessa noin 75 % annoksesta on erittynyt virtsaan, pääasiassa metaboliitteina, ja alle 10 % muuttumattomana lääkeaineena. Noin 9 % annoksesta havaitaan ulosteissa, pääasiallisesti metaboliitteina. Fentanylin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 0,5 l/h/kg.

Abstralin antamisen jälkeen fentanylin pääasiallisen eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia (vaihteluväli 3–12,5 tuntia) ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 20 tuntia (vaihteluväli 11,5–25 tuntia).

Abstralin farmakokinetiikan on osoitettu olevan suhteessa annokseen, kun annokset ovat 100–800 µg. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että useita pienemmän annoksen tabletteja sisältävä annos on biologisesti samanarvoinen kuin saman annoksen sisältävä yksi tabletti.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa seerumin pitoisuksien suurenemista. Iäkkäiden, kakektisten ja yleensä heikkokuntoisten potilaiden fentanylin puhdistuma voi olla hitaampaa, mikä voi aiheuttaa yhdisteen terminaalisen puoliintumisajan pitenemisen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallis uudesta

Farmakologista turvallisutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat tiedot eivät viittaa sellaiseen erityiseen vaaraan ihmiselle, jota ei ole käsitelty tämän yhteenvedon muissa osissa. Eläinkokeet viittaavat hedelmällisyyden heikkenemiseen ja rottien sikiökuolleisuuden lisääntymiseen. Teratogeenisä vaikutuksia ei ole kuitenkaan osoitettu.

Bakteereilla ja jyrsijöillä tehtyjen mutageenisuuskokeiden tulokset olivat negatiiviset. Fentanyyllä oli muiden opioidien tavoin mutageenisia vaikutuksia nisäkässoluihin *in vitro*. Mutageeninen riski vaikuttaa hoitokäytössä epätodennäköiseltä, koska vaikutuksia esiintyi vain hyvin suurten pitoisuksien yhteydessä.

Fentanyyllä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (26 viikkoa kestänyt ihon vaihtoehtoinen biologinen määritys siirtogenenissä (Tg.AC) hiirillä ja kaksi vuotta kestänyt ihonalaista karsinogeenisuutta rotilla selvittävä tutkimus) ei todettu onkogeenisuuteen viittaavia löydöksiä. Rotilla tehdyistä karsinogeenisuustutkimuksesta saatuja aivonäytteitä tarkastellessa havaittiin aivoleesioita eläimillä, joille oli annettu suuria annoksia fentanyylisitraattia. Näiden havaintojen merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Abstral-resoribletit on pakattu lapsiturvallisiin OPA/alumiini/PVC-läpipainopakkauksiin, joissa on paperi/polyesteri/alumiini-kalvo ja jotka ovat kartonkisessa ulkopakkauksessa. Pakkaukset on värikoodattu kunkin Abstral-resoriblettivahvuuden mukaan.

Pakkauskoko: pakauksessa 10 tai 30 resoriblettia. Kaikkia pakauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Jätemateriaali on hävitettävä turvallisesti. Potilaita/hoitajia on kehotettava palauttamaan käytämättä jäävät valmisteet apteekkiin, jossa ne tulee hävittää kansallisten ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mikrog MTnr 22464
200 mikrog MTnr 22465
300 mikrog MTnr 22466
400 mikrog MTnr 22467
600 mikrog MTnr 22468
800 mikrog MTnr 22469

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.6.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.2.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abstral 100 mikrogram sublinguala resoribletter
Abstral 200 mikrogram sublinguala resoribletter
Abstral 300 mikrogram sublinguala resoribletter
Abstral 400 mikrogram sublinguala resoribletter
Abstral 600 mikrogram sublinguala resoribletter
Abstral 800 mikrogram sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En sublingual resoriblett innehåller:

100 mikrogram fentanyl (som citrat)
200 mikrogram fentanyl (som citrat)
300 mikrogram fentanyl (som citrat)
400 mikrogram fentanyl (som citrat)
600 mikrogram fentanyl (som citrat)
800 mikrogram fentanyl (som citrat)

För fullständig förteckning över hjälpmännen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

100 mikrogram sublingual resoriblett är en vit rund tablett
200 mikrogram sublingual resoriblett är en vit oval tablett
300 mikrogram sublingual resoriblett är en vit triangulär tablett
400 mikrogram sublingual resoriblett är en vit rombformad tablett
600 mikrogram sublingual resoriblett är en vit ”D”-formad tablett
800 mikrogram sublingual resoriblett är en vit kapselformad tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av genombrottssmärta hos vuxna patienter som redan behandlas med opioider för långvarig cancersmärta. Genombrottssmärta är ett övergående smärtsskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta.

4.2 Dosering och administreringssätt

Abstral skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Patienter kan betraktas som opioidtoleranta om de tar minst 60 mg oralt morfin dagligen, minst 25 mikrogram fentanyl transdermalt per timme, minst 30 mg oxikodon dagligen, minst 8 mg oralt hydromorfon dagligen eller en ekvianalgetisk dos av någon annan opioid under en vecka eller längre.

Administreringssätt:

Abstral sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan, i den djupaste delen. Abstral sublinguala resoribletter får inte sväljas, utan skall i stället få tid att lösas upp helt och hållt i den sublinguala kaviten utan att tuggas eller sugars. Patienterna skall rekommenderas att inte äta eller dricka någonting förrän den sublinguala resoribletten är fullständigt upplöst.

Patienter med torr mun kan använda vatten för att fukta buckalslemhinnan innan de tar Abstral.

Dostitrering:

Målet med dostitrering är att identifiera en optimal underhållsdos för fortgående behandling av episoder av genombrottssmärta. Denna optimala dos ska ge adekvat smärtlindring med en acceptabel förekomst av biverkningar.

Den optimala dosen av Abstral bestäms genom en upptitrering, individuellt anpassad för varje patient. Flera olika doser finns tillgängliga för användning under dostitreringsfasen. Initialt bör en Abstral-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyrkorna.

Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls.

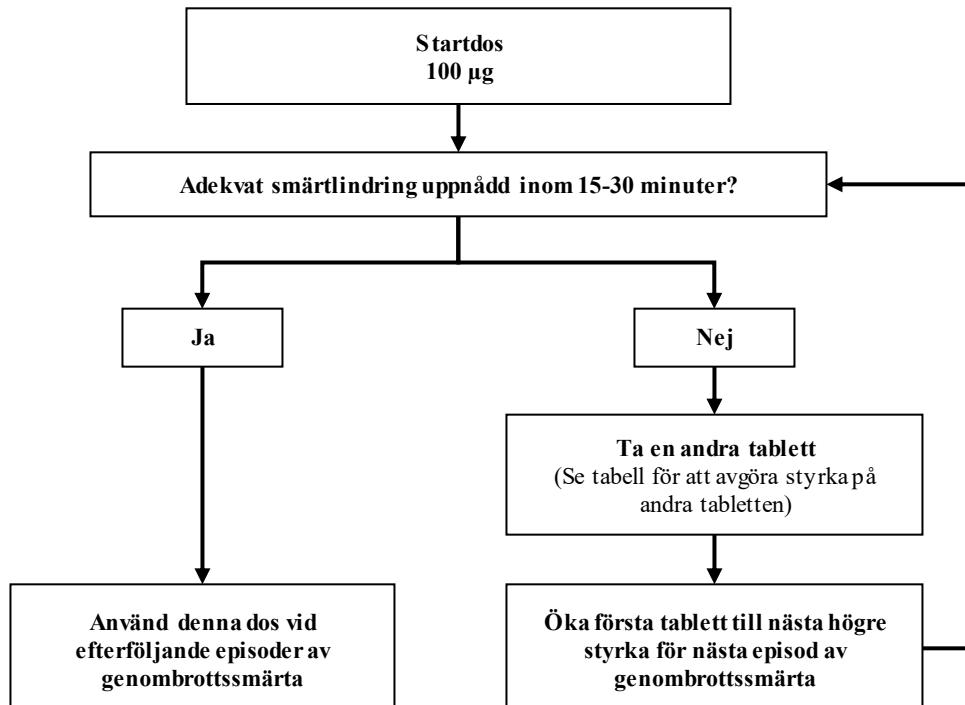
Ett byte från andra läkemedel som innehåller fentanyl till Abstral får inte vara 1:1 på grund av olika absorptionsprofiler. Om patienten byter från ett annat läkemedel som innehåller fentanyl krävs en ny dostitrering med Abstral.

Följande dosregim rekommenderas för titrering, även om behandlande läkare i varje enskilt fall skall ta hänsyn till patientens kliniska behov, ålder och övriga sjukdomar.

Samtliga patienter måste inleda behandlingen med en enstaka 100 mikrogram sublingual resoriblett. Om adekvat analgesi inte erhålls inom 15–30 minuter från administreringen av en enda sublingual resoriblett, kan en extra (andra) 100 mikrogram sublingual resoriblett administreras. Om adekvat analgesi inte erhålls inom 15-30 minuter efter den första dosen bör en dosökning till nästa högre tillgängliga tablettstyrka övervägas vid nästa episod av genombrottssmärta. (Se nedanstående figur).

Man bör fortsätta med en stegvis dosupptrappning till dess adekvat analgesi med tolerabla biverkningar uppnås. Dosstyrkan för den extra (andra) sublinguala resoribletten bör ökas från 100 till 200 mikrogram vid doser på 400 mikrogram och högre. Detta illustreras i tabellen nedan. Under titreringsfasen skall inte fler än två (2) doser administreras för varje enskild episod av genombrottssmärta.

TITRERINGS PROCESS FÖR ABSTRAL



Styrka (mikrogram) för den första sublinguala resoribletten vid varje episod av genombrottssmärta	Styrka (mikrogram) för den extra (andra) sublinguala resoribletten, som vid behov tas 15–30 minuter efter den första resoribletten
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Om adekvat analgesi uppnås med den högre dosen, men biverkningarna bedöms som oacceptabla, kan en intermediär dos administreras (vid behov med hjälp av sublinguala resoribletter på 100 mikrogram).

Under titreringen kan patienterna instrueras att använda flera 100 mikrogramstabletter och/eller 200 mikrogramstabletter för en enskild dos. Inte fler än fyra (4) tablettar skall användas vid något tillfälle.

Effekt och säkerhet med doser över 800 mikrogram har inte utvärderats hos patienter i kliniska studier.

För att minimera risken för opioidrelaterade biverkningar och identifiera optimal dos är det absolut nödvändigt att patienten övervakas noga av sjukvårdspersonal under titringsprocessen.

Under titreringen skall patienterna vänta minst 2 timmar innan de behandlar ännu en episod av genombrottssmärta med Abstral.

Underhållsbehandling:

När optimal dos har fastsällts, eventuellt omfattande mer än en tablett, skall patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Abstral per dag.

Under underhållsperioden skall patienterna vänta minst 2 timmar innan de behandlar ännu en episod av genombrottssmärta med Abstral.

Dosjusteringar:

Om behandlingssvaret (analgesi eller oönskade reaktioner) på den titrerade Abstral-dosen märkbart förändras, kan det vara nödvändigt med dosjustering för att säkerställa att en optimal dos bibehålls. Om patienten har fler än fyra episoder av genombrottssmärta per dag under mer än fyra dagar i följd, skall dosen av den långverkande opioiden mot ihållande smärta utvärderas på nytt. Om den långtidsverkande opioiden byts ut eller om doseringen av den långtidsverkande opioiden höjs, kan dosen av Abstral behöva omprövas och omtitreras för att säkerställa att patienten står på en optimal dos.

Det är absolut nödvändigt att en eventuell omtitrering av något av insatta analgetika endast sker under övervakning av sjukvårdspersonal.

Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska risken för hyperalgesi, tolerans eller progression av den underliggande sjukdomen övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd och behandlingsmål

Innan behandling med Abstral inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd, behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha frekvent kontakt för bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande av utsättning och för att dosjustera vid behov. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4). Abstral ska inte användas under längre tid än vad som är nödvändigt.

Utsättning av behandlingen:

Abstral ska omedelbart sättas ut om patienten inte längre har episoder av genombrottssmärta. Behandlingen av ihållande bakgrundssmärta ska fortsätta i enlighet med ordinationen.

Om det är nödvändigt att sätta ut all opioidbehandling måste läkaren noga övervaka patienten för att hantera risken för abrupta utsättningseffekter.

Behandling av barn och ungdomar:

Abstral får ej användas till patienter under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Användning till äldre:

Dostitreringen måste ske med särskild omsorg och patienterna observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet (se avsnitt 4.4).

Användning till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion skall observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet under Abstral-titreringsfasen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmäne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter utan underhållsbehandling med opioider eftersom det medför ökad risk för andningsdepression.

Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Behandling av akut smärta annan än genombrottssmärta.

Patienter som behandlas med läkemedel innehållande natriumoxibat.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av de risker, däribland dödsfall, som är förknippade med oavsiktlig exponering, felaktig användning och missbruk, måste patienter och deras vårdgivare uppmanas att förvara Abstral på ett säkert ställe, som inte är tillgängligt för andra.

Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Abstral innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig för ett barn och att tabletterna darför alltid måste förvaras utom syn och räckhåll för barn.

På grund av de potentiellt allvarliga biverkningar som kan uppträda vid behandling med opioider som Abstral måste patienter och deras vårdgivare vara fullt medvetna om vikten av att ta Abstral på korrekt sätt och vilka åtgärder som skall vidtas om symptom på överdosering skulle uppträda.

Innan behandling med Abstral påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliseras.

Tolerans och opioidbruksyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som fentanyl.

Upprepad användning av Abstral kan leda till opioidbruksyndrom. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbruksyndrom. Missbruk eller oavsiktlig felanvändning av Abstral kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbruksyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Innan behandling med Abstral inleds och under behandlingen ska behandlingsmål och utsättningsplan fastställas i samråd med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbruksyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symptom på opioidbruksyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Respiratorisk depression

Som med alla opioider finns det risk för kliniskt signifikant andningsdepression vid användning av Abstral. Särskild försiktighet bör iakttas under dositrering av Abstral hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression (t.ex. myastenia gravis). Detta till följd av risken för ytterligare andningsdepression, som skulle kunna leda till andningssvikt.

Ökat intrakraniellt tryck

Abstral skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni, såsom patienter som uppvisar tecken på ett förhöjt intrakraniellt tryck, sänkt medvetande, koma eller hjärntumörer. Hos patienter med skallskador kan det

kliniska förlloppet maskeras vid användning av opioider. I sådana fall bör opioider endast användas om det är absolut nödvändigt.

Hyperalgesi

Liksom med andra opioider ska risken för opioidinducerad hyperalgesi övervägas om patienten inte uppnår tillräcklig smärtkontroll trots ökad dos fentanyl. I sådana fall kan en sänkning av fentanyldosen eller utsättning av fentanylbehandling vara indicerad.

Hjärtsjukdom

Fentanyl kan ge upphov till bradykardi. Fentanyl bör användas med försiktighet till patienter med tidigare eller befintliga bradyarytmier.

Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd

Data från studier med intravenöst administrerat fentanyl antyder att äldre patienter kan ha ett nedsatt clearance, en förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för den aktiva substansen än yngre patienter. Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd skall observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet och dosen skall vid behov reduceras.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Abstral skall administreras med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, speciellt under titreringfasen. Användning av Abstral till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion kan öka biotillgängligheten för fentanyl och minska dess systemiska clearance, vilket skulle kunna medföra en ackumulering och ökade och förlängda opioideffekter.

Hypovolemi och hypotoni

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med hypovolemi och hypotension.

Användning till patienter med munsår eller mukosit

Abstral har inte studerats hos patienter med munsår eller mukosit. Det kan föreligga en risk för förhöjd systemisk läkemedelsexponering och extra försiktighet rekommenderas därför vid dostitrering.

Utsättande av Abstral

Det bör inte uppstå några märkbara symtom vid utsättande av Abstral, men möjliga utsättningssymtom innefattar ångest, tremor, svettningar, blekhet, illamående och kräkningar.

Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iakttas när Abstral administreras samtidigt med läkemedel som påverkar det serotonerga signalsubstanssystemet.

Ett eventuellt livshotande serotonergt syndrom kan uppkomma vid samtidig användning av serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som påverkar metabolismen av serotonin (t.ex. monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mental status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelse (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska behandlingen med Abstral sättas ut.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala dosen opioider till patienter med central sömnapné.

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel

Samtidig användning av Abstral och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel kan resultera i sedering, respiratorisk depression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av sedativa läkemedel reserveras till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att Abstral ska förskrivas samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta dosen användas och behandlingstiden hållas så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga för tecken och symtom på respiratorisk depression och sedering. I detta avseende rekommenderas starkt att patienter och deras vårdgivare informeras om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Abstral innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller natriumoxibat och fentanyl är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Behandling med natriumoxibat ska avbrytas före behandlingsstart med Abstral.

Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktsaft hämmar CYP3A4.

Samtidig administrering med medel som inducerar CYP3A4-aktivitet såsom medel mot mykobakterier (t.ex. rifampicin, rifabutin), antikonvulsiva medel (t.ex. karbamazepin, fenytoin och fenobarbital) och naturläkemedel (t.ex. johannesört, Hypericum perforatum) kan minska effekten av fentanyl. CYP3A4-inducerare utövar sin effekt på ett tidsberoende sätt och det kan ta minst 2 veckor innan de får maximal effekt efter insättning. Omvänt kan det vid utsättning ta minst 2 veckor innan CYP3A4-induktionen klingar av. Patienter som får fentanyl och som avbryter behandlingen med, eller minskar dosen av CYP3A4-inducerare kan löpa risk för ökad aktivitet eller toxicitet av fentanyl. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare och/eller CYP3A4-inducerare.

Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinsederivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, gabapentinoïder (gabapentin och pregabalin), skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna, ökad risk för sedering, respiratorisk depression, hypotoni, koma och död till följd av den förstärkta CNS-deprimerande effekten. Dos och duration för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinsederivata analgetika; därför rekommenderas inte samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral.

Användning av Abstral rekommenderas inte till patienter som fått monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) de senaste 14 dagarna eftersom allvarlig och oförutsägbar potentiering av MAO-hämmare har rapporterats med opioidanalgetika.

Samtidig användning av partiella opioidagonister/antagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin och pentazocin) rekommenderas inte. De har en hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg egen aktivitet och motverkar därför delvis den analgetiska effekten hos fentanyl och kan inducera utsättningssymptom hos opioidberoende patienter.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en selektiv serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter med nedsatt fertilitet hos råtta (se avsnitt 5.3). Risken för mänsklig fertilitet är okänd. Fentanyl ska endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Vid långtidsbehandling under graviditet kan fentanyl orsaka utsättningssymtom hos det nyfödda barnet.

Fentanyl bör ej användas under värvarkabete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos föstret eller det nyfödda barnet.

Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjölk och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Fentanyl ska inte användas av ammande kvinnor och amning får återupptas tidigast 5 dagar efter den sista administreringen av fentanyl.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts med Abstral.

Opioidanalgetika är dock kända för att försämra den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsighet eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral; de tenderar att minska i intensitet med fortsatt användning. De allvarligaste potentiella biverkningarna förenade med användning av opioider är andningsdepression (som kan leda till andningsstillestånd), hypotension och chock.

De kliniska prövningarna med Abstral var utformade för att utvärdera säkerhet och effekt vid behandling av genombrottssmärta hos cancerpatienter; alla patienter tog samtidigt opioider, såsom depotmorphin, depotoxikodon eller transdermalt fentanyl, för ihållande smärta. Det är därför inte möjligt att definitivt separera effekterna av enbart Abstral.

De vanligaste observerade biverkningarna av Abstral omfattar opioidbiverkningar, såsom illamående, förstopning, somnolens och huvudvärk.

Sammanfattningstabell över biverkningar med Abstral och/eller andra föreningar som innehåller fentanyl:

Följande biverkningar har rapporterats med Abstral **och/eller andra föreningar som innehåller fentanyl** under kliniska studier och efter godkännandet för försäljning.

De är listade nedan, ordnade efter organ-systemklass och frekvens (mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Biverkningar efter frekvens			
	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	
Metabolism och nutrition			Anorexi Minskad aptit	
Psykiska störningar			Depression Paranoia Förvirringstillstånd Desorientering Förändringar i mental status Ångest Euforisk sinnesstämning Dysfori Känslomässig labilitet Koncentrationssvårigheter Insomnia	Hallucinationer Läkemedelsberoende Läkemedelsmissbruk Delirium
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Somnolens	Amnesi Parosmi Dysgeusi Tremor Letargi Hypestesi Sömnubbning	Kramp Nedsatt medvetandegrad Medvetslöshet
Ögon			Dimsyn	
Hjärtat			Takykardi Bradykardi	
Blodkärl			Hypotoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné	Orofaryngeal smärta Trånghetskänsla i strupen	Andnings-depression
Magtarmkanalen	Illamående	Stomatit Kräkningar Förstoppning Muntorrhet	Sår i munnen Sår i tandköttet Sår på läpparna Försämrad magsäckstötning Buksmärta Dyspepsi Magbesvär Tungförändringar Aftös stomatit	Svullen tunga Diarré
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Hudlesion Utslag Allergisk pruritus Pruritus Nattliga svettningar Ökad tendens att få blåmärken	Urtikaria

Organsystemklass	Biverkningar efter frekvens			
	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskuloskeletalasystemet och bindväv			Artralgi Musculoskeletal stelhet Ledstelhet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektil dysfunktion	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsställe		Trötthet	*Abstinenssymtom Asteni Allmän sjukdomskänsla	Rodnad och värmevallningar Perifert ödem Pyrexia Neonatalt abstinenssyndrom Läkemedelstolerans
Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer			Oavsiktlig överdos	Fall

* symptom på opiatabstinens såsom illamående, kräkning, diarré, ångest, frossa, tremor och svettning har setts vid transmukosalt fentanyl

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Abstral kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

Symtomen vid en överdosering av fentanyl innebär en förstärkning av de farmakologiska effekterna och den allvarligaste effekten utgörs av en andningsdepression, som kan leda till andningsstillestånd. Det är också känt att koma förekommer.

Fall av Cheynes-Stokes andning har observerats vid överdosering av fentanyl, särskilt hos patienter med hjärtsvikt i anamnesen.

Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

Behandling

Den omedelbara behandlingen vid en överdosering innefattar borttagande av eventuella kvarvarande Abstral subliguala resoribletter ur munnen, fysisk och verbal stimulering av patienten och bedömning av medvetandegraden. Etablera och upprätthåll en öppen luftväg. Vid behov skall en svalg- eller trakealtub sättas på plats, syre administreras och mekanisk ventilation påbörjas. Upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vid behov parenteral vätsketillförsel.

Vid behandling av oavsiktlig överdos hos opioidnaiva personer skall naloxon eller andra opioidantagonister användas där detta är kliniskt indicerat och i enlighet med produktresuméerna för dessa läkemedel. Upprepad administrering av opioidantagonist kan erfordras om andningsdepressionen är långvarig.

Försiktighet måste iakttas vid användning av naloxon och andra opioidantagonister för behandling av överdos hos patienter som står på opioidbehandling, eftersom det finns en risk för akut utsättningssyndrom.

Om svår eller ihållande hypotension uppträder, bör man överväga möjligheten av hypovolemi, och tillståndet bör hanteras med lämplig parenteral vätskebehandling.

Muskelstelhet som påverkar andningen har rapporterats med fentanyl och andra opioider. Om detta inträffar kan endotrakeal intubation, assisterad ventilation och administrering av såväl opioidantagonister som muskelrelaxantia erfordras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; Opioider; Fenylpiperidinderivat. ATC-kod: N02AB03.

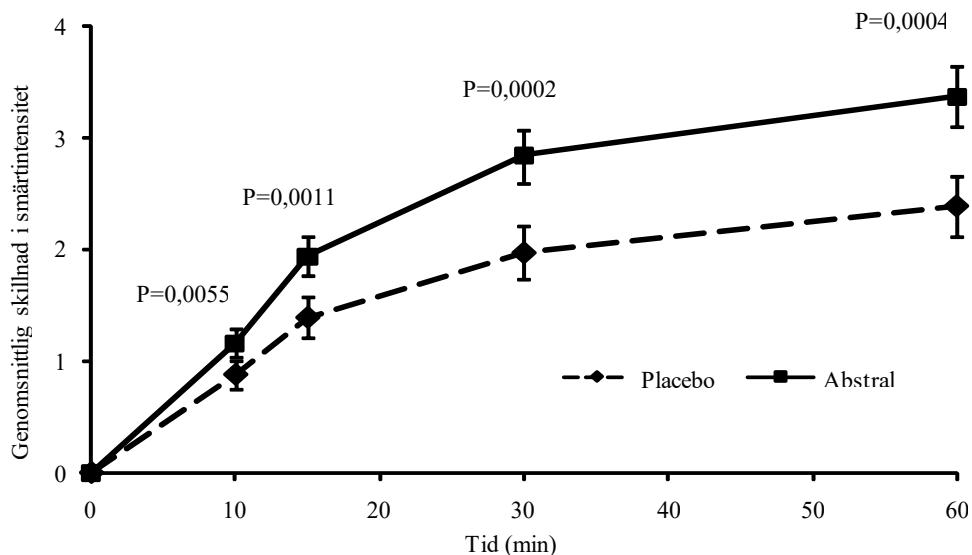
Fentanyl är ett potent μ -opioidanalgetikum med snabbt insättande smärtlindring och kortvarig effekt. Fentanyl är ett ungefär 100 gånger mer potent analgetikum än morfin. De sekundära effekterna av fentanyl på centrala nervsystemet (CNS), och på respiratorisk och gastrointestinal funktion är de typiska för opioidanalgetika och betraktas som klassoeffekter. Dessa kan inkludera andningsdepression, bardykardi, hypotermi, förstopning, mios, fysiskt beroende och eupori.

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller -gonadaxlarna. Några av de förändringar som kan ses är förhöjt serumprolaktin och lägre nivåer av kortisol och testosteron i plasma, vilket kan ge upphov till kliniska tecken och symptom.

De analgetiska effekterna av fentanyl är relaterade till blodkoncentrationen av den aktiva substansen; hos opioidnaiva patienter ligger de lägsta serumkoncentrationerna med analgetisk effekt i området 0,3–1,2 ng/ml, medan blodkoncentrationer på 10–20 ng/ml ger kirurgisk anestesi och djup andningsdepression.

Hos patienter med kronisk cancersmärt som står på stabila underhållsdoser av opioider, sågs statistiskt signifikant förbättring med avseende på skillnad i smärtintensitet för Abstral jämfört med placebo med början 10 minuter efter administration och framåt (se figur 1 nedan) med ett signifikant lägre behov av annan anfallskuperande behandling.

Figur 1 Genomsnittlig skillnad i smärtintensitet från baslinjen (\pm SE) för Abstral jämfört med placebo (mätt med en 0–10-gradig Likert-skala)



Abstrals säkerhet och effekt har utvärderats hos patienter som tagit läkemedlet i början av en episod med genombrottssmärta. Profylaktisk användning av Abstral inför förutsägbara smärteepisoder undersöktes inte vid de kliniska prövningarna.

Fentanyl ger, liksom alla μ -opioidreceptoragonister, en dosberoende andningsdepression. Denna risk är högre hos opioidnaiva patienter än hos patienter som lider av svår smärta eller står på kronisk opioidbehandling. Långtidsbehandling med opioider leder vanligen till utveckling av tolerans mot de sekundära effekterna.

Även om opioider generellt ökar tonus hos den glatta muskulaturen i urinvägarna, tenderar nettoeffekten att variera, så att man i vissa fall får urinträngningar, i andra fall svårighet att urinera.

Opioider ökar tonus och minskar de propulsiva kontraktionerna hos den glatta muskulaturen i magtarmkanalen. Detta leder till en förlängd passagetid genom magtarmkanalen, vilket kan vara orsaken till den obstiperande effekten hos fentanyl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fentanyl är en starkt lipofil läkemedelssubstans som absorberas mycket snabbt genom munslemhinnan och längsammare genom magtarmkanalen. Peroralt administrerat fentanyl har en markant hepatisk och intestinal första passage-effekt.

Abstral är en snabblöslig resoriblettberedning. Abstral absorberas snabbt under cirka 30 minuter efter administrering. Den absoluta biotillgängligheten för Abstral har beräknats till 54 %. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fentanyl ligger i intervallet från 0,2 till 1,3 ng/ml (efter administrering av 100 till 800 μ g Abstral) och uppnås efter 22,5 till 240 minuter.

Cirka 80–85 % av fentanylet är bundet till plasmaproteiner, främst α 1-glykoprotein och i lägre grad albumin och lipoprotein. Distributionsvolymen för fentanyl vid steady state är cirka 3–6 l/kg.

Fentanyl metaboliseras främst via CYP3A4 till ett antal farmakologiskt inaktiva metaboliter, inklusive norfentanyl. Inom 72 timmar efter en intravenös fentanyladministrering utsöndras cirka 75 % av dosen i urinen, främst som metaboliter, och mindre än 10 % av dosen som oförändrad läkemedelssubstans. Cirka 9 % av dosen återfinns i faeces, främst som metaboliter. Totalt plasmaclearance för fentanyl är cirka 0,5 l/h/kg.

Efter administrering av Abstral är den huvudsakliga eliminationshalveringstiden för fentanyl cirka 7 timmar (intervall 3–12,5 timmar) och den terminala halveringstiden cirka 20 timmar (intervall 11,5–25 timmar).

Farmakokinetiken för Abstral har visats vara dosproportionell inom dosområdet 100–800 µg. Farmakokinetiska studier har visat att flera tabletter är bioekvivalenta med enstaka tabletter i motsvarande dos.

Nedsatt njur/leverfunktion

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan leda till förhöjda serumkoncentrationer. Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd kan ha en lägre fentanylclearance, vilket kan leda till en förlängd terminal halveringstid för substansen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data för säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering visar inte några särskilda risker för människa, som inte redan täcks av andra avsnitt i denna produktresumé. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet och ökad dödlighet hos råttfoster. Inga teratogena effekter har dock påvisats.

Mutagenicitetstestning på bakterier och på gnagare gav negativa resultat. Liksom andra opioider upptäcktes fentanyl mutagena effekter *in vitro* på däggdjursceller. En mutagen risk förefaller osannolik vid terapeutisk användning, eftersom effekterna endast inducerades av mycket höga koncentrationer.

Karcinogenitetsstudier (26 veckor, dermal, ”alternative bioassay” på Tg.AC transgena möss; 2 års subkutan karcinogenitetsstudie på råttor) med fentanyl visade inga fynd med onkogen potential. Bedömning av bilder av hjärnan från karcinogenitetsstudien på råttor visade hjärnlesioner på djur som fått höga doser av fentanylcitrat. Relevansen av dessa fynd för människor är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmänne

Mannitol (E421)
Silicifierad mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i blistret i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Abstral sublinguala resoribletter är förpackade i barnsäkra blister med fördjupningar av OPA/aluminium/PVC täckta med folie av papper/polyester/aluminium och i en ytterkartong. Förpackningen är färgkodad för varje styrka av Abstral sublingual resoriblett.

Förpackningsstorlek: Förpackningar om 10 eller 30 sublinguala resoribletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Avfall skall kasseras på ett säkert sätt. Patienter/vårdgivare skall uppmanas att lämna tillbaka eventuellt oanvänt läkemedel till apoteket, där det skall kasseras i enlighet med nationella och lokala regelverk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mikrog MTnr 22464
200 mikrog MTnr 22465
300 mikrog MTnr 22466
400 mikrog MTnr 22467
600 mikrog MTnr 22468
800 mikrog MTnr 22469

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.6.2009
Datum för den senaste förnyelsen: 28.2.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.07.2024