

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 fentanyyliä (sitraattina)
200 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
300 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
400 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
600 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
800 mikrogrammaa fentanyyliä (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

Abstralia 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 ihon läpi annettavaa fentanyyliä 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.

Annostitraus

Annostitrauksen tarkoituksena on määrittää optimaalinen ylläpitoannos läpilyöntikipukohtausten jatkuvaan hoitoon. Optimaalisen annoksen tulisi tuottaa riittävä kivunlievitys häirtavaikutusten pysyessä hyväksyttävällä tasolla.

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

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

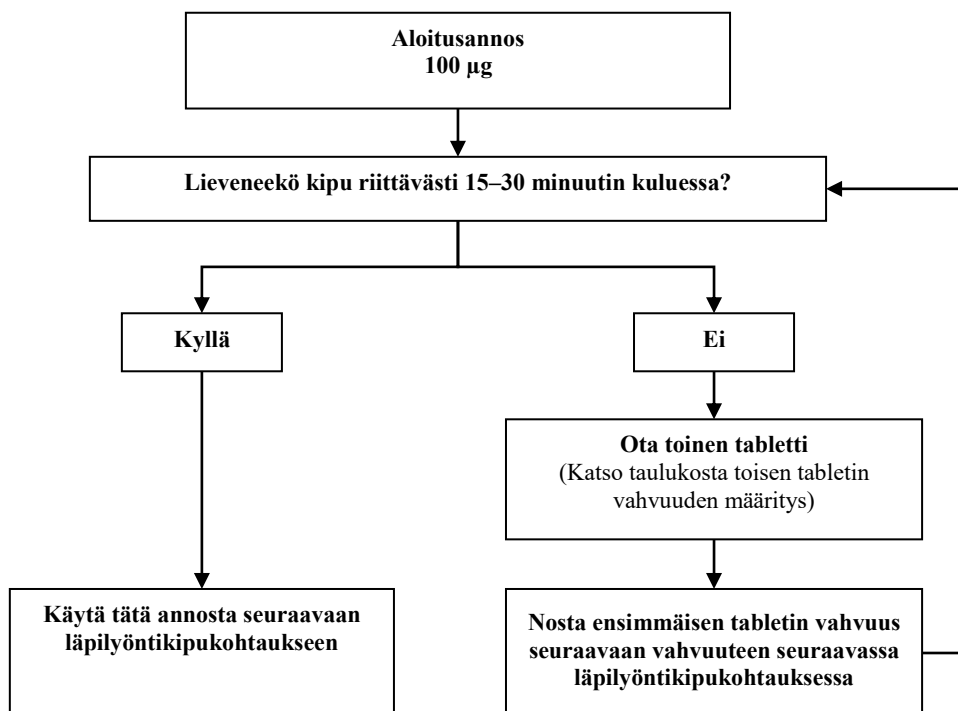
Siirtymistä toisesta fentanyyliä sisältävästä valmisteesta Abstraliin ei saa toteuttaa suhteessa 1:1, koska niiden imeytymisominaisuudet ovat erilaiset. Jos aiemmin toista fentanyylivalmistetta käyttäneen potilaan hoidoksi vaihdetaan Abstral, annos on titrattava uudelleen.

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

Kaikki potilaat aloittavat lääkityksen yhdellä 100 mikrogramman resoribletilla. Jos riittävää kivunlievitystä ei saada 15–30 minuutin kuluessa yhden resoribletin ottamisesta, potilas voi ottaa (toisen) 100 mikrogramman lisäresoribletin. Jos kipu ei lieviy riittävästi 15–30 minuutin kuluessa ensimmäisestä annoksesta, on harkittava annoksen suurentamista seuraavaan resoriblettivahvuuteen seuraavan läpilyöntikipujakson yhteydessä. (Katso jäljempänä olevaa kuvaa.)

Annosten suurentamista on jatkettava vähitellen, kunnes riittävä kivunlievitys siedettävillä häirtavaikutuksilla saavutetaan. (Toisen) lisäresoribletin 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 annoslisäyksenä tarvittava 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 välillä olevaa annosta (käyttämällä tarvittaessa 100 mikrogramman resoriblettejä).

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

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

Jotta opioideihin liittyvien haittavaikutusten riski voidaan minimoida ja sopiva annostus voidaan määrittellä, 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 käyttämistä 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).

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 potilasta tarkasti äkillisten vieroitusoireiden riskin hallitsemiseksi.

Käyttö lasten ja nuorten hoitoon

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

Käyttö iäkkäiden hoitoon

Annostitus 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

Yliherkkyys 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.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, että Abstral sisältää vaikuttavaa ainetta määrän, 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 pitkävaikutteinen opioidilääkitys on saatu vakiinnutetuksi.

Kun opioideja, kuten fentanyyliä, annetaan toistuvasti, potilaalle saattaa kehittyä toleranssi ja fyysinen ja/tai psyykinen riippuvuus. Hoitoperäistä riippuvuutta opioidien terapeuttisten annosten käytön jälkeen tiedetään kuitenkin esiintyvän.

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

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

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

Sydäntauti

Fentanyyli voi aiheuttaa bradykardiaa. Fentanyylin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on entuudestaan tai on aikaisemmin ollut hitaita rytmihäiriöitä.

Laskimoon annettavasta fentanyylistä saadut tiedot viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla heikentynyt, puoliintumisaika voi olla pidentynyt ja he voivat olla herkempiä vaikuttavalle aineelle kuin nuoremmat potilaat. Iäkkäiden, kakektisten tai heikkokuntoisten potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti fentanyylin toksisuuteen liittyvien merkkien ilmaantumisen varalta ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

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

Hypovoleemisten ja hypotensiivisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

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

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

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuutta on noudatettava, kun Abstralia annetaan yhdessä serotoninerisiin välittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä saattaa kehittyä ja ilmetä käytettäessä samanaikaisesti serotoninerisiä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI lääkkeitä) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI lääkkeitä), ja käytettäessä lääkkeitä, jotka heikentävät serotoniinin metaboliaa (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.

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

Fentanyyli metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä. CYP3A4-entsyymin toimintaa estävät lääkkeet, kuten makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini), atsolirakenteiset sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai tietyt proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri) voivat suurentaa fentanyylin biologista hyötyosuutta vähentämällä sen systeemistä puhdistumista, ja siten voimistaa tai pidentää opioidivaikutuksia. Greippimehun tiedetään myös estävän CYP3A4-entsyymiä.

Samanaikainen anto CYP3A4:ää indusoivien lääkeaineiden kanssa kuten sienilääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini), antikonvulsantit (esim. karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali), rohdosvalmisteet (esim. mäkikuisma, *Hypericum perforatum*) saattaa heikentää fentanyylin tehoa. CYP3A4:n indusoiden 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. Fentanyyliä saavilla potilailla, jotka lopettavat hoidon CYP3A4:n indusoidilla tai vähentävät CYP3A4:n indusoiden annosta, saattaa olla fentanyylin lisääntyneen aktiivisuuden tai toksisuuden riski. Sen vuoksi fentanyyliä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä ja/tai indusoidia.

Samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa, kuten muiden morfiinijohdannaisien (analgettien ja yskänärsytystä estävien lääkeaineiden), yleisanesteettien, luustolihasrelaksanttien, sedatiivisten masennuslääkkeiden, sedatiivisten H1-antihistamiinien, barbituraattien, anksiolyyttien (eli bentsodiatsepiinien), unilääkkeiden, antipsykoottien, klonidiinin ja niiden sukulaisaineiden kanssa saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Hengityslamaa, hypotensiota ja voimakasta sedaatiota saattaa ilmetä.

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

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

Osittaisten opioididiagonistien/-antagonistien (kuten buprenorfiinin, nalbufiinin, pentatsosiinin) samanaikaista käyttöä ei suositella. Ne sitoutuvat opioidireseptoreihin suurella affiniteetilla, ja niiden

luontainen aktiivisuus on melko vähäistä. Siksi ne toimivat osittain fentanyylin analgeettisen vaikutuksen vastavaikuttajina ja voivat aiheuttaa opioidiriippuvaisille potilaille vieroitusoireita.

Serotoninergiset lääkkeet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle vieroitusoireita.

Fentanyyliä ei saa käyttää synnytyksen aikana (ei myöskään keisarileikkauksen aikana), koska fentanyyli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle hengityslaman.

Imetys

Fentanyyli kulkeutuu rintamaitoon ja saattaa aiheuttaa imetettävälle lapselle sedaatiota ja hengityslaman. Imettävät naiset eivät saa käyttää fentanyyliä, ja imettämistä saa jatkaa aikaisintaan viiden päivän kuluttua viimeisestä fentanyyliannoksesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Abstralin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

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

4.8 Haittavaikutukset

Abstral-hoidon yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän opioideille tyypillisiä haittavaikutuksia. Niiden voimakkuus vähenee yleensä, kun hoitoa jatketaan. Vakavimmat opioidien käyttöön liittyvät mahdolliset haittavaikutukset ovat hengityslama (joka voi johtaa hengityspysähdykseen), hypotensio ja sokki.

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

Abstralin kaikkein yleisimmät haittavaikutukset olivat tyypillisiä opioidien haittavaikutuksia, kuten pahoinvointi, ummetus, uneliaisuus ja päänsärky.

Abstralin ja/tai muiden fentanyyliä sisältävien yhdisteiden haittavaikutustaulukko:

Seuraavassa luetellaan Abstralilla ja/tai muilla fentanyyliä sisältävillä yhdisteillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, joiden epäillään liittyvän hoitoon, sekä markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana havaitut haittavaikutukset elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, - $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, tuntematon (koska

saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutus esiintymistiheyden mukaan			
	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Anoreksia Vähentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt			Masentuneisuus Vainoharhaisuus Sekavuustila Ajan ja paikan tajun hämärtymä Mielentilan muutokset Ahdistuneisuus Euforinen mieliala Dysforia Mielialan ailahtelu Tarkkaavaisuuden häiriö Unettomuus	Aistiharhat Lääkeriippuvuus (addiktio) Lääkkeen väärinkäyttö Delirium
Hermosto		Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Amnesia Hajuaistin häiriö Makuaistin häiriö Vapina Letargia Hypoestesia Unihäiriö	Kouristukset Alentunut tajunnantaso Tajuttomuus
Silmät			Näön hämärtyminen	
Sydän			Takykardia Bradykardia	
Verisuonisto			Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		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

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutus esiintymistiheyden mukaan			
	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos		Liikahikoilu	Iholeesiot Ihottuma Allerginen pruriitti Kutina Yöhikoilu Lisääntynyt mustelmien muodostuminen	Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu Muskuloskele-taalinen jäykkyys Nivelten jäykkyys	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	*Lääkkeen vieroitusoire-yhtymä Voimattomuus Huonovointisuus	Punastuminen ja kuumat aallot Ääreisosien turvotus Kuume Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä
Vammat ja myrkytykset			Vahingossa tapahtunut yliannostus	Kaatuminen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Opioidiyliannostuksen hoidossa on välittömänä toimenpiteenä poistettava suussa mahdollisesti vielä olevat Abstral-resoribletit, potilasta on stimuloitava fyysisesti ja puheen avulla ja potilaan tajunnan taso on arvioitava. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoimena. 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 pitkäaikainen hypotensio, hypovolemia on otettava huomioon ja tila on hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nesteytyksellä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

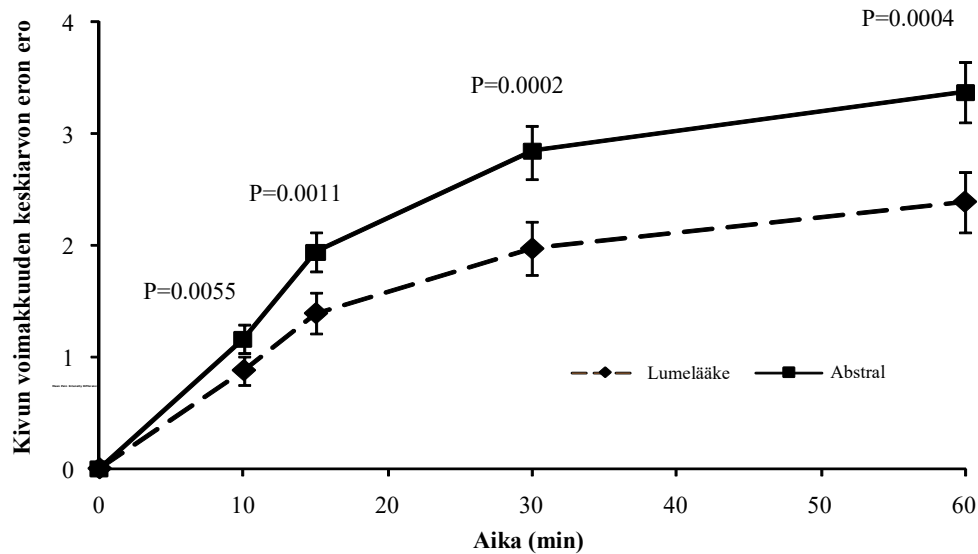
Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, fenyylipiperidiinijohdokset, ATC-koodi: N02AB03

Fentanyyli on voimakas μ -opioidianalgeetti, jonka analgeettinen vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Fentanyyli on noin 100 kertaa voimakkaampi analgeetti kuin morfiini. Fentanyylin keskushermostoon, hengityselinten ja ruoansulatuselimistön toimintaan kohdistuvat toissijaiset vaikutukset ovat opioidianalgeeteille tyypillisiä, ja niiden katsotaan olevan luokkavaikutuksia. Näitä voivat olla hengityslama, bradykardia, hypotermia, ummetus, mioosi, fyysinen riippuvuus ja euforia. Fentanyylin analgeettiset vaikutukset liittyvät vaikuttavan aineen pitoisuuteen veressä. Jos potilas ei ole saanut aiemmin hoitoa opioideilla, pienin analgeettisen vaikutuksen aiheuttava fentanyylipitoisuus 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-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Havaittavia muutoksia ovat muun muassa seerumin prolaktiinipitoisuuden nousu ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien lasku. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä 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. Kliinisissä tutkimuksissa ei selvitetty Abstralin ennaltaehkäisevää käyttöä ennustettavien kipujaksojen hoitoon.

Fentanyyli, 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 pitkäaikaista opioidilääkitystä. Opioidien pitkäaikaiskäyttö johtaa tyypillisesti toleranssin kehittymiseen niiden toissijaisille vaikutuksille.

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

Opioidit voimistavat ruoansulatuskanavan sileän lihaksen lihasjänteyttä ja vähentävät propulsiivisia supistuksia, mikä johtaa ruoansulatuskanavan läpikulkuajan pidentymiseen ja saattaa olla syy fentanyylin ummetusta aiheuttavaan vaikutukseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Fentanyyli on hyvin lipofiilinen lääke, joka imeytyy hyvin nopeasti suun limakalvon läpi ja hitaammin ruoansulatuskanavasta. Suun kautta annettu fentanyyli käy maksassa ja suolistossa läpi voimakkaan alkuvaiheen vaikutuksen.

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

Noin 80–85 % fentanyylistä sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa α 1-glykoproteiiniin ja vähäisemmässä määrin albumiiniin ja lipoproteiiniin. Fentanyylin jakautumistilavuus on vakaassa tilassa noin 3–6 l/kg.

Fentanyyli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta useiksi farmakologisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi, kuten norfentanyyliksi.

Kun fentanyyli 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. Fentanyylin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 0,5 l/h/kg.

Abstralin antamisen jälkeen fentanyylin 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 pitoisuuksien suurenemista. Lääkkäiden, kakektisten ja yleensä heikkokuntoisten potilaiden fentanyylin puhdistuma voi olla hitaampaa, mikä voi aiheuttaa yhdisteen terminaalisen puoliintumisajan pitenemisen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta 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. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole kuitenkaan osoitettu.

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

Fentanyylillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (26 viikkoa kestänyt ihon vaihtoehtoinen biologinen määrittäminen siirtogeenisillä (Tg.AC) hiirillä ja kaksi vuotta kestänyt ihonalaista karsinogeenisuutta rotilla selvittävä tutkimus) ei todettu onkogeneisuuteen viittaavia löydöksiä. Rotilla tehdystä 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 Kesto aika

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: pakkauksessa 10 tai 30 resoriblettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Jättemateriaali on hävitettävä turvallisesti. Potilaita/hoitajia on kehoitettava palauttamaan käyttämättä jäävät valmisteet apteekkiin, jossa ne tulee hävittää kansallisten ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2,
2132NP Hoofddorp
Alankomaat

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

11.01.2021.