

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Abstral 100 mikrogramov podjezične tablete
Abstral 200 mikrogramov podjezične tablete
Abstral 300 mikrogramov podjezične tablete
Abstral 400 mikrogramov podjezične tablete
Abstral 600 mikrogramov podjezične tablete
Abstral 800 mikrogramov podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje:

100 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).
200 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).
300 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).
400 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).
600 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).
800 mikrogramov fentanila (v obliki fentanilijevega citrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

100 mikrogramska podjezična tableta je bela okrogla tableta.
200 mikrogramska podjezična tableta je bela ovalna tableta.
300 mikrogramska podjezična tableta je bela trikotna tableta.
400 mikrogramska podjezična tableta je bela tableta v obliki romba.
600 mikrogramska podjezična tableta je bela tableta v obliki črke D.
800 mikrogramska podjezična tableta je bela tableta v obliki kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Obvladovanje prebijajoče bolečine pri odraslih bolnikih z rakom, pri katerih se kronična bolečina zdravi z opioidi. Prebijajoča bolečina je prehodno poslabšanje kronične bolečine, ki je sicer pod nadzorom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Abstral se lahko daje samo bolnikom z rakom, za katere velja, da so razvili toleranco na opioide pri zdravljenju kronične bolečine. Kot tolerantni na opioide se štejejo bolniki, če prejema en teden ali dlje peroralno najmanj 60 mg morfija na dan, transdermalno najmanj 25 mikrogramov fentanila na uro, najmanj 30 mg oksikodona na dan, peroralno najmanj 8 mg hidromorfona na dan ali ekvivalentni analgetični odmerek katerega drugega opioida.

Način uporabe:

Podjezične tablete zdravila Abstral se dajejo neposredno pod jezik, na najgloblji del. Podjezičnih tablet zdravila Abstral se ne sme pogoltniti, temveč je treba pustiti, da se v celoti raztopijo pod jezikom, ne da bi se jih žvečilo ali sesalo. Bolnikom je treba naročiti, naj ne jedo in ne pijejo, dokler se podjezična tableta v celoti ne raztopi.

Bolniki, ki imajo suha usta, si lahko pred odmerkom zdravila Abstral ustno sluznico navlažijo z vodo.

Titracija odmerka:

Namen titracije odmerka je ugotoviti optimalni vzdrževalni odmerek za zdravljenje epizod prebijajoče bolečine. Ta odmerek mora zagotoviti ustrezno analgezijo s sprejemljivo ravno neželenih učinkov.

Optimalni odmerek zdravila Abstral se določa s titracijo od manjšega k večjemu odmerku pri vsakem bolniku posebej. Za titracijo je na razpolago več odmerkov. Začetni odmerek zdravila Abstral je 100 mikrogramov, nato se odmerek povečuje, kolikor je potrebno, s pomočjo razpoložljivih odmerkov različnih jakosti.

Bolnike je treba skrbno spremljati, dokler optimalni odmerek ni dosežen.

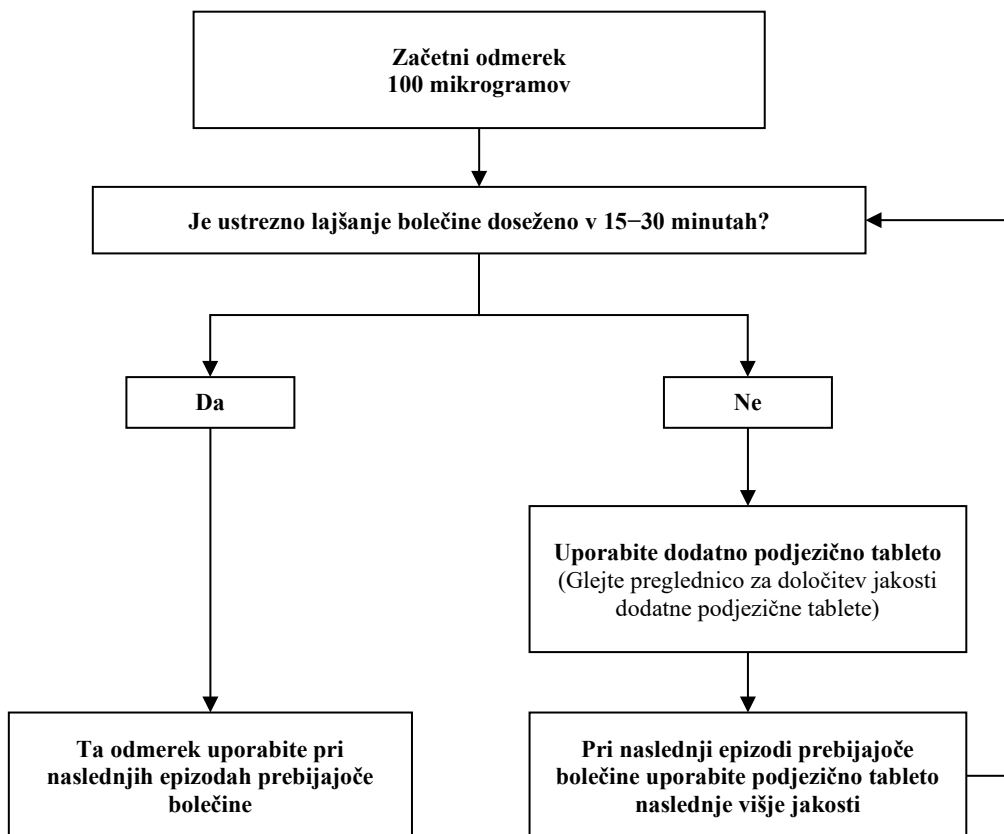
Zaradi razlik v absorpcijskih profilih se na zdravilo Abstral z drugih zdravil, ki vsebujejo fentanil, ne sme preiti v razmerju 1:1. Če bolniki, ki uporabljajo druga zdravila s fentanilom, pričnejo prejemati zdravilo Abstral, je potrebna ponovna titracija odmerka.

Za titracijo se priporoča v nadaljevanju opisan režim odmerjanja, čeprav mora zdravnik pri vseh primerih upoštevati klinično sliko bolnika, njegovo starost in spremljajoče bolezni.

Pri vseh bolnikih se mora zdravljenje začeti z eno 100 mikrogramsko podjezično tableto. Če ustrezna analgezija v času 15–30 minut po uporabi ene podjezične tablete ni dosežena, se sme odmeriti še dodatno (drugo) 100 mikrogramsko podjezično tableto. Če ustrezna analgezija v času 15–30 minut po prvem odmerku ni dosežena, je treba pri naslednji epizodi prebijajoče bolečine razmisliti o uporabi podjezične tablete naslednje višje jakosti, ki je na razpolago (glejte preglednico v nadaljevanju).

Z večanjem odmerka je treba nadaljevati postopoma toliko časa, dokler se ne doseže ustrezna analgezija s sprejemljivo ravno neželenih učinkov. Pri odmerkih 400 mikrogramov in več je treba jakost dodatnega odmerka (druge) podjezične tablete povečati iz 100 mikrogramov na 200 mikrogramov. To je prikazano v preglednici v nadaljevanju. Med fazo titriranja se sme pri posamezni epizodi prebijajoče bolečine uporabiti največ dva (2) odmerka.

POSTOPEK TITRIRANJA ZDRAVILA ABSTRAL



Jakost (v mikrogramih) prve podjezične tablete na epizodo prebijajoče bolečine	Jakost (v mikrogramih) dodatne (druge) podjezične tablete, ki se jo uporabi 15–30 minut po prvi podjezični tableti, če je to potrebno
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Če se pri zvečanem odmerku doseže ustrezno analgezijo, vendar pa so neželeni učinki nesprejemljivi, naj se uporabi vmesni odmerek (z uporabo 100 mikrogramske podjezične tablete, če je to primerno).

Med obdobjem titracije odmerka lahko bolnik pri posameznem odmerku vzame več 100 mikrogramskih in/ali 200 mikrogramskih tablet. Bolnik naenkrat nikoli ne sme vzeti več kot štiri (4) tablete.

Varnosti in učinkovitosti odmerkov, večjih od 800 mikrogramov, pri bolnikih v kliničnih študijah niso vrednotili.

Da bi zmanjšali tveganje za pojav z opiodi povezanih neželenih učinkov in določili ustrezen odmerek, morajo zdravstveni delavci med postopkom titracije bolnike skrbno spremljati.

Med obdobjem titracije odmerka mora bolnik počakati vsaj 2 uri, preden zopet vzame zdravilo Abstral za zdravljenje naslednje epizode prebijajoče bolečine.

Vzdrževalno zdravljenje:

Ko je enkrat določen ustrezen odmerek, ki je lahko več kot le ena podjezična tableta, je treba pri bolnikih vzdrževati ta odmerek in uporabo omejiti na največ štiri odmerke zdravila Abstral na dan.

Med vzdrževalnim zdravljenjem mora bolnik počakati vsaj 2 uri, preden zopet vzame zdravilo Abstral za zdravljenje naslednje epizode prebijajoče bolečine.

Ponovna prilagoditev odmerka:

Če se odgovor (analgezija ali neželeni učinki) na titrirani odmerek zdravila Abstral opazno spremeni, je potrebno odmerek prilagoditi, da se zagotovi in vzdržuje optimalni odmerek.

Če se tekom štirih zaporednih dni prebijajoča bolečina pojavi več kot štirikrat na dan, je treba ponovno ovrednotiti odmerek dolgodelujočega opioida, ki se ga uporablja za zdravljenje stalne bolečine. Če se zamenja dolgodelujoči opioid ali če se spremeni njegov odmerek, je treba ponovno ovrednotiti odmerek zdravila Abstral in ga po potrebi ponovno titrirati, da se bolniku zagotovi prejetje optimalnega odmerka.

Vse ponovne titracije katerega koli analgetika morajo obvezno potekati pod nadzorom zdravstvenega delavca.

V odsotnosti zadostnega obvladovanja bolečine je potrebno upoštevati, da lahko pride do hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Prenehanje zdravljenja:

Zdravljenje z zdravilom Abstral je treba prekiniti takoj, ko bolnik nima več epizod prebijajoče bolečine. Z zdravljenjem stalne kronične bolečine je treba nadaljevati, kot je predpisano.

Če je potrebna prekinitve zdravljenja z vsemi opioidi, mora zdravnik bolnika skrbno spremljati, da se zmanjša možnost za pojav nenadnih simptomov odtegnitvenega sindroma.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih:

Zdravila Abstral se pri bolnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti ne sme uporabljati.

Uporaba pri starostnikih:

Titracije odmerka se je treba lotiti še posebej pazljivo in te bolnike skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter:

Bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba med fazo titracije zdravila Abstral skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki brez vzdrževalne opioidne terapije, saj obstaja povečano tveganje respiratorne depresije.

Huda depresija dihanja ali hude obstruktivne bolezni pljuč.

Zdravljenje druge akutne bolečine kot prebijajoče.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo natrijev oksibat.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike in njihove skrbnike je treba poučiti, da zdravilo Abstral vsebuje učinkovino v količini, ki je lahko smrtna za otroka, zato je treba vse podjezične tablete shranjevati nedosegljive otrokom.

Ker lahko med zdravljenjem z opiodi, kot je zdravilo Abstral, pride do potencialno resnih neželenih učinkov, se morajo bolniki in njihovi skrbniki v polni meri zavedati, kako pomembno je, da se Abstral jemlje pravilno, in kateri ukrepi so potrebni v primeru, če pride do znakov prevelikega odmerjanja.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Abstral je pomembno, da je bolnikovo zdravljenje z dolgodelujočimi opiodi, katerega cilj je obvladovanje kronične bolečine, stabilno.

Motnja uporabe opiodov (zloraba in odvisnost)

Po ponavljajoči se uporabi opiodov, kot je fentanil, se lahko razvijeta toleranca in fizična in/ali psihološka odvisnost. Znano je, da se pojavlja iatrogena zasvojenost po terapevtski uporabi opiodov.

Ponavljajoča uporaba zdravila Abstral lahko privede do motnje uporabe opiodov (OUD-Opioid Use Disorder). Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Abstral lahko privede do prevelikega odmerjanja in/ali smrti. Tveganje za razvoj OUD je večje pri bolnikih z osebno ali družinsko (starši ali sorojenci) anamnezo motenj uporabe psihoaktivnih snovi (vključno z motnjo uživanja alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. velika depresija, anksioznost in osebne motnje).

Pri bolnikih bo potrebno spremljanje glede znakov vedenja, ki kaže na zlorabo zdravil (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravil). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opiodov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za odvisnosti.

Depresija dihanja

Kot pri vseh opiodih obstaja tudi pri uporabi zdravila Abstral tveganje za pojav klinično pomembne depresije dihanja. Posebna previdnost med postopkom titracije odmerka zdravila Abstral je potrebna pri bolnikih s kronično obstruktivno boleznijo pljuč ali drugimi zdravstvenimi stanji, zaradi katerih imajo ti bolniki več možnosti, da se pri njih razvije depresija dihanja (npr. miastenija gravis), saj pri njih obstaja tveganje za nadaljnjo depresijo dihanja, ki lahko vodi v odpoved dihanja.

Zvišan intrakranialni tlak

Posebna previdnost je potrebna pri dajanju zdravila Abstral bolnikom, ki so posebno občutljivi za intrakranialne vplive hiperkapnije, kot so bolniki z zvišanim intrakranialnim tlakom, zmanjšanjem zavesti, komo ali možganskimi tumorji. Pri bolnikih s poškodbami glave lahko uporaba opiodov zabiše klinični potek. V takih primerih se sme opioide uporabljati samo, kadar je to absolutno potrebno.

Hiperalgezija

Tako kot pri drugih opiodih je treba v primeru nezadostnega obvladovanja bolečine v odziv na zvečan odmerek fentanila upoštevati, da lahko pride do z opiodi sprožene hiperalgezije. Mogoče bo potrebno zmanjšanje odmerka fentanila ali prekinitve zdravljenja s fentanilom ali ponoven premislek o zdravljenju.

Srčna bolezen

Fentanil lahko povzroči bradikardijo. Pri bolnikih s prejšnjo ali obstoječo bradiaritmijo je treba fentanil dajati previdno.

Starejša, kahektična ali izčrpana populacija

Rezultati študij z intravensko uporabljenim fentanilom kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in so lahko bolj občutljivi na učinkovino kot mlajši bolniki. Starejši, kahektični in izčrpani bolniki morajo biti pod skrbnim nadzorom glede znakov toksičnosti fentanila, prav tako pa jim je po potrebi treba zmanjšati odmerek.

Okvara delovanja jeter ali ledvic

Bolnikom z okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo Abstral dajati previdno, še posebej med fazo titracije. Uporaba zdravila Abstral pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali ledvic lahko poveča biološko uporabnost fentanila in zmanjša sistemski očistek, kar lahko privede do kopičenja ter močnejših in podaljšanih opioidnih učinkov.

Hipovolemija in hipotenzija

Pri zdravljenju bolnikov s hipovolemijo in hipotenzijo je potrebna previdnost.

Uporaba pri bolnikih z ranami v ustih ali vnetjem ustne sluznice

Zdravila Abstral niso preskušali pri bolnikih z ranami v ustih ali vnetjem ustne sluznice. Pri teh bolnikih obstaja tveganje za povečano sistemsko izpostavljenost zdravilu, zato se med postopkom titracije priporoča še posebna previdnost.

Ukinitiv zdravljenja z zdravilom Astral

Pri ukinitvi zdravljenja z zdravilom Abstral ne bi smelo priti do opaznejših učinkov, kljub temu se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, kot so tesnoba, tremor, znojenje, bledica, navzea in bruhanje.

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi zdravila Abstral z zdravili, ki vplivajo na sistem serotonergičnih nevrottransmiterjev, je potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi serotonergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI, Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI, Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) ter zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminoksidaze [MAOI, Monoamine Oxidase Inhibitors]), se lahko razvije potencialno življenjsko nevaren serotoninski sindrom. Pojavi se lahko znotraj priporočenega odmerka.

Serotoninski sindrom lahko vključuje spremembe mentalnega statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), nevromišične nenormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, okorelost) in/ali gastrointestinalne simptome (npr. navzea, bruhanje, driska).

Pri sumu na serotoninski sindrom je treba zdravljenje z zdravilom Abstral prekiniti.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA-Central Sleep Apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, na primer benzodiazepinov ali sorodnih zdravil

Sočasna uporaba zdravila Abstral in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj moramo sočasno predpisovanje s temi sedativnimi zdravili pridržati pri bolnikih, pri katerih ni druge možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Abstral predpiše sočasno s sedativnimi zdravili, je treba porabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Glede tega je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihove skrbnike, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Abstral vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje zdravil, ki vsebujejo natrijev oksibat in fentanil, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z natrijevim oksibatom je treba ukiniti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abstral.

Fentanil se presnavlja s CYP3A4. Učinkovine, ki zavirajo aktivnost CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin), antimikotiki iz skupine derivatov triazola (npr. ketokonazol, itrakonazol) ali nekateri zaviralci proteaz (npr. ritonavir) lahko povečajo biološko uporabnost fentanila, ker zmanjšajo njegov sistemski očistek in s tem lahko okrepijo ali podaljšajo opioidne učinke. Znano je tudi, da sok grenivke zavira CYP3A4. Sočasno zdravljenje z učinkovinami, ki inducirajo aktivnost CYP3A4, kot so zdravila proti mikobakterijam (npr. rifampicin, rifabutin), antikonvulzivi (npr. karbamazepin, fenitoin in fenobarbital) in zdravila rastlinskega izvora (npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*)), lahko zmanjša učinkovitost fentanila. Induktorji CYP3A4 učinkujejo časovno odvisno in po uvedbi zdravljenja lahko traja vsaj 2 tedna, da dosežejo največji učinek. Velja tudi nasprotno, ob prekinitvi zdravljenja se lahko indukcija CYP3A4 zmanjša šele po 2 tednih. Pri bolnikih, ki prejemajo fentanil in prekinejo zdravljenje z induktorji CYP3A4 ali zmanjšajo njihov odmerek, obstaja tveganje za povečano aktivnost fentanila ali toksičnost. Pri dajanju fentanila bolnikom, ki sočasno dobivajo zaviralce in/ali induktorje CYP3A4, je zato potrebna previdnost.

Sočasno dajanje drugih zaviralcev osrednjega živčevja, kot so drugi derivati morfina (analgetiki in antitusiki), splošni anestetiki, gabapentinoidi (gabapentinin pregabalin), relaksanti skeletnih mišic, sedativni antidepresivi, sedativni H1 antihistaminiki, barbiturati, anksiolitiki (npr. benzodiazepini), uspavala, antipsihotiki, klonidin in sorodne učinkovine, lahko povzroči povečanje zaviralnih učinkov na osrednje živčevje, povečano tveganje sedacije, depresijo dihanja, hipotenzijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega dajanja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Alkohol stopnjuje sedativne učinke analgetikov, ki so derivati morfina, zato se sočasno uživanje alkoholnih pijač ali zdravil, ki vsebujejo alkohol, z zdravilom Abstral ne priporoča.

Pri sočasni uporabi zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) in opioidnih analgetikov so poročali o resnem in nepredvidljivem potenciranju učinkov opioidnih analgetikov, zato se uporaba zdravila Abstral ne priporoča pri bolnikih, ki so zadnjih 14 dni prejemali zaviralce MAO.

Sočasna uporaba delnih opioidnih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) ni priporočljiva. Le-ti imajo visoko afiniteto za opioidne receptorje, pri tem pa relativno nizko intrinzično aktivnost, tako da lahko delno zmanjšujejo analgetični učinek fentanila in pri bolnikih z odvisnostjo od opioidov sprožijo pojav odtegnitvenih simptomov.

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba fentanila s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), lahko poveča tveganje serotoninskega sindroma, ki je potencialno življenjsko nevarno stanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost uporabe fentanila med nosečnostjo ni bila dokazana. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, in sicer so pri podganah poročali o okvarah plodnosti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Fentanil se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to nujno potrebno.

Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome.

Fentanila se ne sme uporabljati med porodnimi popadki in porodom (vključno s carskim rezom), ker fentanil prehaja skozi placento in lahko pri plodu ali pri novorojenčku povzroči depresijo dihanja.

Dojenje

Fentanil prehaja v materino mleko in lahko povzroči sedacijo in respiratorno depresijo pri dojenih otrocih. Doječe matere naj fentanila ne uporabljajo, z dojenjem pa ne smejo začeti, dokler ne preteče vsaj 5 dni od zadnje uporabe fentanila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Abstral na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Vendar je znano, da lahko opioidni analgetiki zmanjšajo umsko in telesno sposobnost za opravljanje nalog, ki so lahko nevarne, kot sta vožnja in upravljanje strojev. Bolnikom je treba svetovati, da ne smejo voziti ali upravljati strojev, če so po uporabi zdravila Abstral omotični, zaspani ali imajo zamegljen ali dvojni vid.

4.8 Neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Abstral je pričakovati neželene učinke, ki so značilni za opioide, njihova intenzivnost pa se pri nadaljevanju jemanja navadno zmanjša. Najbolj resni možni neželeni učinki, ki so povezani z uporabo opioidov, so depresija dihanja (ki lahko pripelje do zastoja dihanja), hipotenzija in šok.

Klinična preskušanja zdravila Abstral so bila zasnovana tako, da so vrednotila njegovo varnost in učinkovitost pri bolnikih s prebijajočo rakavo bolečino; vsi bolniki so zaradi kronične bolečine sočasno jemali opioide, kot so dolgo delujoči morfin, dolgo delujoči oksikodon ali transdermalni fentanil. Učinkov samega zdravila Abstral tako ni mogoče zagotovo ločiti.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki zdravila Abstral vključujejo tipične opioidne neželene učinke, kot so slabost, zaprtje, somnolenca in glavobol.

Povzetek neželenih učinkov zdravila Abstral in/ali drugih zdravil, ki vsebujejo fentanil, v obliki preglednice:

Pri uporabi zdravila Abstral **in/ali drugih zdravil, ki vsebujejo fentanil**, so poročali o naslednjih neželenih učinkih iz kliničnih študij in obdobja po prihodu zdravila na trg. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti (zelo pogosti $\geq 1/10$, pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinki po pogostnosti			
	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija, pomanjkanje apetita	

Organski sistem	Neželeni učinki po pogostnosti			
	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Psihiatrične motnje			depresija, paranoja, zmedenost, dezorientacija, spremembe duševnega stanja, tesnoba, evforija, disforija, čustvena labilnost, motnje pozornosti, nespečnost	halucinacije, odvisnost od zdravil (zasvojenost), zloraba zdravil, delirij
Bolezni živčevja		omotica, glavobol, somnia	amnezija, parozmija, paragevzija, tremor, letargija, hipestezija, motnje spanja	konvulzije, zmanjšana stopnja zavesti, izguba zavesti
Očesne bolezni			zamegljen vid	
Srčne bolezni			tahikardija, bradikardija	
Žilne bolezni			hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	bolečina v ustih in žrelu, stiskanje v žrelu	respiratorna depresija
Bolezni prebavil	navzea	vnetje ustne sluznice, bruhanje, zaprtje, suha usta	razjede ustne sluznice, razjede dlesni, razjede ustnice, okvara praznjenja želodčne vsebine, bolečina v trebuhu, prebavne motnje, neugodje v želodcu, bolezni jezika, aftozni stomatitis	otekanje jezika, driska
Bolezni kože in podkožja		čezmerno znojenje	kožne spremembe, kožni izpuščaji, alergijsko srbenje, srbenje, nočno znojenje, nagnjenost k pojavu modric	urtikarija

Organski sistem	Neželeni učinki po pogostnosti			
	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mišično-skeletna okorelost, okorelost sklepov	
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	*sindrom odtegnitve zdravila, astenija, splošno slabo počutje	zardevanje in vročinski valovi, periferni edem, pireksija, odtegnitveni sindrom novorojenčkov
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			nenamerno preveliko odmerjanje	padec

* Pri transmukozni uporabi fentanila so opazili simptome odtegnitve opioidov, kot so navzea, bruhanje, driska, tesnoba, mrzlica, tremor in potenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje fentanila se kaže kot podaljšanje njegovega farmakološkega delovanja, najresnejši učinek pa je depresija dihanja, ki lahko privede do odpovedi dihanja. Znano je, da se pojavlja tudi koma.

Preveliko odmerjanje opioida je treba obravnavati nemudoma, in sicer je treba iz ust bolnika takoj odstraniti morebitne ostanke podjezičnih tablet zdravila Abstral, fizično in besedno spodbujati bolnika ter ugotoviti njegovo stanje zavesti. Vzpostaviti in ohraniti je treba prosto dihalno pot. Po potrebi je treba vstaviti orofaringealni dovod zraka ali endotrahealno cev, dajati kisik in, če je potrebno, začeti z mehanskim predihavanjem. Vzdržuje naj se primerna telesna temperatura in parenteralni vnos tekočine.

Pri osebah, ki se predhodno niso zdravile z opioidi, naj se pri naključnem prevelikem odmerjanju uporabi nalokson ali druge antagoniste opioidov, odvisno od kliničnega stanja bolnika in v skladu s povzetkom glavnih značilnosti teh zdravil. Če depresija dihanja traja dalj časa, bo morda treba antagonist opioida dati večkrat.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja pri bolnikih, ki se dalj časa zdravijo z opioidi, je treba biti pri dajanju naloksona ali drugih antagonistov opioidov pazljiv, saj obstaja tveganje za nenadni pojav akutnega odtegnitvenega sindroma.

Če pride do hude ali dolgotrajne hipotenzije, je treba pomisliti na hipovolemijo in stanje zdraviti z ustreznim parenteralnim vnosom tekočine.

Pri fentanilu in drugih opioidih so poročali o mišični okorelosti, ki otežuje dihanje. V tem primeru bo morda potrebna endotrahealna intubacija, asistirana ventilacija in dajanje antagonistov opioidov ter mišičnih relaksantov.

Pri prevelikem odmerjanju fentanila so opazili primere Cheyne-Stokesovega dihanja, zlasti pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki, Opioidi, Derivati fenilpiperidina, oznaka ATC: N02AB03

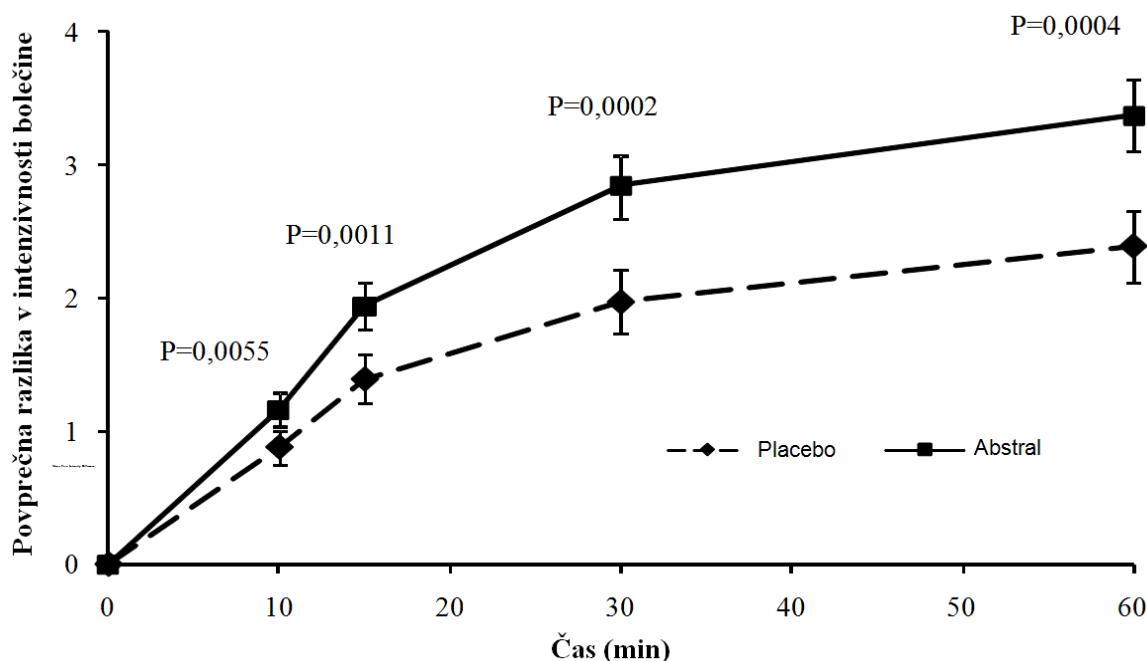
Fentanil je močan μ -opioidni analgetik s hitrim nastopom analgezije in kratkotrajnim delovanjem. Fentanil je kot analgetik približno 100-krat močnejši od morfina. Sekundarni učinki fentanila na osrednje živčevje (CŽS), funkcijo dihal in prebavil so značilni za vsa zdravila iz te skupine in lahko vključujejo depresijo dihanja, bradikardijo, hipotermijo, zaprtost, miozo, fizično odvisnost in evforijo.

Opioidi lahko vplivajo na hipotalamično-hipofizno-suprarenalno ali -gonadno os. Med nekaterimi spremembami, ki jih lahko opazimo, so zvišanje serumskega prolaktina in znižanje plazemskega kortizola in testosterona. Lahko so vidni klinični znaki in simptomi zaradi teh hormonskih sprememb.

Analgetični učinki fentanila so povezani z nivojem učinkovine v krvi. Pri bolnikih, ki še niso prejeli opioidov, znašajo minimalne učinkovite analgetične koncentracije fentanila v serumu od 0,3 do 1,2 ng/ml, koncentracije v krvi od 10 do 20 ng/ml pa imajo za posledico kirurško anestezijo in globoko depresijo dihanja.

Pri bolnikih z rakom s kronično bolečino, ki so na stabilno vzdrževanih odmerkih opioidov, je bilo za zdravilo Abstral ugotovljeno, da v 10 minutah po pričetku jemanja značilno bolje vpliva na razliko v intenzivnosti bolečine v primerjavi s placebom (glejte sliko 1 v nadaljevanju), s čimer se bistveno zmanjša potreba po dodatni analgetični terapiji.

Slika 1: Povprečna razlika v intenzivnosti bolečine glede na izhodišče (\pm SE – standardna napaka) za zdravilo Abstral v primerjavi s placebom (upoštevana je Likertova lestvica od 1 do 10)



Varnost in učinkovitost zdravila Abstral so ocenjevali pri bolnikih, ki so zdravilo vzeli ob pojavu epizode prebijajoče bolečine. Uporabe zdravila Abstral za preprečevanje napovedljivih epizod bolečine v kliničnih preskušanjih niso raziskovali.

Fentanil povzroča, tako kot vsi agonisti μ -opioidnih receptorjev, od odmerka odvisno depresijo dihanja. Tveganje je pri bolnikih, ki še niso prejeli opioidov, večje kot pri bolnikih, ki so izpostavljeni hudi bolečini ali ki prejemajo kronično zdravljenje z opioidi. Z dolgotrajnim zdravljenjem se običajno sekundarni učinki opioidov zmanjšujejo.

Čeprav opioidi na splošno povečajo tonus gladkega mišičja urinarnega trakta, je neto učinek spremenljiv, v nekaterih primerih pride do nenadne potrebe po uriniranju, pri drugih do oteženega uriniranja.

Opioidi povečajo tonus in zmanjšajo propulzivna krčenja gladkega mišičja v gastrointestinalnem traktu, posledica česar je podaljšanje časa prehoda skozi prebavila, kar je lahko vzrok za zaprtje zaradi fentanila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Fentanil je močno lipofilno zdravilo, ki se zelo hitro absorbira skozi ustno sluznico in počasneje v gastrointestinalnem traktu. Peroralno prejeti fentanil je izrazito podvržen predsistemski presnovi v jetrih in prebavilih.

Zdravilo Abstral je v obliki podjezične tablete, ki se hitro raztopi. Do hitre absorpcije fentanila pride tekom približno 30 minut po uporabi zdravila Abstral. Absolutna biološka uporabnost zdravila Abstral po ocenah znaša 54 %. Povprečne maksimalne koncentracije fentanila v plazmi so med 0,2 do 1,3 ng/ml (po uporabi 100 do 800 mikrogramov zdravila Abstral) in so dosežene v 22,5 do 240 minutah.

Približno 80–85 % fentanila se veže na proteine v plazmi, večinoma na α 1-glikoprotein in v manjši meri na albumin in lipoprotein. Volumen porazdelitve fentanila v stanju dinamičnega ravnovesja je okoli 3–6 l/kg.

Fentanil se presnavlja primarno s CYP3A4 v številne farmakološko neaktivne presnovke, med njimi v norfentanil. V 72 urah po intravenski uporabi fentanila se z urinom izloči okoli 75 % odmerka, večinoma v obliki presnovkov, z manj kot 10 % nespremenjenega zdravila. Približno 9 % odmerka se izloči z blatom, predvsem v obliki presnovkov. Celotni očistek fentanila iz plazme znaša okoli 0,5 l/h/kg.

Po uporabi zdravila Abstral je običajni razpolovni čas izločanja fentanila okoli 7 ur (razpon 3–12,5 ur), končni razpolovni čas pa okoli 20 ur (razpon 11,5–25 ur).

Farmakokinetika zdravila Abstral je v razponu odmerkov od 100 do 800 µg sorazmerna odmerku. Farmakokinetične študije kažejo, da je odmerek, sestavljen iz več tablet, bioekvivalenten odmerku ene tablete enake jakosti.

Okvara ledvic/jeter

Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic bi lahko povzročilo povečane koncentracije v serumu. Starejši, izčrpani ali na splošno prizadeti bolniki imajo lahko zmanjšan očistek fentanila, kar bi lahko imelo za posledico podaljšanje končnega razpolovnega časa te učinkovine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki o farmakološki varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo nobenih drugih tveganj za ljudi, ki ne bi že bila opisana v ostalih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Študije na živalih so pokazale zmanjšano plodnost podgan in večjo smrtnost njihovih plodov. Teratogenih učinkov niso ugotovili.

Rezultati testov mutagenosti na bakterijah in pri glodavcih so bili negativni. Tako kot drugi opioidi je tudi fentanil kazal *in vitro* mutagene učinke na celicah sesalcev. Tveganje za mutagene učinke pri terapevtski uporabi ni verjetno, saj so bili ti učinki prisotni le pri zelo velikih koncentracijah.

Študije karcinogenosti (26-tedenska vsebnost v kožnem nadomestku na Tg.AC transgenih miših; dvoletna študija subkutane karcinogenosti na podganah) s fentanilom niso razkrile izsledkov, ki bi kazali na onkogeni potencial. Ocena posnetkov možganov iz študije karcinogenosti pri podganah je pokazala možganske lezije pri živalih, ki so jim dajali velike odmerke fentanil citrata. Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
silicizirana mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Abstral podjezične tablete so pakirane v za otroke varnih pretisnih oмотih iz OPA/aluminija/PVC z žepki, ki so zaprti s folijo iz papirja/poliestra/aluminija, shranjeni pa so v škatli. Barva ovojnine se razlikuje glede na jakost Abstral podjezičnih tablet.

Velikost pakiranja: pakiranja z 10 ali 30 podjezičnimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Odpadni material je treba odstraniti na varen način. Bolnikom/skrbnikom je treba svetovati, da naj neuporabljeno zdravilo vrnejo v lekarno, kjer ga bodo odstranili v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00105/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 05. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 05. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 9. 2022