

## 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, 25 mikrogrammaa ihon läpi annettavaa fentanyyliä tuntia kohden, tai ekvianalgeettisen annoksen muuta opioidia viikon ajan tai pidempään.

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.

#### Annostitus:

Annostituksen tarkoituksena on määrittää optimaalinen ylläpitoannos läpilyöntikipukohtausten jatkuvaan hoitoon. Optimaalisen annoksen tulisi tuottaa riittävä kivunlievitys häiritsevien vaikutusten pysyessä hyväksyttävällä tasolla.

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

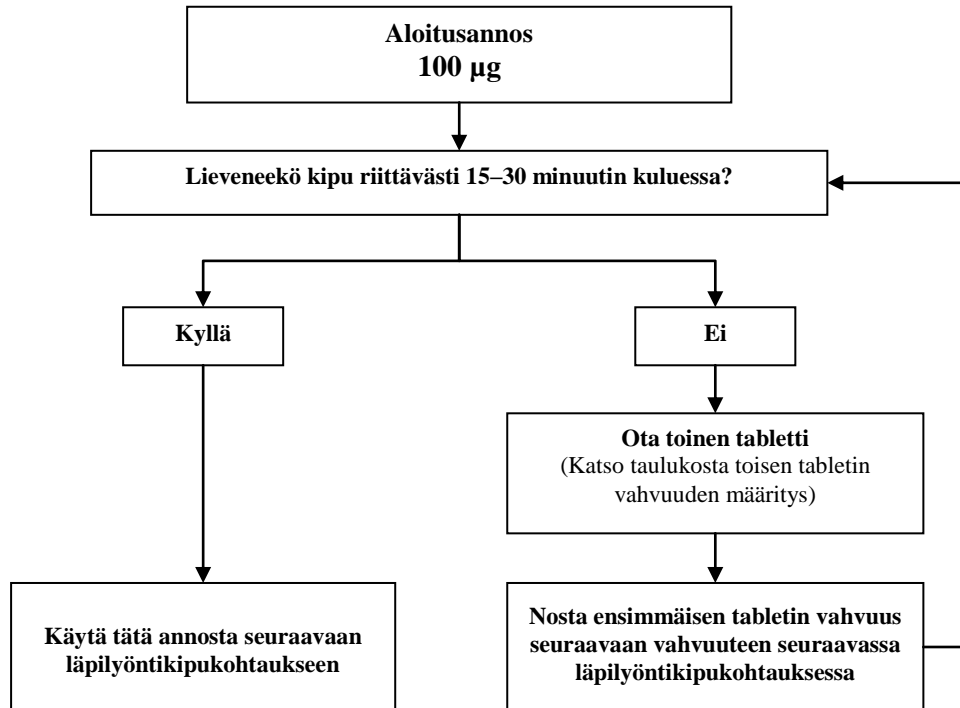
Potilaan tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kunnes optimaalinen annos on saavutettu.

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 kipua ei lievitä 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 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) resoriblettia.

## 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).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu yli 800 mikrogramman annoksia.

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

### 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.

### 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.

### Lääkityksen lopettaminen:

Jos potilas ei enää tarvitse opioidilääkitystä, Abstral-annos on huomioitava ennen opioidiannoksen titraamista vähitellen pienemmäksi, jotta mahdolliset vieroitusoireet voidaan minimoida.

Jos potilas jatkaa jatkuvan kivun hoitoon saamansa pitkäaikaisen opioidilääkityksen käyttöä, mutta ei tarvitse enää hoitoa läpilyöntikipuihin, Abstral-hoito voidaan yleensä lopettaa välittömästi.

### Käyttö lasten ja nuorten hoitoon:

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

### Käyttö iäkkäiden potilaiden hoitoon

Annostitraus on tehtävä erittäin varovaisesti, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin fentanyylin 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 fentanyylin toksisuuteen viittaavien merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Abstralin käyttö on vasta-aiheista, jos potilas ei ole saanut aiemmin hoitoa opioideilla, koska tällöin on henkeä uhkaavan hengityslaman vaara.

Vaikea hengityslama tai vaikeat ahtauttavat keuhkosairaudet.

## **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. Opioidien terapeuttisessa käytössä hoidosta aiheutuva riippuvuus on harvinaista.

Kaikkien opioidien tavoin myös Abstral-hoitoon liittyy kliinisesti merkitsevän hengityslaman riski. Abstral-hoidon annostitrauksen aikana on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on krooninen

ahtaava 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.

Laskimoon annetun fentanyylin on osoitettu aiheuttavan bradykardiaa. Abstralia on käytettävä varoen, jos potilaalla on sydämen harvavyöntisyyttä.

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.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Fentanyyli metaboloituu CYP3A4-entsyymillä välityksellä. CYP3A4-entsyymillä 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. Fentanyyliä on siksi annettava varoen, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä estäviä lääkkeitä.

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

Alkoholi voimistaa morfiinipohjaisten analgeettien 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 opioidianalgeettien vaikutusta vaikea-asteisesti ja ennalta-arvaamattomasti.

Osittaisten opioidiagonistien/-antagonistien (esim. buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) samanaikaista käyttöä ei suositella. Niillä on suuri affiniteetti opioidireseptoreihin, joiden sisäinen

aktiiviteetti on suhteellisen vähäinen, ja niillä on siksi osittainen antagonistinen vaikutus fentanyylin analgeettiseen vaikutukseen ja ne voivat aiheuttaa vieroitusoireita opioideista riippuvaisille potilaille.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Fentanyylin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 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.

Fentanyyliä erittyy rintamaitoon ja se voi siksi aiheuttaa imetettävälle lapselle sedaatiota ja hengityslaman. Imettävien äitien tulisi käyttää fentanyyliä vain, jos hyödyt ovat selvästi äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Fentanyyli voi kuitenkin heikentää 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. Muita hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia ovat: pahoinvointi, oksentelu, ummetus, päänsärky, unisuus/väsymys ja huimaus.

Abstral-valmisteella potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, joiden epäillään liittyvän hoitoon, luetellaan seuraavassa elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ; yleinen  $\geq 1/100 - < 1/10$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

##### **Hermosto**

*Hyvin yleinen:* Huimaus, uneliaisuus, päänsärky

*Yleinen:* Vasovagaalinen reaktio, hypestesia, parestesiat, hyperakusia

##### **Silmät**

*Yleinen:* Näkökyvyn poikkeavuudet

##### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

*Yleinen:* Hengityslama, nuha, nielutulehdus

##### **Ruoansulatuselimistö**

*Hyvin yleinen:* Pahoinvointi

*Yleinen:* Oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus, epämiellyttävä tunne mahassa, dyspepsia, suun kuivuminen

##### **Iho ja ihonalainen kudος**

*Yleinen:* Ihottuma, kutina

## **Verisuonisto**

*Yleinen:* Ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat aallot

## **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

*Hyvin yleinen:* Väsymys

*Yleinen:* Astenia, kiinnityskohdan ärsytys

## **Psyykkiset häiriöt**

*Yleinen:* Masennus, ruokahaluttomuus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, euforia

Kaikki edellä mainitut haittavaikutukset raportoitiin terveillä vapaaehtoisilla Abstral-valmistetta saaneilla, jotka eivät olleet saaneet opioideja aiemmin. Abstral-hoitoa saaneilla potilailla (n=23) esiintyi vain huimausta, pahoinvointia ja oksentelua.

Seuraavia muihin fentanyylivalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia on myös raportoitu (hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ; yleinen  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ; melko harvinainen  $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ; harvinainen  $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ; hyvin harvinainen  $< 1/10\ 000$ ; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)):

## **Sydän**

*Melko harvinainen:* Bradykardia, takykardia, hypertensio

*Hyvin harvinainen:* Rytmihäiriöt

## **Hermosto**

*Yleinen:* Myoklonus, unettomuus, makuhäiriöt

*Melko harvinainen:* Kävelyn/koordinaation poikkeavuudet, huimaus (vertigo), muistinmenetys, puheen häiriöt, vapina

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

*Melko harvinainen:* Hypoventilaatio, astma, hengenahdistus

*Hyvin harvinainen:* Apnea, veren yskiminen

## **Ruoansulatuselimistö**

*Yleinen:* Ruoansulatuskanavan tukos, nielemishäiriö, suun haavaumat/suutulehdus, kielen sairaudet

*Melko harvinainen:* Vatsan laajeneminen, ilmavaivat, jano

*Harvinainen:* Nikotus

## **Munuaiset ja virtsatiet**

*Melko harvinainen:* Virtsaumpi, virtsaamistiheyden muutokset

*Hyvin harvinainen:* Virtsarakon kouristukset, oliguria

## **Iho ja ihonalainen kudus**

*Hyvin yleinen:* Hikoilu

## **Vammat ja myrkytykset**

*Yleinen:* Tapaturmaiset vammat

## **Verisuonisto**

*Yleinen:* Vasodilaatio

## **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

*Melko harvinainen:* Huonovointisuus

## **Psyykkiset häiriöt**

*Yleinen:* Aistiharhat, sekavuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, poikkeavat ajatukset, poikkeavat unet

*Melko harvinainen: Agitaatio, depersonalisaatio, tunteiden epävakaus*

## **4.9 Yliannostus**

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

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 valmisteen 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**

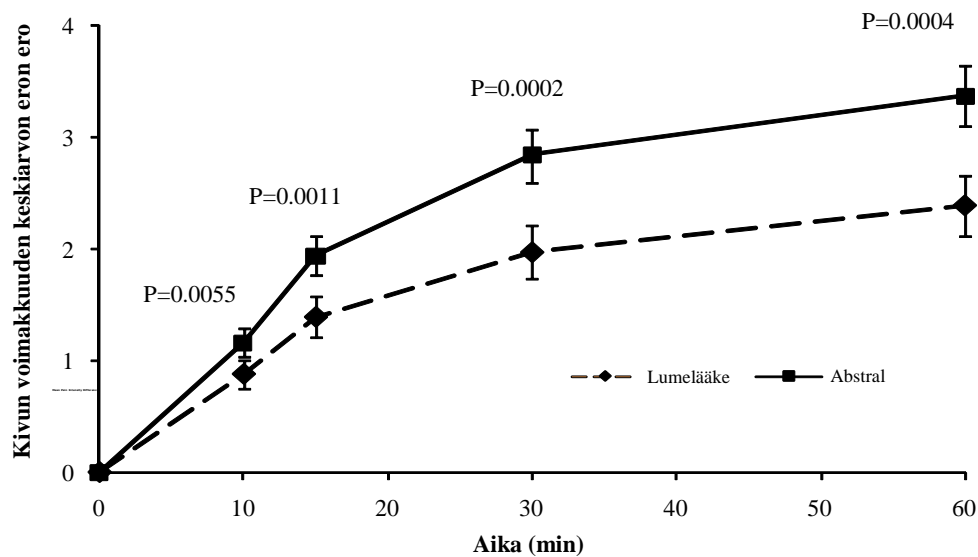
Farmakoterapeuttinen ryhmä: fenyylipiperidiini johdokset. ATC-koodi: N02AB03

Fentanyyli on voimakas  $\mu$ -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.

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.

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  $\mu$ -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 lääkemuoto. Fentanyylin nopea imeytyminen tapahtuu noin 30 minuutin kuluessa Abstralin antamisen jälkeen. Abstralin biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu, mutta sen arvioidaan olevan noin 70 %. Fentanyylin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 0,2–1,3 ng/ml (kun annettu Abstral-annos on 100–800  $\mu$ g) ja se saavutetaan 22,5–240 minuutin kuluessa.

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

Fentanyyli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin 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.

#### 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. Fentanyyllillä oli muiden opioidien tavoin mutageenisia vaikutuksia nisäkäsoluihin *in vitro*. Mutageeninen riski vaikuttaa hoitokäytössä epätodennäköiseltä, koska vaikutuksia esiintyi vain hyvin suurten pitoisuuksien yhteydessä.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Abstral-resoribletit on pakattu lapsiturvallisiin OPA/alumiini/PVC-läpipainopakkausihin, 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**

ProStrakan Ltd  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29/06/2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02/11/2011