

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 tunnin kohden, vähintään 30 mg oksikodonia vuorokaudessa, vähintään 8 mg suun kautta otettavaa hydromorfiinia vuorokaudessa, tai ekvivalenanttisen 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.

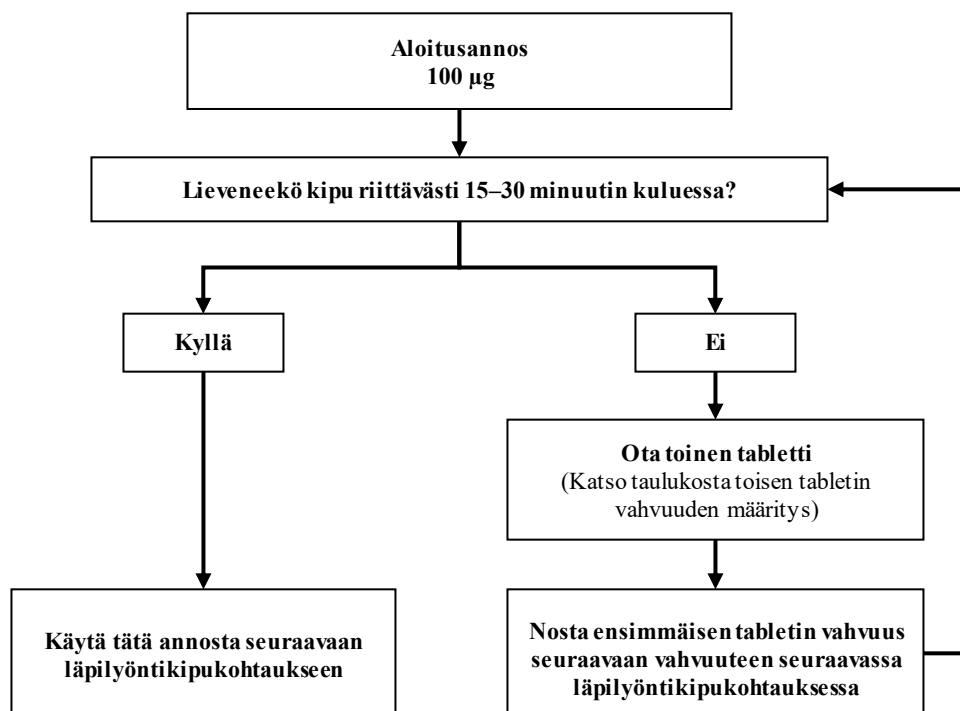
Siirtymistä toisesta fentanyyliä sisältävästä valmisteesta Abstraliin ei saa toteuttaa suhteessa 1:1, koska niiden imeytymisominaisuudet ovat erilaiset. Jos aiemmin toista fentanyylivalmistetta käyttäneen potilaan hoidoksi vaihdetaan Abstral, annos on titrattava uudelleen.

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 resoribletille. 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 resoribletista 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 opioidihoiton 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

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 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

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.

Opioidien väärinkäyttö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Potilaalle saattaa kehittyä toleranssi ja fyysinen ja/tai psyykinen riippuvuus, kun opioideja, kuten fentanyyliä, käytetään toistuvasti. Opioidien terapeuttisesta käytöstä johtuvaa riippuvuutta tiedetään esiintyvän.

Toistuva Abstral-valmisteen käyttö voi johtaa opioidien väärinkäyttöön (Opioid Use Disorder, OUD). Abstral-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voivat johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien väärinkäytön kehittymisen riski on suurentunut potilailla, joilla itsellään tai joiden perheenjäsenillä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin ollut päihdehäiriöitä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttö), tupakoitsijoilla tai potilailla, joilla on aiemmin ollut muita mielenterveyden häiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriöitä).

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

Hengityslama

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.

Kallonsisäisen paineen nousu

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.

Hyperalgesia

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.

Iäkkäät, kakektiset tai heikkokuntoiset potilaat

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.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

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.

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 annostitrauksen 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 Abstralia annetaan yhdessä serotoninergeisiin välittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä saattaa kehittyä ja ilmetä käytettäessä samanaikaisesti serotoninergeisiä 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.

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypokseemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvaisesti. Jos potilaalla ilmenee sentraalista uniapneaa, kokonaisopioidiannoksen pienentämistä pitää harkita.

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

Abstral-valmisteen samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden sukuisten lääkkeiden, kanssa saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi rauhoittavien lääkkeiden samanaikainen määrääminen on rajoitettava potilaisiin, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos Abstral-valmistetta päätetään määrätä 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 fentanyyliä sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Hoito natriumoksibaatilla on lopetettava ennen Abstral-hoidon aloittamista.

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 indusojien 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 indusojilla tai vähentävät CYP3A4:n indusojien annosta, saattaa olla fentanyylin lisääntyneen aktiiviteetin tai toksisuuden riski. Sen vuoksi fentanyyliä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä ja/tai indusojia.

Samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa, kuten muiden morfiinijohdannain (anageettien 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 sekä lisätä sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisten keskushermostoa lamaavien vaikutusten vuoksi. Samanaikaisessa käytössä annosta ja hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Alkoholi voimistaa morfiinipohjaisten anageettien sedatiivista vaikutusta. Alkoholijuomien 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 opioidianageettien vaikutusta vaikea-asteisesti ja ennalta-arvaamattomasti.

Osittaisten opioidiagonistien/-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 anageettisen 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 hengityspysähtykseen), 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	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitse mus			Anoreksia Vähentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt			Masentuneisuus Vainoharhaisuus Sekavuustila Ajan ja paikan tajun 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 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	Tunte maton (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		Väsytys	*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 avoinna. 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.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

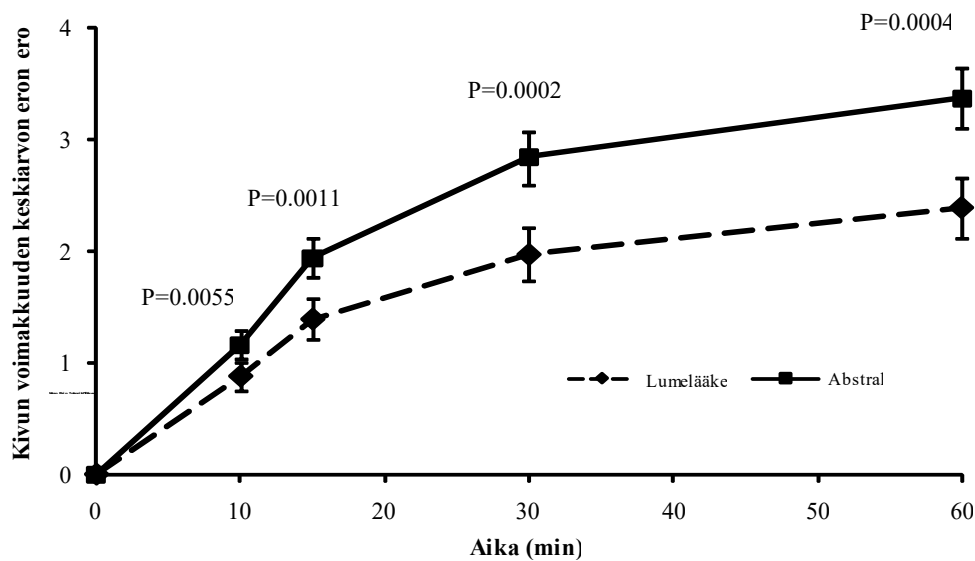
Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, fenyylipiperidiinjohdokset, ATC-koodi: N02AB03

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-lisämunua isakseliin 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 Farmakokineetiikka

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 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. Iäkkäiden, 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 nisäkässoluihin *in vitro*. Mutageeninen riski vaikuttaa hoitokäytössä epätodennäköiseltä, koska vaikutuksia esiintyi vain hyvin suurten pitoisuuksien yhteydessä.

Fentanyyllillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (26 viikkoa kestänyt ihon vaihtoehoton biologinen määritys siirtogeenisillä (Tg.AC) hiirillä ja kaksi vuotta kestänyt ihonalaista karsinogeenisuutta rotilla selvittävä tutkimus) ei todettu onkogeenisuuteen 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.

Pakkauskoiko: pakkauksessa 10 tai 30 resoriblettia. Kaikkia pakkauskoikoja 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

23/06/2021

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 hjälpämnen, 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 smärtskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 ekvivalengetisk 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 hållet i den sublinguala kaviteten utan att tuggas eller sugas. 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 buckalslemlhinnan 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.

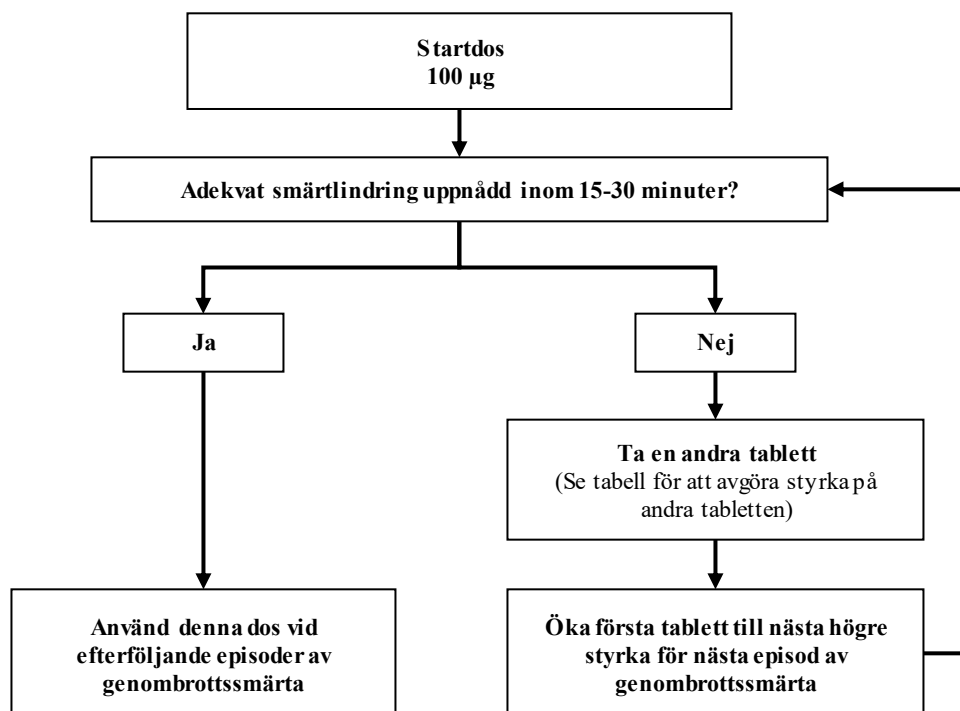
Ett byte från andra läkemedel som innehåller fentanyl till Abstral får inte vara 1:1 på grund av olika absorptionsprofiler. Om patienten byter från ett annat läkemedel som innehåller fentanyl krävs en ny dostitrering med Abstral.

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 erhålles inom 15–30 minuter från administreringen av en enda sublingual resoriblett, kan en extra (andra) 100 mikrogram sublingual resoriblett administreras. Om adekvat analgesi inte erhålles 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 resoriblett vid varje episod av genombrottssmärta	Styrka (mikrogram) för den extra (andra) sublinguala resoriblett, som vid behov tas 15–30 minuter efter den första resoriblett
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) tabletter 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 titreringsprocessen.

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

Underhållsbehandling:

När optimal dos har fastställts, 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).

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 hjälpämne 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

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 tablettorna därför 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 stabiliserats.

Opioidberoende (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som fentanyl. Iatrogen beroende efter terapeutisk användning av opioider kan uppkomma.

Upprepad användning av Abstral kan leda till opioidberoende. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Abstral kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidberoende 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).

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 opioidberoende 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 dositering 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 förloppet 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 smärtskontroll trots ökad dos fentanyl. I sådana fall kan en sänkning av fentanyldosen eller utsättning av fentanylbehandlingen 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 titreringsfasen. 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 iaktas vid behandling av patienter med hypovolemi och hypotension.

Användning till patienter med munsår eller mukositt

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

Utsättande av Abstral

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

Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iaktas 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 avvikelser (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, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4.

Samtidig administrering med medel som inducerar CYP3A4-aktivitet såsom medel mot mykobakterier (t.ex. rifampicin, rifabutin), antikonvulsiva medel (t.ex. karbamazepim, 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 morfinderivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, 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 morfinbaserade 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 utsättningsymptom 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 råttor (se avsnitt 5.3). Risken för människor är okänd. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

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

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

Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjölks och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Fentanyl ska inte användas av ammande kvinnor och amning får återupptas tidigast 5 dagar passerat 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 dåsig het 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 allvarigaste 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 genombrottsmärtor hos cancerpatienter; alla patienter tog samtidigt opioider, såsom depotmorfin, 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, förstoppning, 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 organsystemklass 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 sinnestämning Dysfori Känslomässig labilitet Koncentrationssvårigheter Insomnia	Hallucinationer Läkemedelsberoende Läkemedelsmissbruk Delirium
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Somnolens	Amnesi Parosmi Dysgeusi Tremor Letargi Hypestesi Sömnrubbing	Kramp Nedsatt medvetandegrad Medvetlöshet
Ögon			Dimsyn	
Hjärtat			Takykardi Bradykardi	
Blodkärl			Hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg 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 magsäckstömning 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)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi Muskuloskeletal stelhet Ledstelhet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erekttil dysfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	*Abstinenssymtom Asteni Allmän sjukdomskänsla	Rodnad och värmevallningar Perifert ödem Pyrexia Neonatalt abstinenssyndrom
Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer			Oavsiktlig överdos	Fall

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

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 Överdoser

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.

Den omedelbara behandlingen vid en överdosering innefattar borttagande av eventuella kvarvarande Abstral sublinguala 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 iaktas vid användning av naloxon och andra opioidantagonister för behandling av överdos hos patienter som står på opioidbehandling, eftersom det finns en risk för akut utsättningsyndrom.

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.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

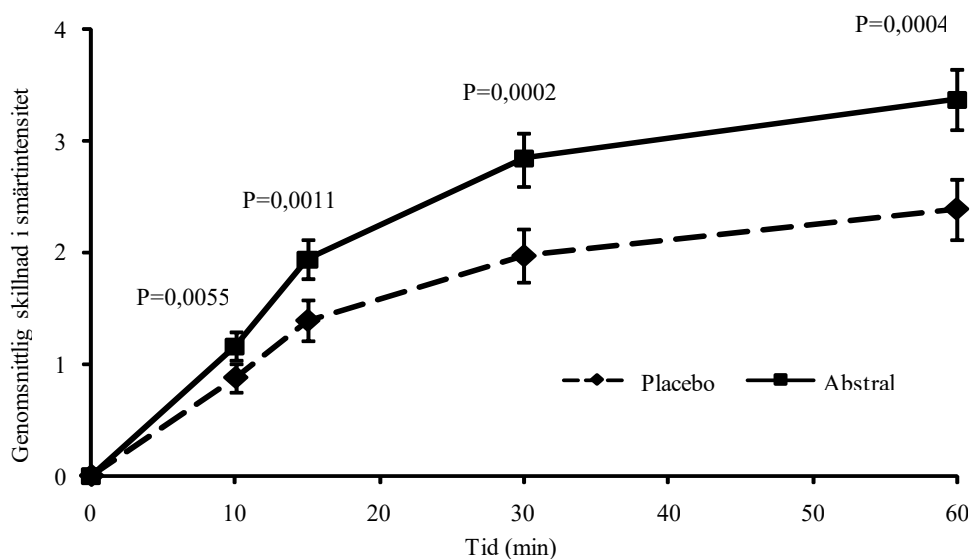
Fentanyl är ett potent μ -opioidanalgetikum med snabbt insättande smärtlindring och kortvarig effekt. Fentanyl är ett ungefär 100 gånger mer potent analgetikum än morfin. De sekundära effekterna av fentanyl på centrala nervsystemet (CNS), och på respiratorisk och gastrointestinal funktion är de typiska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

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 symtom.

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 cancersmärta 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 genombrottsmärtor. Profylaktisk användning av Abstral inför förutsägbara smärtepisoder 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 urinrängningar, 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 långsammare genom magtarmkanalen. Peroralt administrerat fentanyl har en markant hepatisk och intestinal första passage-effekt.

Abstral är en snabbblöslig 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 uppvisade fentanyl mutagena effekter *in vitro* på däggdjursceller. En mutagen risk förefaller osannolik vid terapeutisk användning, eftersom effekterna endast inducerades av mycket höga koncentrationer.

Karcinogenicitetsstudier (26 veckor, dermal, ”alternative bioassay” på Tg.AC transgena möss; 2 års subkutan karcinogenicitetsstudie på råttor) med fentanyl visade inga fynd med onkogen potential. Bedömning av bilder av hjärnan från karcinogenicitetsstudien 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 hjälpämnen

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

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

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

2021-0623