

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Abstral 100 mikrograma sublingvalne tablete

Abstral 200 mikrograma sublingvalne tablete

Abstral 300 mikrograma sublingvalne tablete

Abstral 400 mikrograma sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sublingvalna tableta sadrži:

100 mikrograma fentanila (u obliku citrata)

200 mikrograma fentanila (u obliku citrata)

300 mikrograma fentanila (u obliku citrata)

400 mikrograma fentanila (u obliku citrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Sublingvalna tableta od 100 mikrograma bijela je, okrugla tableta.

Sublingvalna tableta od 200 mikrograma bijela je tableta ovalnog oblika.

Sublingvalna tableta od 300 mikrograma bijela je tableta trokutastog oblika.

Sublingvalna tableta od 400 mikrograma bijela je tableta romboidnog oblika.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje probojne boli u odraslih bolesnika koji uzimaju opioidnu terapiju zbog kronične karcinomske boli. Probojna bol prolazno je pogoršanje trajno prisutne kronične boli koja se inače može kontrolirati lijekovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Abstral se smije primjenjivati samo u bolesnika za koje se smatra da imaju toleranciju na opioidnu terapiju koju uzimaju zbog trajno prisutne karcinomske boli. Smatra se da bolesnici imaju toleranciju na opioidnu terapiju ako uzimaju najmanje 60 mg morfija oralno na dan, najmanje 25 mikrograma transdermalnog fentanila po satu, najmanje 30 mg oksikodona na dan, najmanje 8 mg hidromorfona oralno na dan ili jednaku analgetsku dozu drugog opioida tijekom jednog tjedna ili dulje.

Doziranje

Titracija doze:

Cilj je titracije utvrditi optimalnu dozu održavanja za trajno liječenje epizoda probojne boli. Takva optimalna doza mora pružiti odgovarajuću analgeziju uz prihvatljivu razinu nuspojava.

Optimalna doza lijeka Abstral utvrđuje se titracijom od manje prema većoj dozi u svakog bolesnika posebno. Dostupno je više različitih doza za fazu titracije. Početna doza lijeka Abstral treba biti 100 mikrograma i po potrebi je titrirati prema većoj preko cijelog niza raspoloživih jačina doza.

Bolesnike se mora pažljivo pratiti dok se ne postigne optimalna doza.

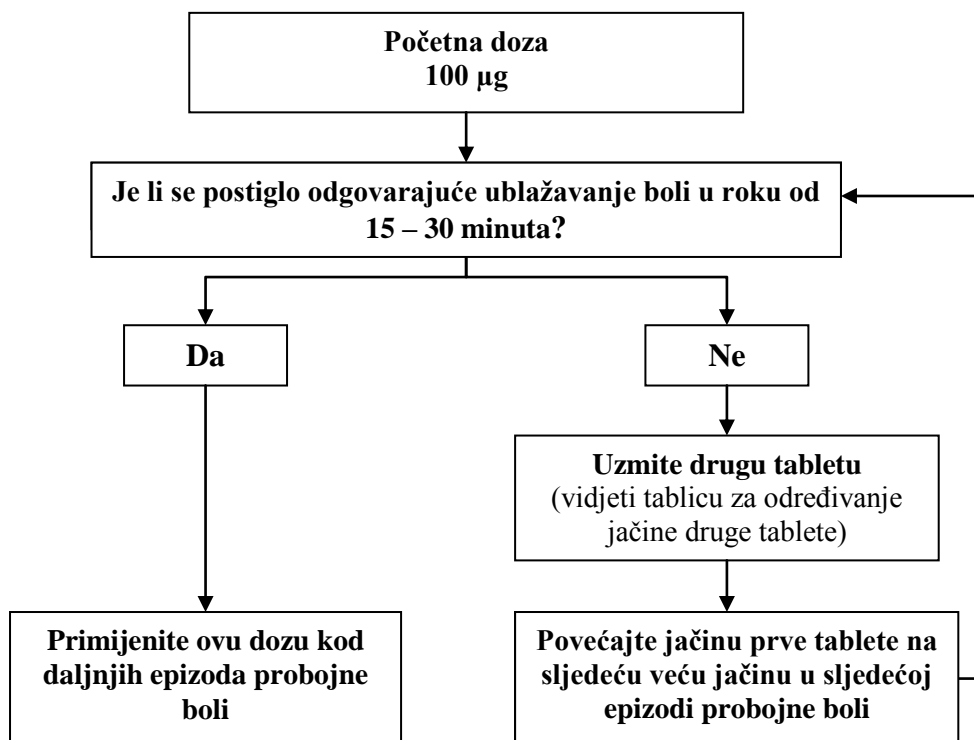
Drugi lijekovi koji sadrže fentanil ne smiju se zamijeniti lijekom Abstral u omjeru 1:1 zato što imaju različite profile apsorpcije. Ako će se bolesniku davati Abstral umjesto nekog drugog lijeka koji sadrži fentanil, potrebno je iznova titrirati dozu lijeka Abstral.

Za titraciju se preporučuje sljedeći režim doziranja, premda u svim slučajevima liječnik mora uzeti u obzir kliničke potrebe bolesnika, dob bolesnika i druge popratne bolesti.

U svih bolesnika terapija mora započeti jednokratnom sublingvalnom tabletom od 100 mikrograma. Ako se ne postigne odgovarajuća analgezija u roku od 15-30 minuta nakon primjene jedne sublingvalne tablete, može se primijeniti dodatna (druga) sublingvalna tableta od 100 mikrograma. Ako se ne postigne odgovarajuća analgezija u roku od 15-30 minuta nakon prve doze, potrebno je razmotriti povećanje doze na sljedeću veću jačinu tablete prilikom sljedeće epizode probojne boli (vidjeti sliku u nastavku).

S povećanjem doze se mora nastaviti postupno sve dok se ne postigne odgovarajuća analgezija uz podnošljive nuspojave. Jačinu doze dodatne (druge) sublingvalne tablete se mora povećati sa 100 na 200 mikrograma kod doza od 400 mikrograma i više. To je prikazano u rasporedu navedenom u nastavku. Ne smiju se primijeniti više od dvije (2) doze u jednoj epizodi probojne boli u ovoj fazi titracije.

POSTUPAK TITRACIJE LIJEKA ABSTRAL



| Jačina (mikrogrami) prve sublingvalne tablete po epizodi probojne boli | Jačina (mikrogrami) dodatne (druge) sublingvalne tablete koja se uzima 15-30 minuta nakon prve tablete, ako je potrebno |
|--|---|
| 100 | 100 |
| 200 | 100 |
| 300 | 100 |
| 400 | 200 |
| 600 (2x300) | 200 |
| 800 (2x400) | - |

Ako se pomoću veće doze postigne odgovarajuća analgezija, ali se nuspojave smatraju neprihvatljivima, može se primijeniti doza koja je po jačini između te dvije (primjenom sublingvalne tablete od 100 mikrograma, ako je primjereno).

Tijekom titracije bolesnike se može uputiti da za bilo koju pojedinačnu dozu uzmu više tableta od 100 mikrograma i/ili 200 mikrograma odjednom. Ne smiju uzeti više od četiri (4) tablete odjednom.

Djelotvornost i sigurnost doza većih od 800 mikrograma nisu se ispitivale u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima.

Da bi se minimalizirao rizik od nuspojava prouzročenih opioidima i utvrdila odgovarajuća doza, zdravstveni djelatnici obavezno moraju pomno nadzirati bolesnike tijekom postupka titracije.

Tijekom titracije bolesnici moraju pričekati najmanje 2 sata prije liječenja nove epizode probojne boli lijevom Abstral.

Terapija održavanja:

Kad se jednom uspostavi odgovarajuća doza, koja može biti i veća od jedne tablete, bolesnike se mora održavati na toj dozi i ograničiti broj doza lijeka Abstral na maksimalno četiri na dan.

Tijekom razdoblja održavanja bolesnici moraju pričekati najmanje 2 sata prije liječenja nove epizode probojne boli lijevom Abstral.

Ponovna prilagodba doze:

Ako se odgovor (analgezija ili nuspojave) na titriranu dozu lijeka Abstral znatno promijeni, može biti potrebno prilagoditi dozu kako bi se osiguralo održavanje optimalne doze.

Ako se dogode više od četiri epizode probojne boli na dan u razdoblju od više od četiri uzastopna dana, onda se mora ponovno procijeniti dozu dugodjelujućeg opioida koji se primjenjuje zbog trajno prisutne boli. Ako se promijeni dugodjelujući opioid ili doza dugodjelujućeg opioida, potrebno je reevaluirati dozu lijeka Abstral i titrirati je po potrebi, kako bi se osiguralo da bolesnik prima optimalnu dozu.

Neophodno je da svako ponavljanje titracije doze bilo kojeg analgetika nadzire zdravstveni djelatnik.

Prekid terapije:

Liječenje Abstralom potrebno je odmah prekinuti ako bolesnik više nema epizode probitačne boli. Potrebno se pridržavati liječenja uporne pozadinske boli kako je propisano.

Ako je potrebno prekinuti liječenje svih opioidnih terapija, bolesnik mora biti pažljivo praćen od strane liječnika kako bi se izbjegla mogućnost pojave simptoma naglog ustezanja liječenja.

Primjena u djece i adolescenata:

Abstral se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Primjena u starijih osoba

Titraciji doze treba pristupiti s osobitom pažnjom i pozorno promatrati bolesnike zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila (vidjeti dio 4.4).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre se mora pažljivo promatrati zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila tijekom faze titracije lijeka Abstral (vidjeti dio 4.4).

Način primjene:

Abstral sublingvalne tablete se moraju primijeniti izravno pod najdublji dio jezika. Abstral sublingvalne tablete ne smiju se progutati nego se moraju potpuno otopiti u usnoj šupljini pod jezikom, bez žvakanja i cuclanja. Bolesnicima se mora savjetovati da ništa ne jedu niti piju sve dok se sublingvalna tableta potpuno ne otopi.

U bolesnika koji imaju suha usta, prije uzimanja lijeka Abstral bukalna sluznica može se navlažiti vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji se ne nalaze na terapiji održavanja opioidima jer postoji povećan rizik od respiratorne depresije.

Teška respiratorna depresija ili teška opstruktivna bolest pluća.

Liječenje akutne boli osim probijajuće boli.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike i njihove njegovatelje se mora upozoriti da Abstral sadrži djelatnu tvar u količini koja može biti smrtonosna za dijete, pa se stoga sve tablete moraju držati izvan dohvata i pogleda djece.

Zbog potencijalno ozbiljnih nuspojava koje mogu nastati kad se uzimaju opioidni lijekovi kao što je Abstral, bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti potpuno svjesni važnosti ispravnog uzimanja lijeka Abstral i znati što poduzeti ako se pojave simptomi predoziranja.

Prije nego što se započne terapija lijekom Abstral, važno je da bolesnik bude na stabilnoj terapiji dugodjelujućim opioidima za kontrolu trajno prisutne boli.

Kod ponavljanja primjene opioida kao što je fentanil mogu se razviti tolerancija i fizička i/ili psihološka ovisnost. Jatrogena ovisnost nakon terapijske primjene opioida je rijetka.

Kao i kod primjene svih opioida, postoji rizik od klinički značajne respiratorne depresije povezane s primjenom lijeka Abstral. Osobit oprez potreban je tijekom titracije doze lijeka Abstral u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili drugim zdravstvenim stanjima zbog kojih su skloni respiratornoj depresiji (npr. miastenija gravis), zbog rizika od daljnje respiratorne depresije koja može završiti respiratornim zatajenjem.

Abstral se smije primijeniti samo uz krajnji oprez u bolesnika koji mogu biti osobito osjetljivi na intrakranijalne učinke hiperkapnije, kao što su oni koji pokazuju znakove povišenog intrakranijalnog tlaka, snižene razine svijesti, kome ili tumora mozga. Primjena opioida u bolesnika s ozljedama glave može prikriti kliničku sliku. U takvom slučaju, opijati se smiju primjenjivati samo ako je to apsolutno neophodno.

Srčana bolest

Fentanil može izazvati bradikardiju. U bolesnika s prijašnjim ili postojećim bradiaritmijama treba ga koristiti s oprezom.

Podaci iz ispitivanja intravenske primjene fentanila pokazuju da stariji bolesnici mogu imati smanjeni klirens i produljeni poluvijek djelatne tvari, kao i povećanu osjetljivost na djelatnu tvar nego mlađi bolesnici. Stariji, kahektični ili oslabljeni bolesnici moraju se pažljivo promatrati zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila i po potrebi im se mora smanjiti doza.

Abstral se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, osobito tijekom faze titracije. Primjena lijeka Abstral u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega povećava biorasplošivost fentanila i smanjuje njegov sistemski klirens, što može dovesti do nakupljanja fentanila i pojačanih i produljenih opioidnih učinaka.

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s hipovolemijom i hipotenzijom.

Abstral nije ispitivan u bolesnika s ranama u ustima ili mukozitisom. Može postojati rizik od povećane sistemske izloženosti lijeku u takvih bolesnika i stoga se preporučuje poseban oprez tijekom titracije doze.

Ne bi trebalo biti vidljivih učinaka po prestanku liječenja lijekom Abstral, ali mogući simptomi ustezanja su anksioznost, tremor, znojenje, bljedoća, mučnina i povraćanje.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kod istodobne primjene Abstrala i lijekova koji utječu na serotonergički neurotransmitorski sustav.

Do razvoja serotoninskog sindroma potencijalno opasnog po život može doći pri istodobnoj primjeni serotonergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te lijekova koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminoooksidaze [MAOI]). Do njegove pojave može doći pri primjeni preporučene doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako se posumnja na pojavu serotoninskog sindroma treba prekinuti liječenje Abstralom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fentanil se metabolizira putem CYP3A4. Djelatne tvari koje inhibiraju aktivnost CYP3A4, kao što su makrolidni antibiotici (npr. eritromicin), azolski antimikotici (npr. ketokonazol, itraconazol) ili određeni inhibitori proteaze (npr. ritonavir), mogu povisiti biorasplošivost fentanila smanjenjem njegovog sistemskog klirensa, potencijalno pojačavajući ili produljujući opioidne učinke. Sok od grejpa također je poznat kao inhibitor CYP3A4. Fentanil se stoga bolesnicima mora davati s oprezom ako se primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A4.

Istodobna primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava, kao što su drugi derivati morfija (analgetici i antitusici), opći anestetici, mišićni relaksansi, sedativni antidepressivi, sedativni H₁ antihistaminici, barbiturati, anksiolitici, (tj. benzodiazepini), hipnotici, antipsihotici, klonidin i slične tvari mogu izazvati jače depresivne učinke na središnji živčani sustav. Može nastupiti respiratorna depresija, hipotenzija i duboka sedacija.

Alkohol pojačava sedativne učinke analgetika na bazi morfija, pa se stoga ne preporučuje primjena alkoholnih pića ili lijekova koji sadrže alkohol istodobno s lijekom Abstral.

Abstral se ne preporučuje primjenjivati u bolesnika koji su u prethodnih 14 dana primali inhibitore monoaminooksidaze (MAO) zato što je zabilježeno jako i nepredvidljivo pojačanje djelovanja opioidnih analgetika MAO inhibitorima.

Ne preporučuje se istodobna primjena parcijalnih opioidnih agonista/antagonista (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin). Oni imaju visok afinitet prema opioidnim receptorima s relativno slabom intrinzičnom aktivnošću, pa stoga djeluju parcijalno antagonistički na analgetske učinke fentanila i mogu izazvati simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o opioidima.

Serotoninergički lijekovi

Istodobna primjena fentanila sa serotoninergičkim lijekom kao što je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitor monoaminooksidaze (MAOI) može povećati rizik od pojave serotoninskog sindroma koji može biti opasan po život.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene fentanila u trudnoći nije utvrđena. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost i poremećaj plodnosti u štakora (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Fentanil se smije primjenjivati u trudnoći samo ako je to neophodno.

Dugotrajno liječenje za vrijeme trudnoće može prouzročiti simptome ustezanja u novorođenčeta.

Fentanil se ne smije primjenjivati tijekom trudova i porođaja (uključujući carski rez), budući da prolazi kroz placentu i može prouzročiti respiratornu depresiju u fetusa i novorođenčeta.

Dojenje

Fentanil prelazi u majčino mlijeko i može uzrokovati sedaciju i respiratornu depresiju u dojenčadi. Žene koje doje ne smiju koristiti fentanil te se dojenje ne smije nastaviti dok ne prođe barem 5 dana od zadnje primjene fentanila.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka lijeka Abstral na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, poznato je da opioidni analgetici narušavaju mentalne i fizičke sposobnosti za izvođenje potencijalno rizičnih zadataka, kao što je upravljanje vozilima i rukovanje strojevima. Bolesnicima se mora savjetovati da ne voze i ne rade sa strojevima ako osjete omaglicu ili omamljenost ili ako imaju zamagljen vid ili dvoslike za vrijeme uzimanja lijeka Abstral.

4.8 Nuspojave

Uz Abstral treba očekivati nuspojave tipične za opioide; te nuspojave slabe s trajanjem primjene. Najozbiljnije moguće nuspojave povezane s primjenom opioida su respiratorna depresija (koja može dovesti do respiratornog aresta), hipotenzija i šok.

Klinička ispitivanja lijeka Abstral bila su osmišljena tako da ocijene sigurnost i djelotvornost lijeka u liječenju bolesnika s probojnom karcinomskom boli; svi su bolesnici za liječenje trajno prisutne boli istodobno uzimali opioide, poput morfija s produljenim oslobađanjem, oksikodona s produljenim oslobađanjem ili transdermalnoga fentanila. Stoga nije moguće u potpunosti izdvojiti učinke prouzročene isključivo primjenom lijeka Abstral.

Najčešće primijećene nuspojave kod primjene lijeka Abstral uključuju tipične nuspojave kod primjene opioida, poput mučnine, konstipacije, somnolencije i glavobolje.

Tablični prikaz nuspojava kod primjene lijeka Abstral i/ili drugih lijekova koji sadrže fentanil: Sljedeće su nuspojave prijavljene s Abstralom i/ili drugim tvarima koje sadrže fentanil tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vrlo često $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava | Nuspojava prema učestalosti | | | |
|---|-----------------------------|--|---|------------------------|
| | Vrlo često | Često | Manje često | Nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | preosjetljivost | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | anoreksija smanjen apetit | |
| Psihijatrijski poremećaji | | | depresija paranoja stanje konfuzije dezorijentiranost promjene mentalnog statusa anksioznost euforija disforija emocionalna labilnost poremećaj pažnje nesanica | halucinacije |
| Poremećaji živčanog sustava | | omaglica glavobolja sommelencija | amnezija parosmija disgeuzija tremor letargija hipoesteziya poremećaj spavanja | konvulzije |
| Poremećaji oka | | | zamagljen vid | |
| Srčani poremećaji | | | tahikardija bradikardija | |
| Krvožilni poremećaji | | | hipotenzija | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta | | dispneja | bol u ustima i ždrijelu stezanje u grlu | respiratorna depresija |

| Klasifikacija organskih sustava | Nuspojava prema učestalosti | | | |
|---|-----------------------------|---|---|---|
| | Vrlo često | Često | Manje često | Nepoznato |
| Poremećaji probavnog sustava | mučnina | stomatitis povraćanje konstipacija suha usta | ulceracije u ustima ulceracije gingive ulceracije na usnama poremećaj pražnjenja želuca bol u abdomenu dispepsija nelagoda u želucu poremećaj jezika aftozni stomatitis | ¹ oticanje jezika, proljev |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | hiperhidroza | kožne lezije osip alergijski pruritus pruritus noćno znojenje povećana sklonost nastanku modrica | |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | | artralgija ukočenost mišića i kostiju ukočenost zglobova | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | | erektilna disfunkcija | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | umor | *sindrom ustezanja lijeka astenija malaksalost | crvenilo uz osjećaj vrućine i navale vrućine periferni edem pireksija |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | | | slučajno predoziranje | pad |

**simptomi ustezanja od opioida kao što su mučnina, povraćanje, proljev, tjeskoba, zimica, tremor i znojenje primijećeni su s transmukoznim fentanilom*

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

Simptomi preoziranja fentanilom su produljenje njegovog farmakološkog djelovanja, od čega je najozbiljniji učinak respiratorna depresija, koja može dovesti do respiratornog aresta.

Zbrinjavanje preoziranja opioidima neposredno nakon preoziranja uključuje uklanjanje preostalog dijela Abstral sublingvalne tablete iz usta, fizičku i verbalnu stimulaciju bolesnika i procjenu razine svijesti. Potrebno je uspostaviti i održavati prohodnost dišnih puteva. Ako je potrebno, može se uvesti orofaringealni tubus ili endotrahealni tubus, primijeniti kisik i započeti s mehaničkom ventilacijom, ako je to primjerno. Potrebno je održavati odgovarajuću tjelesnu temperaturu i parenteralnu primjenu tekućine.

Kod liječenja slučajnog preoziranja u osoba koje nikad prije nisu uzimale opioide, nalokson ili drugi opioidni antagonisti trebaju se primjenjivati sukladno kliničkoj indikaciji i njihovom Sažetku opisa svojstava lijeka. Može biti potrebno ponoviti primjenu opioidnog antagonista ako respiratorna depresija dulje traje.

Potreban je oprez kad se nalokson ili drugi opioidni antagonisti primjenjuju u liječenju preoziranja u bolesnika na dozi održavanja opioidima, zbog rizika od nastanka akutnog sindroma ustezanja.

Ako nastupi teška ili perzistentna hipotenzija, potrebno je uzeti u obzir hipovolemiju, a stanje se mora zbrinuti prikladnom parenteralnom nadoknadom tekućine.

Rigiditet mišića koji ometa disanje zabilježen je uz fentanil i druge opijate. U takvoj situaciji može biti potrebna endotrahealna intubacija, asistirana ventilacija i primjena opioidnih antagonista kao i mišićni relaksansi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici; derivati fenilpiperidina.

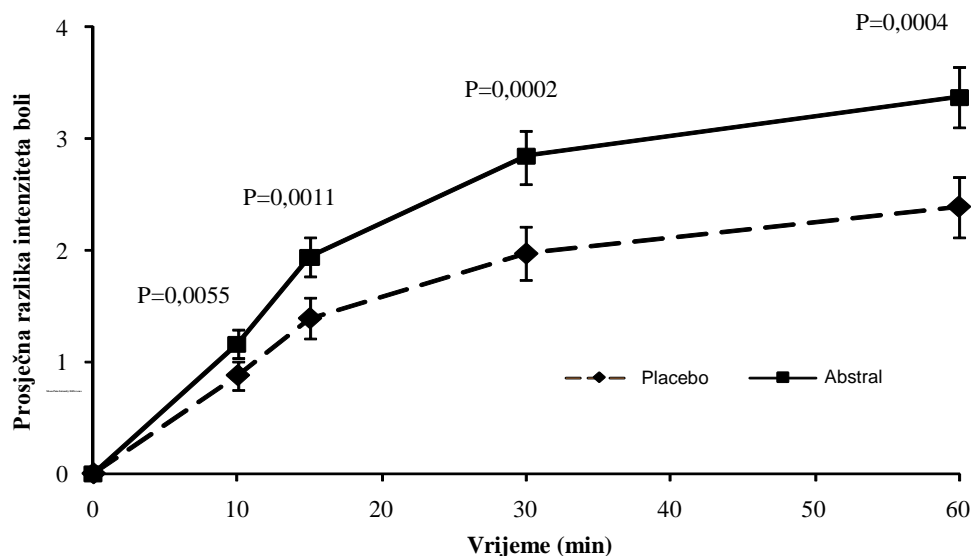
ATK oznaka: N02AB03

Fentanil je potentan μ -opioidni analgetik s brzim početkom analgezije i kratkotrajnim djelovanjem. Fentanil je približno 100 puta potentniji analgetik od morfija. Sekundarni učinci fentanila na središnji živčani sustav (CNS), respiratornu i probavnu funkciju tipični su za opioidne analgetike i smatraju se učincima ovog razreda lijekova. To može uključivati respiratornu depresiju, bradikardiju, hipotermiju, konstipaciju, miozu, fizičku ovisnost i euforiju.

Analgetski učinci fentanila povezani su s razinom djelatne tvari u krvi; u bolesnika koji nikad nisu primali opioide, minimalna učinkovita analgetska koncentracija fentanila u serumu kreće se u rasponu od 0,3-1,2 ng/ml, dok razine u krvi od 10-20 ng/ml izazivaju kiruršku anesteziju i duboku respiratornu depresiju.

U bolesnika s kroničnom karcinomskom boli na stabilnoj dozi održavanja opioidima opaženo je statistički značajno poboljšanje razlike intenziteta boli uz Abstral u odnosu na placebo 10 minuta nakon primjene nadalje (vidjeti sliku 1 u nastavku), uz značajno nižu potrebu za primjenom hitne analgetske terapije.

Slika 1 Prosječna razlika intenziteta boli u odnosu na početnu vrijednost (\pm SE) za Abstral u usporedbi s placebom (mjereno pomoću 0-10 Lickertove skale)



Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Abstral ispitivani su u bolesnika koji su uzimali lijek na početku epizode probojne boli. U kliničkim se ispitivanjima nije ispitivala profilaktička primjena lijeka Abstral za predvidljive epizode boli.

Fentanil, kao i svi agonisti μ -opioidnih receptora, izaziva respiratornu depresiju ovisnu o dozi. Ovaj je rizik veći u osoba koje prethodno nisu primale opioide nego u bolesnika s jakim boli ili onih koji primaju kroničnu opioidnu terapiju. Dugotrajno liječenje opioidima tipično dovodi do razvoja tolerancije na njihove sekundarne učinke.

Dok opiodi općenito povećavaju tonus glatkih mišića mokraćnih putova, neto učinak zna varirati, u nekim slučajevima izazivajući hitnu potrebu za mokrenjem, a u drugima otežano mokrenje.

Opioidi povećavaju tonus i smanjuju propulzivne kontrakcije glatkog mišića probavnog trakta, dovodeći tako do produljenog vremena prolaska sadržaja kroz probavni sustav, što može biti uzrok konstipacijskog učinka fentanila.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fentanil je visoko lipofilni lijek koji se vrlo brzo apsorbira preko sluznice usne šupljine, a sporije preko probavnog trakta. Oralno primijenjen fentanil podložan je izrazitom učinku prvog prolaska kroz jetru i crijeva.

Abstral je brzootapajuća formulacija sublingvalne tablete. Brza apsorpcija fentanila nastupa tijekom približno 30 minuta nakon primjene lijeka Abstral. Izračunato je da apsolutna bioraspoloživost lijeka Abstral iznosi 54%. Prosječne maksimalne koncentracije fentanila u plazmi kreću se u rasponu od 0,2 do 1,3 ng/ml (nakon primjene 100 do 800 μ g lijeka Abstral) i postižu se u roku od 22,5 do 240 minuta.

Distribucija

Približno 80-85% fentanila veže se za proteine plazme, uglavnom za α 1-glikoprotein i u manjoj mjeri za albumin i lipoprotein. Volumen distribucije fentanila u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 3-6 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Fentanil se metabolizira primarno putem CYP3A4 do većeg broja farmakološki nedjelatnih metabolita, uključujući norfentanil. U roku od 72 sata nakon intravenske primjene fentanila, oko 75%

doze izluči se u mokraću, većinom u obliku metabolita, a manje od 10% u obliku neizmijenjenog lijeka. Oko 9% doze otkrije se u stolici, primarno u obliku metabolita. Ukupni klirens fentanila iz plazme iznosi oko 0,5 l/h/kg. Nakon primjene lijeka Abstral, glavni poluvijek eliminacije fentanila iznosi približno 7 sati (raspon 3-12,5 sati), a terminalni poluvijek približno 20 sati (raspon 11,5-25 sati).

Pokazalo se da je farmakokinetika lijeka Abstral proporcionalna dozi u rasponu doza od 100 do 800 µg. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da je primjena višestrukih tableta bioekvivalentna primjeni pojedinačnih tableta ekvivalentne doze.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Oštećena funkcija jetre ili bubrega može prouzročiti povećane koncentracije u serumu. Stariji bolesnici, kahektični bolesnici i bolesnici lošeg općeg stanja mogu imati niži klirens fentanila, što može prouzročiti dulji terminalni poluvijek za taj spoj (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza, a koji nisu navedeni u drugim dijelovima ovog Sažetka opisa svojstava lijeka. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost i povećan mortalitet fetusa štakora. Međutim, teratogeni učinci nisu dokazani.

Ispitivanje mutagenosti na bakterijama i glodavcima dalo je negativne rezultate. Kao i drugi opiodi, i fentanil je pokazao mutagene učinke *in vitro* u stanicama sisavaca. Mutageni rizik kod terapijske primjene ne čini se vjerojatnim, budući da su se ti učinci pojavili samo kod vrlo visokih koncentracija.

Ispitivanja kancerogenosti fentanila (26-tjedni dermalni alternativni biotest u Tg.AC transgeničnih miševa; dvogodišnje supkutano ispitivanje kancerogenosti u štakora) nisu otkrila nalaze koji bi ukazivali na onkogeni potencijal. Pregled rezova mozgovog štakora na kojima je ispitivana kancerogenost pokazao je lezije mozga u životinja kojima su davane visoke doze fentanil citrata. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)
Celuloza, mikrokristalična silicificirana
Karamelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Abstral sublingvalne tablete pakirane su u sigurnosne blistere s OPA/aluminij/PVC džepovima i ovojnicom od papira/poliestera/aluminija koji se nalaze u kartonskoj kutiji. Pakovanja za različite jačine Abstral sublingvalnih tableta označena su različitim bojom.

Veličina pakiranja: 10 sublingvalnih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Otpadni materijal treba ukloniti na siguran način. Bolesnike/njegovatelje treba potaknuti da vrate sav neiskorišteni lijek u ljekarnu, gdje će se zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Abstral 100 mikrograma sublingvalne tablete: HR-H-032023628
Abstral 200 mikrograma sublingvalne tablete: HR-H-192989484
Abstral 300 mikrograma sublingvalne tablete: HR-H-177862772
Abstral 400 mikrograma sublingvalne tablete: HR-H-284002255

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26.03.2012./ 28.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2017.