

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abstral 100 mikrogram sublingvaltabletter
Abstral 200 mikrogram sublingvaltabletter
Abstral 300 mikrogram sublingvaltabletter
Abstral 400 mikrogram sublingvaltabletter
Abstral 600 mikrogram sublingvaltabletter
Abstral 800 mikrogram sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder:

100 mikrogram fentanyl (som sitrat)
200 mikrogram fentanyl (som sitrat)
300 mikrogram fentanyl (som sitrat)
400 mikrogram fentanyl (som sitrat)
600 mikrogram fentanyl (som sitrat)
800 mikrogram fentanyl (som sitrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

100 mikrogram sublingvaltablett er en hvit, rund tablett
200 mikrogram sublingvaltablett er en hvit, oval tablett
300 mikrogram sublingvaltablett er en hvit, triangulær tablett
400 mikrogram sublingvaltablett er en hvit, diamantformet tablett
600 mikrogram sublingvaltablett er en hvit, "D"-formet tablett
800 mikrogram sublingvaltablett er en hvit, kapselformet tablett

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av gjennombruddssmerter hos voksne pasienter som allerede blir behandlet med opioider for kroniske kreftsmarter. Gjennombruddssmerter er forbigående forverring av ellers kontrollert kronisk vedvarende bakgrunnssmerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Abstral bør bare forskrives til pasienter som anses å være tolerante til sin opioidbehandling for vedvarende kreftsmarter. Pasienter kan betraktes som opioidtolerante hvis de tar minst 60 mg morfin oralt daglig, minst 25 mikrogram transdermal fentanyl per time, minst 30 mg oksykodon daglig, minst 8 mg oral hydromorfon daglig eller en ekvivalengetisk dose av et annet opioid i en uke eller mer.

Administrasjonsmåte

Abstral sublingvaltabletter skal administreres direkte under tungen på det dypeste stedet. Abstral sublingvaltabletter skal ikke svelges, men skal i stedet oppløses fullstendig i det sublingvale hulrommet uten å tygges eller suges. Pasienter bør rådes til ikke å spise eller drikke noe før sublingvaltabletten er helt oppløst.

Hos pasienter som har tørr munn kan vann brukes til å fukte munnslimhinnen før Abstral inntas.

Dosetitrering

Formålet med dosetitrering er å fastsette en optimal vedlikeholdsdose i pågående behandling av episoder med gjennombruddssmerter. Denne optimale dosen skal gi tilstrekkelig smertelindring og et akseptabelt nivå av bivirkninger.

Den optimale dosen Abstral skal bestemmes ved opptitrering, individuelt tilpasset for hver pasient. Flere doser er tilgjengelig for bruk under dosetitreringsfasen. Startdosen Abstral bør være 100 mikrogram, med opptitrering etter behov gjennom rekken av tilgjengelige dosestyrker.

Pasienter bør overvåkes nøye til en optimal dose blir nådd.

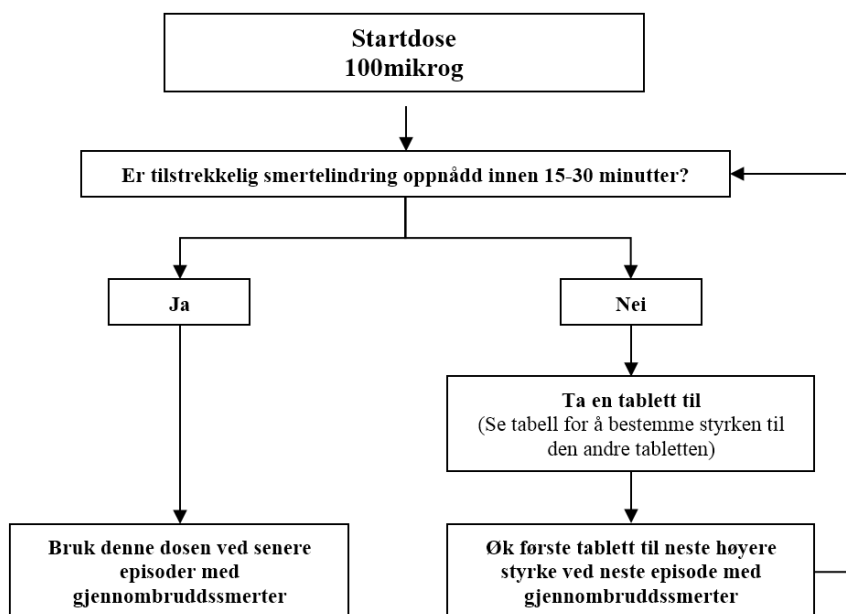
Bytte fra andre fentanylholdige legemidler til Abstral må ikke skje i 1:1-forhold, på grunn av forskjellige absorpsjonsprofiler. Hvis pasienter overføres fra et annet fentanylholdig legemiddel, er ny dosetitrering med Abstral påkrevet.

Følgende doseringsregime anbefales for titrering, selv om legen i hvert enkelt tilfelle bør ta hensyn til pasientens kliniske behov, alder og annen sykdom.

Alle pasienter må starte behandling med én enkelt 100 mikrogram sublingvaltablett. Hvis adekvat smertelindring ikke oppnås innen 15-30 minutter etter administrasjon av en enkelt sublingvaltablett, kan ytterligere én (andre) sublingvaltablett på 100 mikrogram administreres. Hvis adekvat smertelindring ikke oppnås innen 15-30 minutter etter den første dosen, bør en økning i dose til neste dosestyrke vurderes ved neste episode med gjennombruddssmerter. (Se figuren nedenfor).

Doseøkning bør fortsette trinnvis til adekvat smertelindring med akseptable bivirkninger er oppnådd. Doseringsstyrken for den supplerende sublingvaltabletten bør økes fra 100 til 200 mikrogram ved doser på 400 mikrogram og høyere. Dette illustreres i tabellen nedenfor. Ikke mer enn to (2) doser skal administreres under en enkelt episode med gjennombruddssmerter under denne titreringsfasen.

TITRERINGSPROSESS FOR ABSTRAL



Styrke (mikrogram) på første sublingvaltablett per episode med gjennombruddssmerter	Styrke (mikrogram) på supplerende (andre) sublingvaltablett som tas 15-30 minutter etter første tablett, hvis nødvendig
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Hvis adekvat smertelindring oppnås ved den høyere dosen, men bivirkninger betraktes som uakseptable, kan en mellomliggende dose (ved bruk av 100 mikrogram sublingvaltablett der dette er nødvendig) administreres.

Under titrering kan pasientene bes om å ta flere tabletter på 100 mikrogram og/eller 200 mikrogram som en enkelt dose. Høyst fire (4) tabletter må tas til samme tidspunkt.

Effekt og sikkerhet ved doser høyere enn 800 mikrogram har ikke blitt evaluert hos pasienter i kliniske studier.

For å redusere risikoen for opioidrelaterte bivirkninger og for å identifisere riktig dose er det nødvendig at pasienter overvåkes nøye av kvalifisert helsepersonell under titreringsprosessen.

Under titrering må pasientene vente i minst 2 timer før en ny episode med gjennombruddssmerter behandles med Abstral.

Vedlikeholdsbehandling

Når en passende dose har blitt etablert, noe som kan være mer enn en tablett, bør pasientene vedlikeholdes på denne dosen og begrense inntaket til maksimalt fire doser Abstral per dag.

I vedlikeholdsperioden må disse pasientene vente i minst 2 timer før en ny episode med gjennombruddssmerter behandles med Abstral.

Dosejustering

Hvis responsen (smertelindring eller bivirkninger) på den titrerte Abstraldosen forandrer seg markant, kan en etterjustering av dosen være nødvendig for å sikre at en optimal dose opprettholdes.

Hvis mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter oppleves per dag over en periode på mer enn fire påfølgende dager bør dosen til det langtidsvirkende opioidet som brukes mot vedvarende smerter revurderes. Hvis det langtidsvirkende opioidet eller dosen til det langtidsvirkende opioidet forandres, bør Abstraldosen revurderes og retitreres ved behov for å sikre at pasienten får en optimal dose.

Det er helt nødvendig at alle retitreringer av alle analgetika overvåkes av kvalifisert helsepersonell.

I fravær av god smertekontroll bør det tas hensyn til faren for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom (se pkt. 4.4).

Behandlingvarighet og behandlingsmål

Før behandlingen med Abstral startes, bør det avtales en behandlingsstrategi som inkluderer behandlingsvarighet og behandlingsmål, og en plan for avslutning av behandlingen. Dette bør gjøres sammen med pasienten, i samsvar med retningslinjer for smertehåndtering. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling, vurdere seponering og justere doseringene ved behov. Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom overveies (se pkt. 4.4). Abstral bør ikke brukes lenger enn nødvendig.

Avslutning av behandling

Abstral skal seponeres umiddelbart hvis pasienten ikke lenger opplever episoder med gjennombruddssmerter. Behandlingen av den vedvarende bakgrunnssmerten skal fortsette som foreskrevet.

Hvis det er nødvendig å seponere all behandling med opioider, må pasienten få tett oppfølging av legen for å håndtere risikoen for plutselige abstinenseffekter.

Bruk hos barn og ungdom

Abstral må ikke brukes hos pasienter yngre enn 18 år, på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Bruk hos eldre

Dosetitrering må foretas med særskilt aktsomhet og pasienter må observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet (se pkt. 4.4).

Bruk hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Pasienter med nyre- eller leverdysfunksjon bør overvåkes nøye for tegn på fentanyltoksisitet under Abstrals titreringsfase (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter uten vedlikeholdsterapi med opioider, da det er økt risiko for respirasjonsdepresjon.

Alvorlig respirasjonsdepresjon eller alvorlige obstruktive lungelidelser.

Behandling av andre akutte smerter enn gjennombruddssmerter.

Pasienter som behandles med legemidler som inneholder natriumoksybat.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av risiko, inkludert fatalt utfall, forbundet med utilsiktet eksponering, feilbruk og misbruk, skal pasienter og deres pårørende rådes til å oppbevare Abstral på en sikker og trygg plass, utilgjengelig for andre.

Pasienter og deres omsorgspersoner må opplyses om at Abstral inneholder et virkestoff i en mengde som kan være dødelig for et barn, og at de derfor må oppbevare alle tabletter utilgjengelig for barn.

På grunn av potensielt alvorlige bivirkninger som kan oppstå ved behandling med opioider, slik som Abstral, må pasienter og deres omsorgspersoner gjøres oppmerksomme på viktigheten av å innta Abstral riktig og hvilke tiltak som skal iverksettes hvis symptomer på overdosering skulle forekomme.

Før Abstralbehandling påbegynnes er det viktig at pasientens langtidsvirkende opioidbehandling brukt til å kontrollere deres vedvarende smerter, har blitt stabilisert.

Toleranse og opioidbrukslidelse (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrasjon av opioider som fentanyl.

Gjentatt bruk av Abstral kan medføre opioidmisbruk (Opioid Use Disorder, OUD). En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller bevisst feilbruk av Abstral kan medføre overdosering og/eller død. Risikoen for utvikling av OUD er økt hos pasienter med personlig eller familieanamnese (foreldre eller søsken) med stoffmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos tobakksbrukere og hos pasienter med personlig eller familieanamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før og i løpet av behandlingen med Abstral, bør det avtales behandlingsmål og en seponeringsplan med pasienten (se pkt. 4.2). Før og i løpet av behandlingen bør også pasienten bli informert om risikoene for og tegnene på OUD. Pasienter skal rådes til å ta kontakt med legen sin hvis disse tegnene oppstår.

Pasienter skal overvåkes for tegn på misbruk av legemidler (f.eks. for tidlig forespørsel om påfyll). Dette omfatter gjennomgang av samtidig brukte opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes å konsultere en spesialist på misbruk.

Respirasjonsdepresjon

Slik som med alle opioider, er det en risiko for klinisk signifikant respirasjonsdepresjon knyttet til bruken av Abstral. Spesiell varsomhet bør utvises under dosetitrering med Abstral hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, eller andre medisinske lidelser som disponerer for respirasjonsdepresjon (f. eks. myasthenia gravis) på grunn av risikoen for ytterligere respirasjonsdepresjon, som kan lede til respirasjonssvikt.

Økt intrakranielt trykk

Abstral skal bare administreres med ekstrem forsiktighet hos pasienter som kan være spesielt følsomme for intrakranielle virkninger av hyperkapni, slik som de som viser tegn på forhøyet intrakranielt trykk, senket bevissthet, koma eller hjernesvulster. Hos pasienter med hodeskader kan det kliniske forløpet maskeres ved bruk av opioider. I slike tilfeller skal opioider bare brukes hvis det er absolutt nødvendig.

Hyperalgesi

Som med andre opioider bør det ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på en økt dose av fentanyl, tas hensyn til faren for opioidindusert hyperalgesi. Reduksjon av fentanyldose, seponering av fentanylbehandling eller behandlingsevaluering kan være indisert.

Hjertesykdom

Fentanyl kan fremkalle bradykardi. Fentanyl bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere eller eksisterende bradyarytmi.

Eldre, pasienter med kakeksi eller svekkede pasienter

Data fra intravenøse studier med fentanyl tyder på at eldre pasienter kan ha redusert clearance, økt halveringstid og at de kan være mer sensitive for virkestoffet enn yngre pasienter. Eldre, pasienter med kakeksi eller svekkede pasienter bør observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen reduseres om nødvendig.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Abstral bør administreres med forsiktighet til pasienter med lever- eller nyredysfunksjon, spesielt under titreringsfasen. Bruken av Abstral hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon kan øke biotilgjengeligheten til fentanyl og redusere systemisk clearance, noe som kan lede til akkumulasjon og økte og forlengede opioidvirkninger.

Hypovolemi og hypotensjon

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med hypovolemi og hypotensjon.

Bruk hos pasienter med sår i munnen eller mukositt

Abstral har ikke blitt studert hos pasienter med sår i munnen eller mukositt. Det kan være en risiko for økt systemisk eksponering hos slike pasienter, og ekstra forsiktighet er derfor anbefalt under dosetitrering.

Abstralabstinens

Det bør ikke være merkbare virkninger ved avslutning av behandling med Abstral, men mulige abstinenssymptomer er angst, tremor, svetting, blekhet, kvalme og oppkast.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når Abstral administreres samtidig med legemidler som påvirker de serotonerge neurotransmittersystemene.

Utvikling av et potensielt livstruende serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig bruk av serotonerge legemidler som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIs) og serotonin norepinefrin reopptakshemmere (SNRIs), samt med legemidler som forringer metabolismen av serotonin (inkludert monoaminooksidasehemmere (MAO-hemmere)). Dette kan oppstå innenfor den anbefalte dosen.

Serotonergt syndrom kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære unormalheter (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordinering, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom, skal behandling med Abstral seponeres.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan medføre søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Vurder å redusere den totale opioiddosen for pasienter med CSA.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Abstral og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Abstral blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Abstral inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av legemidler som inneholder natriumoksybat og fentanyl er kontraindisert (se pkt. 4.3). Behandling med natriumoksybat skal seponeres før oppstart av behandling med Abstral.

Fentanyl metaboliseres av CYP3A4. Stoffe som hemmer CYP3A4-aktivitet, slik som makrolidantibiotika (f. eks. erytromycin), antimykotika av azoltypen (f. eks. ketokonazol, itraconazol) og visse proteasehemmere (f. eks. ritonavir) kan øke biotilgjengeligheten til fentanyl ved å senke dens systemiske clearance, noe som potensielt kan øke eller forlenge opioidvirkningene. Grapefruktjuice er også kjent for å hemme CYP3A4. Samtidig administrasjon med legemidler som inducerer CYP3A4-aktivitet, slik som midler mot mykobakterier (f.eks. rifampicin, rifabutin), antikonvulsiva (f.eks. karbamazepin, fenytoin og fenobarbital) og naturmidler (f.eks. johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan redusere effekten av fentanyl. CYP3A4-indusere har en tidsavhengig effekt, og det kan ta minst to uker før maksimal effekt er nådd etter igangsatt behandling. Motsatt kan det ta minst to uker før CYP3A4-induksjon avtar ved seponering. Pasienter som får fentanyl, og som avslutter behandling med eller reduserer dosen av CYP3A4-indusere, kan ha risiko for økt fentanyllaktivitet eller toksisitet. Fentanyl bør derfor gis med forsiktighet til pasienter hvis det blir administrert samtidig med CYP3A4-hemmere og/eller -indusere.

Samtidig bruk av andre CNS-dempende midler, slik som andre morfinderivater (analgetika og antitussiva), generelle anestetika, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), muskelavslappende midler, sedative antidepressiva, sedative H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (dvs. benzodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin og beslektede stoffer kan forårsake økte CNS-dempende virkninger, økt risiko for sedasjon, respirasjonsdepresjon, hypotensjon, koma og dødsfall grunnet additiv CNS-dempende virkning. Dose og varighet av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Alkohol forsterker de sedative virkningene til morfinbaserte analgetika, derfor anbefales ikke samtidig administrasjon av Abstral med alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol.

Abstral anbefales ikke til bruk hos pasienter som har fått monoaminoxidase (MAO)-hemmere de siste 14 dager fordi alvorlig og uforutsigbar forsterkning av MAO-hemmere har blitt rapportert med opioidanalgetika.

Samtidig bruk av delvis opioide agonister/antagonister (f. eks. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) anbefales ikke. De har høy affinitet til opioide reseptorer med lav egenaktivitet og motvirker derfor delvis den analgetiske effekten av fentanyl. Dette kan fremkalle abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter.

Serotonerge legemidler

Samtidig administrering av fentanyl med et serotonergt stoff, som en selektiv serotonin reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin norepinefrin reopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoxidasehemmer (MAO-hemmer), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til fentanyl hos gravide har ikke blitt fastslått. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet med svekket fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Fentanyl bør bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig.

Langtidsbehandling under graviditet kan forårsake abstinenssymptomer hos nyfødte.

Fentanyl bør ikke brukes under fødsel (inkludert keisersnitt) siden fentanyl passerer placenta og kan forårsake respirasjonsdepresjon hos fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Fentanyl går over i morsmelk og kan føre til døsighet og respiratorisk depresjon hos det diende barnet. Fentanyl skal ikke brukes av ammende kvinner og amming skal ikke gjenopptas før minst 5 dager etter at fentanyl sist- ble administrert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner ved bruk av Abstral.

Opioidanalgetika er imidlertid kjent for å svekke den mentale eller fysiske evnen til å utføre potensielt farlige oppgaver, slik som bilkjøring eller bruk av maskiner. Pasienter bør rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner hvis de blir svimle, søvnige, opplever tåkesyn eller dobbeltsyn ved inntak av Abstral.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger som er typiske for opioider kan forventes ved bruk av Abstral, de har en tendens til å minke i intensitet ved kontinuerlig bruk. De mest alvorlige potensielle bivirkningene ved opioidbruk er respirasjonsdepresjon (som kan føre til åndedrettsstans), hypotensjon og sjokk.

De kliniske studiene med Abstral var utformet for å evaluere sikkerhet og effekt ved behandling av pasienter med gjennombruddssmerter ved kreft. Alle pasientene tok samtidige opioider, som depotmorfin, depotoksykodon eller transdermal fentanyl, mot kontinuerlige smerter. Derfor er det ikke mulig å skille helt sikkert ut effektene av kun Abstral.

De vanligste observerte bivirkningene ved bruk av Abstral omfatter typiske bivirkninger av opioider, som kvalme, forstoppelse, søvnighet og hodepine.

Oppsummeringstabell over bivirkninger ved bruk av Abstral og/eller andre forbindelser som inneholder fentanyl:

Følgende bivirkninger er rapportert med Abstral **og/eller andre fentanylholdige stoffer** i kliniske studier og etter markedsføring.

De presenteres nedenfor etter organklasser og frekvens (svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Bivirkning etter frekvens			
	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer			Anoreksi Nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser			Depresjon Paranoia Forvirrings-tilstand Desorientering Endret mental status Angst Eufori Dysfori	Hallusinasjon Legemiddelavhengighet Legemiddelmisbruk Delirium

Organklassesystem	Bivirkning etter frekvens			
	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
			Emosjonelle svingninger Oppmerksomhets- forstyrrelser Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Hodepine Søvnighet	Amnesi Parosmi Dysgeusi Tremor Letargi Hypoestesi Søvnlidelser	Kramper Nedsatt bevissthetsnivå Bevisstløshet
Øyesykdommer			Uklart syn	
Hjertesykdommer			Takykardi Bradykardi	
Karsykdommer			Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Orofaryngeal smerte Tranghet i halsen	Respirasjons-depresjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Stomatitt Oppkast Forstoppelse Munntørrehet	Munnsår Gingivale sår Leppesår Svekket gastrisk tømming Magesmerter Dyspepsi Mageubehag Tungelidelse Aftøs stomatitt	Hoven tunge Diaré
Hud- og underhuds- sykdommer		Hyperhidrose	Hudlesjoner Utslett Allergisk pruritus Pruritus Nattesvette Økt tendens til bloduttreddelser	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi Stivhet i muskler og skjelett Stive ledd	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Eretil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue	*Abstinenssyndrom Asteni Malaise	Rødme og hetetokter Perifert ødem Pyreksi Neonatalt abstinenssyndrom Toleranse
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Utilsiktet overdose	Fall

**opiate abstinenssymptomer som kvalme, oppkast, diaré, angst, frysninger, skjelvinger og svette er blitt observert ved transmukosal fentanyl*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Toleranse

Toleranse kan utvikles ved gjentatt bruk.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Abstral kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere etter en pasients individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Symptomene på fentanyloverdosering er en forlengelse av dens farmakologiske virkninger. Den mest alvorlige effekten er respirasjonsdepresjon, som kan lede til åndedrettsstans. Koma har også forekommet.

Tilfeller av Cheyne-Stokes-respirasjon har blitt observert ved overdose med fentanyl, spesielt hos pasienter med hjertesvikt i anamnesen.

Toksisk leukoencefalopati er også observert med overdosering av fentanyl.

Behandling

Umiddelbar behandling av opioidoverdosering inkluderer fjerning av alle gjenværende Abstral sublingvaltabletter fra munnen, fysisk og verbal stimulering av pasienten og en vurdering av bevissthetsnivået. Åpne luftveier skal etableres og opprettholdes. Hvis nødvendig skal en orofaryngeal luftvei eller endotrakeal tube innsettes, oksygen administreres og mekanisk ventilasjon påbegynnes, etter behov. Adekvat kroppstemperatur og parenteralt væskeinntak skal opprettholdes.

Til behandling av utilsiktet overdosering hos opioidnaive pasienter, bør nalokson eller andre opioidantagonister brukes i henhold til klinisk indikasjon og i henhold til deres preparatomtaler. Gjentatt administrasjon av opioidantagonisten kan være nødvendig om respirasjonsdepresjonen vedvarer.

Det bør utvises varsomhet ved bruk av nalokson eller andre opioidantagonister i behandling av overdosering hos opioidbrukende pasienter, på grunn av risikoen for å utløse akutte abstinenssymptomer.

Hvis alvorlig eller vedvarende hypotensjon forekommer, bør hypovolemi vurderes og tilstanden bør behandles med passende parenteral væsketerapi.

Muskelrigiditet som vanskeliggjør respirasjon har blitt rapportert med fentanyl og andre opioider. I denne situasjonen kan endotrakeal intubasjon, assistert ventilasjon og administrasjon av opioidantagonister, så vel som muskelavslappende midler være aktuelt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, fenylypiperdinderivater. ATC-kode: N02AB03

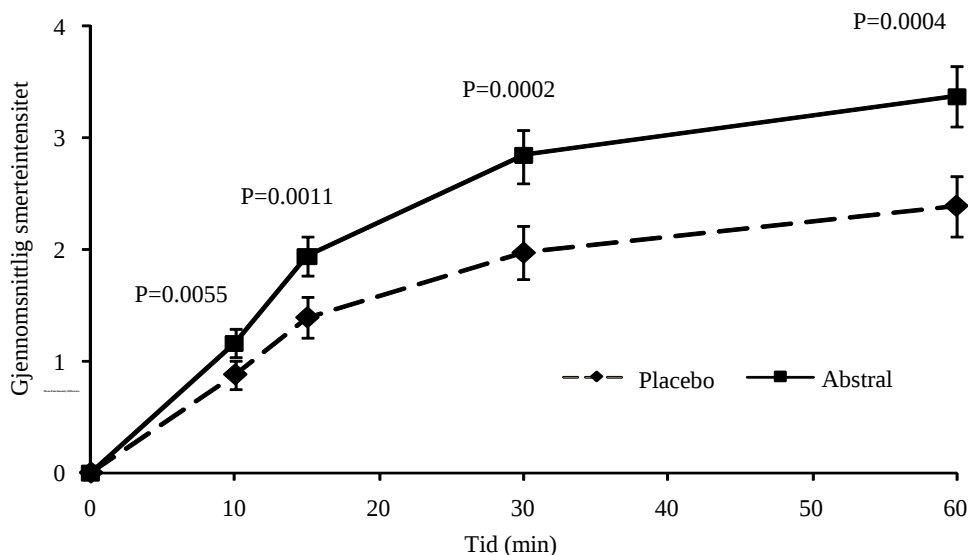
Fentanyl er et potent μ -opioidanalgetikum med raskt innsettende analgetisk virkning og kort virketid. Fentanyl er omtrent 100 ganger mer potent enn morfin som analgetikum. Sekundære virkninger av fentanyl på sentralnervesystemet (CNS), respiratorisk og gastrointestinal funksjon er typisk for opioidanalgetika, og er ansett for å være klasseeffekter. Disse kan inkludere respirasjonsdepresjon, barykardi, hypotermi, obstipasjon, miose, fysisk avhengighet og eufori.

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonadeakser. Noen endringer som kan ses er en økning i serumprolaktin og en reduksjon i plasmakortisol og -testosteron. Kliniske tegn og symptomer kan manifesteres av disse hormonforandringene.

De analgetiske virkningene av fentanyl er relaterte til blodkonsentrasjonen av virkestoffet, og hos opioidnaive pasienter er minste effektive analgetiske serumkonsentrasjon av fentanyl 0,3-1,2 ng/ml, mens blodkonsentrasjoner på 10-20 ng/ml gir kirurgisk anestesi og uttalt respirasjonsdepresjon.

Hos pasienter med kroniske kreftsmarter på stabile vedlikeholdsdoser av opioider ble det observert statistisk signifikant forbedring av smerteintensitetsforskjell med Abstral sammenlignet med placebo fra 10 minutter etter administrasjon (se figur 1 nedenfor), med signifikant lavere behov for tilleggsanalgesi ("rescue"-terapi).

Figur 1 Gjennomsnittlig differanse på smerteintensitet fra baselinjen ($\pm$ SE) for Abstral sammenlignet med placebo (målt med 0-10 Likert-skala)



Sikkerheten og effekten av Abstral har blitt evaluert hos pasienter som tar legemidlet ved starten av episoden med gjennombruddssmerter. Forebyggende bruk av Abstral for forutsigbare smerteepisoder ble ikke undersøkt i de kliniske forsøkene.

Fentanyl gir som alle andre μ -opioidreseptoragonister doseavhengig respirasjonsdepresjon. Risikoen er høyere hos opioidnaive personer enn hos pasienter med sterke smerter eller som får kronisk opioidbehandling. Langtidsbehandling med opioider fører vanligvis til utvikling av toleranse mot sekundære virkninger.

Mens opioider generelt øker tonus i urinveienes glatte muskulatur, synes nettoeffekten å være variabel, i noen tilfeller oppstår vannlatingstrang, i andre tilfeller vannlatingsvansker.

Opioider øker tonus og senker de fremdrivende sammentrekningene i gastrointestinal glatt muskulatur, noe som leder til lengre gastrointestinal transittid, og som kan være årsaken til den obstiperende virkningen til fentanyl.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Fentanyl er et svært fettløslig stoff, som absorberes svært raskt gjennom oral mukosa og saktere via mage-tarm-kanalen. Oralt administrert fentanyl gjennomgår uttalte first pass-effekter i lever og tarm.

Abstral er en raskt oppløselig sublingvaltablettformulering. Rask absorpsjon av fentanyl foregår i løpet av omtrent 30 minutter etter administrasjon av Abstral. Den absolutte biotilgjengeligheten til Abstral er beregnet til 54 %. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av fentanyl er 0,2 til 1,3 ng/ml (etter administrasjon av 100 til 800 mikrog Abstral) og nås innen 22,5 til 240 minutter.

Omtrent 80-85 % av fentanyl er bundet av plasmaproteiner, hovedsakelig α 1-glykoprotein, og i mindre grad albumin og lipoprotein. Distribusjonsvolumet til fentanyl ved steady state er omtrent 3-6 liter/kg.

Fentanyl metaboliseres primært via CYP3A4 til flere farmakologisk inaktive metabolitter, inkludert norfentanyl. Innen 72 timer etter intravenøs administrasjon av fentanyl blir rundt 75 % av dosen utskilt i urinen, for det meste som metabolitter, med mindre enn 10 % som uforandret legemiddel. Omtrent 9 % av dosen gjenfinnes i fæces, primært som metabolitter. Total plasmaclearance av fentanyl er omtrent 0,5 liter/time/kg. Etter administrasjon av Abstral er eliminasjonshalveringstiden omtrent 7 timer (3-12,5 timer) og terminal halveringstid er omtrent 20 timer (11,5-20 timer).

De farmakokinetiske egenskapene til Abstral har vist seg å være doseproporsjonale i doseområdet 100 til 800 mikrog. Farmakokinetikkstudier har vist at flere tabletter er bioekvivalent til enkle tabletter av tilsvarende dose.

Nyre-/leversvikt

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon kan forårsake økte serumkonsentrasjoner. Eldre, kakektiske og generelt svekkede pasienter kan ha lavere fentanylclearance, noe som kan forårsake lengre terminal halveringstid for stoffet (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering indikerer ingen spesiell fare for mennesker som ikke allerede er dekket i andre punkter av denne preparatomtalen. Dyrestudier har vist redusert fertilitet og økt mortalitet hos rottefostre. Teratogene effekter har likevel ikke blitt demonstrert.

Mutagenitet hos bakterier og gnagere ga negative resultater. Som andre opiaterviste fentanyl mutagene virkninger *in vitro* i celler fra pattedyr. En mutagen risiko ved terapeutisk bruk virker usannsynlig siden virkningene bare ble induert ved svært høye konsentrasjoner.

Karsinogenesestudier (26-ukers alternativt hudbioassay med Tg.AC-transgene mus, toårig subkutan karsinogenesestudie med rotter) med fentanyl avdekket ingen holdepunkter for onkogen potensial. Evaluering av hjernesnitt fra karsinogenstudien med rotter viste hjerneskader hos dyr som hadde fått høye doser med fentanylcitrat. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Abstral sublingvaltabletter er emballert i barnesikre blisterpakninger av OPA/aluminium/PVC-lommer med lokk av papir/polyester/aluminium i en yttereske av papp. Pakningene er fargekodet for hver Abstral sublingvaltablettstyrke.

Pakningsstørrelse: Pakninger à 10 eller 30 sublingvaltabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Avfallsmateriale bør kastes på en sikker måte. Pasienter/omsorgspersoner bør oppfordres til å returnere alle ubrukte legemidler til apoteket, hvor det skal destrueres i overensstemmelse med nasjonale og lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mikrogram: 06-4329
200 mikrogram: 06-4330
300 mikrogram: 06-4331
400 mikrogram: 06-4332
600 mikrogram: 06-4333
800 mikrogram: 06-4334

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.04.2009

Dato for siste fornyelse: 28.02.2013

10. OPPDATERINGSDATO

29.10.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no.