

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Abstral 100 míkrogramma tungurótartöflur  
Abstral 200 míkrogramma tungurótartöflur  
Abstral 300 míkrogramma tungurótartöflur  
Abstral 400 míkrogramma tungurótartöflur  
Abstral 600 míkrogramma tungurótartöflur  
Abstral 800 míkrogramma tungurótartöflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tungurótartafla inniheldur

100 míkrogrömm fentanýl (sem sítrat)  
200 míkrogrömm fentanýl (sem sítrat)  
300 míkrogrömm fentanýl (sem sítrat)  
400 míkrogrömm fentanýl (sem sítrat)  
600 míkrogrömm fentanýl (sem sítrat)  
800 míkrogrömm fentanýl (sem sítrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tungurótartafla.

100 míkrogramma tungurótartafla er hvít kringlótt tafla  
200 míkrogramma tungurótartafla er hvít sporöskjulaga tafla  
300 míkrogramma tungurótartafla er hvít þríhyrnd tafla  
400 míkrogramma tungurótartafla er hvít demantslaga tafla  
600 míkrogramma tungurótartafla er hvít "D"laga tafla  
800 míkrogramma tungurótartafla er hvít hylkislaga tafla

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Meðhöndlun gegnumbrotsverkja hjá fullorðnum sjúklingum í ópíóíðameðferð við langvinnnum verkjum vegna krabbameins. Gegnumbrotsverkur er skammvinn versnun langvinnis grunnverkjar sem er að öðru leyti meðhöndlaður.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Abstral á aðeins að gefa sjúklingum sem taldir eru þola ópíóíðameðferð við viðvarandi verkjum vegna krabbameins. Sjúklingar teljast ópíóíðþolnir ef þeir taka minnst 60 mg af morfíni til inntöku á dag, minnst 25 míkrogrömm af fentanýlli um húð á klst., minnst 30 mg af oxýkódóni á dag, minnst 8 mg af hýdrómorfóni til inntöku á dag eða álíka verkjastillandi skammt af öðrum ópíóíða í viku eða lengur.

### Lyfjagjöf:

Gefa skal Abstral tungurótartöflur beint undir tunguna, við dýpsta hluta hennar.

Ekki skal gleypa Abstral tungurótartöflur heldur skal láta þær leysast algjörlega upp í munni án þess að tyggja eða sjúga. Ráðleggja skal sjúklingum að neyta hvorki matar né drykkjar þar til tungurótartaflan hefur leyst algjörlega upp.

Hjá sjúklingum með munnþurrk má nota vatn til að væta slímhúð munnsins áður en Abstral er tekið.

### Skammtastilling:

Markmið skammtatítrunar er ákvarða árangursríkasta viðeigandi skammt fyrir stöðuga meðhöndlun á gegnumbrotsverkjaköstum. Þessi árangursríki skammtur skal veita næga verkjastillingu með ásættanlegum aukaverkunum.

Ákjósanlegasti skammturinn af Abstral er ákvarðaður með skammtaaukningu, sem gerð er fyrir hvern einstakan sjúkling. Þó nokkrar skammtastærðir fást til notkunar við skammtstillingu. Upphaflegur skammtur af Abstral á að vera 100 míkrógrömm og síðan skal auka skammta eftir þörfum með fánlegum skammtastyrkleikum.

Hafa skal vandlegt eftirlit með sjúklingum þar til árangursríkasta skammti er náð.

Ef skipt er frá öðrum lyfjum sem innihalda fentanýl yfir í Abstral má slíkt ekki fara fram í hlutfallinu 1:1 þar sem frásog þeirra er ólíkt. Ef skipt er frá öðrum lyfjum sem innihalda fentanýl yfir í Abstral þurfa viðkomandi sjúklingar að gangast undir skammtastillingu á ný með Abstral.

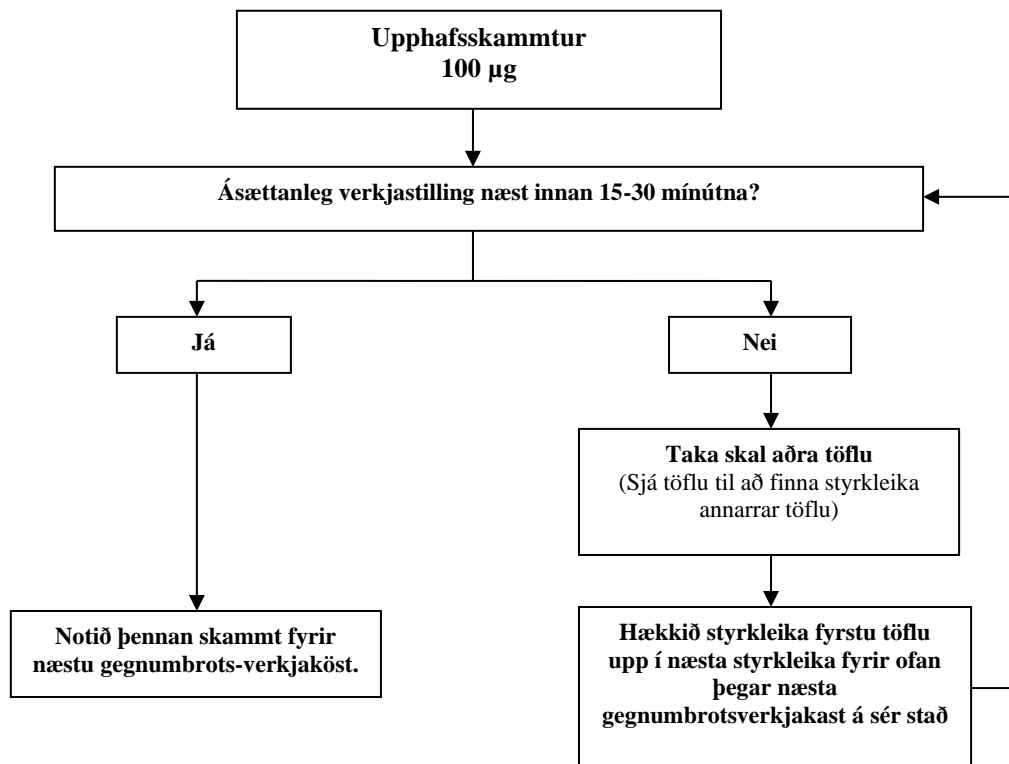
Mælt er með eftirfarandi skammtaáætlun við stillingu skammta, en læknirinn skal þó í hverju tilfelli taka til greina klínískar þarfir sjúklings, aldur og aðra sjúkdóma.

Allir sjúklingar skulu hefja meðferð með einni 100 míkrógramma tungurótartöflu.

Ef nægilegri verkjastillingu er ekki náð innan 15-30 mínútna eftir lyfjagjöf með einni tungurótartöflu skal gefa viðbótar (aðra) 100 míkrógramma tungurótartöflu. Ef nægilegri verkjastillingu er ekki náð innan 15-30 mínútna frá fyrsta skammti skal íhuga að auka skammtinn í næsta fánlega töflustyrk fyrir næsta gegnumbrotsverkjakast (sjá töflu hér að neðan).

Auka skal skammta skref fyrir skref þar til náð er nægilegri verkjastillingu með ásættanlegum aukaverkunum. Auka skal styrk viðbótar (annarrar) tungurótartöflunnar úr 100 í 200 míkrógrömm við skammta sem eru 400 míkrógrömm eða hærrí. Þetta er útskýrt á töflunni hér að neðan. Ekki skal gefa fleiri en tvo (2) skammta við einu gegnumbrotsverkjakasti á þessu stigi skammtastillingar.

## SKAMMTASTILLINGARFERLI:



Styrkur (míkrógrömm) fyrstu tungurótartöflu við gegnumbrotsverkjakasti	Styrkur (míkrógrömm) viðbótar (annarrar) tungurótartöflu sem taka skal 15-30 mínútum á eftir fyrstu töflunni ef þörf er á
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ef nægilegri verkjastillingu er náð með hærri skammtinum en aukaverkanir teljast óásættanlegar má gefa millibilsskammt (100 míkrógramma tungurótartöflu eftir því sem við á).

Meðan á skammtastillingu stendur má gefa sjúklingum fyrirmæli um að nota margfeldi af 100 míkrógramma töflum og/eða 200 míkrógramma töflum til að ná hverjum stökum skammti. Aldrei má nota fleiri en fjórar (4) töflur á sama tíma.

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun hærri skammta en 800 míkrógrömm í klínískum rannsóknum á sjúklingum.

Til að draga sem mest úr hættu á óþiðatengdum aukaverkunum og finna viðeigandi skammt skiptir mestu máli að heilbrigðisstarfsfólk hafi náði eftirlit með sjúklingum meðan á skammtastillingarferlinu stendur.

Meðan á skammtastillingu stendur ber sjúklingum að bíða að minnsta kosti 2 klst. áður en þeir nota Abstral við öðru gegnumbrotsverkjarkasti.

#### Viðhaldsmeðferð:

Þegar búið er að ákvarða viðeigandi skammt, hugsanlega fleiri en ein tafla, skal viðhalda þessum skammti hjá sjúklingum og takmarka notkunina við hámark fjóra skammta af Abstral á dag.

Meðan á viðhaldstímabilinu stendur ber sjúklingum að bíða að minnsta kosti 2 klst. áður en þeir nota Abstral við öðru gegnumbrotsverkjarkasti.

#### Skammtaaðlögun:

Ef svörun (verkjastilling eða aukaverkanir) við Abstral skammti sem stillt var á breytist verulega getur þurft að aðlaga skammta til að tryggja að ákjósanlegum skammti sé viðhaldið.

Ef vart verður við fleiri en fjögur gegnumbrotsverkjaköst á dag lengur en fjóra daga samfleytt skal endurmeta skammt þess langverkandi ópíóíðalyfs sem notað er við viðvarandi verk. Ef skipt er um langverkandi ópíóíðalyf eða skammti þess breytt á að endurmeta og endurstilla skammta af Abstral eftir þörfum til að tryggja að sjúklingurinn fái sem ákjósanlegastan skammt.

Endurstilling á skammti verkjastillandi lyfja verður að fara fram undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns.

Ef ekki næst fullnægjandi verkjastilling, skal íhuga möguleika á ofursársaukanæmi (hyperalgesia), þolmyndun og versnun á undirliggjandi sjúkdómi (sjá kafla 4.4).

#### Meðferð hætt:

hætta ætti notkun Abstral tafarlaust ef sjúklingurinn þjáist ekki lengur af gegnumbrotsverkjum. Halda skal áfram meðferð við viðvarandi bakgrunnssársauka eins og mælt er fyrir um.

Ef þörf er á því að hætta allri ópíóíðameðferð skal lækni fylgjast náið með sjúklingnum til þess að stjórna áhættunni á skyndilegum fráhrarfseinkennum.

#### Notkun hjá börnum og unglíngum:

Ekki má gefa Abstral sjúklingum yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

#### Notkun hjá öldruðum:

Skammtastilling þarf að fara fram með sérstakri varúð og fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til fentanýleitrunar (sjá kafla 4.4).

#### Notkun hjá öldruðum sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi:

Fylgjast þarf náið með sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi með tilliti til merkja um fentanýleitrun meðan á skammtastillingu Abstral stendur (sjá kafla 4.4).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar sem ekki eru á viðhaldsmeðferð með ópíóíðlyfi þar sem aukin hættu er á öndunarbælingu.

Alvarleg öndunarbæling eða teppusjúkdómar í lungum.

Meðferð við bráðum verkjum öðrum en gegnumbrotsverkjum.

Sjúklingar sem eru á meðferð með lyfjum sem innihalda natríumoxýbat.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Láta þarf sjúklinga og umönnunaraðila vita að Abstral inniheldur virkt efni í slíku magni að það getur verið barni banvænt og því þarf að geyma allar töflur þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Vegna aukaverkana sem geta reynst alvarlegar og komið fram við óþíóíðameðferð eins og Abstral skal gera sjúklingum og umönnunaraðilum ljóst hversu mikilvægt er að taka Abstral á réttan hátt og hvað skuli gera ef einkenni um ofskömmtnun koma fram.

Áður en meðferð með Abstral er hafin er mikilvægt að sjúklingur hafi verið stillur inn á langverkandi óþíóíðameðferð við viðvarandi verkjum.

#### Óþíóíðafíkn (misnotkun og fíkn)

Polmyndun og líkamleg og/eða sálræn ávanabinding getur myndast við endurtekna notkun óþíóíða svo sem fentanýls. Hins vegar er þekkt að ávanabinding í kjölfar meðferðar að læknisráði getur komið fyrir.

Endurtekin notkun Abstral getur leitt til óþíóíðafíknar (Opioid Use Disorder, OUD). Misnotkun eða vísvitandi röng notkun Abstral getur valdið ofskömmtnun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér óþíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talið áfengissýki), hjá sjúklingum sem nota tóbak og sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til merkja um ásækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun óþíóíða og geðlyfja (eins og bensódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni óþíóíðafíknar.

#### Öndunarbílun

Við notkun allra óþíóíða er viss hættu á klínískt marktækri öndunarbælingu í tengslum við notkun Abstral. Sérstaka varúð skal sýna við skammtastillingu Abstral hjá sjúklingum með langvinnan teppusjúkdóm í lungum eða aðra kvilla sem auka hættu á öndunarbælingu (t.d. vöðvaslensfár) vegna hættu á frekari öndunarbælingu, sem gæti leitt til öndunarbílunar.

#### Aukinn innankúpuþrýstingur

Aðeins skal gefa Abstral með mikilli varúð sjúklingum sem geta verið sérstaklega næmir fyrir innankúpuáhrifum af völdum of mikils koltvísyfrings, svo sem þeim sem sýna merki um aukinn innankúpuþrýsting, minnkaða meðvitund, dá eða heilaæxli. Hjá sjúklingum með áverka á höfði getur notkun óþíóíða dulið klíníska sjúkdómsframvindu. Ef svo er á aðeins að nota óþíóíða ef slíkt telst algjörlega nauðsynlegt.

#### Ofursársaukanæmi

Eins og við á um önnur óþíóíð, skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi af völdum óþíóíða ef verkjastilling er ófullnægjandi þrátt fyrir aukinn skammt af fentanýli. Hugsanlegt er að draga þurfi úr skömmtnun fentanýls, hættu meðferð með fentanýli eða endurskoða meðferð.

#### Hjartasjúkdómar

Hægur hjartsláttur getur hlotist af fentanýli. Nota skal fentanýl með varúð hjá sjúklingum sem áður hafa verið með eða þegar eru haldnir hægsláttartruflunum.

#### Aldraðir sjúklingar, vannærðir/tærðir sjúklingar og lasburða sjúklingar

Gögn úr rannsóknum á fentanýli í bláæð gefa til kynna að úthreinsun geti verið minni hjá öldruðum sjúklingum, helmingunartíminn lengri og að þeir geti hugsanlega verið næmari fyrir virka efninu en yngri sjúklingar. Hafa skal náíð eftirlit með öldruðum sjúklingum, vannærðum/tærðum sjúklingum og lasburða sjúklingum hvað varðar merki um fentanýleitrtnun og minnka skal skammta ef á þarf að halda.

#### Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Gefa skal Abstral með varúð sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi, einkum meðan á skammtastillingu stendur. Notkun Abstral hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi getur aukið aðgengi fentanýls og dregið úr almennri úthreinsun þess, sem getur leitt til uppsöfnunar og lengdra óþíóíðaáhrifa.

### Blóðþurrð og lágþrýstingur

Sýna skal aðgát við meðhöndlun sjúklinga með blóðþurrð og lágþrýsting.

### Notkun hjá sjúklingum með sár í munni eða slímhimnubólgu

Abstral hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sár í munni eða slímhimnubólgu.

Aukin almenn útsetning fyrir lyfjum er hugsanleg hjá slíkum sjúklingum og því skal sýna sérstaka aðgát meðan á skammtastillingu stendur.

### Fráhvarf Abstral

Engin áberandi áhrif ættu að koma fram þegar meðferð með Abstral er hætt en hugsanleg einkenni fráhrarfs eru kvíði, skjálfti, svitamyndun, fölví, ógleði og uppköst.

### Serótónínheilkenni

Ráðlagt er að sýna aðgát þegar Abstral er gefið samtímis lyfjum sem hafa áhrif á serótónín taugaboðefnakerfi.

Serótónínheilkenni sem hugsanlega reynist lífshættulegt kann að koma fram við samhliðanotkun serótónínlyfja svo sem sértækra serótónínendurupptökuhemla (SSRI) og serótónínnoradrenalínendurupptökuhemla (SNRI), og með lyfjum sem skerða umbrot serótóníns (svo sem mónóamínóxídasahemlum [MAO hemlum]). Þetta getur átt sér stað innan marka ráðlagðra skammta.

Serótónínheilkenni kann að fela í sér breytingar á andlegu ástandi (t.d. óróleiki, ofskynjanir, dá), ójafnvægi á ósjálfráðri starfsemi (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofhiti), frávik í taugakerfi og vöðvum (t.d. ofviðbrögð, skortur á samhæfingu hreyfinga, stífleiki), og/eða einkenni í meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur).

Ef grunur liggur á um serótónínheilkenni skal hætta meðferð með Abstral.

### Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. kæfisvefni af miðlægum orsökum (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun ópíóíða eykur hættuna á að fá kæfisvefn af miðlægum orsökum og áhættan er háð skömmtum. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá kæfisvefn af miðlægum orsökum.

### Hætta við samhliðanotkun róandi lyfja svo sem benzodíazepína eða skyldra lyfja

Samhliðanotkun Abstral og róandi lyfja svo sem benzodíazepína eða skyldra lyfja getur valdið róandi áhrifum, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessarar áhættu skal takmarka samhliða ávísun slíkra róandi lyfja við sjúklinga þar sem önnur meðferðarúrræði eru ekki í boði. Ef ákvörðun er tekin um samhliða ávísun Abstral og róandi lyfja, á að nota lægsta virka skammt og meðferðin þarf að vera eins stutt og mögulegt er.

Fylgjast skal náið með sjúklingunum með tilliti til einkenna um öndunarbælingu og slævingu. Því er eindregið mælt með því að biðja sjúklinga og umönnunaraðila um að vera vakandi fyrir þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

### Abstral inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðanotkun lyfja sem innihalda natriúmoxybat og fentanýl er frábending (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð með natriúmoxybati áður en meðferð með Abstral er hafin.

Fentanýl er umbrotið af CYP3A4. Lyf sem hamla CYP3A4-verkun eins og makrólíðasýklalyf (t.d. erytromycín), azól sveppaeyðandi lyf (t.d. ketókónazól, itraconazól) eða tilteknir próteasahemlar (t.d. ritonavír) geta aukið aðgengi fentanýl með því að draga úr almennri úthreinsun þess og geta því hugsanlega aukið eða lengt áhrif ópíóíða. Einnig er vitað til þess að greipaldinsafi hamli CYP3A4.

Samtímis gjöf með lyfjum sem örva virkni CYP3A4 svo sem lyf gegn mykobakteríum (t.d. rifampín, rifabútín), krampaleysandi lyf (t.d. karbamazepín, fenýtoín og fenóbarbital) jurtafyllt (t.d. jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)) getur dregið úr verkun fentanýls. Áhrif CYP3A4-örva eru tímaháð og geta tekið að minnsta kosti 2 vikur til að ná hámarksverkun eftir aðleiðslu. Á hinn bóginn, þegar notkun lyfsins er hætt, getur tekið að minnsta kosti 2 vikur að draga úr CYP3A4-örvun. Sjúklingar sem fá fentanýl en hætta meðferð með eða sem minnka skammta CYP3A4-örva geta verið í hættu á að fá aukna verkun fentanýls eða eiturverkun. Því á að sýna aðgát ef fentanýl er gefið sjúklingum samhliða CYP3A4 hemlum og/eða örvum.

Samhliða notkun annarra róandi efna eins og annarra morfínafleiða (verkjastillandi lyf og hóstalyf), svæfingarlyfja, gabapentin-lyfja (gabapentin og pregabalín), vöðvaslakandi lyfja fyrir beinagrindavöðva, sefandi þunglyndislyfja, sefandi H1 andhistamína, barbítúra, kvíðastillandi lyfja (þ.e. benzódíazepín), svefnlyfja, geðrofslyfja, klónidíns og skyldra efna getur valdið auknum róandi áhrifum, aukinni hættu á slævingu, öndunarbælingu, lágþrýstingi, dái og dauða vegna róandi viðbótaráhrifa. Takmarka skal skammta og lengd samhliða notkunar (sjá kafla 4.4).

Alkóhól eykur sefandi áhrif verkjastillandi lyfja sem innihalda morfín og því er ekki mælt með samhliða notkun áfengra drykkja eða lyfja sem innihalda alkóhól og Abstral.

Ekki er mælt með notkun Abstral hjá sjúklingum sem hafa fengið MAO-hemlar á síðustu 14 dögum þar sem tilkynnt hefur verið um alvarleg og ófyrirsjáanleg örvandi áhrif MAO-hemla á verkjastillandi lyf sem innihalda ópíóíða.

Ekki er mælt með samhliða notkun á lyfjum sem eru ópíóíðgerandefni/mótlyf að hluta (t.d. búprenorfíni, nalbúfíni, pentasókíni). Þau hafa mikla sækni í ópíóíðaviðtaka með tiltölulega litla innri virkni og mótverka því að hluta verkjastillandi áhrifum fentanýls og kunna að valda fráhrarfseinkennum hjá sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum.

#### Serótónínlyf

Samhliðalyfjagjöf fentanýls með serótónínlyfi, svo sem sértækum serótónínendurupptökuhemli (SSRI) eða serótónínnoradrenálínendurupptökuhemli (SNRI), eða mónóamínóoxídasahemli (MAO-hemli), getur aukið hættuna á serótónínheilkenni sem getur reynst lífshættulegt ástand.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi fentanýls á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun, með skertri frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Aðeins á að nota fentanýl á meðgöngu þegar það er bráðnauðsynlegt.

Langtímanotkun á meðgöngu getur valdið fráhrarfseinkennum hjá nýfæddu barni.

Ekki á að nota fentanýl meðan hríðir standa yfir eða við fæðingu (þ.m.t. við keisaraskurð) þar sem fentanýl kemst yfir í fylgju og getur valdið öndunarbælingu hjá fóstri eða nýfæddu barni.

#### Brjóstgjöf

Fentanýl berst í brjóstamjólk og getur valdið slævingu og öndunarbælingu hjá barni á brjósti.

Konur með barn á brjósti ættu ekki að nota fentanýl og ekki ætti að setja barn aftur á brjóst fyrr en að minnsta kosti 5 dögum eftir síðustu fentanýlgjöf.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Abstral á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Hins vegar eru óþíóíða verkjalyf þekkt fyrir að skerða andlega eða líkamlega getu til að framkvæma hugsanlega hættulegar athafnir eins og akstur og notkun véla. Ráðleggja skal sjúklingum frá akstri og notkun véla ef vart verður við svima, svefndruna, þokusýn eða tvísýni meðan á töku Abstral stendur.

#### 4.8 Aukaverkanir

Búast má við dæmigerðum aukaverkunum af óþíóíðum með Abstral. Styrkur þeirra minnkar yfirleitt með áframhaldandi notkun. Alvarlegustu hugsanlegu aukaverkanirnar í tengslum við notkun óþíóíða eru öndunarþægling (sem getur leitt til öndunarstopps), lágþrýstingur og lost.

Klínískum rannsóknum á Abstral var ætlað að meta öryggi og verkun við meðhöndlun sjúklinga með gegnumbrotsverk af völdum krabbameins; allir sjúklingarnir tóku samtímis aðra óþíóíða, á borð við morfínforðalyf, oxýkódónforðalyf eða fentanýl í gegnum húð, við þrálátum verkjum sínum. Þess vegna er ekki unnt að skilja áhrif Abstral eins sér á öyggjandi hátt þar frá.

Meðal algengustu aukaverkana sem vart hefur orðið við notkun Abstral eru dæmigerðar aukaverkanir af völdum óþíóíða á borð við ógleði, hægðatregðu, svefnhöfgi og höfuðverk.

Tafla með yfirliti yfir aukaverkanir við notkun Abstral og/eða annarra efnasambanda sem innihalda fentanýl:

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir við notkun Abstral **og/eða annarra efnasambanda sem innihalda fentanýl** í klínískum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu. Þær eru taldar upp í eftirfarandi töflu eftir líffæraflokkum og tíðni (mjög algengar  $\geq 1/10$ ; algengar  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ; sjaldgæfar  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ; tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun flokkuð eftir tíðni			
	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Efnaskipti og næring			Lystarleysi Minnkuð matarlyst	
Geðræn vandamál			Þunglyndi Vænisýki Ringlunarástand Vistarfirring Breytingar á andlegu ástandi Kvíði Sæluvíma	Ofskynjanir Lyfjafíkn (ávanabinding) Lyfjamisnotkun Óráð



Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun flokkuð eftir tíðni			
	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
			Vanlíðan Geðbrigði Athyglisbrestur Svefnleysi	
<b>Taugakerfi</b>		Sundl Höfuðverkur Svefnhöfgi	Minnisleysi Lyktarglöp Bragðtruflun Skjálfti Sinnuleysi Skert húðskyn Svefnröskun	Krampi Skert meðvitund Meðvitundarleysi
<b>Augu</b>			Þokusýn	
<b>Hjarta</b>			Hraðsláttur Hægsláttur	
<b>Æðar</b>			Lágþrýstingur	
<b>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</b>		Mæði	Verkur í munni og koki Þrengsl í kverkum	Öndunarbæling
<b>Meltingarfæri</b>	Ógleði	Munnbólga Uppköst Hægðatregða Munnþurrkur	Munnsár Tannholdssár Sár á vörum Skert magatæming Kviðverkir Meltingarónot Óþægindi í maga Tungukvillar Munnbólga með blöðrum	Þroti í tungu Niðurgangur
<b>Húð og undirhúð</b>		Óhófleg svitamyndun	Meinsemd í húð Útbrot Ofnæmiskláði Kláði Nætursviti Aukin martilhneiging	Ofsakláði
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			Liðverkur Stirðleiki í stoðkerfi Stirðleiki í liðum	
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>			Stinningartruflun	

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun flokkuð eftir tíðni			
	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Þreyta	*Fráhvarfs-einkenni Þróttleysi Lasleiki	Andlitsroði og hitakóf Útlímabjúgur Sóttthiti Fráhvarfsheilken ni nýbura
<b>Áverkar og eitranir</b>			Ofskömmun af vangá	Dettni

\*Ópíatsfráhvarfsseinkenni eins og ógleði, uppköst, niðurgangur, kvíði, hrollur, skjálfti og svitamyndun hafa komið fram hjá fentanýli í gegnum slímhimnu

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

#### **4.9 Ofskömmun**

Einkenni ofskömmunar af fentanýl eru lenging lyfjafæðilegrar verkunar þess, en alvarlegustu áhrifin eru öndunarbæling sem getur leitt til öndunarstopp. Dauðadá hefur einnig komið fyrir.

Tafarlaus meðhöndlun ofskömmunar af völdum ópíóíða snýst m.a. um að fjarlægja Abstral tungurótartöflur sem hugsanlega eru enn í munni, að örva sjúklinginn líkamlega og með samræðum og meta meðvitundarstig. Tryggja skal að loftvegir haldist opnir. Ef á þarf að halda skal koma fyrir slöngu í munn og kok eða barkarennu, gefa skal súrefni og hefja vélræna öndunaraðstoð eftir þörfum. Viðhalda skal réttum líkamshita og gefa vökva í æð.

Við meðhöndlun ofskömmunar fyrir slysi hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið ópíóíða á nota, naloxon eða aðra ópíóíðablokka samkvæmt klínískri ábendingu og „Samantekt á eiginleikum lyfs“ fyrir viðkomandi lyf. Endurtekin lyfjagjöf ópíóíðablokka getur reynst nauðsynleg ef öndunarbæling varir lengi.

Sýna skal aðgát við notkun naloxon eða annarra ópíóíðablokka við meðhöndlun ofskömmunar hjá sjúklingum sem fá áfram ópíóíða vegna hættu á bráðum fráhvarfseinkennum.

Ef alvarlegur eða viðvarandi lágþrýstingur kemur fram á íhuga blóðþurrð og síðan á að meðhöndla ástandið með viðeigandi vökvameðferð í æð.

Tilkynnt hefur verið um að vöðvastífleiki hafi truflandi áhrif á öndun við notkun fentanýls og annarra ópíóíða. Við þessi skilyrði getur verið þörf á barkaþræðingu, öndunaraðstoð og lyfjagjöf ópíóíðablokka auk vöðvaslakandi lyfja.

Tilvik rykkjaöndunar (Cheynes Stokes respiration) hafa komið fyrir við ofskömmun fentanýls, einkum hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf; ópíóíðar; fenýlpíperidín afleiður. ATC flokkur: N02AB03

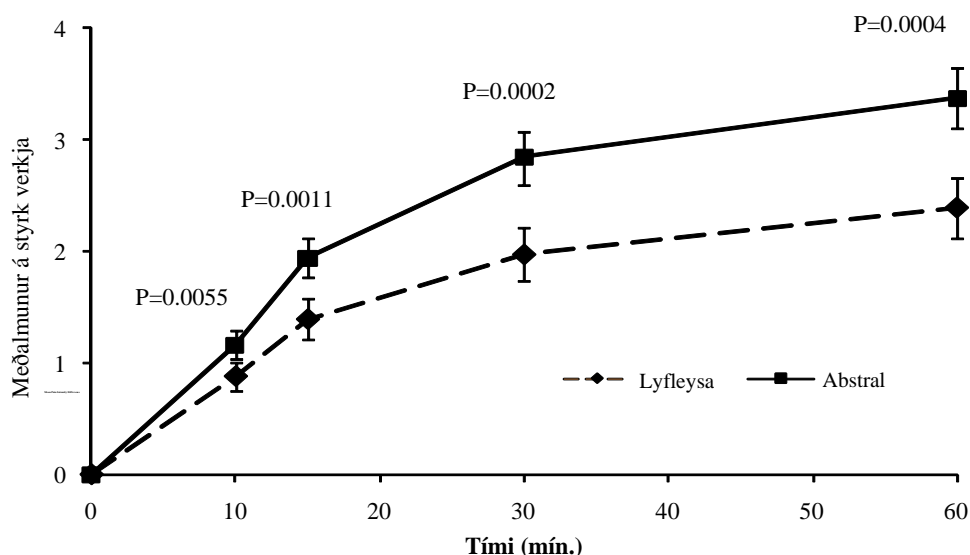
Fentanýl er öflugt  $\mu$ -ópíóíða verkjastillandi lyf sem veitir hraða verkjastillingu og stutta verkun. Fentanýl er u.þ.b. 100-falt öflugra en morfín sem verkjastillandi lyf. Aukaverkanir fentanýls á miðtaugakerfi, öndunarstarfsemi og meltingu eru dæmigerð fyrir verkjastillandi lyf sem innihalda ópíóíða og eru talin tengjast þessum lyfjaflokki. Þær geta verið öndunarbæling, hægsláttur, lágur líkamshiti, hægðatregða, litukrampi, líkamleg ávanabinding og vellíðan.

Ópíóíðar geta haft áhrif á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu eða -kynkirtla öxulinn. Meðal breytinga sem geta komið fram eru aukning á prólaktíni í sermi og lækkun á kortísóli og testósteróni í plasma. Klínísk einkenni geta komið fram af völdum þessara hormónabreytinga.

Verkjastillandi áhrif fentanýls tengjast blóðgildum virka efnisins; hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið ópíóíða er lágmarks sermisstyrkur af fentanýli sem gefur nægileg verkjastillandi áhrif á bilinu 0,3-1,2 ng/ml, en blóðgildi á bilinu 10-20 ng/ml valda svæfingu (surgical anaesthesia) og mikilli öndunarbælingu.

Hjá sjúklingum með langvinna verki vegna krabbameins sem fá viðhaldsskammta af ópíóíðum hefur verið sýnt fram á að Abstral dregur tölfræðilega marktækt úr verkjum, umfram lyfleysu, frá og með 10 mínútum eftir lyfjagjöf (sjá mynd 1 hér fyrir neðan), og verulega minni þörf er á aukalegri verkjastillandi meðferð.

Mynd 1 Meðalmunur á styrk verkja miðað við grunnlínu ( $\pm$  SE) fyrir Abstral samanborið við lyfleysu (mælt á 0-10 Likert kvarða).



Öryggi og verkun Abstral voru metin hjá sjúklingum sem tóku lyfið þegar gegnumbrotsverkjakast hófst. Fyrirbyggjandi notkun Abstral við fyrirsjáanlegum verkjaköstum var ekki rannsökuð í klínískum rannsóknum.

Eins og allir  $\mu$ -ópíóíða viðtakablokkar veldur fentanýl skammtaháðri öndunarbælingu. Þessi hættu er meiri hjá einstaklingum sem ekki hafa fengið ópíóíða áður en hjá sjúklingum með alvarlega verki í langvinnri ópíóíðameðferð. Langtínameðferð með ópíóíðum leiðir yfirleitt til þess að þol myndast gegn aukaverkunum.

Þrátt fyrir að ópíóíðar auki yfirleitt spennu sléttra vöðva í þvagrás eru heildaráhrifin breytileg og geta stundum framkallað bráð þvaglát eða þvagtrengdu.

Ópíóíðar auka vöðvaspennu og draga úr framknúnum (propulsive) samdrætti sléttra vöðva í meltingarvegi en slíkt veldur lengdri gegnumferð í maga sem getur verið ástæðan fyrir hægðatregðu af völdum fentanýls.

## 5.2 Lyfjahvörf

Fentanýl er mjög fitusækið lyf sem frásogast mjög hratt um slímhúð í munn en hægar um meltingarveg. Þegar fentanýl er gefið til inntöku verður það fyrir miklum fyrstu umferðar áhrifum í lifur og þörmum.

Abstral er tungurótartafla sem leysist hratt upp. Hratt frásog fentanýls gengur yfir á u.þ.b. 30 mínútum í kjölfar lyfjagjafar með Abstral. Samkvæmt útreikningum er nýting Abstral 54%. Meðalhámarks plasmastyrkur fentanýls er á bilinu 0,2 til 1,3 ng/ml (eftir lyfjagjöf með 100 til 800 µg Abstral) og því er náð innan 22,5 til 240 mínútna.

U.þ.b. 80-85% fentanýls er bundið af plasmapróteinum, einkum  $\alpha$ 1-glykópróteini en örlítið minna albumíni og lípópróteini. Dreifingarrúmmál fentanýls við stöðugt ástand er u.þ.b. 3-6 l/kg.

Fentanýl er fyrst og fremst umbrotið af CYP3A4 í fjölda lyfjafræðilega óvirkra umbrotsefna, svo sem norfentanýl. Innan 72 klst. eftir lyfjagjöf fentanýls í bláæð seytist u.þ.b. 75% af skammtinum með þvagi, að mestu leyti sem umbrotsefni, og innan við 10% sem óbreytt lyf.

U.þ.b. 9% af skammtinum kemur fram í hægðum, einkum sem umbrotsefni. Heildar plasmaúthreinsun fentanýls er u.þ.b. 0,5 l/h/kg. Í kjölfar lyfjagjafar með Abstral er megin brotthvarfshelmingunartími fentanýls u.þ.b. 7 klst (á bilinu 3-12,5 klst.) og lokahelmingunartíminn u.þ.b. 20 klst. (á bilinu 11,5-25 klst.).

Komið hefur í ljós að lyfjahvörf Abstral eru tengd skammtastærð á skammtabilinu 100 til 800 µg. Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa leitt í ljós að margar töflur jafngilda stakri töflu með samsvarandi skammti.

### Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi gæti aukið sermisstyrk. Aldraðir sjúklingar, vannærðir/tærðir og lasburða sjúklingar geta haft minni fentanýl úthreinsun sem getur lengt lokahelmingunartíma efnisins (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Gögn varðandi öryggi og eiturverkanir eftir endurtekna skammta benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn að frátöldu því sem þegar kemur fram í öðrum hlutum „Samantektar á eiginleikum lyfs“. Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós minnkaða frjósemi og fjölgun dauðsfalla hjá fósturum í rottum. Hins vegar hafa engin vanskapandi áhrif komið í ljós.

Stökkbreytingapróf á bakteríum og nagdýrum gaf neikvæðar niðurstöður. Eins og aðrir ópíóíðar sýndi fentanýl fram á stökkbreytandi áhrif *in vitro* í frumum spendýra. Hætta á stökkbreytingu við meðferð virðist ólíkleg þar sem áhrifin komu aðeins fram við mjög háan styrk.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum með fentanýli (26 vikna húð- eða kvikmæling (bioassay) hjá Tg.AC erfðabreyttum músum; tveggja ára rannsókn við gjöf undir húð á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum) kom ekkert fram sem benti til hugsanlegra æxlisvaldandi áhrifa. Mat á myndum af heila úr rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum leiddi í ljós meinsemdir í heila hjá dýrum sem fengu stóra skammta af fentanýl sítrati. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mannitól (E421)  
Kísilgerður örkristallaður sellúlósi  
Natríumkróskarmellósi  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Abstral tungurótartöflum er pakkað í barnaöryggisþynnur með vösum úr OPA/áli/PVC lokað með pappír/pólýester/áli í ytri pappaoðskju. Pakkningar eru með mismunandi lit eftir styrkleika Abstral tungurótartaflna.

Pakkningastærð: Pakkningar með 10 eða 30 tungurótartöflum.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga þarf úrgangi á öruggan hátt. Sjúklingar/umönnunaraðilar eru hvattir til að skila ónotuðum lyfjum í lyfjabúð þarf sem þeim verður fargað í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

Abstral 100 míkrógramma tungurótartöflur:	IS/1/08/089/02
Abstral 200 míkrógramma tungurótartöflur:	IS/1/08/089/03
Abstral 300 míkrógramma tungurótartöflur:	IS/1/08/089/04
Abstral 400 míkrógramma tungurótartöflur:	IS/1/08/089/05
Abstral 600 míkrógramma tungurótartöflur:	IS/1/08/089/06
Abstral 800 míkrógramma tungurótartöflur:	IS/1/08/089/07

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. desember 2008.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. ágúst 2014.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

11. október 2022.