

25. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Abstral, sublinguale resoribletter**

**0. D.SP.NR.**

 24680

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Abstral

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver sublingual resoriblet indeholder henholdsvis 100 mikrogram, 200 mikrogram, 300 mikrogram, 400 mikrogram, 600 mikrogram eller 800 mikrogram fentanyl (som citrat).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Sublinguale resoribletter

100 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, rund tablet.

200 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, oval tablet.

300 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, trekantet tablet.

400 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, diamantformet tablet.

600 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, ”D”-formet tablet.

800 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, kapselformet tablet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af gennembrudssmerter hos voksne patienter, der er i opioidbehandling for kroniske cancersmerter. Gennembrudssmerter er en forbigående forværring af en ellers kontrolleret kronisk baggrundssmerte.

**4.2 Dosering og administration**

 Abstral må kun administreres til patienter, som anses for at være tolerante over for deres opioidbehandling for persisterende cancersmerter. Patienter kan anses for at være opioidtolerante, hvis de tager mindst 60 mg morfin oralt dagligt, mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, mindst 30 mg oxycodon dagligt, mindst 8 mg oral hydromorfon dagligt eller en ækvianalgetisk dosis af et andet opioid i en uge eller mere.

**Administration**

Abstral sublinguale resoribletter skal administreres direkte under tungen på det dybeste sted. Abstral sublinguale resoribletter må ikke synkes, men skal have lov til at blive helt opløst i det sublinguale hulrum uden at tygges eller suges. Patienter skal rådes til ikke at spise eller drikke noget, før den sublinguale resoriblet er helt opløst.

Patienter, der er tørre i munden, er måske vant til at væde mundslimhinden, inden de tager Abstral.

**Dosering**

Dosistitrering

Formålet med dosistitrering er at identificere den optimale vedligeholdelsesdosis for fortsat behandling af perioder med gennembrudssmerter. Denne optimale dosis skal give tilstrækkelig analgesi med et acceptabelt bivirkningsniveau.

Den optimale dosis Abstral vil blive fastlagt ved optitrering baseret på den enkelte patient. Der er adskillige doser tilgængelige til brug under dosistitreringsfasen. Den initiale dosis Abstral, der anvendes, bør være 100 mikrogram, idet der optitreres efter behov under anvendelse af tilgængelige dosisstyrker.

Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt, indtil en optimal dosis er opnået.

Et skift fra andre fentanylholdige produkter til Abstral må ikke ske i forholdet 1:1 på grund af forskellige absorptionsprofiler. Hvis patienter skifter fra et andet fentanylholdigt produkt, kræves en ny dosistitrering med Abstral.

Følgende dosisregimen anbefales for titrering, selv om lægen under alle omstændigheder skal tage patientens kliniske behov, alder og ledsagende sygdom i betragtning.

Alle patienter skal starte behandling med en enkelt 100 mikrogram sublingual resoriblet. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig analgesi inden for 15-30 minutter efter indtagelse af en enkelt sublingual resoriblet, kan der gives en supplerende (anden) 100 mikrogram sublingual resoriblet mere. Hvis analgesi ikke opnås inden for 15-30 minutter af den første dosis, bør en dosisøgning til den næste højere styrke af resoriblet overvejes til den næste episode af gennembrudssmerter (jf. figuren nedenfor).

Dosisoptrapning skal fortsætte trinvist, indtil der er opnået tilstrækkelig analgesi med tolerable bivirkninger. Dosisstyrken af den supplerende (anden) sublinguale resoriblet skal øges fra 100 til 200 mikrogram ved doser på 400 mikrogram og derover. Dette er illustreret i nedenstående tabel. Der bør ikke indgives mere end to (2) doser i en enkelt periode med gennembrudssmerter under denne titreringsfase.

**ABSTRAL-TITRERINGSPROCES**

**Startdosis**

**100 µg**

**Tilstrækkelig smertelindring opnået inden for 15-30 minutter?**

**Ja**

**Nej**

**Tag en resoriblet mere**

(Se tabel for at bestemme styrken af den anden resoriblet)

**Øg styrken af den første resoriblet til den næste højere styrke for periode med gennembrudssmerter**

**Anvend denne dosis til efterfølgende perioder med gennembrudssmerter**

|  |  |
| --- | --- |
| Styrke (mikrogram) af første sublinguale resoriblet pr. periode med gennembrudssmerter | Styrke (mikrogram) af supplerende (anden) sublinguale resoriblet, der om nødvendigt skal tages 15-30 minutter efter første resoriblet |
| 100 | 100 |
| 200 | 100 |
| 300 | 100 |
| 400 | 200 |
| 600 | 200 |
| 800 | - |

Hvis der opnås tilstrækkelig analgesi ved den højere dosis, men uønskede virkninger anses for uacceptable, kan en intermediær dosis (100 mikrogram sublingual resoriblet, hvor det er passende) indgives.

Under titreringen kan patienterne blive instrueret i at bruge flere tabletter a 100 mikrogram og/eller 200 mikrogram-tabletter til enkeltdoser. Der bør ikke tages mere end fire (4) tabletter ad gangen.

Effekten og sikkerheden af doser højere end 800 mikrogram hos patienter har ikke været vurderet i kliniske studier.

For at minimere risikoen for opioidrelaterede bivirkninger og for at identificere den passende dosis, er det bydende nødvendigt, at patienterne kontrolleres nøje af sundhedspersonale under titreringsprocessen.

Under titreringen bør patienterne vente mindst 2 timer, før en ny episode med gennembrudssmerter behandles med Abstral.

Vedligeholdelsesbehandling

Når en passende dosis er opnået, som kan være mere end en tablet, skal patienter vedligeholdes på denne dosis og skal begrænse indtagelsen til højst fire Abstral doser dagligt.

I vedligeholdelsesperioden bør patienterne vente mindst 2 timer, før en ny episode med gennembrudssmerter behandles med Abstral.

Genjustering af dosis

Hvis responset (analgesi eller bivirkninger) på den titrerede Abstral dosis ændrer sig markant, kan en dosisjustering være nødvendig for at sikre at en optimal dosis bibeholdes.

Hvis der opleves mere end fire perioder af gennembrudssmerter om dagen i mere end fire på hinanden følgende dage, skal dosis af det anvendte langtidsvirkende opioid mod persisterende smerter revurderes. Hvis det langtidsvirkende opioid eller dosis af det langtidsvirkende opioid ændres, skal Abstraldosis revurderes og gentitreres efter behov for at sikre, at patienten får en optimal dosis.

Det er bydende nødvendigt, at enhver gentitrering af dosis af et hvilket som helst analgetikum bliver kontrolleret af sundhedspersonale.

Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af tilgrundliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed og -mål

Før påbegyndelse af behandling med Abstral bør der aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingsvarighed og mål, og en plan for afslutning af behandlingen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere dosis. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom tages i betragtning (se pkt. 4.4). Abstral må ikke bruges længere end nødvendigt.

Seponering af behandling

Abstral bør straks seponeres, hvis patienten ikke længere har episoder med gennembruds­smerter. Behandlingen af persisterende baggrundssmerter bør fortsætte som ordineret.

Hvis det er nødvendigt at seponere al behandling med opioider, skal patienten overvåges tæt af lægen med henblik på risikoen for pludseligt indtrædende abstinensvirkninger

Anvendelse til børn og unge

Abstral må ikke anvendes til patienter under 18 år på grund af mangel på data om sikkerhed og virkning

Anvendelse til ældre patienter

Dosistitrering skal foregå med særlig forsigtighed, og patienterne skal observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet (se pkt. 4.4).

Anvendelse til patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion skal observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet under titreringsfasen med Abstral (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter der ikke modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, da der er øget risiko for respirationsdepression.
* Alvorlig respirationsdepression eller obstruktiv lungesygdom.
* Behandling af andre akutte smerter end gennembrudssmerter
* Patienter, der behandles med lægemidler, der indeholder natriumoxybat.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

På grund af risiciene, herunder død, i forbindelse med utilsigtet eksponering, forkert anvendelse og misbrug, skal patienter og deres omsorgspersoner rådes til at opbevare Asbtral på et sikkert sted, som andre ikke har adgang til.

Patienter og deres plejere skal instrueres i, at Abstral indeholder et aktivt stof i en mængde, der kan være fatalt for et barn, og at alle tabletter derfor skal opbevares utilgængeligt for børn.

På grund af de potentielle alvorlige bivirkninger, der kan opstå under opioidbehandling med f.eks. Abstral, skal patienter og deres plejere gøres fuldt opmærksomme på betydningen af at tage Abstral korrekt, og hvad de skal gøre, hvis der opstår symptomer på overdosis.

Før behandlingen med Abstral initieres, er det vigtigt, at patientens langtidsvirkende opioidbehandling, der anvendes til at kontrollere deres persisterende smerter, er blevet stabiliseret.

Tolerance og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider såsom fentanyl.

Gentagen brug af Abstral kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (*Opioid Use Disorder*, OUD). En højere dosis og længere varighed af behandlingen med opioider kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller tilsigtet forkert brug af Abstral kan føre til overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er øget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med stofbrugsforstyrrelser (herunder alkoholbrugsforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før påbegyndelse af behandling med Abstral og under behandlingen bør behandlingsmålene og en plan for seponering aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også orienteres om risici for og tegn på OUD. Patienten skal rådes til at kontakte lægen, hvis disse tegn forekommer.

Patienterne skal overvåges for tegn på stofopsøgende adfærd (f.eks. for tidlig anmodning om receptfornyelse). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). Konsultation med en afhængighedsspecialist bør overvejes, hvis patienten har tegn og symptomer på OUD.

Respirationsdepression

Fælles for alle opioider er der en risiko for klinisk signifikant respirationsdepression forbundet med brugen af Abstral. Der skal udvises særlig forsigtighed under dosistitrering med Abstral hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre medicinske tilstande, der prædisponerer dem for respirationsdepression (f.eks. myasthenia gravis), på grund af risikoen for yderligere respirationsdepression, der ville kunne medføre respirationssvigt.

Forhøjet intrakranielt tryk

Abstral må kun administreres med yderste forsigtighed til patienter, der kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af hyperkapni som f.eks. de patienter, der viser tegn på forhøjet intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau, koma eller hjernetumorer. Hos patienter med kranietraumer kan det kliniske forløb maskeres ved anvendelse af opioider. I dette tilfælde skal opioider kun anvendes, hvis det er absolut nødvendigt.

Hyperalgesi

Som ved andre opioider skal muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde af utilstrækkelig smertekontrol som reaktion på en øget dosis af fentanyl. En reduktion af fentanyldosis eller seponering af behandling med fentanyl eller en behandlingsgennemgang kan være indiceret.

Hjertesygdom

Fentanyl kan forårsage bradykardi. Fentanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere eller allerede eksisterende bradyarytmier.

Ældre, kakektisk eller debil population

Data fra intravenøse studier med fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og de kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ældre, kakektiske eller debile patienter skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og dosis skal om nødvendigt reduceres.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Abstral skal administreres med forsigtighed til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, især under titreringsfasen. Anvendelsen af Abstral til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion kan øge biotilgængeligheden af fentanyl og nedsætte dets systemiske clearance, hvilket kunne føre til akkumulation og øgede og forlængede opioidvirkninger.

Hypovolæmi og hypotension

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypovolæmi og hypotension.

Anvendelse til patienter med mundsår eller mucositis

Abstral er ikke undersøgt hos patienter med mundsår eller mucositis. Der kan være en risiko for øget systemisk lægemiddeleksponering hos sådanne patienter, og derfor anbefales det at udvise ekstra forsigtighed under dosistitrering.

Abstinenssymptomer med Abstral

Der forventes ingen mærkbare virkninger ved seponering af behandling med Abstral, men mulige abstinenssymptomer er angst, tremor, svedudbrud, bleghed, kvalme og opkastning.

Serotonergt syndrom

Der rådes til forsigtighed, når Abstral administreres sammen med lægemidler, der påvirker de serotoninerge neurotransmittersystemer.

Udviklingen af et muligt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af serotoninerge lægemidler, såsom selektive serotoningenoptagshæmmere (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI’er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI’er), og sammen med lægemidler, der hæmmer serotoninmetabolismen (herunder monoaminoxidasehæmmere [monoamine oxidase inhibitors, MAO-hæmmere]). Dette kan forekomme med den anbefalede dosis.

Serotonergt syndrom kan omfatte ændringer i mental status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære anomalier (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis et serotonergt syndrom mistænkes, bør behandling med Abstral seponeres.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter med CSA skal det overvejes at nedsætte den samlede opioiddosis.

Risiko ved samtidig anvendelse af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler

Samtidig anvendelse af Abstral og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, kan føre til sedering, respirationsdepression, koma og dødsfald. Som følge af disse risici bør samtidig ordination af disse sederende lægemidler kun finde sted til patienter, hvor der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Abstral samtidigt med sederende lægemidler, skal der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedering. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienterne og deres plejere om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Abstral indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig anvendelse af lægemidler, der indeholder natriumoxybat og fentanyl, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Behandling med natriumoxybat skal seponeres, inden behandlingen med Abstral startes.

Fentanyl metaboliseres af CYP3A4. Lægemidler, der hæmmer CYP3A4-aktivitet såsom makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin), azolsvampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol) eller visse proteasehæmmere (f.eks. ritonavir), kan øge fentanyls biotilgængelighed ved at nedsætte dets systemiske clearance og potentielt forstærke eller forlænge opioidvirkningerne. Det er kendt at grapefrugtjuice også hæmmer CYP3A4.

Samtidig administration af midler, der inducerer CYP3A4-aktivitet, såsom antimyko­bakterielle midler (f.eks. rifampin, rifabutin), antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, phenytoin og phenobarbital) naturlægemidler (f.eks. Johannesurt, Hypericum perforatum), kan reducere fentanyls virkning. CYP3A4-induktorer udøver deres virkning på en tidsafhængig måde, og det kan tage mindst 2 uger, før de når den maksimale virkning efter introduktion. Omvendt kan det tage mindst 2 uger for CYP3A4-induktion at falde efter seponering. Patienter, der får fentanyl, og som afbryder behandling med CYP3A4-induktorer eller får dosis nedsat, kan have risiko for øget fentanyl-aktivitet eller -toksicitet. Fentanyl skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, hvis det indtages samtidigt med CYP3A4-hæmmere og/eller -induktorer.

Samtidig anvendelse af andre CNS-depressiva såsom andre morfinderivater (analgetika og antitussiva), universel anæstesi, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), skeletmuskelrelaksantia, sedative antidepressiva, sedative H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (dvs. benzodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, clonidin og beslægtede stoffer kan fremkalde øgede CNS dæmpende virkninger, øget risiko for sedering, respirationsdepression, hypotension, koma og død som følge af en additiv CNS-dæmpende virkning. Dosis og varighed ved samtidig anvendelse skal begrænses (se pkt. 4.4).

Alkohol potenserer de sedative virkninger af morfinbaserede analgetika, og derfor frarådes samtidig indtagelse af alkoholiske drikkevarer og lægemidler, der indeholder alkohol, og Abstral.

Anvendelse af Abstral frarådes til patienter, der har fået monoaminooxidase (MAO)-hæmmere inden for 14 dage, fordi alvorlig og uforudsigelig potensering af MAO-hæmmere er rapporteret i forbindelse med opioide analgetika.

Samtidig anvendelse af partielle opioidagonister/-antagonister (f.eks. buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) frarådes. De har høj affinitet til opioidreceptorer med relativ lav intrinsisk aktivitet og antagoniserer derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan inducere abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter.

Serotoninerge lægemidler

Samtidig administration af fentanyl og et serotoninergt stof, såsom en selektiv

Serotoningenoptagshæmmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI) eller en monoamineoxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan øge risikoen for serotonergt syndrom, en muligt livstruende sygdom.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden af fentanyl under graviditet er ikke blevet undersøgt. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet med nedsat fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Fentanyl må kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Langtidsbehandling under graviditet kan medføre abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Fentanyl bør ikke anvendes under fødsel og forløsning (herunder kejsersnit), da fentanyl krydser placenta og kan medføre respirationsdepression hos fostret eller hos den nyfødte.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælken og kan forårsage sedation og respirationsdepression hos det diende barn. Fentanyl bør ikke anvendes af ammende kvinder, og amning bør ikke genoptages før mindst 5 dage efter den sidste dosis fentanyl.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af Abstrals virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Opioide analgetika er imidlertid kendt for at nedsætte den mentale og fysiske evne til at udføre potentielt farlige opgaver såsom at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de bliver svimle eller døsige eller oplever tåge- eller dobbeltsyn, mens de tager Abstral.

**4.8 Bivirkninger**

Typiske opioidbivirkninger kan forventes med Abstral. De har tendens til at aftage i intensitet ved fortsat brug. De mest alvorlige bivirkninger forbundet med anvendelse af opioider er respirationsdepression (som kan føre til respirationsstop), hypotension og shock.

De kliniske studier med Abstral var designet til at vurdere sikkerheden og effekten ved behandling af gennembrudssmerter hos kræftpatienter. Alle patienterne fik samtidig opioider som f.eks. morfin som depottabletter, oxycodon som depottabletter eller transdermal fentanyl mod deres persisterende smerter. Effekten af Abstral alene kan derfor ikke defineres præcist.

De hyppigst sete bivirkninger ved Abstral omfatter typiske opioid-bivirkninger såsom kvalme, obstipation, somnolens og hovedpine.

Oversigt i tabelform over bivirkninger med Abstral og/eller andre fentanyl-holdige stoffer:

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Abstral **og/eller andre fentanyl-holdige stoffer** i kliniske studier og efter markedsføring. De er anført herunder efter systemorganklasse og hyppighed (meget almindelig ≥ 1/10; almindelig ≥ 1/100 til <1/10; ikke almindelig ≥ 1/1.000 < 1/100; ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)).

Inden for hver enkel frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

| **System-organklasse** | **Bivirkning efter hyppighed** |
| --- | --- |
|  | **Meget almindelig****≥ 1/10** | **Almindelig****≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig****≥1/1.000 til <1/100** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)** |
| **Immunsystemet**  |  |  | Overfølsomhed  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | AnoreksiNedsat appetit |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | DepressionParanoia ForvirringDesorienteringÆndret mental tilstandAngstEuforiDysforiEmotionel labilitet Opmærksom-hedsforstyrrelserInsomni | HallucinationStofafhængighed Stofmisbrug Delirium |
| **Nervesystemet** |  | SvimmelhedHovedpineSomnolens | AmnesiParosmi DysgeusiTremorLetargiHypæstesiSøvnforstyrrelser | KrampeanfaldNedsat bevidsthedBevidstløshed |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn |  |
| **Hjerte**  |  |  | Takykardi Bradykardi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypotension |  |
| **Luftveje, thorax** **og mediastinum** |  | Dyspnø | Orofaryngeale smerterTrykken i svælget | Respirations-depression |
| **Mave-tarm-kanalen**  | Kvalme | StomatitisOpkastningObstipationMundtørhed | MundsårGingival sårdannelseLæbesårNedsat gastrisk tømningAbdominale smerterDyspepsiUbehag i maven Tungeproblemer Aftøs stomatitis | Hævet tungeDiarré |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hyperhidrose | Hudlæsioner UdslætAllergisk pruritus PruritusNattesvedØget tendens til blå mærker | Urticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | ArtralgiMuskuloskeletal stivhedLedstivhed |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Erektil dysfunktion |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Træthed | Abstinens-syndromAsteniUtilpashed | Rødme og hedeturePerifert ødemPyreksiNeonatalt abstinenssyndromStoftolerance |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer** |  |  | Utilsigtet overdosis | Fald |

*\* der er iagttaget opiatabstinenssymptomer såsom kvalme, opkastninger, diarré, angst, kulderystelser, tremor og svedtendens ved brug af transmukosalt fentanyl*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Tolerance*

Der kan udvikles tolerance ved gentagen brug.

*Stofafhængighed*

Gentagen brug af Abstral kan medføre stofafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for stofafhængighed er forskellig og afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen og varigheden af opioidbehandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Symptomerne på fentanyl overdosering er en udvidelse af stoffets farmakologiske virkninger hvoraf den alvorligste er respirationsdepression, som kan føre til respirationsstop. Koma kan også forekomme.

Der er observeret tilfælde af Cheyne-Stokes respiration ved overdosering af fentanyl, især hos patienter med hjertesvigt i anamnesen.

Der er også observeret toksisk leukoencefalopati ved overdosering af fentanyl.

Behandling

Behandling af opioidoverdosering omfatter i første omgang fjernelse af eventuelle rester af Abstral sublinguale resoribletter fra munden, fysisk og verbal stimulation af patienten og en vurdering af bevidsthedsniveauet. Frie luftveje skal etableres og vedligeholdes. Om nødvendigt anlægges en tungeholder eller endotrakealt rør, gives ilt og mekanisk ventilation initieres efter behov. Der skal sørges for opretholdelse af passende legemstemperatur og parenteral væskeindtagelse.

Til behandling af utilsigtet overdosering hos opioidnaive individer, skal der anvendes naloxon eller andre opioidantagonister som klinisk indiceret og i overensstemmelse med disses produktresumé. Gentagen administration af opioidantagonister kan være nødvendig, hvis varigheden af respirationsdepressionen er forlænget.

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af naloxon eller andre opioidantagonister til behandling af overdosering hos patienter, der får vedligeholdelsesdoser af opioid, på grund af risikoen for at fremkalde et akut abstinenssyndrom.

Hvis alvorlig eller persisterende hypotension forekommer, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med passende parenteral væsketerapi.

Muskelstivhed, der påvirker respirationen, er rapporteret i forbindelse med fentanyl og andre opioider. I denne situation kan det være nødvendigt med endotracheal intubation, kunstig ventilation og administration af opioidantagonister samt muskelrelaksantia.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, opioider, phenylpiperidinderivater, ATC-kode: N02AB03.

Fentanyl er et potent µ-opioid analgetikum med hurtig analgetisk virkning og kort virkningsvarighed. Fentanyl er ca. 100 gange mere potent end morfin som analgetikum. Sekundære virkninger af fentanyl på centralnervesystemet (CNS), respiratorisk og gastrointestinal funktion er typiske for opioidanalgetika og anses for at være klassevirkninger. Disse kan inkludere respirationsdepression, bradykardi, hypotermi, konstipation, miosis, fysisk afhængighed og eufori

Opioider kan muligvis påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller –gonade-aksen. Nogle forandringer, der kan observeres, omfatter en stigning i serumprolactin og et fald plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske tegn og symptomer kan være manifestationer fra disse hormonelle forandringer.

Den analgetiske virkning af fentanyl er relateret til blodkoncentrationen af den aktive substans. Hos opioidnaive patienter ligger den lavest effektive serumkoncentration af fentanyl til opnåelse af smertelindring i området 0,3 til 1,2 ng/ml, mens blodkoncentrationer på 10-20 ng/ml fremkalder kirurgisk anæstesi og udtalt respirationsdepression.

Hos patienter med kroniske cancersmerter, og som behandles med stabile vedligeholdelsesdoser af opioider, blev statistisk signifikante forbedringer af forskellen i smerteintensitet set med Abstral sammenlignet med placebo fra 10 minutter efter administration og herefter (se figur 1 nedenunder), med signifikant nedsat behov for akut smertebehandling.

***Figur 1 Gennemsnitlig forskel i smerteintensitet fra baseline (± SE) for Abstral sammenlignet med placebo (målt på en 0-10 Likert-skala)***

0

1

2

3

4

0

10

20

30

40

50

60

**Mean Pain Intensity Difference**

**Time (min)**

Placebo

Abstral

P=0.0004

P=0.0002

P=0.0011

P=0.0055

**Mean Pain Intensity Difference**

Sikkerheden og virkningen af Abstral er undersøgt hos patienter, der tager lægemidlet ved starten af en periode med gennembrudssmerter. Forebyggende anvendelse af Abstral mod forudsigelige smerteperioder blev ikke undersøgt i de kliniske undersøgelser.

Som alle µ-opioidreceptoragonister fremkalder fentanyl dosisafhængig respirations­depression. Risikoen er højere for opioidnaive personer end hos patienter, der oplever svære smerter eller som er i kronisk opioidbehandling. Langtidsbehandling med opioider fører typisk til toleranceudvikling over for de sekundære virkninger.

Mens opioider generelt øger muskeltonus i urinrørets glatte muskulatur, har nettovirkningen tendens til at være variabel og fremkalder i visse tilfælde imperiøs vandladningstrang og hos andre vandladningsbesvær.

Opioider øger tonus og nedsætter de propulsive kontraktioner i den glatte muskulatur i mave-tarmkanalen, der medfører en forlængelse i gastrointestinal gennemløbstid, hvilket kan være ansvarlig for fentanyls obstiperende virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fentanyl er et særdeles lipofilt lægemiddel, der absorberes meget hurtigt via den orale mukosa og langsommere via mave-tarm-kanalen. Peroralt administreret fentanyl undergår udtalte hepatiske og intestinale førstepassage-virkninger.

Abstral er en hurtigt opløsende sublingual tabletformulering. Hurtig absorption af fentanyl sker i løbet af ca. 30 minutter efter administration af Abstral. Den absolutte biotilgængelighed af Abstral er beregnet til at være 54 %. Gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentrationer af fentanyl spænder fra 0,2 til 1,3 ng/ml (efter administration af 100 til 800 µg Abstral) og nås inden for 22,5 til 240 minutter.

Ca. 80-85 % fentanyl bindes af plasmaproteiner, hovedsageligt a1-glycoprotein og i mindre grad albumin og lipoprotein. Fentanyls distributionsvolumen ved steady state er ca. 3-6 l/kg.

Fentanyl metaboliseres primært via CYP3A4 til et antal farmakologisk inaktive metabolitter, herunder norfentanyl. Inden for 72 timer efter intravenøs administration af fentanyl udskilles ca. 75 % af dosis gennem urinen, mest som metabolitter med mindre end 10 % som uomdannet lægemiddel. Ca. 9 % af dosis genfindes i fæces primært som metabolitter. Fentanyls totale plasmaclearance er ca. 0,5 l/t/kg. Efter administration af Abstral er fentanyls hovedeliminationshalveringstid ca. 7 timer (interval 3-12,5 timer) og den terminale halveringstid er ca. 20 timer (interval 11,5-25 timer).

Abstrals farmakokinetik har vist sig at være dosisproportional i dosisområdet 100-800 µg. Farmakokinetiske studier har vist, at flertabletdoser er bioækvivalente med enkelttabletter med tilsvarende dosis.

Nedsat nyre-eller leverfunktion

Nedsat lever- eller nyrefunktion kan forårsage øgede serumkoncentrationer. Ældre, kakektiske eller debile patienter kan have en nedsat fentanylclearance, som kan medføre en længere terminal halveringstid af stoffet (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Data vedrørende sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser viser ingen speciel risiko for mennesker, der ikke allerede er omtalt i af andre afsnit af dette produktresumé. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet og øget mortalitet hos rottefostre. Der er imidlertid ikke påvist teratogene virkninger.

Mutagenicitetstest med bakterier og gnavere gav negative resultater. Ligesom andre opioider viste fentanyl mutagene virkninger in vitro i pattedyrsceller. En mutagen risiko ved terapeutisk brug synes usandsynlig, da virkningerne kun blev induceret ved meget høje koncentrationer.

Carcinogenicitetsstudier (26-ugers dermal alternativ bioassay på Tg.AC-transgene mus; 2-års subkutant carcinogenicitetsstudie på rotter) med fentanyl viste ingen resultater, der indikerer onkogent potentiale. Evaluering af hjernesnit fra karcinogenicitetsstudiet med rotter viste hjernelæsioner hos dyr, der fik administreret høje doser fentanylcitrat. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Silificeret mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Abstral sublinguale resoribletter er pakket i børnesikrede blistre af OPA/aluminium/PVC-lommer med papir/polyester/aluminium-folie, der er anbragt i en papæske. Pakningen er farvekodet for hver styrke Abstral sublinguale resoribletter.

Pakningsstørrelse: Pakninger med 10 eller 30 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes på en sikker måde. Patienter/plejere skal opfordres til at returnere evt. ubrugte produkter til apoteket, hvor det vil blive destrueret i henhold til nationale og lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Grünenthal GmbH

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Tyskland

**Repræsentant**

Grünenthal Denmark ApS

Arne Jacobsens Allé 7

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mikrogram: 39817

200 mikrogram: 39818

300 mikrogram: 39819

400 mikrogram: 39820

600 mikrogram: 39821

800 mikrogram: 39822

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 21. november 2008

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. november 2024