

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABSTRAL 400 mcg dilaltı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 400 mikrogram fentanil (628 mikrogram fentanil sitrat olarak)

Yardımcı maddeler:

Mannitol.....58.96 mg

Kroskarmelloz sodyum.....0.73 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dilaltı tablet.

Beyaz, elmas şekilli tablet.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kronik kanser ağrısında opioid tedavi kullanan yetişkin hastalarda baş edilemeyen şiddetli ağrının giderilmesinde kullanılır. Baş edilemeyen şiddetli ağrı, kontrol altında tutulan kronik ağrının geçici süreyle aşırı şiddetli duruma gelmesi olarak tanımlanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

ABSTRAL sadece opioid tedavisine tolerans geliştiren hastalarda inatçı kanser ağrısı için uygulanmalıdır. Günlük en az 60 mg oral morfin, saatte en az 25 mikrogram transdermal fentanil, günlük en az 30 mg oksikodon, günlük en az 8 mg oral hidromorfon veya 1 hafta veya daha uzun süre ile başka bir opioidin eşdeğer analjezik dozunu alan hastalar, opioid tedavisine karşı tolerans geliştirmiş olarak kabul edilebilirler.

Doz titrasyonu:

Doz titrasyonunun amacı baş edilemeyen şiddetli ağrının tedavisinde optimal bir idame dozu tanımlamaktır. Bu optimal doz, yeterli analjeziyi kabul edilebilir seviyede yan etkiler ile beraber sağlamalıdır.

ABSTRAL optimal dozu, her hastaya göre ayrı ayrı ve artan titrasyon ile belirlenir. Doz titrasyonu sırasında kullanılmak üzere birkaç doz mevcuttur. Kullanılması gereken ABSTRAL başlangıç dozu 100 mikrogramdır ve mevcut doz büyüklüklerine göre gerektiği şekilde artırılarak doz ayarlaması yapılır.

Optimal bir doza ulaşılan kadar hastalar dikkatle izlenmelidir.

Fentanil sitrat içeren diğer bir oral müstahzardan ABSTRAL'a geçiş yapılması gerekirse, müstahzarlar arasındaki absorpsiyon profili önemli oranda farklılık gösterdiğinden, yeni bir doz titrasyonu gereklidir.

Tüm vakalarda, doktor hastanın klinik ihtiyacını, yaşını ve eşlik eden hastalığını dikkate alması gerekmekte birlikte, titrasyon için aşağıdaki doz rejimi önerilmektedir.

Tüm hastalar tedaviye tek doz 100 mikrogram dilaltı tablet ile başlamalıdır. Tek bir dilaltı tabletin uygulamasından sonra 15-30 dakika içinde yeterli analjezi elde edilmez ise, ek olarak (ikinci) bir 100 mikrogram dilaltı tableti uygulanabilir. Eğer ilk dozun ardından 15-30 dakika içinde yeterli analjezi elde edilmezse baş edilemeyen şiddetli ağrının bir sonraki dönemi için, bu dozdan bir sonraki en yüksek tablet dozuna göre doz artışı düşünülmelidir (bkz. aşağıdaki şema).

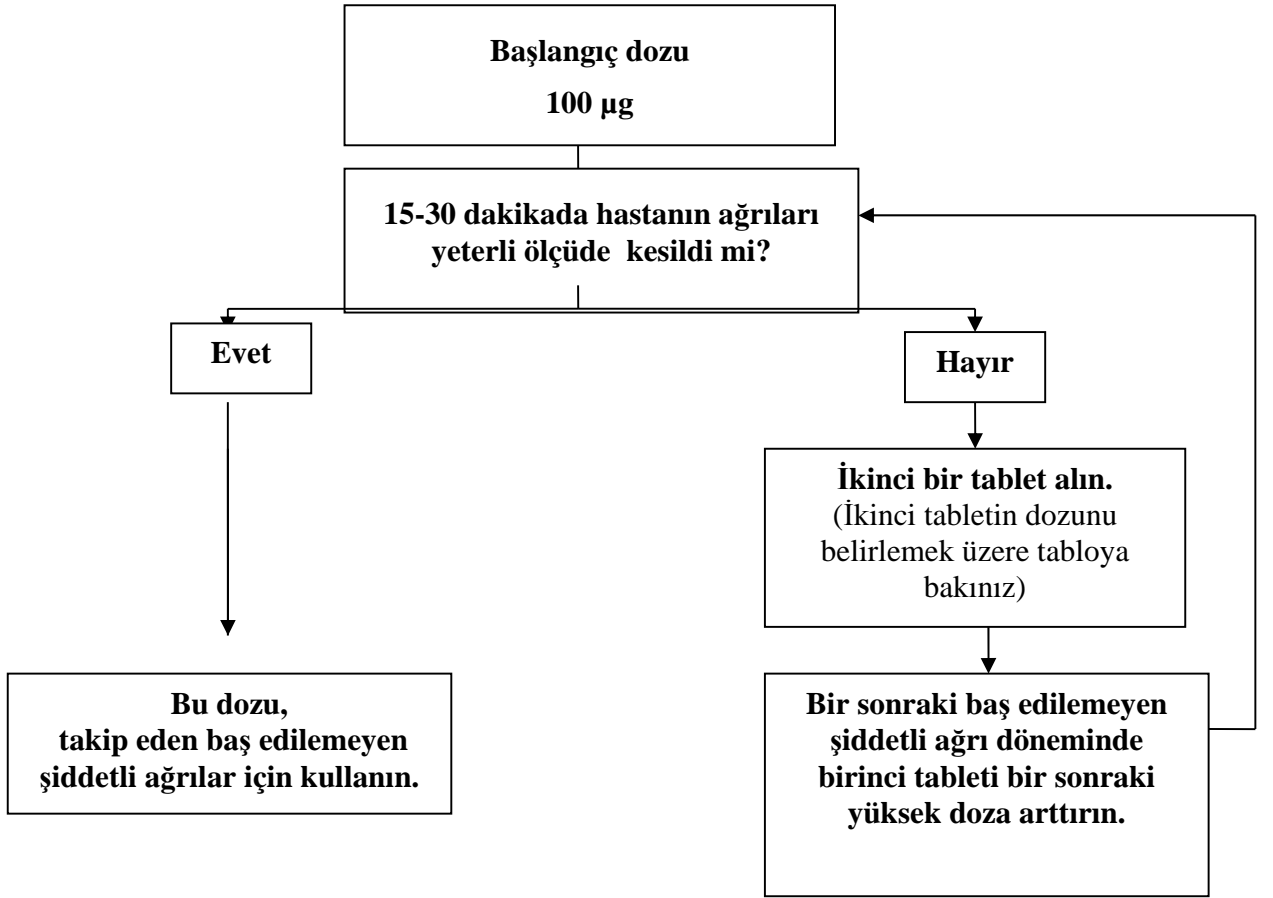
Doz artışı, tolere edilebilir yan etki ile yeterli analjezi elde edilene kadar kademeli şekilde devam etmelidir.

Ek (ikinci) olarak uygulanacak dilaltı tablet için doz büyüklüğü;

- İlk tedavinin dozu 100-300 mikrogram ise 100 mikrogram,
- İlk tedavinin dozu 400 mikrogram ve üstü dozlar ise 200 mikrogram dozlarda artırılmalıdır.

Doz ayarlaması aşağıdaki şemada gösterilmiştir. Doz titrasyonu sırasında baş edilemeyen şiddetli ağrının tek bir dönemi için en fazla iki (2) doz uygulanmalıdır.

ABSTRAL TİTRASYON ŞEMASI



Her baş edilemeyen şiddetli ağrı dönemi için uygulanacak ilk dilaltı tabletin doz büyüklüğü (mikrogram)	İlk tablettten 15-30 dakika sonra alınacak ilave (ikinci) dilaltı tabletin doz büyüklüğü (mikrogram), gerektiğinde
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Yeterli analjezi, daha yüksek dozla sağlandığı halde istenmeyen etkileri kabul edilemez durumda ise, uygun olduğunda 100 mikrogram tablet uygulanabilir.

Titrasyon sırasında, her bir tek doz için 100 mikrogram tablet ve/veya 200 mikrogram tabletin katlarının kullanılması konusunda hastalar eğitilmelidir. Tek seferde alınan tablet miktarı dört (4) adetten fazla olmamalıdır (bkz aşağıdaki tablo).

ABSTRAL dozu	Titrasyon sırasında kullanım
100	1 x 100
200	1 x 200 veya 2 x 100
300	3 x 100 veya 1 x 200 + 1 x 100
400	4 x 100 veya 2 x 200 veya 1 x 400
600	3 x 200 veya 1 x 400 + 1x 200
800	1 x 800 veya 4 x 200 veya

Tek bir ağrı döneminde tek doz olarak 800 mikrogram üzeri dozların etkililik ve güvenliliği konusunda hastalarda klinik çalışma yapılmamıştır.

Opioid-ilişkili yan etki riskini en aza indirmek ve uygun dozu belirlemek için, doz titrasyonu sırasında hastaların doktorlar tarafından yakından izlenmesi zorunludur.

Titrasyon sırasında, baş edilemeyen şiddetli ağrının ABSTRAL ile yeni bir dönem tedavisi öncesinde, hastalar en az 2 saat beklemelidir.

Sürdürme tedavisi:

Bir tablettten daha fazla da olabilen uygun bir doz tespit edildikten sonra, hastalara bu dozun uygulanmasına devam edilmelidir ve günde maksimum dört ağrı dönemi ile tedavi sınırlandırılmalıdır.

Sürdürme dönemi sırasında, baş edilemeyen şiddetli ağrının ABSTRAL ile yeni bir dönem tedavisi öncesinde, hastalar en az 2 saat beklemelidir.

Dozun tekrar ayarlanması:

Eğer titre edilen ABSTRAL dozuna cevap (analjezi veya yan etkiler) önemli derecede değişirse, optimal dozu sürdürmek için bir doz ayarlaması gerekli olabilir.

Ardarda 4 günden fazla bir sürede, günde dörtten fazla baş edilemeyen şiddetli ağrı dönemi yaşıyorsa, o zaman inatçı ağrı için kullanılan uzun süre etkili opioidin dozu tekrar değerlendirilmelidir. Eğer uzun süre etkili opioid veya opioidin dozu değiştirilir ise baş edilemeyen şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan ABSTRAL dozunun tekrar gözden geçirilmesi gerekebilir.

Bu hastalarda herhangi bir analjeziğin dozunun yeniden ayarlanması bir doktor tarafından izlenmelidir.

Tedavinin kesilmesi:

ABSTRAL tedavisi, baş edilemeyen şiddetli ağrı dönemleri artık gözlemlenmeyen hastalarda hemen kesilmelidir. Süregelen inatçı ağrıların tedavisine reçetelendirildiği şekilde devam edilmelidir. Eğer tüm opioid tedavilerin kesilmesi gerekiyorsa, olası ani kesilmenin etkilerinden kaçınmak için hasta doktor tarafından yakından izlenmelidir.

Uygulama şekli:

ABSTRAL, doğrudan dil altında en arka bölüme uygulanmalıdır. ABSTRAL yutulmamalıdır, fakat çiğnemen ve emmeden dilaltında tamamen erimesine izin verilmelidir. Tablet tamamen eriyene kadar, hastalara hiçbir şey yememesi ve içmemesi önerilmelidir.

Ağız kuruluğu olan hastalarda, ABSTRAL kullanmadan önce yanak mukozasının nemlendirilmesi için su kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, ABSTRAL titrasyonu sırasında, fentanil toksisitesinin belirtilerine karşı dikkatle izlenmelidirler (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik ile ilgili veriler mevcut olmadığından, ABSTRAL 18 yaşından küçük hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar genç hastalara göre ilaca karşı daha duyarlı olabilir. Doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır ve hastalar fentanil toksisitesinin belirtilerine karşı dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

İdame opioid tedavisi almayan hastalarda artan solunum depresyonu riski nedeniyle ABSTRAL kullanılmamalıdır.

Ciddi solunum depresyonu veya ciddi obstruktif akciğer hastalığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Baş edilemeyen şiddetli ağrı dışındaki akut ağrı tedavisinde ABSTRAL kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ABSTRAL çocuklar için öldürücü olabilecek dozda etkin madde içerdiği için hastalar ve bakıcıları, çocukların ilacı göremeyeceği, erişemeyeceği yerlere ve ambalajına koymaları konusunda eğitilmelidir.

ABSTRAL gibi opioid tedavisi alırken, potansiyel ciddi istenmeyen etkilerin oluşabilmesi nedeniyle, hastalar ve bakıcıları, ABSTRAL’ın doğru şekilde alınmasının önemi ve doz aşımı semptomları oluştuğunda ne yapılması gerektiği ile ilgili tam olarak bilgilendirilmelidirler.

ABSTRAL tedavisine başlanmadan önce, hastaların inatçı ağrısını kontrol etmek için kullanılan uzun süre etkili opioid tedavisinin dengelenmiş olması önemlidir.

Fentanil gibi opioidlerin tekrarlanan uygulamalarından sonra, tolerans, fiziksel ve/veya psikolojik bağımlılık gelişebilir. Opioidlerin terapötik kullanımı sonrasında iyatrojenik bağımlılık seyrek görülür.

Tüm opioidlerde ortak olarak görüldüğü üzere, ABSTRAL kullanımında da ilaca bağlı ve klinik açıdan önemli olabilen solunum depresyonu riski vardır. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan veya solunum depresyonuna yol açabilen başka bir tıbbi sorunu olan (örneğin, myastenia gravis)

hastalarda, daha ileri derecede solunum depresyonuna ve solunum yetmezliğine yol açabileceği için ABSTRAL ile doz titrasyonu sırasında özel dikkat gösterilmelidir.

Artan intrakranyal basınç, bilincin azalması, koma veya beyin tümörleri gibi hiperkapninin intrakraniyal etkilerine özellikle duyarlı olan hastalarda ABSTRAL dikkatle uygulanmalıdır. Kafadan darbe almış olan hastalarda, klinik tablo opioidlerin kullanımı ile maskelenebilir. Böyle bir durumda, opioidler sadece kesinlikle gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Kardiyak hastalıklar

Fentanil bradikardi oluşturabilir. Daha önce geçirilmiş ya da mevcut bradiaritmisi olan hastalarda fentanil dikkatle kullanılmalıdır.

Fentanil ile yapılan intravenöz çalışmalardan elde edilen veriler, yaşlı hastalarda klirensin azalabileceğini, yarılanma ömrünün uzadığını ve yaşlı hastaların, genç hastalara göre ilaca daha duyarlı olabileceklerini göstermektedir. Yaşlı, kaşektik veya kuvvetten düşen hastalar, fentanil toksisitesinin belirtileri için dikkatle izlenmeli ve gerekiyorsa doz azaltılmalıdır.

Özellikle doz titrasyonu sırasında, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ABSTRAL dikkatle uygulanmalıdır. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ABSTRAL kullanımı, fentanilin biyoyararlanımını artırıp, sistemik klirensini azaltarak vücutta ilacın birikmesine ve artan ve uzayan opioid etkilere yol açabilir.

Hipovolemisi ve hipotansiyonu olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Ağız yaraları veya mukoziti olan hastalarda çalışma yapılmamıştır Artan sistemik ilaç maruziyeti riski olabilir ve bu nedenle doz titrasyonu sırasında dikkatli olunması önerilmektedir.

ABSTRAL ile tedavinin kesilmesinden sonra herhangi bir gözle görülür etki olmamalıdır fakat anksiyete, tremor, terleme, solgun yüz, bulantı ve kusma muhtemel olarak görülebilen kesilme semptomlarıdır.

Serotonin Sendromu

- ABSTRAL'in serotoninerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyen ilaçlarla eşzamanlı uygulandığında dikkatli olunması önerilir.

Selektif Serotonin Re-Uptake İnhibitörleri (SSRI'ler) ve Serotonin Norepinefrin Re-Uptake İnhibitörleri (SNRI'ler) gibi serotonerjik ilaçlar ve serotonin metabolizmasını bozan ilaçlar (Monoamin Oksidaz İnhibitörleri [MAOI'ler] dahil) ile eşzamanlı uygulandığında, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durum olan serotonin sendromu gelişebilir. Bu durum önerilen doz içinde ortaya çıkabilir.

Serotonin sendromu, mental durum değişikliklerini (örn., ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonom düzensizlikleri (örn., taşikardi, düzensiz kan basıncı, hipertermi), nöromusküler anormallikleri (örn., hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu, rijidite) ve/veya gastrointestinal semptomları (örn., bulantı, kusma, diyare) içerebilir.

Eğer serotonin sendromundan şüphelenilirse, ABSTRAL ile tedaviye son verilmelidir.

Bu ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ve 58.96 mg mannitol içerir. Günlük izin verilen maksimum tablet sayısında sodyum ve mannitole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fentanil CYP3A4 ile metabolize olur. Makrolit antibiyotikler (örneğin, eritromisin), azol antifungal ajanlar (örneğin, ketokonazol, itrakonazol) veya bazı proteaz inhibitörleri (örneğin, ritonavir) gibi CYP3A4 aktivitesini inhibe eden ilaçlar sistemik klirensini azaltarak fentanilin biyoyararlanımını artırabilir ve opioid etkilerini potansiyel olarak artırır veya uzatır. Greylfurt suyunun da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinmektedir. Bu nedenle, fentanil CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hastalar dikkatle izlenmelidir.

Diğer morfin türevleri (analjezikler ve antitusifler), genel anestezipler, kas gevşeticiler, sedatif antidepresanlar, sedatif H1 antihistaminikler, barbitüratlar, anksiyolitikler (örneğin, benzodiyazepinler), hipnotikler, antipsikotikler, klonidin ve ilgili bileşiklerin birlikte kullanımı, MSS depresan etkilerinin artmasına neden olabilir. Solunum depresyonu, hipotansiyon ve derin sedasyon oluşabilir.

Alkol, morfin içerikli analjeziklerin sedatif etkisini güçlendirir, bu nedenle alkollü içeceklerin veya alkol içeren tıbbi ürünlerin ABSTRAL ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Son 14 gün içinde MAOI alan hastalarda ABSTRAL tavsiye edilmemektedir. Çünkü opioid analjeziklerle ciddi ve tahmin edilemeyen potansiyalizasyon rapor edilmiştir.

Kısmi opioid agonist/ antagonistlerin (örneğin, buprenorfin, nalbufin ve pentazosin) birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bunlar düşük intrinsik aktivite ile opioid reseptörlere yüksek afinite gösterirler bu nedenle fentanilin analjezik etkisini kısmen antagonize ederler ve opioid bağımlı hastada kesilme semptomlarını indükleyebilirler.

Serotoninerjik İlaçlar

Fentanilin bir Selektif Serotonin Re-Uptake İnhibitörü (SSRI) ya da bir Serotonin Norepinefrin Re-Uptake İnhibitörü (SNRI) ya da bir Monoamin Oksidaz İnhibitörü (MAOI) gibi bir serotoninerjik ilaç ile eşzamanlı uygulanması, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durum olan serotonin sendromu riskini artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Fentanilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle, fentanil kullanımı gereken dönemde, gerekiyorsa, uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanarak gebelikten korunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte fentanilin güvenliliği tespit edilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya / doğum/ ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik sırasında uzun süreli kullanımı, yenidoğanda kesilme semptomlarına neden olabilir.

Doğum sırasında (sezeryan da dahil olmak üzere) fentanil uygulaması önerilmez çünkü fentanil plasentayı geçer ve fetusta veya yenidoğanda solunum depresyonuna neden olabilir.

Bu nedenle, ABSTRAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Fentanil anne sütüne geçer ve anne sütü alan çocuklarda sedasyona ve solunum depresyonuna neden olabilir.

Emziren anneler fentanil kullanmamalı ve fentanilin son uygulamasından en az 5 gün sonraya kadar yeniden emzirmeye başlamamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Sıçan fetüslerinde yapılan çalışmalarda fertilite azalması ve mortalite artışı gösterilmiştir. (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Bununla birlikte, opioid analjezikler araç veya makine kullanımı gibi potansiyel olarak tehlikeli görevleri yapmak için mental veya fiziksel yeteneği olumsuz etkileyebilir. ABSTRAL alırken baş dönmesi, uyku, bulanık veya çift görme gibi etkiler görülür ise, hastaların araba veya makine kullanmamaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

ABSTRAL kullanılan hastalarda opioidler için tipik olan yan etkilerin ortaya çıkması ve sürekli kullanım ile bu etkilerin yoğunluklarının azalması beklenir. Opioid kullanımı ile ilişkili en ciddi potansiyel yan etkiler solunumun durmasına yol açabilecek solunum depresyonu, hipotansiyon ve şoktur.

ABSTRAL'in klinik çalışmaları, baş edilemeyen şiddetli kanser ağrıları için tedavi gören hastalarda güvenlik ve etkililiği değerlendirmek üzere tasarlanmıştır; tüm hastalar inatçı ağrıları için yavaş salımlı morfin, yavaş salımlı oksikodon veya transdermal fentanil gibi opioidleri eşzamanlı kullanmıştır. Bu nedenle, tek başına ABSTRAL'in etkilerini tam olarak ayırmak mümkün değildir.

ABSTRAL ile gözlenen en yaygın yan etkiler bulantı, konstipasyon, uyku hali ve baş ağrısı gibi tipik opioid yan etkilerdir.

ABSTRAL ve/veya diğer fentanil içeren bileşiklerin Yan Etkileri için Özet Tablo:

Klinik çalışmalar sırasında ve pazarlama sonrası deneyimlerden ABSTRAL ve/veya diğer fentanil içeren bileşiklerle aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir. Yan etkiler aşağıda sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre listelenmiştir (çok yaygın $\geq 1/10$; yaygın $\geq 1/100$ -ila $< 1/10$; yaygın olmayan $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$; bilinmiyor, (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)). Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler azalan şiddete göre verilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	Yan Etki Sıklığı			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor (eldeki verilerden)

	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ ila $< 1/10$	$\geq 1/1000$ ila $< 1/100$	hareketle tahmin edilemiyor)
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi İştahsızlık	
Psikiyatrik hastalıklar			Depresyon Paranoya Konfüzyonel durum Dezoryantasyon Mental durum değişiklikleri Anksiyete Öforik ruh hali Disfori Emosyonel dengesizlik Dikkat dağınıklığı Uykusuzluk hali	Halüsinasyon
Sistem Organ Sınıfı	Yan Etki Sıklığı			
	Çok yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle

				tahmin edilemiyor)
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi Baş ağrısı Uyku hali	Amnezi Parosmi Disguzi Tremor Letarji Hipoastezi Uyku bozukluğu	Konvülsiyon
Göz hastalıkları			Bulanık görme	
Kardiyak hastalıklar			Taşikardi Bradikardi	
Vasküler hastalıklar			Hipotansiyon	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne	Orofaringeal ağrı Boğazda sıkışma hissi	Solunum depresyonu
Sistem Organ Sınıfı	Yan Etki Sıklığı			
	Çok yaygın ≥1/10	Yaygın ≥1/100 ila < 1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 ila <1/100	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin)

				edilemiyor)
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Stomatit Kusma Konstipasyon Ağız kuruluğu	Ağız ülseri Dişeti ülseri Dudak ülseri Mide boşalmasında bozukluk Karın ağrısı Dispepsi Midede rahatsızlık hissi Dil bozukluğu Aftöz stomatiti	Dilin şişmesi Diyare
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Aşırı terleme	Deri lezyonu Döküntü Pruritik alerji Prurit Gece terlemeleri Morarma eğiliminin artması	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Artralji Kas-iskelet sertliği Eklem sertliği	
Sistem Organ Sınıfı	Yan Etki Sıklığı			
	Çok yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Eretil disfonksiyon	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk	*İlaç kesilme sendromu Asteni Genel olarak iyi hissetmeme	Kızarma ve sıcak basması Periferik ödem Pireksi
Yaralanma, zehirlenme ve işlemsel komplikasyonlar			Sehven kullanıma bağlı doz aşımı	Düşme

* *Transmukozal fentanil ile bulantı, kusma, diyare, anksiyete, üşüme, tremor ve terleme gibi opioid kesilme sendromları gözlemlenmiştir.*

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Fentanil doz aşımının belirtileri, farmakolojik etkilerin uzamasıdır, en ciddi etkisi solunumun durmasına yol açabilen solunum depresyonudur.

Acil olarak opioid doz aşımının kontrol edilmesi için ağızda ABSTRAL kalmış ise çıkarılır, hasta fiziksel ve sözel olarak uyarılır ve bilinç seviyesi değerlendirilir. Açık bir havayolu sağlanmalı ve korunmalıdır. Eğer gerekiyorsa uygun şekilde orofaringeal veya endotrakeal tüp ile solunum yolu açık tutulmalıdır, oksijen uygulanmalıdır ve mekanik ventilasyona başlanmalıdır. Yeterli vücut sıcaklığı ve paranteral sıvı alımı sağlanmalıdır.

Opioid ile tedavi edilmemiş hastalarda kazara oluşan doz aşımının tedavisi için, nalokson veya diğer opioid antagonistleri klinik olarak belirtilen şekilde ve kısa ürün bilgilerine uygun olarak kullanılmalıdır. Solunum depresyonunun süresi uzamış ise, opioid antagonistinin tekrarlanarak uygulanması gerekebilir.

Akut kesilme sendromu nedeniyle, opioid düzeyi sağlanmış hastalarda doz aşımını tedavi etmek için nalokson veya diğer opioid antagonistleri kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Ciddi veya inatçı hipotansiyon oluşur ise, hipovolemi düşünülmeli ve uygun parenteral sıvı tedavisine başlanmalıdır.

Fentanil ve diğer opioidler ile birlikte solunumu engelleyen kas sertliği görülmüştür. Bu durumda, endotrakeal entübasyon, beraberinde uygulanan ventilasyon ve kas gevşeticiler ile birlikte opioid antagonistlerinin de uygulanması istenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, opioidler, fenilpiperidin türevleri

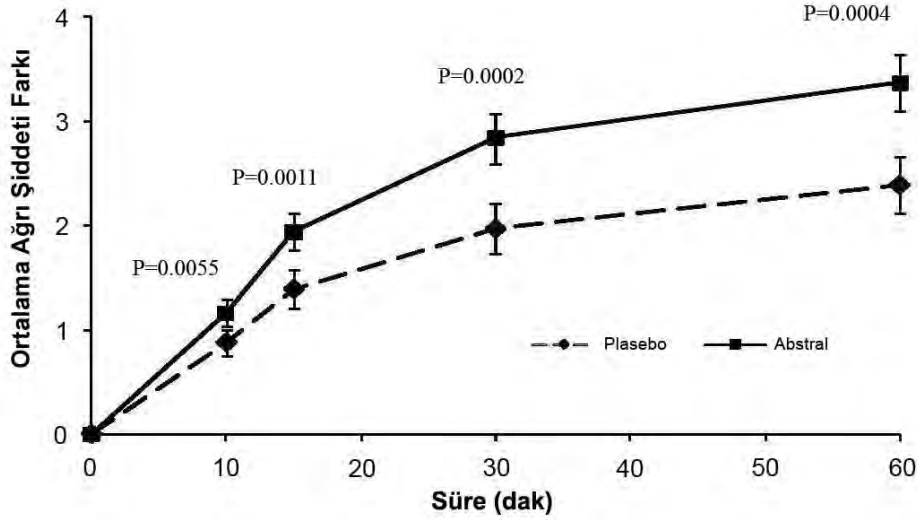
ATC kodu: N02AB03

Fentanil, hızlı analjezi oluşturan ve kısa süreli etkisi olan potent bir μ -opioid analjeziktir. Fentanil, analjezik olarak, morfinden yaklaşık 100 kat daha güçlü bir analjeziktir. Fentanilin, merkezi sinir sistemi, solunum ve gastrointestinal fonksiyon üzerindeki sekonder etkileri opioid analjeziklere özgüdür ve sınıf etkileri olarak kabul edilir. Bunların arasında solunum depresyonu, bradikardi, hipotermi, konstipasyon, miyozis, fiziksel bağımlılık ve öfori yer alabilir.

Fentanilin analjezik etkileri, etkin maddenin kandaki seviyesi ile ilişkilidir; daha önce opioid ile tedavi edilmemiş hastalarda, fentanilin minimum etkili analjezik serum konsantrasyonu 0.3-1.2 ng/ml arasında değişirken, 10-20 ng/ml kan seviyesi cerrahi anestezi ve derin solunum depresyonu oluşturur.

Stabil dozda opioid idame tedavisi alan kronik kanser ağrılı hastalarda ABSTRAL ile uygulamadan 10 dakika sonra ağrı şiddetinde plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüş olup (bkz. Şekil 1), bu hastalarda kurtarma analjezik tedavisi ihtiyacının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir.

Şekil 1 Plaseboya oranla ABSTRAL için başlangıçtan itibaren Ortalama Ağrı Şiddeti Farkı \pm SH (0-10 Lickert ölçeği ile ölçülmektedir ve dikey çizgiler \pm SH'yı göstermektedir).



ABSTRAL'in güvenliliği ve etkililiği, ilacı ağrı nöbetinin başlangıcında alan hastalarda değerlendirilmiştir. ABSTRAL'in öngörülebilir ağrı nöbetlerinin öncesinde kullanılması klinik çalışmalarda araştırılmamıştır.

Tüm μ -opioid reseptör agonistlerinde olduğu gibi fentanil, doza bağımlı solunum depresyonu oluşturur. Bu risk, şiddetli ağrı yaşayan hastalara veya kronik opioid tedavisi alan hastalara oranla daha önce opioid ile hiç tedavi edilmemiş hastalarda daha fazladır. Opioidler ile uzun süreli tedavi, tipik olarak sekonder etkilerine karşı tolerans gelişimine yol açar.

Opioidler genellikle idrar yolu düz kasındaki tonüsü artırırken, net etkinin değişken olma eğilimi vardır, bazı durumlarda idrar sıkıştırması oluşurken, diğerlerinde idrar yapmada zorluk görülebilir.

Opioidler, gastrointestinal yolun düz kasının tonüsünü artırır ve itici kasılmaları azaltır. Bu da, fentanilin konstipasyon etkisinden sorumlu olabilecek gastrointestinal geçiş süresinde uzamaya yol açar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Fentanil, oral mukozadan çok hızlı ve gastrointestinal yoldan daha yavaş absorbe edilen oldukça lipofilik bir ilaçtır. Fentanil, karaciğer ve barsakta ilk geçiş etkisine uğrar.

Emilim:

ABSTRAL, çabuk çözünen bir dilaltı tablet formülasyonudur. ABSTRAL'ın uygulanmasından sonra fentanilin hızlı absorpsiyonu yaklaşık 30 dakika içinde olur. ABSTRAL'ın kesin biyoyararlanımı % 54 olarak hesaplanmıştır. Fentanilin ortalama maksimal plazma konsantrasyonları 0.2-1.3 ng/ml (100-800 µg ABSTRAL uygulandıktan sonra) arasında değişmektedir ve bu seviyeye 22.5-240 dakika içinde ulaşılır.

Dağılım:

Hayvan deneyleri fentanilin hızla beyin, kalp, akciğerler, böbrek ve dalağa dağıldığını ve sonra daha yavaş bir şekilde kas ve yağ dokusuna dağıldığını göstermiştir. Fentanilin yaklaşık %80-85'i plazma proteinlerine, esas olarak α1-glikoprotein ve daha az oranda albumin ve lipoproteine bağlanır. Kararlı durumda fentanilin dağılım hacmi yaklaşık 3-6 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Fentanil, primer olarak CYP3A4 ile norfentanili de içeren farmakolojik açıdan etkisiz olan birkaç metabolite metabolize olur.

Eliminasyon:

İntravenöz fentanil uygulamasının 72 saati içinde dozun yaklaşık %75'i, çoğunluğu metabolit olarak, %10'undan azı ise değişmeden idrarla atılır. Dozun yaklaşık %9'u feçeste metabolit halinde bulunur. Fentanilin toplam plazma klirensi yaklaşık 0.5 L/saat/kg'dır. ABSTRAL uygulamasından sonra, fentanilin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir (3-12.5 saat) ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir (11.5-25 saat).

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

100-800 µg doz aralığında ABSTRAL farmakokinetiğinin dozla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Farmakokinetik çalışmalar çoklu tabletlerin, eş dozun tek tableti ile biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yetersiz böbrek veya karaciğer fonksiyonu serum konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Yaşlı, kaşektik veya genel olarak yetmezliği olan hastaların daha düşük bir fentanil klirensi olabilir ve bu durum bileşiğin daha uzun bir terminal yarılanma ömrüne sebep olabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisite verileri, bu Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde tanımlananlardan daha farklı bir zararlı etki olmadığını göstermektedir. Sıçan fetüslerinde yapılan çalışmalarda fertilitite azalması ve mortalite artışı gösterilmiştir. Bununla birlikte, teratojenik etkileri kanıtlanmamıştır.

Bakteri ve rodentlerde yapılan mutajenite testi negatif sonuçlar vermiştir. Diğer opioidler gibi fentanil, *in vitro* olarak memeli hücrelerinde mutajenik etkiler gösterir. Etkiler sadece çok yüksek konsantrasyonlarda meydana geldiği için, terapötik kullanımda mutajenik risk çok olağan değildir.

Fentanil ile yapılan karsinojenisite çalışmaları (Tg.AC transgenik farede 26 haftalık dermal alternatif biyotest; sıçanlarda iki yıllık subkutan karsinojenisite çalışması) onkojenik potansiyel gösteren herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır. Sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışmasından elde edilen beyin slaytlarının değerlendirmesi, yüksek dozlarda fentanil sitrat uygulanan hayvanlarda beyin lezyonları bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu bulguların insanlardaki ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Silisifiye mikrokristal selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf Ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal blister ambalajında saklayınız.

ABSTRAL'ı, güvenli şekilde kilitlenen dolaplarda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ABSTRAL dilaltı tabletler, karton kutu içinde bulunan kağıt/poliester/alüminyum kapatıcılı, OPA/Alüminyum/PVC cepli çocuk emniyetli blisterler içinde ambalajlanmaktadır. Ambalaj, her ABSTRAL dilaltı tablet büyüklüğü için farklı renktedir.

Ambalaj büyüklüğü: 10 dilaltı tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hastalar kullanmadıkları ürünleri, ulusal ve yerel kurallara uygun olarak imha edilebilmesi için eczaneye iade etmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ: Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Gaziumurpaşa Sok. Bimar Plaza No:38 D:4

Balmumcu 34349 Beşiktaş-İstanbul

Tel: (0212) 275 39 69

Faks: (0212) 211 29 77

e-mail: erkim@erkim-ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI: 136/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: