

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abstral 100 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Abstral 200 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Abstral 300 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Abstral 400 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Abstral 600 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Abstral 800 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Tablet voor sublinguaal gebruik bevat:

100 microgram fentanyl (als citraat)
200 microgram fentanyl (als citraat)
300 microgram fentanyl (als citraat)
400 microgram fentanyl (als citraat)
600 microgram fentanyl (als citraat)
800 microgram fentanyl (als citraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

100 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte ronde tablet
200 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte ovale tablet
300 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte driehoekige tablet
400 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte diamantvormige tablet
600 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte "D"-vormige tablet
800 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte capsulevormige tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Beheer van doorbraakpijn bij volwassen patiënten die gebruik maken van een behandeling met opioïden voor chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een voorbijgaande opflakking van anders onder controle zijnde chronische achtergrondpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Abstral mag enkel toegediend worden aan patiënten van wie verondersteld wordt dat ze tolerant zijn aan hun behandeling met opioïden voor aanhoudende kankerpijn. Patiënten worden opioïd-tolerant verondersteld als ze minstens 60 mg orale morfine per dag innemen, minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equi-analgetische dosis van een ander opioïd gedurende een week of langer.

Wijze van toediening:

Abstral Tabletten voor sublinguaal gebruik moeten direct onder de tong op het diepste deel toegediend worden. Abstral Tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet ingeslikt worden, maar moeten oplossen in de sublinguale ruimte zonder te kauwen of zuigen. Raad de patiënt aan om niets te eten of drinken tot de Tablet voor sublinguaal gebruik volledig is opgelost.

Patiënten met een droge mond kunnen water gebruiken om de buccale mucosa te bevochtigen voordat ze Abstral innemen.

Dosistitratie:

Met de dosistitratie wil men een optimale onderhoudsdosis bepalen voor een aanhoudende behandeling van episodes van doorbraakpijn. Deze optimale dosis zou de pijn voldoende moeten verlichten zonder dat de bijwerkingen te ernstig worden.

De optimale dosis Abstral zal worden vastgesteld door titratieverhoging, voor elke individuele patiënt. Verscheidene doses zijn beschikbaar voor gebruik tijdens de dosistitratiefase. De gebruikte aanvangsdosis Abstral moet 100 microgram zijn, met waar nodig verhoging van de titratie doorheen de reeks beschikbare doseringen.

De patiënten moeten zorgvuldig opgevolgd worden tot een optimale dosis is bereikt.

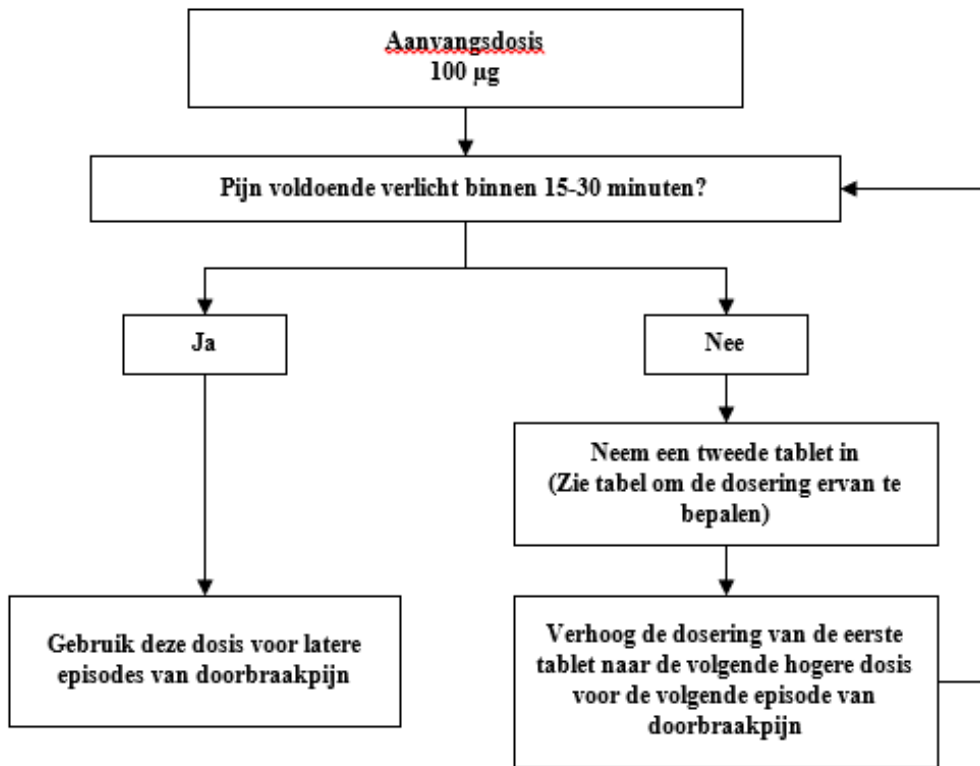
Overschakelen van andere producten met fentanyl naar Abstral mag niet tegen een 1:1 verhouding gebeuren vanwege de verschillende absorptieprofielen. Als de patiënt overschakelt van een ander product met fentanyl, is een nieuwe dosistitratie met Abstral noodzakelijk.

De volgende dosering wordt aanbevolen voor titratie, hoewel de arts in alle gevallen rekening moet houden met de klinische nood van de patiënt, de leeftijd en de vergezellende ziekten.

Alle patiënten moeten de therapie aanvangen met één enkele 100 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik. Als geen adequate pijnstilling verkregen wordt binnen 15-30 minuten na toediening van één enkele Tablet voor sublinguaal gebruik, kan een extra (tweede) 100 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik toegediend worden. Als de pijn niet voldoende wordt verlicht binnen de 15-30 minuten na de eerste dosis, moet men voor de volgende episode doorbraakpijn een dosisverhoging naar de volgende hoogste dosering overwegen (Zie afbeelding hierna).

Zet de dosisescalatie stapsgewijs voort tot een adequate pijnstilling met verdraagbare bijwerkingen wordt bereikt. De dosering voor de bijkomende (tweede) Tablet voor sublinguaal gebruik moet verhoogd worden van 100 tot 200 microgram bij doses van 400 microgram en hoger. Dit wordt in het schema hieronder getoond. Voor een enkele episode doorbraakpijn tijdens deze titratiefase mogen niet meer dan twee (2) doses toegediend worden.

ABSTRAL TITRATIEPROCES



Dosering (microgram) van de eerste Tablet voor sublinguaal gebruik per episode doorbraakpijn	Dosering (microgram) van de bijkomende (tweede) Tablet voor sublinguaal gebruik in te nemen 15-30 minuten na de eerste tablet, indien nodig
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Indien adequate verzachting van de pijn verkregen werd met de hogere dosis, maar men acht de bijwerkingen onaanvaardbaar, kan een intermediaire dosis toe (zo nodig met gebruik van de Tablet voor sublinguaal gebruik met 100 microgram) toegediend worden.

Tijdens het titratieproces kunnen patiënten opgedragen worden om meerdere tabletten van 100 microgram en/of 200 microgram in te nemen per dosis. Er mogen niet meer dan vier (4) tabletten gebruikt worden per keer.

De werkzaamheid en veiligheid van doses hoger dan 800 microgram werden niet geëvalueerd in klinische studies bij patiënten.

Om het risico op bijwerkingen gerelateerd aan opioïden te minimaliseren, en om de gepaste dosis te identificeren, is het noodzakelijk dat de patiënten tijdens het titratieproces van nabij opgevolgd worden door zorgverleners.

Tijdens het titratieproces dienen patiënten minstens 2 uur te wachten voordat een volgende episode van doorbraakpijn behandeld kan worden met Abstral.

Onderhoudstherapie:

Eens een gepaste dosis is bepaald, wat meer dan een tablet kan zijn, moeten de patiënten deze dosis aanhouden en het verbruik beperken tot maximaal vier Abstral doses per dag.

Tijdens de onderhoudsperiode dienen patiënten minstens 2 uur te wachten voordat een volgende episode van doorbraakpijn behandeld kan worden met Abstral.

Aanpassen van de dosis:

Indien de respons (pijnstilling of bijwerkingen) op de getitreerde Abstral dosis merkbaar verandert, kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn om een optimale dosis te behouden.

Als men meer dan vier episodes doorbraakpijn per dag ondervindt tijdens een periode van meer dan vier opeenvolgende dagen, moet de dosis van het langwerkende opioïd gebruikt voor aanhoudende pijn opnieuw worden geëvalueerd. Als het langwerkende opioïd of de dosis van het langwerkende opioïd verandert wordt, moet de dosis Abstral opnieuw worden geëvalueerd, en waar nodig getitreerd opdat de patiënt een optimale dosis heeft.

Het is noodzakelijk dat een zorgverlener elke hertitatie van een dosis voor elke pijnstillert opvolgt.

Stopzetting van de therapie:

Abstral dient onmiddellijk te worden stopgezet als de patiënt geen last meer heeft van episodes van doorbraakpijn. De behandeling voor de persisterende achtergrondpijn dient te worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Als stopzetting van alle opioïde therapie noodzakelijk is, moet de patiënt door de arts nauwlettend worden gevolgd om het risico op plotselinge onthoudingseffecten te beheersen.

Gebruik bij kinderen en adolescenten:

Abstral mag niet gebruikt worden bij patiënten jonger dan 18 jaar oud vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Gebruik bij ouderen :

De dosistitratie moet bijzonder voorzichtig gebeuren en de patiënten moeten onder zorgvuldig toezicht staan voor wat betreft tekenen van fentanyl toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met nier- en leveraandoeningen:

Patiënten met nier- en leverdysfunctie moeten onder zorgvuldig toezicht staan voor wat betreft tekenen van fentanyl toxiciteit tijdens de Abstral titratiefase (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie

Ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

Behandeling van een acute pijn anders dan een doorbraakpijn

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten en hun verzorgers moeten ingelicht worden dat Abstral een werkzaam bestanddeel bevat in een hoeveelheid die voor een kind kan fataal zijn, en daarom moeten alle tabletten buiten bereik en uit het zicht van kinderen bewaard worden.

Omwille van de mogelijk ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij het nemen van een opioïdtherapie, zoals Abstral, moeten de patiënten en hun verzorgers zich volledig bewust zijn van het belang Abstral correct in te nemen, en welke actie te ondernemen bij symptomen van een overdosis.

Voordat men met een Abstral therapie begint, is het belangrijk dat de behandeling van de patiënt met langwerkend opioïd voor het beheersen van hun aanhoudende pijn werd gestabiliseerd.

Bij herhaaldelijke toediening van opioïden zoals fentanyl kan een tolerantie en fysische en/of psychologische gewenning optreden. Iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden is zeldzaam.

Net zoals alle opioïden bestaat het risico op klinisch significante ademhalingsdepressie verbonden aan gebruik van Abstral. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van Abstral bij patiënten met chronische obstructieve longziekten of andere medische aandoeningen die hen aanleg geven tot ademhalingsdepressie (v.b. myasthenia gravis) omwille van het risico op verdere ademhalingsdepressie, wat kan leiden tot respiratoire insufficiëntie.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Abstral aan patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn aan de intracraniale effecten van hypercapnie, zoals zij die bewijs vertonen van een verhoogde intracraniale druk, verlaagd bewustzijn, coma of hersentumoren. Bij patiënten met hoofdletsels kan het klinische verloop gemaskeerd zijn door het gebruik van opioïden. Gebruik opioïden in een dergelijk geval enkel indien absoluut noodzakelijk.

Hartaandoening

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaande bradyaritmieën.

Gegevens uit intraveneuze studies met fentanyl suggereren dat oudere patiënten een verlaagde klaring en een verlengde halfwaardetijd kunnen hebben, en dus gevoeliger kunnen zijn aan het werkzame bestanddeel dan jongere patiënten. Houd zorgvuldig toezicht op bejaarden, cachectische, of verzwakte patiënten voor wat betreft tekenen van fentanyl toxiciteit en verlaag de dosis indien nodig.

Abstral moet bedachtzaam toegediend worden aan patiënten met lever- of nierdysfunctie, in het bijzonder tijdens de titratiefase. Het gebruik van Abstral bij patiënten met nier- of leverstoornissen kan de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen en de systemische klaring verlagen, wat kan leiden tot accumulatie en verhoogde en verlengde effecten van de opioïden.

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met hypovolemie en hypotensie.

Abstral werd niet bestudeerd bij patiënten met wonden in de mond of met mucositis. Bij deze patiënten kan het risico op verhoogde systemische blootstelling aan geneesmiddelen voorkomen, en daarom wordt extra waakzaamheid tijdens de dosistitratie aanbevolen.

Er zijn normaal geen merkbare effecten voor het stopzetten van de behandeling met Abstral, maar mogelijke ontwenningssymptomen zijn angst, tremor, zweten, bleek zijn, misselijkheid en overgeven.

Serotoninesyndroom

• Voorzichtigheid is geboden wanneer Abstral gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

Ontwikkeling van een in potentie levensbedreigend serotoninesyndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), en geneesmiddelen die de metabolisatie van serotonine verstoren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAO remmers]). Dit kan optreden binnen de aanbevolen dosering.

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree).

Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met Abstral te worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fentanyl wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit remmen, zoals macrolide-antibiotica (v.b. erytromycine), azol-antimycotica (v.b. ketoconazol, itraconazol) of bepaalde proteaseremmers (v.b. ritonavir) kunnen de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen door het verlagen van de systemische klaring ervan, wat mogelijk de effecten van opioïden verhoogt of verlengt. Ook van grapefruitsap is bekend dat het CYP3A4 remt. Wees daarom voorzichtig bij het toedienen van Fentanyl tegelijk met CYP3A4-inhibitoren aan patiënten.

Gelijktijdig gebruik van andere neurodepressoren, zoals andere morfinederivaten (pijnstillende en hoeststillende middelen), algemene anesthetica, spierrelaxantia, sedatieve antidepressiva, sedatieve H1-antihistaminica, barbituraten, anxiolytica (d.w.z. benzodiazepines), hypnotica, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen kunnen verhoogde neurodepressoreffecten produceren. Ademhalingsdepressie, hypotensie en diepe sedatie kunnen optreden.

Alcohol potentieert de sedatieve effecten van pijnstillende middelen op morfinebasis, daarom is het gelijktijdig toedienen van Abstral met alcoholische dranken of medicinale producten met alcohol niet aanbevolen.

Abstral is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die monoamine oxidase (MAO)-remmers hebben ontvangen in de afgelopen 14 dagen omdat ernstige en onvoorspelbare potentiëring door MAO-remmers gemeld zijn met opioïd pijnstillende middelen.

Het gelijktijdige gebruik van partiële opioïd-agonisten/opioïd-antagonisten (v.b. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) is niet aanbevolen. Ze hebben een hoge affiniteit voor opioïdreceptoren met relatief lage intrinsieke activiteit en daarom werken ze gedeeltelijk het pijnstillend effect van fentanyl tegen, en kunnen ze ontwenningssverschijnselen veroorzaken bij opioïdverslaafde patiënten.

Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van fentanyl en een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAO remmer) kan het risico van serotoninesyndroom, een in potentie levensbedreigende aandoening, verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, met een verminderde vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer dit strikt noodzakelijk is.

Langetermijnbehandeling tijdens de zwangerschap kan ontwenningssverschijnselen veroorzaken bij het pasgeboren kind.

Fentanyl mag niet gebruikt worden tijdens de weeën en baring (met inbegrip van een keizersnede) aangezien fentanyl doorheen de placenta gaat en ademhalingsdepressie bij de foetus of bij het pasgeboren kind kan veroorzaken.

Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het kind dat borstvoeding krijgt sedatie en een ademhalingsdepressie veroorzaken. Fentanyl mag niet door vrouwen die borstvoeding geven, worden gebruikt en borstvoeding mag niet opnieuw gestart worden tot minimaal vijf dagen na de laatste toediening van fentanyl.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met Abstral met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het is echter bekend dat opioïd-analgetica de mentale of fysieke vaardigheid om mogelijk gevaarlijke taken uit te voeren, zoals rijden of machines bedienen, nadelig beïnvloeden. Patiënten moeten het advies krijgen om niet te rijden of machines te bedienen als ze duizelig of slaperig worden, of onscherp of dubbel zien tijdens het nemen van Abstral.

4.8 Bijwerkingen

Typische bijwerkingen van opioïden zijn te verwachten voor Abstral; bij voortgezet gebruik hebben ze de neiging te dalen in intensiteit. De meest ernstige mogelijke bijwerkingen verbonden aan het gebruik van opioïden zijn ademhalingsdepressie (wat kan leiden tot ademhalingsstilstand), hypotensie en shock.

De klinische studies van Abstral zijn ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van kankerpatiënten met doorbraakpijn te beoordelen. Alle patiënten namen ook gelijktijdig opioïden, zoals morfine met verlengde afgifte, oxycodon met verlengde afgifte of transdermale fentanyl, voor de behandeling van hun aanhoudende pijn. Het is daarom niet mogelijk om de bijwerkingen van Abstral alleen met zekerheid te onderscheiden.

Bijwerkingen die het vaakst met Abstral werden waargenomen, zijn onder meer typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen, zoals misselijkheid, constipatie, slaperigheid en hoofdpijn.

Geclassificeerde samenvatting van bijwerkingen met Abstral en / of andere fentanyl-bevattende verbindingen:

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Abstral **en/of andere fentanylbevattende verbindingen** gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen. Ze zijn hieronder opgesomd volgens het orgaanclassificatiesysteem en de frequentie (zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100, < 1/10$; soms $\geq 1/1.000, < 1/100$; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking volgens frequentie			
	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100, < 1/10$	Soms $\geq 1/1.000, < 1/100$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen			Depressie Paranoia Toestand van verwardheid Desoriëntatie Veranderingen in de mentale toestand Angst Euforische stemming Dysforie Emotionele labiliteit Concentratiestoornis Slapeloosheid	Hallucinaties
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid	Amnesie Parosmie Dysgeusie Tremor Lethargie Hypo-esthesie Slapstoornis	Convulsie
Oogaandoeningen			Wazig zien	
Hartaandoeningen			Tachycardie Bradycardie	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu	Orofaryngeale pijn Beklemd gevoel in de keel	Ademhalingsdepressie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Stomatitis Braken Constipatie Droge mond	Mondzweren Verzwering van het tandvlees Lipzweren Vertraagde maaglediging Buikpijn Dyspepsie Maagongemak Tongstoornissen Stomatitis aphthosa	Gezwellen tong Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen		Hyperhidrose	Huidletsel Huiduitslag Pruritus allergisch Pruritus Nachtweten Verhoogde neiging tot blauwe plekken	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Artralgie Skeletspierstijfheid Gewrichtsstijfheid	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Erectiestoornissen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid	*Abstinentiesyndroom Asthenie Malaise	Roodheid van de huid en opvliegers Perifeer oedeem Pyrexie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Accidentele overdosering	Vallen

* met transmucosale fentanyl zijn onthoudingsverschijnselen m.b.t. opiaten waargenomen zoals misselijkheid, braken, diarree, angst, rillingen, tremor en zweten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals onderstaande:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel

4.9 Overdosering

De symptomen van een fentanyl overdosering zijn een uitbreiding van de farmacologische werkingen, het meest ernstige effect is ademhalingsdepressie, wat kan leiden tot ademhalingsstilstand.

Het beheer van een opioïd-overdosering op onmiddellijke termijn omvat het verwijderen van alle overblijvende Abstral Tabletten voor sublinguaal gebruik uit de mond, fysieke en verbale stimulering van de patiënt en een inschatting van het bewustzijnsniveau. Een duidelijke luchtweg moet worden ingesteld en onderhouden. Indien nodig moet een orofaryngeale luchtweg of endotracheale buis ingebracht worden, zuurstof toegediend, en begonnen met mechanische ventilering, zoals gepast. Adequate lichaamstemperatuur en parenterale vloeistofinname moet worden onderhouden.

Voor de behandeling van accidentele overdosering in opioïd-naïeve personen moet naloxon of andere opioïd-antagonisten gebruikt worden zoals klinisch aangeduid en in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken ervan. Herhaalde toediening van de opioïd antagonist kan nodig zijn als de ademhalingsdepressie voortduurt.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van naloxon of andere opioïd-antagonisten om de overdosering bij patiënten met opioïd-onderhoudsbehandeling te behandelen, omwille van het risico een acuut ontwenningsverschijnsel te versnellen. Als ernstige of aanhoudende hypotensie voorkomt moet men hypovolemie in overweging nemen, en moet de aandoening beheerd worden met een gepaste parenterale vloeistoftherapie.

Spierstijfheid die interfereert met de ademhaling is gemeld voor fentanyl en andere opioïden. In deze situatie kan endotracheale intubatie, geassisteerde ventilatie en het toedienen van zowel opioïd-antagonisten als spierrelaxantia nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica; Opioiden; Fenylpiperidine-derivaten. ATC-code: N02AB03

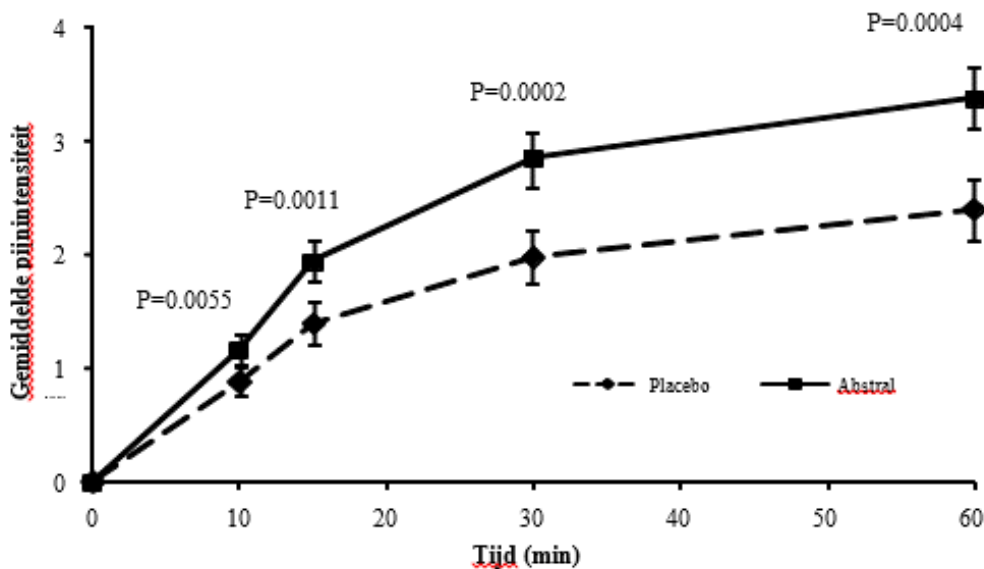
Fentanyl is een krachtig μ -opioïd analgeticum met een snel optreden van de analgesie en een korte werkingsduur. Fentanyl is ongeveer 100 maal krachtiger dan morfine als analgeticum.

Bijwerkingen van fentanyl op het centraal zenuwstelsel (CZS), de ademhaling en de gastro-intestinale functie zijn kenmerkend voor opioïd-analgetica, en deze worden beschouwd als zijnde klasse-effecten. Deze kunnen bestaan uit ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, obstipatie, miosis, fysieke afhankelijkheid en euforie.

De analgetische effecten van fentanyl zijn verbonden aan de bloedspiegel van het werkzaam bestanddeel; in opioïd-naïeve patiënten liggen de minimum effectieve analgetische serumconcentraties van fentanyl tussen 0,3-1,2 ng/ml, terwijl een bloedspiegel van 10-20 ng/ml chirurgische anesthesie en diepe ademhalingsdepressie produceert.

Men heeft bij patiënten met chronische kankerpijn op een stabiele onderhoudsdosering van opioïden statistisch aangetoond dat Abstral, vergeleken met een placebo, vanaf 10 minuten na de toediening (zie figuur 1 hieronder) significant meer verzachting van de intensiteit van de pijn induceert en dat er significant minder nood is aan analgetische rescue-therapie.

Figuur 1 Gemiddelde verzachting doorbraakpijn ten opzichte van baseline (\pm SE, standaardafwijking) voor Abstral vergeleken met placebo (gemeten op een Lickertschaal van 0 t/m 10)



De veiligheid en werkzaamheid van Abstral werd geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel namen bij het opkomen van de episode met doorbraakpijn. Preventief gebruik van Abstral voor voorspelbare pijnepisodes werd niet in de klinische onderzoeken onderzocht.

Fentanyl, net zoals alle μ -opioïd receptor agonisten, produceert dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Dit risico is hoger bij opioïd-naïeve personen dan bij patiënten die ernstige pijn ervaren of die chronische opioïdtherapie ondergaan. Langetermijnbehandeling met opioïden leidt kenmerkend tot de ontwikkeling van tolerantie voor hun bijwerkingen.

Terwijl opioïden in het algemeen de tonus van de gladde spier van de urineweg verhogen, is het netto effect eerder variabel, in sommige gevallen produceert het urinaire aandrang, in andere gevallen moeilijkheden bij het urineren.

Opioiden verhogen de tonus en verlagen de propulsieve contracties van de gladde spier van het spijsverteringskanaal, dit leidt tot een langere gastro-intestinale transitietijd wat verantwoordelijk kan zijn voor het constiperende effect van fentanyl.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fentanyl is een zeer lipofiel geneesmiddel dat zeer snel geabsorbeerd wordt door de orale mucosa en trager door het spijsverteringskanaal. Oraal toegediende fentanyl ondergaat uitgesproken hepatische en intestinale first-pass-effecten.

Abstral is een snel oplopende Tablet voor sublinguaal gebruik. Er is een snelle absorptie van fentanyl ongeveer 30 minuten na toediening van Abstral. De absolute biologische beschikbaarheid van Abstral is berekend op 54%. De gemiddelde maximale plasmaconcentraties van fentanyl liggen tussen 0,2 en 1,3 ng/ml (na toediening van 100 tot 800 microgram Abstral) en worden bereikt binnen 22,5 tot 240 minuten.

Ongeveer 80-85% van fentanyl is gebonden aan plasmaproteïnes, voornamelijk α 1-glycoproteïne en in mindere mate aan albumine en lipoproteïne. Het verdelingsvolume van fentanyl bij steady state is ongeveer 3-6 l/kg.

Fentanyl wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP3A4 tot een aantal farmacologisch inactieve metabolieten, met inbegrip van norfentanyl. Binnen 72 uur intraveneuze toediening van fentanyl wordt ongeveer 75% van de dosis uitgescheiden in de urine, meestal als metabolieten, met minder dan 10% als onveranderd geneesmiddel. Ongeveer 9% van de dosis wordt teruggevonden in de feces, hoofdzakelijk als metabolieten. De totale plasmaklaring van fentanyl is ongeveer 0,5 l/h/kg.

Na de toediening van Abstral is de halfwaardetijd van voornaamste eliminatie van fentanyl ongeveer 7 uur (tussen 3-12,5 uur), en de uiteindelijke halfwaardetijd is ongeveer 20 uur (tussen 11,5-25 uur).

Er is aangetoond dat de farmacokinetica van Abstral proportioneel is met de dosis binnen de dosisgrenzen 100 tot 800 microgram. Farmacokinetisch onderzoek heeft aangetoond dat meerdere tabletten bioequivalent zijn met een enkele tablet van dezelfde dosis.

Stoornissen van nier- of leverfunctie

Stoornissen van de nier- of leverfunctie kunnen verhoogde serumconcentraties veroorzaken. Bejaarden, cachectische, of verzwakte patiënten kunnen een lagere fentanylklaring hebben, wat een langere uiteindelijke halfwaardetijd voor de stof kan veroorzaken (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheidsfarmacologie en de toxiciteitsgegevens bij herhaalde dosis duiden niet op een speciaal risico voor mensen dat nog niet besproken werd in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken. Dierproeven hebben een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde mortaliteit bij de foetus van de rat aangetoond. Teratogene effecten zijn daarentegen niet aangetoond.

Testen voor de mutageniciteit op bacteriën en knaagdieren gaven negatieve resultaten. Net zoals andere opioïden toonde fentanyl *in vitro* mutagene effecten op zoogdiercellen. Een mutageen risico bij het therapeutische gebruik lijkt zeer onwaarschijnlijk aangezien de effecten enkel werden geïnduceerd bij heel hoge concentraties.

Carcinogeniciteitsstudies (een 26 weken durende dermale alternatieve bioassay in Tg.AC transgene muizen; een 2-jarige subcutane carcinogeniciteitsstudie bij ratten) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Bij de beoordeling van coupes van hersenen in het carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werden laesies gevonden in hersenen van dieren die hoge doses fentanylcitraat toegediend hadden gekregen. Het is niet bekend wat de relevantie van deze bevindingen is voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Gesilicificeerd microkristallijn cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid reductie bijgewerkt als onderdeel van type IB variatie SE / H / 575 / 002-007 / IB / 023- benodigde goedkeuring voorafgaand aan de implementatie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Abstral Tabletten voor sublinguaal gebruik zijn verpakt in kindveilige blisterverpakkingen bestaande uit OPA/Aluminium/PVC houders met papieren/polyester/Aluminium afsluitfolie verpakt in een kartonnen doos. De verpakking heeft een kleurencode voor elke dosering van de Abstral Tablet voor sublinguaal gebruik.

Verpakkingsgrootte: Verpakkingen van 10 of 30 Tabletten voor sublinguaal gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Afvalstoffen dienen op een veilige manier te worden weggegooid. Patiënten/verzorgers moeten aangemoedigd worden om alle ongebruikte producten terug naar de apotheek te brengen, waar ze dienen te worden vernietigd overeenkomstig nationale en lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Kyowa Kirin LtdGalabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE332954
BE332963
BE332972
BE332981
BE332997
BE333006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/01/2009
Datum van laatste hernieuwing: 28/02/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2016