

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABSTRAL 100 mcg dilalti tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 100 mikrogram fentanil (157 mikrogram fentanil sitrat olarak)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Dilalti tablet.

Beyaz, yuvarlak şekilli tablet.

### 4. KLİNİK BİLGİLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Kronik kanser ağrısında opioid tedavisi 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 kullanmak 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 gerekmektedir, 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).

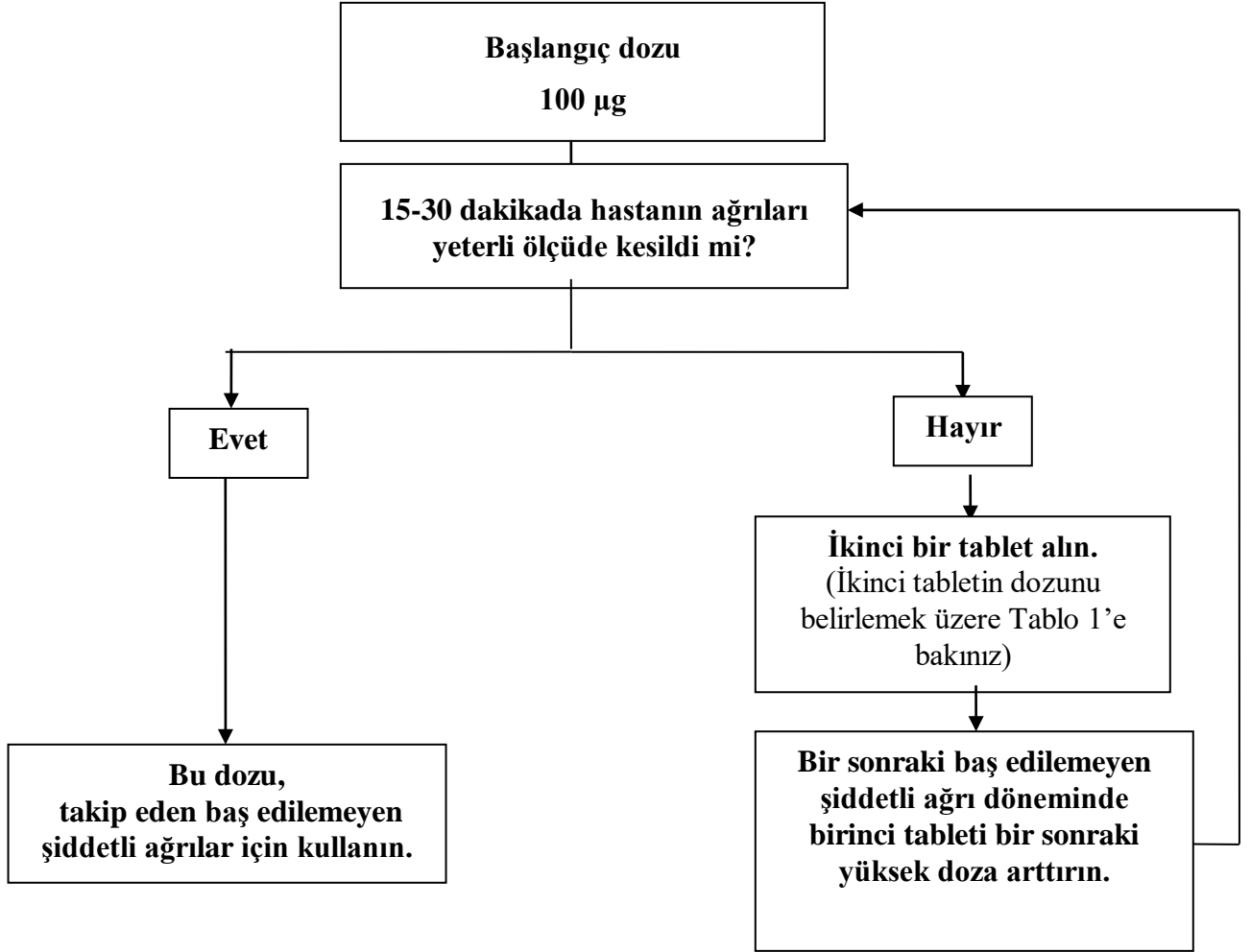
Doz artışı, tolere edilebilir yan etki ile yeterli analjezi elde edilene kadar kademeli şekilde devam etmelidir.

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



Tablo 1: İkinci tablet dozunun belirlenmesi

| 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 Tablo 2).

Tablo 2: ABSTRAL dozu ve titrasyon sırasında kullanım şekli

| ABSTRAL dozu | Titrasyon sırasında kullanım            |
|--------------|---|
| 100          | 1 x 100                                 |
| 200          | 1 x 200 veya<br>2 x 100                 |
| 300          | 3 x 100 veya<br>1 x 200 + 1 x 100       |
| 400          | 4 x 100 veya<br>2 x 200 veya<br>1 x 400 |
| 600          | 3 x 200 veya<br>1 x 400 + 1x 200        |
| 800          | 1 x 800 veya<br>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.

#### Südüürme 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.

Südüürme 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 südüürmek 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 hastanın optimal dozda olduğundan emin olmak için baş edilemeyen şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan ABSTRAL dozunun tekrar gözden geçirilmesi ve yeniden titre edilmesi gerekebilir.

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

Yeterli ağrı kontrolü sağlanamadığında, hiperaljezi, tolerans gelişimi ve altta yatan hastalığın ilerlemesi olasılığı düşünölmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Tedavinin kesilmesi:

ABSTRAL tedavisi, baş edilemeyen şiddetli ağrı dönemleri artık gözlenmeyen 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 dilaltında en arka bölüme uygulanmalıdır. ABSTRAL yutulmamalıdır, fakat çiğnemenen 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.

### **Geriyatrik 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.

Sodyum oksibat içeren tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda kullanılmamalıdır.

## **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

ABSTRAL çocuklar için öldürücü olabilecek dozda etkin madde içerdiği için hastalar ve bakıcıları, çocukların ilacı göremeyeceği ve erişmeyeceği bir yerde tutmaları 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.

### **Opioidlerin Kötüye Kullanımı (istismar ve bağımlılık)**

Fentanil gibi opioidlerin tekrar edilen kullanımları sonucu tolerans ve fiziksel ve/veya psikolojik bağımlılık gelişebilir. Opioidlerin terapötik kullanımını takiben iyatrojenik bağımlılığın meydana geldiği bilinmektedir.

ABSTRAL’in tekrarlayan kullanımını Opioid Kullanım Bozukluğuna (OUD) yol açabilir. ABSTRAL kullanımının suistimal edilmesi veya kasıtlı olarak kötüye kullanılması, aşırı doz kullanımına bağlı yan etkilere ve/veya ölüme yol açabilir. Bireysel veya ailesinde (ebeveynler ve kardeşler) madde

kullanım bozukluğu (alkol kullanım bozukluğu dahil) öyküsü olan hastalarda, halen tütün ürünleri kullananlarda veya bireysel olarak başka bir ruh sağlığı öyküsü (örn. majör depresyon, anksiyete ve kişilik bozuklukları) olan hastalarda Opioid Kullanım Bozukluğu (OUD) gelişme riski artar.

Hastaların uyuşturucu yoksunluk belirtileri (örneğin, sonraki dozu zamanı gelmeden daha erken kullanım talebi) bakımından yakından izlenmesi gerekebilir. Bu, hastaların tedavilerinde kullanılan diğer opioidlerin ve psikoaktif ilaçların (benzodiazepinler gibi) gözden geçirilmesini gerektirir. Opioid Kullanım Bozukluğu (OUD) belirti ve semptomları olan hastaların madde bağımlılığı konusunda bir uzman tarafından konsültasyonu göz önünde bulundurulmalıdır.

### Solunum Depresyonu

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 intrakraniyal basınç

Artan intrakraniyal 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.

### Hiperaleji

Diğer opioidlerde olduğu gibi, artan fentanil dozuna yanıt olarak yetersiz ağrı kontrolü durumunda, opioide bağlı hiperaleji olasılığı düşünülmelidir. Bu durumda fentanil dozunun azaltılması veya kesilmesi ya da tedavinin gözden geçirilmesi gerekebilir.

### Kardiyak hastalıklar

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

### Yaşlı, kaşektik veya halsiz popülasyon

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.

### Karaciğer veya böbrek yetmezliği

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.

### Hipovolemi ve hipotansiyon

Hipovolemisi ve hipotansiyonu olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

### Ağız yarası veya mukoziti olan hastalarda kullanımı

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

### ABSTRAL tedavisinin kesilmesi

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 serotonerjik 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.

### Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Opioidler, santral uyku apnesi (SUA) ve uyku ile ilgili hipoksemi dahil olmak üzere uyku ile ilgili solunum bozukluklarına neden olabilir. Opioid kullanımı, doza bağlı bir şekilde SUA riskini artırır. SUA olan hastalarda toplam opioid dozunun azaltılması düşünülebilir.

### Benzodiazepinler veya benzeri sakinleştirici ilaçların eşzamanlı kullanımı riski

ABSTRAL ve benzodiazepinler gibi sakinleştirici veya benzeri ilaçların eşzamanlı kullanımı sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüme sonuçlanabilir. Bu riskler nedeniyle, ancak alternatif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı durumlarda sakinleştirici ilaçlarla eşzamanlı kullanılmalıdır. ABSTRAL'in sakinleştirici ilaçlarla eşzamanlı kullanılması zorunlu ise, etkili en düşük dozu, mümkün olan en kısa tedavi süresince kullanılmalıdır.



Hastalar solunum depresyonu ve sedasyon belirti ve bulguları açısından yakından izlenmelidir. Bu bağlamda, hastaları ve bakıcılarını bu semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirmeniz şiddetle tavsiye edilir (Bkz. bölüm 4.5).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Sodyum oksibat ve fentanil içeren tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3). ABSTRAL ile tedaviye başlamadan önce sodyum oksibat tedavisi kesilmelidir.

Fentanil CYP3A4 ile metabolize olur. Makrolit antibiyotikler (örneğin, eritromisin), azol grubu antifungal ajanlar (örneğin, ketokonazol, itrakonazol) veya bazı proteaz inhibitörleri (örneğin, ritonavir) gibi CYP3A4 aktivitesini inhibe eden ilaçlar fentanilin sistemik klirensini azaltarak biyoyararlanımını artırabilir ve opioid etkilerini potansiyel olarak artırır veya uzatır. Greyfurt suyunun da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinmektedir. Antimikrobiyeller (örneğin, rifampin, rifabutin), antikonvülsanlar (örneğin, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital), bitkisel ürünler [örneğin, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*)] gibi CYP3A4 aktivitesini indükleyen ajanlarla birlikte uygulanması fentanilin etkisini azaltabilir. CYP3A4 indükleyiciler zamanla etkilerini gösterir ve başlangıçtan sonra maksimum etkiye ulaşmaları en az iki hafta sürebilir. Buna karşılık, tedavinin kesilmesinde CYP3A4 indüksiyonunun azalması için en az iki hafta gerekebilir. CYP3A4 indükleyicileriyle tedaviyi kesen veya tedavi dozunu düşüren fentanil alan hastalar, artmış fentanil aktivitesi veya toksisite riski altında olabilir. Bu nedenle, fentanil CYP3A4 inhibitörleri ve/veya indükleyicileri 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 maddeler gibi diğer MSS depresanlarının birlikte kullanımı, MSS depresyonu etkisi nedeniyle artan MSS depresyonu etkileri, artmış sedasyon riski, solunum depresyonu, hipotansiyon, koma ve ölüme neden olabilir. Eşzamanlı kullanım dozu ve süresi sınırlı olmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

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 Monoamin Oksidaz İnhibitörü (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.

#### **Serotonerjik 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 serotonerjik ilaç ile eşzamanlı uygulanması, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durum olan serotonin sendromu riskini arttırabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**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 araştırmalar üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir (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/ Fertilité**

Sıçan fetüslerinde yapılan çalışmalarda fertilité 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, uykululuk hali, 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 güvenlilik 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 ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); 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   |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>      |                  |        | Aşırı duyarlılık   |  |
| <b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b> |                  |        | Anoreksi<br>İştahsızlık  |  |
| <b>Psikiyatrik hastalıklar</b>              |                  |        | Depresyon<br>Paranoya<br>Konfüzyonel durum<br>Dezoryantasyon<br>Mental durum değişiklikleri<br>Anksiyete<br>Öforik ruh hali<br>Disfori | Halüsinasyon<br>İlaça bağımlılık (bağımlılık)<br>İlaç suistimali<br>Deliryum |

|   |         |  |  |  |
|---|---------|--|--|--|
|   |         |  | Emosyonel dengesizlik<br>Dikkat dağınıklığı<br>Uykusuzluk hali   |  |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>                             |         | Baş dönmesi<br>Baş ağrısı<br>Uyku hali             | Amnezi<br>Parosmi<br>Disguzi<br>Tremor<br>Letarji<br>Hipoestezi<br>Uyku bozukluğu  | Konvülsiyon<br>Bilinç düzeyinin baskılanması<br>Bilinç kaybı |
| <b>Göz hastalıkları</b>                                       |         |  | Bulanık görme  |  |
| <b>Kardiyak hastalıklar</b>                                   |         |  | Taşikardi<br>Bradikardi  |  |
| <b>Vasküler hastalıklar</b>                                   |         |  | Hipotansiyon   |  |
| <b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b> |         | Dispne   | Orofaringeal ağrı<br>Boğazda sıkışma hissi   | Solunum depresyonu   |
| <b>Gastrointestinal hastalıklar</b>                           | Bulantı | Stomatit<br>Kusma<br>Konstipasyon<br>Ağız kuruluğu | Ağız ülseri<br>Dişeti ülseri<br>Dudak ülseri<br>Mide boşalmasında bozukluk<br>Karın ağrısı<br>Dispepsi<br>Midede rahatsızlık hissi<br>Dil bozukluğu<br>Aftöz stomatiti | Dilin şişmesi<br>Diyare                                      |
| <b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>                    |         | Aşırı terleme                                      | Deri lezyonu<br>Döküntü<br>Pruritik alerji<br>Prurit   | Ürtiker  |

|  |  |           |   |   |
|--|--|-----------|---|---|
|  |  |           | Gece terlemeleri<br>Morarma<br>eğiliminin artması               |   |
| <b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>     |  |           | Artralji<br>Kas-iskelet sertliği<br>Eklem sertliği              |   |
| <b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>                          |  |           | Eretil disfonksiyon   |   |
| <b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b> |  | Yorgunluk | *İlaç kesilme sendromu<br>Asteni<br>Genel olarak iyi hissetmeme | Kızarma ve sıcak basması<br>Periferik ödem<br>Pireksi<br>Yenidoğanda yoksunluk sendromu |
| <b>Yaralanma ve zehirlenmeler</b>                                  |  |           | 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. Koma oluşabildiği de bilinmektedir.

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.

Özellikle kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda, fentanil doz aşımına bağlı olarak Cheyne Stokes solunumu vakaları gözlenmiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, opioidler, fenilpiperidin türevleri

ATC kodu: N02AB03

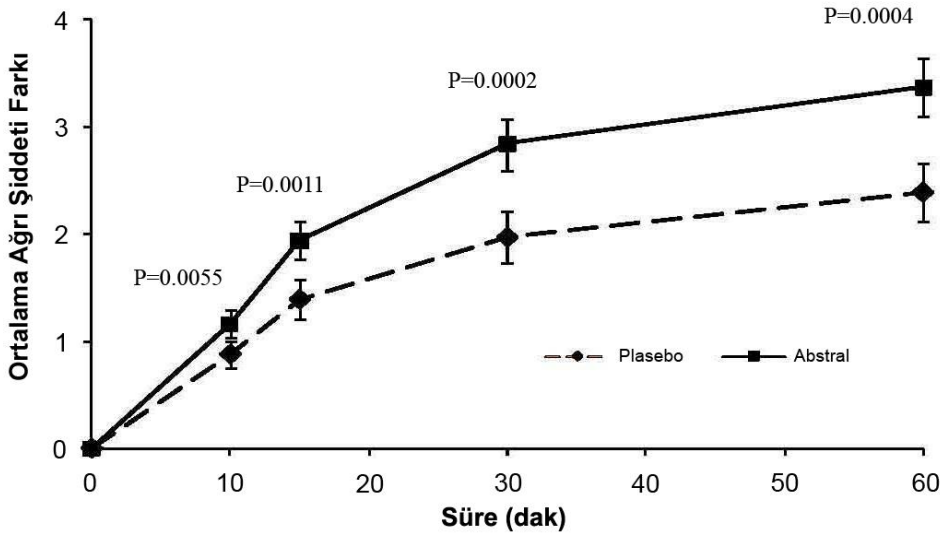
Fentanil, hızlı analjezi oluşturan ve kısa süreli etkisi olan potent bir  $\mu$ -opioid analjeziktir. Fentanil, analjezik olarak, morfinden yaklaşık 100 kat daha güçlü bir analjeziktir. Fentanilin, merkezi sinir sistemi, solunum ve gastrointestinal fonksiyon üzerindeki sekonder etkileri opioid analjeziklere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

Opioidler hipotalamik-hipofiz-adrenal veya –gonadal aksları etkileyebilir. Görülebilen bazı değişiklikler, serum prolaktininde artışı ve plazma kortizol ve testosteronda azalmayı içerir. Bu hormonal değişikliklere bağlı olarak klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıkabilir.

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  $\pm$  Standart Hata (SH) (0-10 Lickert ölçeği ile ölçülmektedir ve dikey çizgiler  $\pm$  SH'yi göstermektedir).



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

Tüm  $\mu$ -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 güvenilirlik 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 fertilité azalması ve mortalite artışı gösterilmiştir. Bununla birlikte, teratojenik etkileri kanıtlanmamıştır.



Bakteri ve kemiricilerde yapılan mutajenite testleri 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 değerlendirilmesi, 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**

24 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 kapaticılı, OPA/Alüminyum/PVC ceppli 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ:**

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Zorlu Center, Levazım Mah.

Koru Sk. No:2 D-Blok 342-345

34340, Beşiktaş-İstanbul

Tel: (0212) 275 39 69

Faks: (0212) 211 29 77

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

**8. RUHSAT NUMARASI:** 136/53

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2013

Ruhsat yenileme tarihi: 10.12.2018

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:** -