

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210260
Разрешение №	66571-2 / 13-09-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фентадолор 100 микрограма сублингвални таблетки
Fentadolor 100 micrograms sublingual tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка съдържа:
100 микрограма фентанил (*fentanyl*) (като цитрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка

100 микрограма сублингвална таблетка е бяла, кръгла таблетка, с размер 6 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Овладяване на пробивна болка при възрастни пациенти на опиоидна терапия за хронична ракова болка. Пробивната болка е краткотрайно обостряне на иначе контролирана фонова хронична болка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Фентадолор трябва да бъде прилаган само при пациенти, за които се счита, че имат поносимост към опиоидното лечение за продължителна ракова болка. Може да се счита, че пациентите имат поносимост към опиоиди, ако приемат най-малко 60 mg морфин перорално дневно, най-малко 25 микрограма трансдермален фентанил на час, най-малко 30 mg оксикодон дневно, най-малко 8 mg хидроморфин перорално дневно или еднакво обезболяваща доза от друг опиоид в продължение на седмица или по-дълго.

Начин на приложение

Фентадолор сублингвални таблетки трябва да се прилага директно под езика, в най-дълбоката част. Фентадолор сублингвални таблетки не трябва да се поглъщат, а да се оставят да се разтворят напълно в сублингвалната кухина, без да се дъвчат или смучат. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не ядат или пият нищо до пълното разтваряне на сублингвалната таблетка.

При пациенти със сухота в устата може да се използва вода за навлажняване на устната лигавица преди приема на Фентадолор.

Дозировка

Титриране на дозата

Целта на титриране на дозата е да се определи оптималната поддържаща доза за продължително лечение на епизодите на пробивна болка. Тази оптимална доза би следвало да осигури адекватно обезболяване при приемливо ниво на нежеланите реакции.



Оптималната доза Фентадолор трябва се определя чрез увеличаващо титриране, индивидуално за всеки пациент. Във фазата на титриране на дозата могат да се използват няколко дозировки. Първоначалната използвана доза Фентадолор трябва да бъде 100 микрограма, като се повишава при необходимост в рамките на наличните концентрации на активно вещество.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно до постигане на оптимална доза.

Преминаването от други фентанил-съдържащи продукти към Фентадолор не трябва да става в съотношение 1:1 поради различните профили на абсорбция. Ако пациентите сменят друг фентанил-съдържащ продукт, е необходимо ново титриране на дозата на Фентадолор.

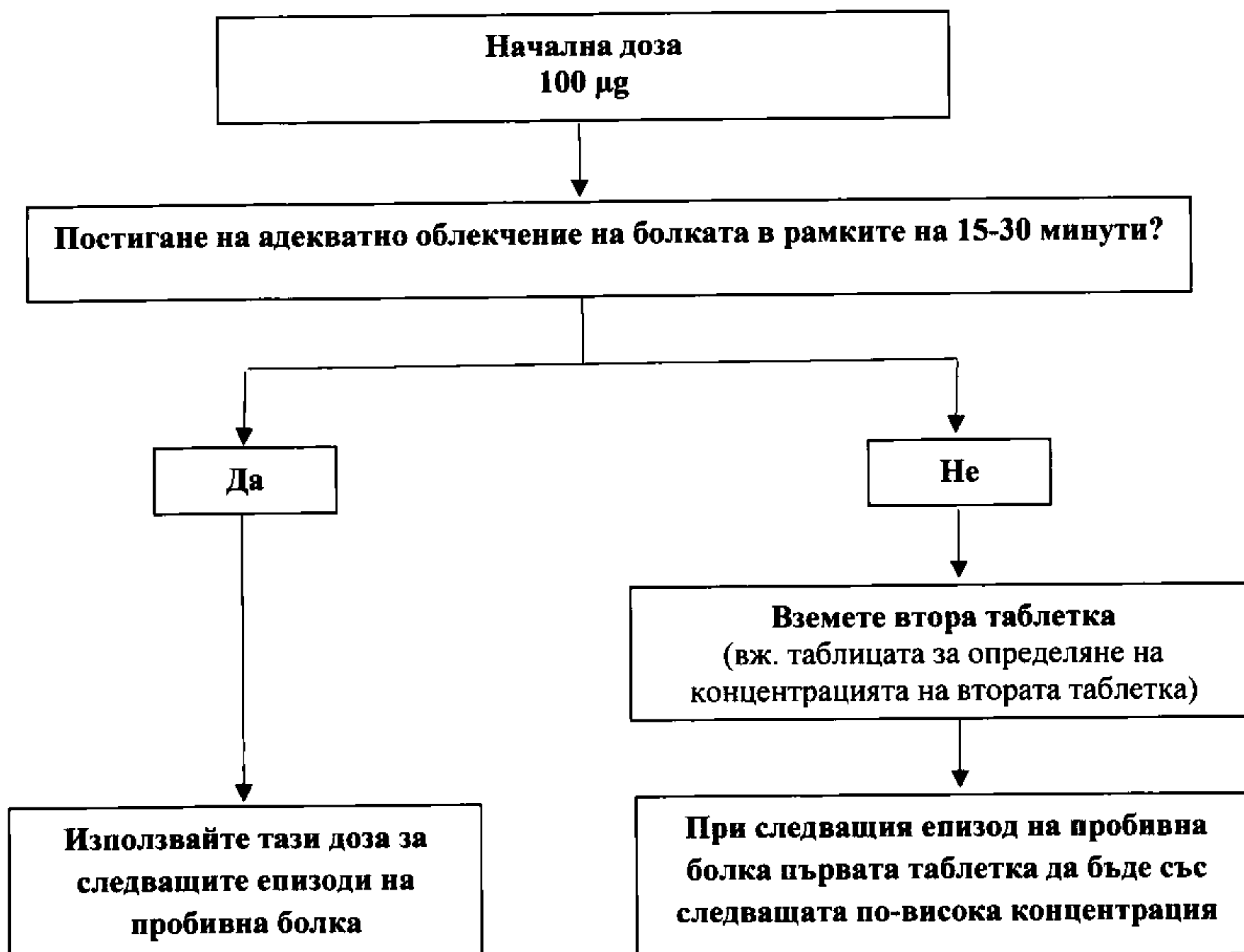
Препоръчва се следният дозов режим при титрирането, въпреки че във всички случаи лекарят трябва да вземе предвид клиничната нужда на пациента, възрастта му и съпътстващите заболявания.

Всички пациенти трябва да започнат терапия с една сублингвална таблетка от 100 микрограма. Ако не се получи адекватно обезболяване в рамките на 15-30 минути след приемането на една сублингвална таблетка, може да се приложи допълнителна (втора) сублингвална таблетка от 100 микрограма. Ако не се получи адекватно обезболяване в рамките на 15-30 минути след приемане на първата доза, трябва да се обмисли увеличаване на дозата със следващата налична таблетна форма с по-голямо количество на активното вещество при следващия епизод на пробивна болка (вижте фигурата по-долу).

Повишаването на дозата трябва да продължи на стъпки, докато се постигне адекватно обезболяване с поносими нежелани реакции. Количеството на активното вещество при допълнителната (втора) сублингвална таблетка трябва да се увеличава със 100 до 200 микрограма при дози от 400 микрограма и по-високи. Това е показано в схемата по-долу. Не трябва да се прилагат повече от две (2) таблетки за един епизод на пробивна болка по време на фазата на титриране.



ПРОЦЕС НА ТИТРИРАНЕ НА ФЕНТАДОЛОР



Количество на активното вещество (микрограма) в първата сублингвална таблетка при епизод на пробивна болка	Количество на активното вещество (микрограма) в допълнителната (втора) сублингвална таблетка, която се взема 15-30 минути след първата таблетка, ако е необходимо
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ако се постигне адекватно обезболяване при по-висока доза, но нежеланите реакции се смятат за неприемливи, може да се приложи междинна доза (като се използва сублингвална таблетка от 100 микрограма, когато е уместно).

По време на титрирането пациентите могат да бъдат инструктирани да прилагат дозироващи кратни на 100 микрограма таблетки и/или 200 микрограма таблетки за всяка единична доза. Трябва да се приемат едновременно повече от четири (4) таблетки.

Ефикасността и безопасността на дози над 800 микрограма не са оценени в клинични изследвания.



проучвания при пациенти.

За да се сведе до минимум рискът от нежелани реакции, свързани с опиоидите и за да се определи подходящата доза, е задължително в процеса на титриране пациентите да се наблюдават внимателно от медицински специалисти.

По време на титрирането пациентите трябва да изчакат най-малко 2 часа преди да лекуват друг епизод на пробивна болка с Фентадолор.

Поддържаща терапия

След като се установи подходящата доза, която може да е повече от една таблетка, пациентите трябва да продължат да приемат тази доза и трябва да ограничат приема до максимално четири дози Фентадолор на ден.

По време на поддържащия период пациентите трябва да изчакат най-малко 2 часа преди да лекуват друг епизод на пробивна болка с Фентадолор.

Повторно адаптиране на дозата

Ако повлияването (обезболяване или нежелани реакции) при титрираната доза Фентадолор се промени значително, може да е необходимо адаптиране на дозата, за да се гарантира поддържането на оптимална доза.

Ако пациентът има повече от четири епизода на пробивна болка на ден за период повече от четири последователни дни, тогава трябва да се направи преоценка на дозата на опиоида с дълготрайно действие, използван за продължителна болка. Ако се смени опиоидът с дълготрайно действие или дозата на опиоида с дълготрайно действие, трябва да се направи преоценка на дозата Фентадолор и да се направи повторно титриране, тъй като е необходимо да се гарантира, че пациентът е на оптимална доза.

Задължително е всяко повторно титриране на дозата на всеки аналгетик да се наблюдава от медицински специалист.

При липса на адекватен контрол на болката трябва да се вземе предвид възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на подлежащото заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност и цели на лечението

Преди започване на лечение с Фентадолор, трябва да се съгласува стратегия за лечение заедно с пациента, включваща продължителност и цели на лечението, както и план за края на лечението, в съответствие с насоките за управление на болката. По време на лечението трябва да има чести контакти между лекаря и пациента, за да се прецени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли прекратяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се има предвид възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4). Фентадолор не трябва да се използва за по-дълго време от необходимото.

Прекратяване на терапията

Лечението с Фентадолор трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът вече не получава епизоди на пробивна болка. Лечението на персистиращата фонова болка трябва да бъде продължено, както е предписано.

Ако се налага прекратяване на всякаква опиоидна терапия, пациентът трябва да се проследи внимателно от лекаря, за да се избегнат евентуалните ефекти от внезапното отнемане.

Педиатрична популация

Фентадолор не трябва да се използва при пациенти под 18 години поради липсата на данни за



безопасността и ефикасността.

Старческа възраст

Към титрирането на дозата трябва да се подхожда с особено внимание и пациентите да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност на фентанил (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Пациентите с дисфункция на бъбреците или черния дроб трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност на фентанил по време на фазата на титриране на Фентадолор (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти без поддържаща опиоидна терапия, тъй като има повишен риск от респираторна депресия.

Тежка респираторна депресия или тежки обструктивни белодробни заболявания.

Пациенти, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи натриев оксидат.

Лечение на остра болка, която не е пробивна болка.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Поради рисковете, включително фатален изход, свързани със случайна експозиция, неправилна употреба и злоупотреба, пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат посъветвани да съхраняват Фентадолор на безопасно и сигурно място, недостъпно за други, особено деца.

Поради потенциално сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат, когато се прилага опиоидна терапия като Фентадолор, пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат напълно осведомени колко е важно Фентадолор да се приема правилно и какви действия да предприемат, ако се появят симптоми на предозиране.

Преди започване на терапия с Фентадолор е важно да се стабилизира лечението на пациента с опиоид с дълготрайно действие за контролиране на неговата продължителна болка.

Както при всички опиоиди, има риск от клинично значимо потискане на дишането, свързано с употребата на фентанил сублингвални таблетки. Необходимо е особено внимание, когато се титрира дозата на Фентадолор при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест или други болестни състояния, предразполагащи ги към потискане на дишането (напр. миастения гравис), поради риск от по-нататъшно потискане на дишането, което може да доведе до дихателна недостатъчност.

Фентанил сублингвални таблетки трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти, които могат да бъдат особено чувствителни към интракраниалните ефекти на хиперкапния, като например при пациенти с данни за повишено интракраниално налягане, нарушено съзнание, кома или мозъчни тумори. Употребата на опиоиди може да замъгли клиничната картина при пациенти с травми на главата. В такъв случай трябва да се използват опиоиди само ако е абсолютно наложително.

Хипералгезия



Както и при други опиоиди, в случай на недостатъчен контрол на болката в отговор на повишена доза фентанил сублингвални таблетки, трябва да се вземе предвид възможността за индуцирана от опиоиди хипералгезия. Може да бъде показано понижаване на дозата фентанил или прекратяване на лечението с фентанил, или коригиране на лечението.

Толеранс и разстройства, свързани с употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Толеранс и физическа и/или психическа зависимост може да се развие при многократно прилагане на опиоиди като фентанил.

Многократната употреба на Фентадолор може да доведе до разстройства, свързани с употребата на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD). По-висока доза и по-продължително лечение с опиоиди може да увеличи риска от развиване на OUD. Злоупотреба или умишлена злоупотреба с Фентадолор може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се повишава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за нарушения, свързани с употреба на вещества (включително разстройство, свързано с употребата на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и разстройства на личността).

Преди започване на лечение с Фентадолор и по време на лечението, трябва да се съгласуват целите на лечението и план за прекратяване на лечението, заедно с пациента (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението, пациентът също трябва да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар, ако тези признаци се появят.

Пациентите ще се нуждаят от проследяване за признаци на поведение, свързано с насочено търсене на лекарството (напр. твърде ранни искания за повторна доза). Това включва преглед на съпътстващо лечение с опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). За пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по наркомании.

Сърдечно заболяване

Фентанил може да предизвика брадикардия. Фентанил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с брадиаритмии в миналото или при пациенти с вече съществуващи брадиаритмии.

Данните от изпитвания с интравенозно приложение на фентанил показват, че при пациентите в старческа възраст клирънсът може да е намален и да има по-дълъг полуживот, и тези пациенти да са по-чувствителни към активното вещество, отколкото по-младите. Пациентите в старческа възраст, отслабналите или немощни пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност на фентанил и дозата да се намали, ако е необходимо.

Фентанил сублингвални таблетки трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна дисфункция, особено по време на фазата на титриране. Употребата на сублингвални таблетки при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане може да увеличи бионаличността на фентанил и да намали системния му клирънс, което би могло да доведе до натрупване и повишени и удължени опиоидни ефекти.

Трябва да се внимава при лечение на пациенти с хиповолемия и хипотония.

Не са провеждани изпитвания на фентанил сублингвални таблетки при пациенти с рани в устата или мукозит. При такива пациенти може да съществува риск от повишена системна експозиция на лекарството и затова се препоръчва допълнително внимание при титрирането на дозата.



Не трябва да има забележими реакции при преустановяване на лечението с фентанил сублингвални таблетки, но възможните симптоми на отнемане са тревожност, тремор, изпотяване, бледност, гадене и повръщане.

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите може да причинят свързани със съня нарушения на дишането, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия по време на сън. Употребата на опиоиди увеличава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациенти с ЦСА обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

Серотонинов синдром

Препоръчва се повишено внимание, когато фентанил сублингвални таблетки се прилага едновременно с лекарствени продукти, които повлияват серотонинергичните невротрансмитерни системи.

Развитието на потенциален животозастрашаващ серотонинов синдром, може да се появи при едновременната употреба на серотонинергични лекарствени продукти като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) и инхибитори на обратното захващане на серотонин (SNRIs), и с лекарствени продукти, които нарушават метаболизма на серотонина (включително инхибитори на моно-амино-оксидаза [MAO-инхибитори]). Това може да стане при приложение на препоръчителната доза.

Серотонинов синдром може да включва промени в психичното състояние (напр. възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, нарушена координация, ригидност), и/или гастроинтестинални симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

При съмнение за серотонинов синдром лечението с Фентадолор трябва да бъде преустановено.

Риск от едновременна употреба на седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или сродни лекарствени продукти

Едновременната употреба на Фентадолор и седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или сродни лекарствени продукти може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване с такива седативни лекарствени продукти трябва да се запази за пациенти, за които не са възможни алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение да се предпише Фентадолор едновременно със седативни лекарствени продукти, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. Във връзка с това, настоятелно се препоръчва да се информират пациентите и хората, които се грижат за тях, за да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

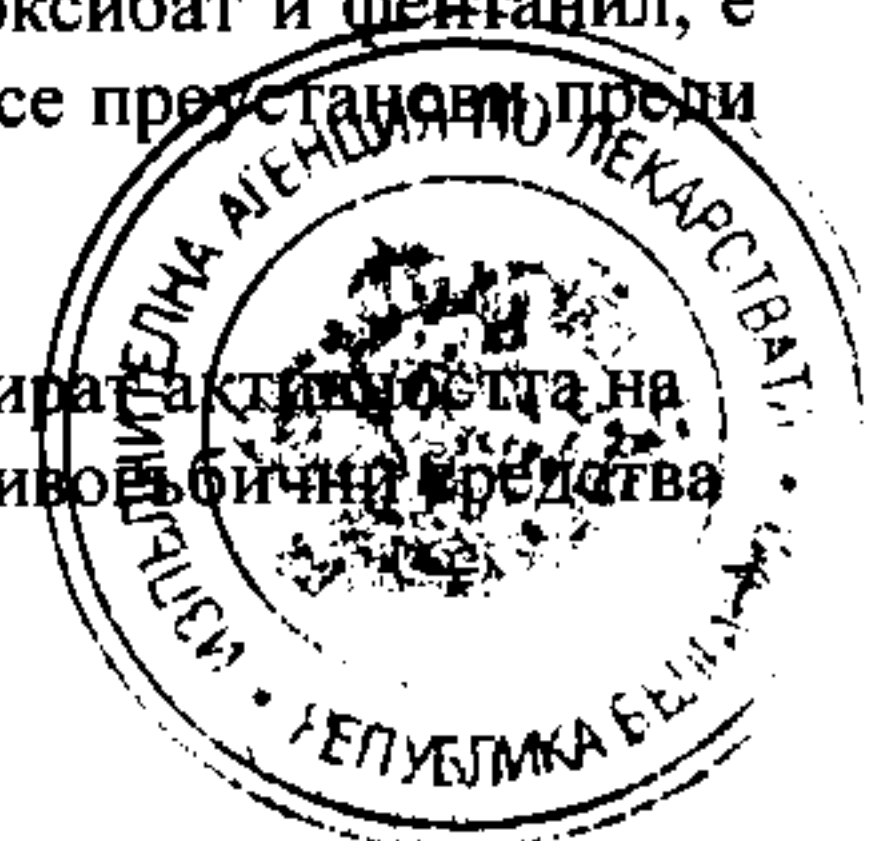
Фентадолор съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на сублингвална таблетка, т.е. може да се каже, че на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, съдържащи натриев оксибат и фентанил, е противопоказано (вж. точка 4.3). Лечението с натриев оксибат трябва да се преустанови преди започване на лечението с Фентадолор.

Фентанил се метаболизира чрез CYP3A4. Активни вещества, които инхибират активността на CYP3A4 като макролидни антибиотици (напр. еритромицин), азолни противогъбични средства



(напр. кетоконазол, итраконазол) или някои протеазни инхибитори (напр. ритонавир) може да увеличат бионаличността на фентанил като намаляват системния клирънс, потенциално засилвайки или удължавайки опиоидните ефекти. Известно е, че сокът от грейпфрут също инхибира CYP3A4. Едновременното приложение със средства, които индуцират активността на CYP3A4, като антимикобактериални (напр. рифампин, рифабутин), антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), билкови продукти (напр. жълт кантарион, *Hypericum perforatum*), може да намали ефикасността на фентанил. Индукторите на CYP3A4 упражняват ефекта си в зависимост от времето и максималният им ефект може да се прояви най-малко 2 седмици след въвеждането. И обратното, при прекратяване на индукцията на CYP3A4, ефектът може да намалее след най-малко 2 седмици. Пациентите, получаващи фентанил, които спират терапията или намаляват дозата на индуктори на CYP3A4, могат да са в повишен риск от повишена активност или токсичност от страна на фентанил. Следователно, фентанил трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, в случай на едновременно приложение с инхибитори и/или индуктори на CYP3A4.

Едновременната употреба с други депресанти на централната нервна система, като например други производни на морфина (аналгетици и антитусиви), общи анестетици, периферни миорелаксанти, седативни антидепресанти, седативни H1 антихистамини, барбитурати, анксиолитици (т.е. бензодиазепини), габапентиноиди (габапентин и прегабалин), хипнотични средства, антипсихотични средства, клонидин и сродни вещества може да доведат до засилени ефекти на потискане на ЦНС. Могат да се появят респираторна депресия, хипотония и дълбока седация.

Алкохолът засилва седативния ефект на аналгетичите, производни на морфина и затова не се препоръчва едновременно прилагане с Фентадолор на алкохолни напитки или лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Фентадолор не се препоръчва за употреба при пациенти, които са приемали моноаминоксидазни (MAO) инхибитори в предшестващите 14 дни, тъй като има съобщения за тежко и непредсказуемо потенциране от MAO инхибитори при опиоидните аналгетици.

Не се препоръчва едновременната употреба на парциални опиоидни агонисти/антагонисти (напр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин). Те имат висок афинитет към опиоидните рецептори с относително ниска присъща активност и поради това частично антагонизират обезболяващия ефект на фентанил и могат да индуцират синдром на отнемане при пациенти, зависими от опиоиди.

Серотонинергични лекарствени продукти

Едновременното приложение на фентанил със серотонинергичен лекарствен продукт като селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитор на обратното захващане на серотонин нореpineфрин (SNRI) или инхибитор на моно-аминоксидазата (MAO-инхибитор) може да повиши риска за развитие на серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние.

Седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или сродни лекарствени продукти

Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или сродни лекарствени продукти повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради допълнителния ефект на потискане на ЦНС. Дозата и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на фентанил при бременност не е установена. Фентанил трябва да се използва по време на бременност, само ако е категорично необходим.



Продължителното лечение по време на бременност може да доведе до симптоми на отнемане при новороденото дете.

Фентанил не трябва да се използва по време на дородовия период и раждането (включително с цезарово сечение), тъй като той минава през плацентата и може да причини потискане на дишането при фетуса или новороденото.

Кърмене

Фентанил преминава в кърмата и може да предизвика седация и респираторна депресия при кърмачетата. Фентанил не трябва да се прилага при кърмачки и кърменето трябва да се възстанови най-малко 5 дни след последното приложение на фентанил.

Фертилитет

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност с нарушен фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания с фентанил сублингвални таблетки за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, опиоидните аналгетици увреждат психическата или физическата способност, необходима за изпълнението на потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини, ако изпитват замаяност или сънливост, замъглено или двойно виждане, докато приемат Фентадолор.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

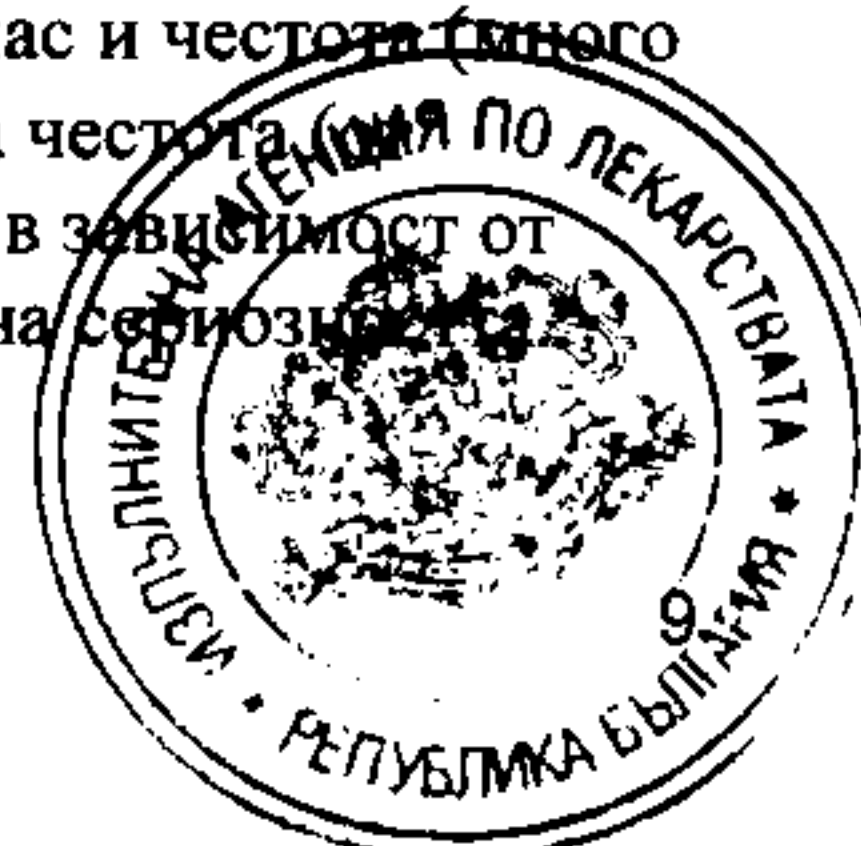
Типичните нежелани лекарствени реакции при опиоидите трябва да се очакват при Фентадолор; има тенденция те да намаляват по интензитет при продължителна употреба. Най-сериозните възможни лекарствени реакции, свързани с опиоидите, са респираторна депресия (която може да предизвика спиране на дишането), хипотония и шок.

Клиничните проучвания на фентанил сублингвални таблетки са предназначени да оценят безопасността и ефикасността при пациенти с пробивна ракова болка; всички пациенти са приемали едновременно опиоиди, като морфин с удължено освобождаване, оксикодон с удължено освобождаване или трансдермално приложен фентанил, във връзка с персистираща болка. Ето защо е невъзможно с категоричност да се разграничат реакциите само при фентанил сублингвални таблетки.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции при фентанил сублингвални таблетки включват типични нежелани реакции на опиоидите като гадене, запек, сънливост и главоболие.

Таблично обобщение на нежеланите реакции при фентанил сублингвални таблетки и/или други лекарствени продукти, съдържащи фентанил

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщени при фентанил сублингвални таблетки и/или други фентанил-съдържащи лекарствени продукти по време на клинични проучвания и постмаркетингов опит. Те са изброени по-долу според системо-органен клас и честота (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; с неизвестна честота (когато наличните данни не може да бъде направена оценка)). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.



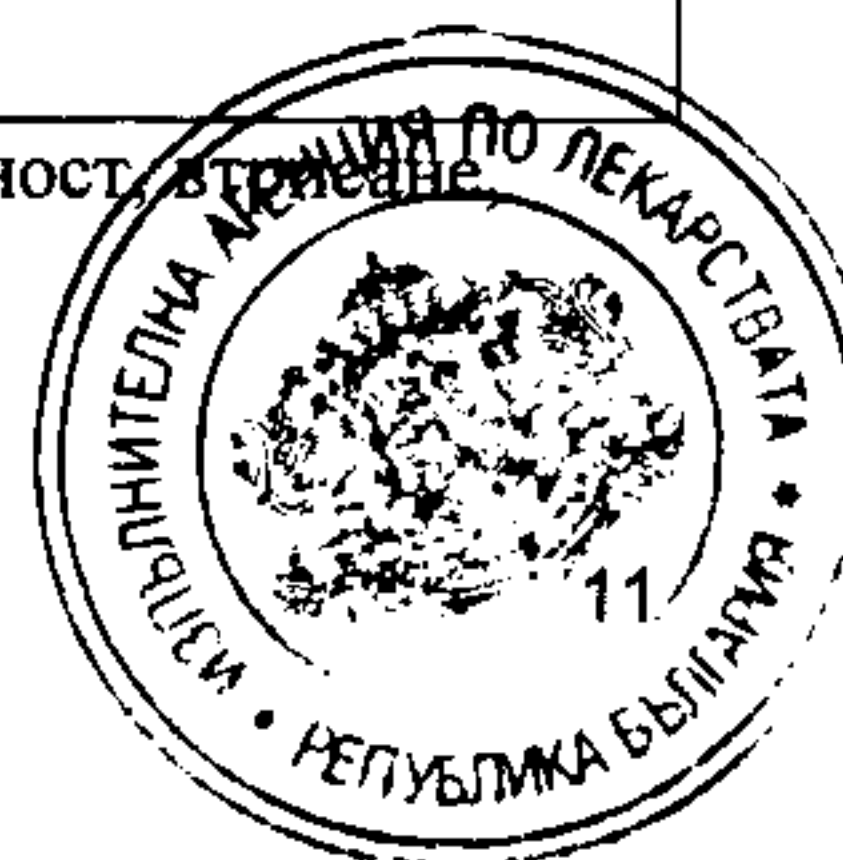
Системо-органен клас	Нежелана реакция по честота			
	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизми и храненето			Анорексия Намален апетит	
Психични нарушения			Депресия Параноя Състояние на обърканост Дезориентация Промени в психичното състояние Тревожност Еуфорично настроение Дисфория Емоционална лабилност Нарушена концентрация Безсъние	Халюцианция Лекарствена зависимост (пристрастяване)* * Лекарствена злоупотреба Делир
Нарушения на нервната система		Замаяност Главоболие Сомнолентност	Амнезия Паросмия Дисгеузия Тремор Летаргия Хипоестезия Нарушения на съня	Конвулсии Потиснато ниво на съзнание Загуба на съзнание
Нарушения на очите			Замъглено зрение	
Сърдечни нарушения			Тахикардия Брадикардия	
Съдови нарушения			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея	Орофарингеална болка Стягане на гърлото	Респираторна депресия



Системо-органен клас	Нежелана реакция по честота			
	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Стоматит Повръщане Запек Сухота в устата	Язва в устата Язва на венците Язва на устните Нарушено изпразване на стомаха Болка в корема Диспепсия Дискомфорт в стомаха Нарушение на езика Афтозен стоматит	Подут език Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза	Кожна лезия Обрив Алергичен сърбеж Сърбеж Нощно изпотяване Повишена склонност към кръвонасядане	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия Мускулно-скелетна скованост Скованост на ставите	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Синдром на отнемане на лекарството* Астения Неразположение	Зачервяване и горещи вълни Периферен оток Пирексия Синдром на неонатално отнемане Лекарствен толеранс**
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Случайно предозиране	Падане

* симптоми на опиоидно отнемане като гадене, повръщане, диария, тревожност, тремор и изпотяване са наблюдавани с трансмукозен фентанил

** вижте точка Описание на избрани лекарствени реакции



Описание на избрани лекарствени реакции

Толеранс

Толеранс може да възникне при многократна употреба.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Фентадолор може да доведе до лекарствена зависимост, дори при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозировката и продължителността на опиоидното лечение (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Симптомите на предозиране на фентанил са продължение на фармакологичните му действия, като най-сериозният ефект е респираторна депресия, което може да доведе до спиране на дишането. Наблюдавани са случаи на дишане тип Cheynes Stokes при предозиране на фентанил, по-специално при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Известни са и случаи на кома. Токсична левкоенцефалопатия е наблюдавана и при предозиране с фентанил.

Овладяване

Незабавното овладяване на предозирането на опиоиди включва отстраняване на останалите Фентадолор сублингвални таблетки от устата, физикално и вербално стимулиране на пациента и оценка на нивото на съзнание. Трябва да се осигури и поддържа проходимостта на дихателните пътища. При необходимост трябва да се постави орофарингеално устройство или ендотрахеална тръба, да се даде кислород и да се започне механична вентилация, ако е необходимо. Трябва да се поддържа адекватна телесна температура и да се прилагат течности парентерално.

За лечение на случайно предозиране при лица, които не са лекувани с опиоиди, трябва да се използва налоксон или друг опиоиден антагонист при клинични индикации и в съответствие с Кратката характеристика на продукта на тези лекарствени продукти. Може да е необходимо многократно прилагане на опиоиден антагонист, ако е налице удължена продължителност на респираторна депресия.

Трябва да се внимава при употребата на налоксон или други опиоидни антагонисти при лечението на предозирането при пациенти, поддържани с опиоиди, поради риск от остър синдром на отнемане.

При поява на тежка или продължителна хипотония, трябва да се прецени възможността за хиповолемия и състоянието да се овладее с подходящо парентерално лечение с течност.

При употреба на фентанил и други опиоиди се съобщава за мускулна ригидност, която може да доведе до спиране на дишането. При такава ситуация може да е необходима ендотрахеална интубация, асистирана вентилация и прилагане на опиоидни антагонисти, както и мускулни релаксанти.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици; Опиоиди; Фенилпиперидинови производни. АТС код: N02AB03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

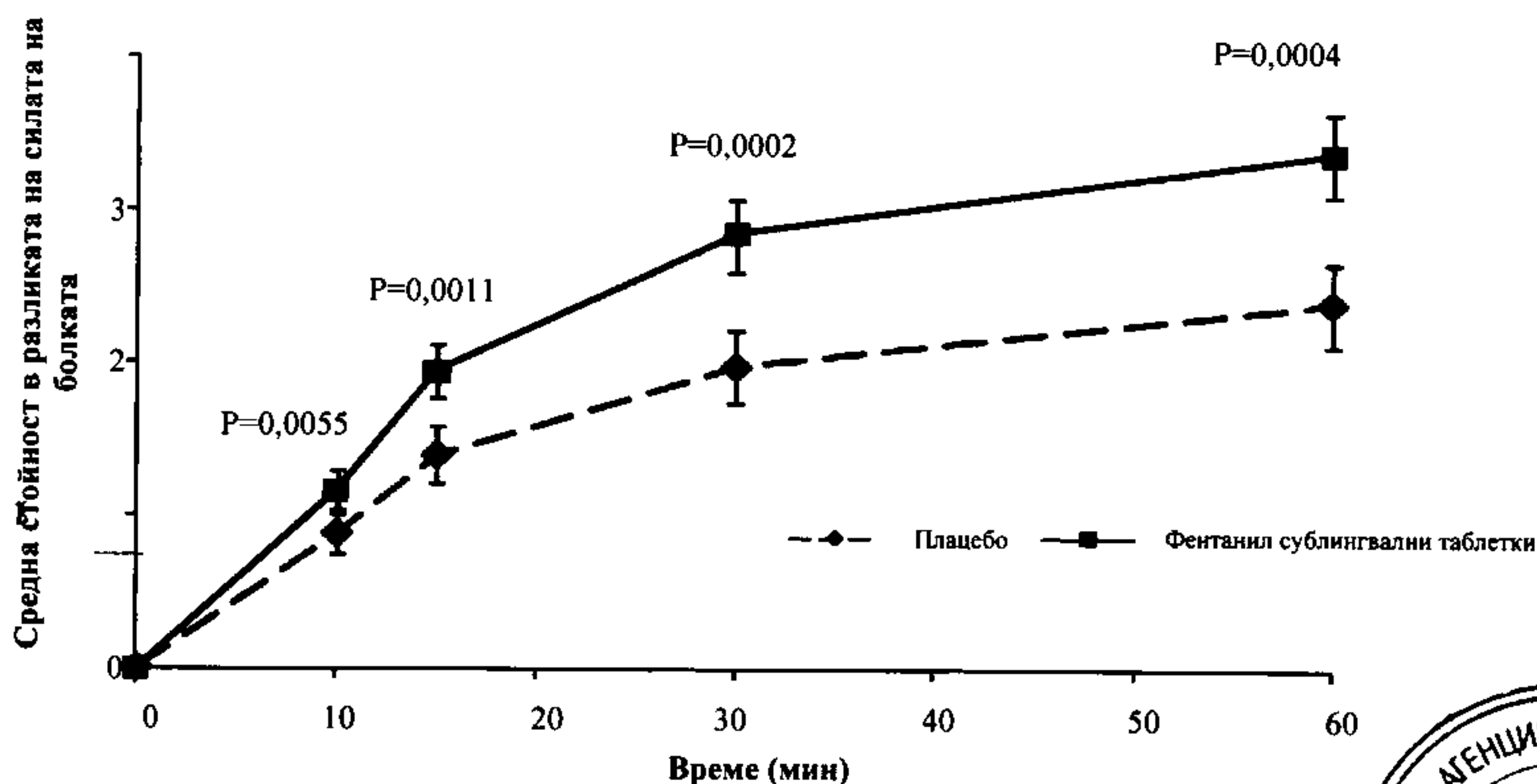
Фентанил е мощен μ -опиоиден аналгетик с бързо начало на обезболяването и кратка продължителност на действието. Фентанил е приблизително 100 пъти по-силен аналгетик от морфина. Вторичните ефекти на фентанил върху централната нервна система (ЦНС), респираторната и гастроинтестиналната функция са типични за опиоидните аналгетици и се считат за ефекти на този клас. Те включват респираторна депресия, брадикардия, хипотермия, констипация, миоза, физическа зависимост и еуфория.

Обезболяващите ефекти на фентанил са свързани с нивото на активното вещество в кръвта; минималните ефективни аналгетични серумни концентрации на фентанил при пациенти, нелекувани с опиоиди, варират между 0,3-1,2 ng/ml, докато нивата в кръвта 10-20 ng/ml предизвикват хирургическа анестезия и дълбоко потискане на дишането.

Клинична ефикасност и безопасност

При пациенти с хронична ракова болка на стабилни поддържащи дози опиоиди се наблюдава статистически значимо по-голямо намаляване на силата на болката с фентанил сублингвални таблетки в сравнение с плацебо, започващо от 10 минути след прилагането (вж. фигура 1 по-долу), със значително по-малка необходимост от реанимационна аналгетична терапия.

Фигура 1 Разлика в средната сила на болката от изходното ниво ($\pm$ SE) за фентанил сублингвални таблетки, в сравнение с плацебо (измерена по 0-10 Ликертова скала)



Безопасността и ефикасността на фентанил сублингвални таблетки са оценени при пациенти, приемащи лекарствения продукт при появата на епизод на пробивна болка. Употребата на фентанил сублингвални таблетки за предотвратяване на предсказуеми епизоди на болка не е изследвана в клинични изпитвания.

Фентанил, както всички агонисти на μ -опиоидния рецептор, предизвиква зависима от дозата респираторна депресия. Този риск е по-висок при лица, които не са лекувани с опиоиди, отколкото при пациенти, които изпитват силна болка или получават хронична опиоидна терапия. Дългосрочното лечение с опиоиди обикновено води до развитие на толеранс към вторичните им ефекти.

Докато опиоидите по принцип повишават тонуси на гладката мускулатура на пикочните пътища, крайният ефект е различен, като при някои случаи се получава позиви за уриниране, а при други – затруднения при уриниране.

Опиоидите повишават тонуса и намаляват пропульсивните контракции на гладката мускулатура на гастроинтестиналния тракт, което води до удължаване на времето за преминаване през гастроинтестиналния тракт, на което може да се дължи ефекта на констипация на фентанил.

Опиоидите могат да повлияят осите хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза или хипоталамус-хипофиза-гонади. Някои наблюдавани промени включват повишение на серумния пролактин и понижения на плазмения кортизол и тестостерон. В резултат от тези хормонални изменения могат да се проявят клинични признаци и симптоми.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фентанил е силно липофилно активно вещество, което се абсорбира много бързо през лигавицата на устата и по-бавно през гастроинтестиналния тракт. При перорално приложение фентанил претърпява изразен чернодробен и интестинален ефект на първо преминаване.

Абсорбция

Фентадолор е бързо разтворима сублингвална таблетка. Бързата абсорбция на фентанил настъпва близо 30 минути след прилагане на Фентадолор. Абсолютната бионаличност на Фентадолор е изчислена на 54 %. Средните максимални плазмени концентрации на фентанил варират от 0,2 до 1,3 ng/ml (след прилагане на 100 до 800 μ g Фентадолор и се достигат в рамките на 22,5 до 240 минути.

Разпределение

Около 80-85% от фентанил се свързва от плазмените протеини, предимно α 1-гликопротеин и в по-малка степен албумин и липопротеин. Обемът на разпределение на фентанил в стационарно състояние е около 3-6 l/kg.

Биотрансформация

Фентанил се метаболизира главно чрез CYP3A4 до определен брой фармакологично неактивни метаболити, включително норфентанил. В рамките на 72 часа след интравенозното приложение на фентанил около 75% от дозата се екскретира чрез урината, главно като метаболити, с по-малко от 10% непроменено активно вещество. Около 9% от дозата се отделя в изпражненията, главно като метаболити.



Елиминиране

Тоталният плазмен клирънс на фентанил е около 0,5 l/h/kg.

След приложение на Фентадолор, основният елиминационен полуживот на фентанил е около 7 часа (варира между 3-12,5 часа) и терминалният полуживот е около 20 часа (варира между 11,5-25 часа).

Линейност/нелинейност

Доказано е, че фармакокинетиката на Фентадолор е пропорционална на дозата в интервала от 100 до 800 µg. Фармакокинетичните проучвания показват, че таблетки за многократно приложение са биеквивалентни на еднократно прилагани таблетки в еквивалентна дозировка.

Бъбречно увреждане/чернодробно увреждане

Увредената чернодробна или бъбречна функция може да доведе до повишаване на серумната концентрация. Пациенти в старческа възраст, кахектични или общо увредени пациенти могат да имат намален клирънс на фентанил, което може да доведе до по-дълъг терминален полуживот на вещество (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните за лекарствена безопасност и токсичност при многократно прилагане не показват особен риск за хората, който да не е разгледан в другите точки на настоящата КХП.

Изпитванията при животни показват намален фертилитет и увеличена смъртност при фетуси на плъхове. Тератогенни ефекти обаче не са доказани.

Изпитването за мутагенност при бактерии и гризачи е дало отрицателни резултати. Както другите опиоиди, фентанил показва мутагенни ефекти *in vitro* при клетки на бозайници. Мутагенен риск при терапевтичната употреба изглежда малко вероятен, тъй като ефектите са получавани само при много високи концентрации.

Проучванията за карциногенност (26-седмично кожно алтернативно биологично изследване при Tg.AC трансгенни мишки; двегодишно проучване на подкожна карциногенност при плъхове) с фентанил не разкриват находки, показателни за онкогенен потенциал. Оценката на препаратите от мозък от проучването за карциногенност при плъхове показва лезии в мозъка на животни, на които са приложени високи дози фентанил цитрат. Не е известно доколко тези находки имат значение и при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Колоиден силициев диоксид

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сублингвалните таблетки се предлагат в:

перфорирани еднодозови блистери от алуминий (PA/AL/PVC//AL/PET), защитени от отваряне от деца, опаковани в картонена опаковка.

Видове опаковки:

10 x 1 и 30 x 1 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Отпадъчните материали трябва да се изхвърлят безопасно. Пациентите/хората, които се грижат за тях трябва да бъдат съветвани да връщат неизползвания продукт в аптеката, където той ще бъде изхвърлен в съответствие с националните и местните изисквания. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210260



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30.08.2021

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2024

