

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Beheersing van doorbraakpijn bij volwassen patiënten die al een behandeling met opioïden voor chronische kankerpijn ontvangen. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn bovenop chronische achtergrondpijn die reeds gecontroleerd wordt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Abstral mag alleen toegediend worden aan patiënten die als tolerant beschouwd worden voor hun behandeling met opioïden voor aanhoudende kankerpijn. Patiënten worden als opioïd-tolerant beschouwd als ze tenminste 60 mg orale morfine per dag innemen, 25 microgram transdermale fentanyl per uur, of een equi-analgetische dosis van een ander opioïd gedurende een week of langer.

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 moet men volledig laten oplossen in de sublinguale ruimte zonder te kauwen of te zuigen. De patiënten moet

worden aangeraden om niets te eten of te 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:

Het doel van dosistitratie is het bepalen van een optimale onderhoudsdosis voor een aanhoudende behandeling van episodes van doorbraakpijn. Deze optimale dosis moet de pijn voldoende verlichten zonder dat de bijwerkingen te ernstig worden.

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

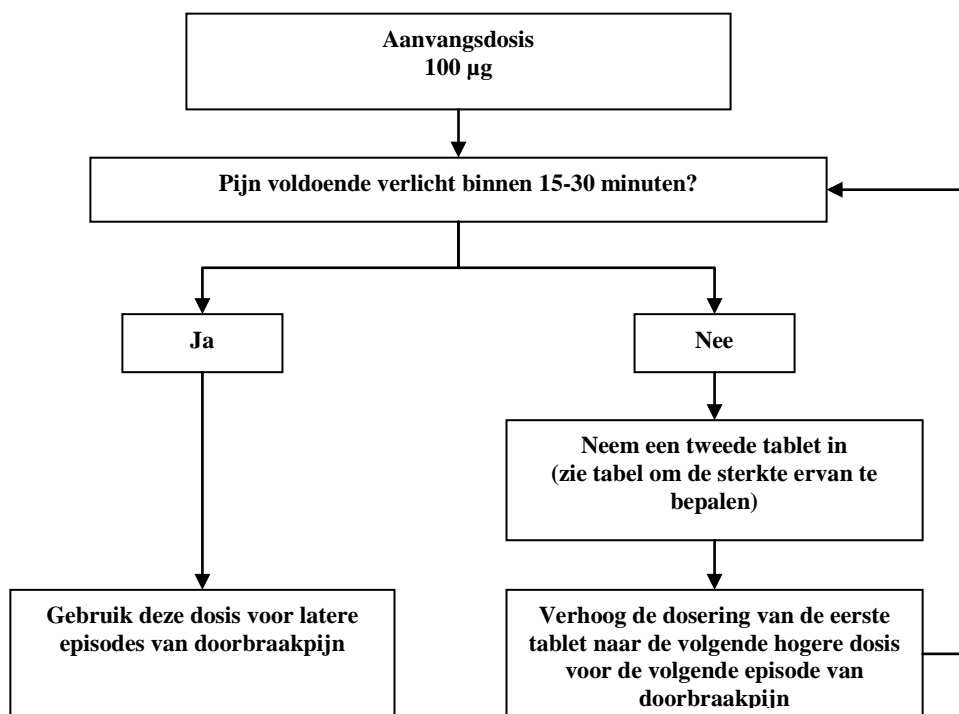
De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tot een optimale dosis is bereikt.

Overschakelen van andere producten met fentanyl naar Abstral mag niet in 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.

Het volgende doseringsschema wordt aanbevolen voor titratie, hoewel de arts in alle gevallen rekening moet houden met de klinische behoefte van de patiënt, de leeftijd en de begeleidende ziekte.

Bij alle patiënten moet de behandeling beginnen 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 15-30 minuten na de eerste dosis, moet men voor de volgende episode van doorbraakpijn een dosisverhoging naar de volgende hogere dosering overwegen (zie afbeelding hierna). De dosisescalatie moet stapsgewijs worden voortgezet tot een adequate pijnstilling wordt bereikt. De dosering voor de aanvullende (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 van doorbraakpijn tijdens deze titratiefase mogen niet meer dan twee (2) tabletten voor sublinguaal gebruik toegediend worden.

## ABSTRAL TITRATIEPROCES



Sterkte (microgram) van de eerste tablet voor sublinguaal gebruik per episode van doorbraakpijn	Dosering (microgram) van de aanvullende (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 verlichting van de pijn wordt verkregen met de hogere dosis, maar de bijwerkingen onaanvaardbaar worden geacht, kan een tussenliggende dosis (zo nodig met gebruik van de tablet voor sublinguaal gebruik van 100 microgram) toegediend worden.

Doses hoger dan 800 microgram zijn niet geëvalueerd in klinische studies.

Om het risico op opioïd-gerelateerde bijwerkingen te minimaliseren, en om de juiste dosis vast te stellen, is het noodzakelijk dat de patiënten tijdens het titratieproces nauwgezet worden gecontroleerd door zorgverleners.

### Onderhoudsbehandeling:

Zodra de juiste dosis is bepaald, die kan bestaan uit meer dan één tablet, moeten de patiënten deze dosis aanhouden en het verbruik beperken tot maximaal vier doses Abstral per dag.

### 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 van doorbraakpijn per dag ondervindt tijdens een periode van meer dan vier opeenvolgende dagen, moet de dosis van het langwerkende opioïd die wordt gebruikt voor aanhoudende pijn opnieuw worden geëvalueerd. Als het langwerkende opioïd of de dosis van het

langwerkende opioïd veranderd 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 hertritie van een dosis voor elke pijnstiller controleert.

#### Stopzetten van de behandeling:

Voor patiënten die niet langer een opioïdbehandeling nodig hebben moet men de dosis Abstral in overweging nemen voor een geleidelijke titratieverlaging van opioïden, om de mogelijke ontwenningseffecten te minimaliseren.

Bij patiënten die hun chronische opioïdbehandeling blijven gebruiken voor aanhoudende pijn, maar geen behandeling meer nodig hebben voor doorbraakpijn, mag de behandeling met Abstral gewoonlijk onmiddellijk stopgezet worden.

#### 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 oudere patiënten:

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

#### Gebruik bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen:

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Het gebruik van Abstral is gecontra-indiceerd in opioïd-naïeve patiënten vanwege het risico op levensbedreigende ademhalingsdepressie.

Ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

### **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 fataal kan zijn, en daarom moeten alle tabletten buiten bereik en uit het zicht van kinderen bewaard worden.

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

Voordat men met een Abstral behandeling begint, is het belangrijk dat de behandeling van de patiënt met langwerkend opioïd voor het beheersen van hun aanhoudende pijn is 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 bij alle opioïden bestaat het risico op klinisch significante ademhalingsdepressie gerelateerd aan het gebruik van Abstral. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van Abstral bij patiënten met chronische obstructieve longziekten of andere medische aandoeningen die kunnen

leiden tot ademhalingsdepressie (bijv. myasthenia gravis) vanwege het risico op verdere ademhalingsdepressie, die kan leiden tot respiratoire insufficiëntie.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Abstral aan patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de intracraniale effecten van hypercapnie, zoals zij die tekenen 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. In een dergelijk geval dienen opioïden alleen te worden gebruikt indien absoluut noodzakelijk.

Van intraveneus fentanyl is aangetoond dat het bradycardie veroorzaakt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Abstral bij patiënten met bradyaritmie.

Gegevens uit intraveneuze studies met fentanyl suggereren dat oudere patiënten een verlaagde klaring en een verlengde halfwaardetijd kunnen hebben, en dus gevoeliger kunnen zijn voor het werkzame bestanddeel dan jongere patiënten. Op oudere, cachectische, of verzwakte patiënten dient zorgvuldig toezicht te worden gehouden voor wat betreft tekenen van fentanyltoxiciteit, en indien nodig dient de dosis te worden verlaagd.

Abstral moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen, in het bijzonder tijdens de titratiefase. Het gebruik van Abstral bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen kan de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen en de systemische klaring verlagen, wat kan leiden tot accumulatie en toegenomen en verlengde opioïd-effecten.

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

Abstral is 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 bij het stopzetten van de behandeling met Abstral, maar mogelijke ontwenningsverschijnselen zijn angst, tremor, zweten, bleekheid, misselijkheid en overgeven.

#### **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 (bijv. erytromycine), azol-antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol) of bepaalde proteaseremmers (bijv. ritonavir) kunnen de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen door het verlagen van de systemische klaring ervan, wat mogelijk de opioïd-effecten versterkt of verlengt. Ook van grapefruitsap is bekend dat het CYP3A4 remt. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het toedienen van Fentanyl aan patiënten tegelijk met CYP3A4-inhibitoren.

Gelijktijdig gebruik van andere centraal depressieve middelen, 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 leiden tot toegenomen centraal depressieve effecten. Ademhalingsdepressie, hypotensie en diepe sedatie kunnen optreden.

Alcohol potentieert de sedatieve effecten van analgetica die van morfine zijn afgeleid, daarom wordt het gelijktijdig toedienen van Abstral met alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten niet aanbevolen.

Abstral wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die monoamine oxidase (MAO)-remmers hebben ontvangen in de afgelopen 14 dagen omdat ernstige en onvoorspelbare potentiatie door MAO-remmers gemeld zijn met opioïdanalgetica.

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt 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 de placenta passeert en ademhalingsdepressie bij de foetus of bij het pasgeboren kind kan veroorzaken.

Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij het zogende kind. Fentanyl mag alleen door vrouwen die borstvoeding geven worden gebruikt als de voordelen duidelijk groter zijn dan de mogelijke risico's voor zowel moeder als kind.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Fentanyl kan echter 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 gebruik van Abstral.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Typische bijwerkingen van opioïden zijn te verwachten bij Abstral; bij voortgezet gebruik hebben ze de neiging te dalen in intensiteit. De meest ernstige mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van opioïden zijn ademhalingsdepressie (wat kan leiden tot ademhalingsstilstand), hypotensie en shock. Andere zeer vaak gemelde bijwerkingen omvatten: misselijkheid, overgeven, constipatie, hoofdpijn, slaperigheid/vermoeidheid en duizeligheid.

De bijwerkingen uit klinische studies met Abstral bij patiënten en vrijwilligers, met een vermoedelijke relatie tot de behandeling, zijn hieronder ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak  $\geq 1/10$ ; vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Zeer vaak:* Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn

*Vaak:* Vasovagale reactie, hypo-esthesie, paresthesie, hyperacusis

##### **Oogaandoeningen**

*Vaak:* Abnormaal zicht

##### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Vaak:* Ademhalingsdepressie, rhinitis, faryngitis

**Maagdarmstelselaandoeningen**

*Zeer vaak:* Misselijkheid

*Vaak:* Overgeven, buikpijn, diarree, constipatie, maagongemak, dyspepsie, droge mond

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Vaak:* Huiduitslag, pruritus

**Bloedvataandoeningen**

*Vaak:* Orthostatische hypotensie, blozen, opvliegers

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Zeer vaak:* Vermoeidheid

*Vaak:* Asthenie, irritatie op de plaats van toediening

**Psychische stoornissen**

*Vaak:* Depressie, anorexie, concentratiestoornissen, euforie

Al de bijwerkingen hierboven werden gemeld bij opioïd-naïeve vrijwilligers aan wie Abstral werd toegediend. De patiënten (n=23) behandeld met Abstral ervoeren alleen duizeligheid, misselijkheid en overgeven.

De volgende bijwerkingen gerelateerd aan andere fentanyl-bevattende geneesmiddelen zijn ook gemeld (zeer vaak  $\geq 1/10$ ; vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; zeer zelden  $< 1/10.000$ ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)):

**Hartaandoeningen**

*Soms:* Bradycardie, tachycardie, hypertensie

*Zeer zelden:* Aritmieën

**Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* Myoclonus, slapeloosheid, smaakstoornissen

*Soms:* Abnormale tred/coördinatie, vertigo, amnesie, spraakstoornissen, tremor

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Soms:* Hypoventilatie, astma, dyspneu

*Zeer zelden:* Apneu, hemoptyse

**Maagdarmstelselaandoeningen**

*Vaak:* Gastro-intestinale occlusie, dysfagie, mondzweren/stomatitis, tongstoornissen

*Soms:* Vergroot abdomen, flatulentie, dorst

*Zelden:* Hik

**Nier- en urinewegaandoeningen**

*Soms:* Urineretentie, verandering in de urinefrequentie

*Zeer zelden:* Urineblaas spasme, oligurie

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Zeer vaak:* Zweten

**Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

*Vaak:* Accidenteel letsel

**Bloedvataandoeningen**

*Vaak:* Vasodilatatie

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Soms:* Malaise

### **Psychische stoornissen**

*Vaak:* Hallucinaties, verwarring, angst, nervositeit, abnormaal denken, abnormale dromen

*Soms:* Agitatie, depersonalisatie, emotionele labiliteit

## **4.9 Overdosering**

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

De onmiddellijke maatregelen bij een opioïd-overdosering omvatten 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. De luchtwegen moeten toegankelijk worden gemaakt en gehouden. Indien nodig moet een orofaryngeale of endotracheale beademingsbuis ingebracht worden, zuurstof toegediend, en begonnen met mechanische ventilering, waar van toepassing. Adequate lichaamstemperatuur en parenterale vloeistofinname moet worden onderhouden.

Voor de behandeling van accidentele overdosering in opioïd-naïeve personen moeten naloxon of andere opioïd-antagonisten gebruikt worden zoals klinisch geïndiceerd is en in overeenstemming is 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 een overdosering bij patiënten met opioïd-onderhoudsbehandeling te behandelen, vanwege het risico een acuut ontweningsverschijnsel uit te lokken.

Als ernstige of aanhoudende hypotensie optreedt dient hypovolemie in overweging te worden genomen, en dient deze toestand met een geschikte parenterale vloeistoftherapie te worden behandeld.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Fenylpiperidine-derivaten. ATC-code: N02AB03

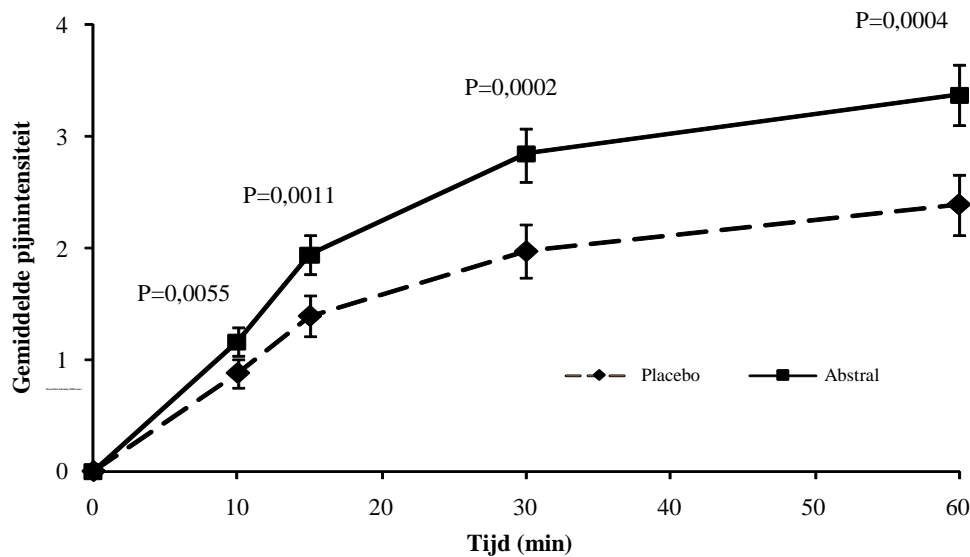
Fentanyl is een krachtig  $\mu$ -opioïd analgeticum met een snel intreden van de analgesie en een korte werkingsduur. Fentanyl is ongeveer 100 maal krachtiger dan morfine als analgeticum.

Secundaire effecten van fentanyl op het centraal zenuwstelsel (CZS), de ademhaling en de gastro-intestinale functie zijn kenmerkend voor opioïd-analgetica, en deze worden beschouwd als klasse-effecten.

De analgetische effecten van fentanyl zijn gerelateerd 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 bewerkstelligt.

Bij patiënten met chronische kankerpijn op een stabiele onderhoudsdosering van opioïden is in vergelijking met placebo een statistisch significante verlichting van de intensiteit van de pijn gebleken vanaf 10 minuten na de toediening van Abstral (zie figuur 1 hieronder), met een significant lagere behoefte aan analgetische rescue-therapie.

Figuur 1 Gemiddelde verlichting van 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 zijn geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel namen bij het opkomen van de episode van doorbraakpijn. Preventief gebruik van Abstral voor voorspelbare pijnepisodes is niet in de klinische onderzoeken onderzocht.

Fentanyl, net zoals alle  $\mu$ -opioïd receptor agonisten, bewerkstelligt een 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 secundaire effecten.

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.

Opioïden verhogen de tonus en verlagen de propulsieve contracties van de gladde spier van het spijsverteringskanaal. Dit leidt tot een langere gastrointestinale verblijfstijd hetgeen 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 gedurende ongeveer 30 minuten na toediening van Abstral. De biologische beschikbaarheid van Abstral is niet bestudeerd maar wordt geschat op ongeveer 70%. 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 plasmaproteïnen, voornamelijk  $\alpha$ 1-glycoproteïne en in mindere mate 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 na intraveneuze toediening van fentanyl wordt ongeveer 75% van de dosis uitgescheiden in de urine, voornamelijk 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 belangrijkste eliminatiehalfwaardetijd van fentanyl ongeveer 7 uur (tussen 3-12,5 uur), en de terminale halfwaardetijd is ongeveer 20 uur (tussen 11,5-25 uur).

Er is aangetoond dat de farmacokinetiek van Abstral proportioneel is met de dosis binnen het dosisbereik van 100 tot 800 microgram.

#### Nier- of leverfunctiestoornissen

Nier- of leverfunctiestoornissen kunnen verhoogde serumconcentraties veroorzaken. Oudere, cachectische, of verzwakte patiënten kunnen een lagere fentanylklaring hebben, hetgeen een langere terminale halfwaardetijd van 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 is besproken 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.

Mutageniciteitstesten 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 alleen werden geïnduceerd bij zeer hoge concentraties.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de carcinogeniciteit op lange termijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)

Verkiezelde microkristallijne cellulose (bestaat uit siliciumdioxide en microkristallijne cellulose)

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **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 kinderveilige blisterverpakkingen bestaande uit een OPA/aluminium/PVC blisterfolie met een papieren/polyester/aluminium afsluitfolie, verpakt in een kartonnen doos. De verpakking heeft een kleurcodering voor elke sterkte 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**

ProStrakan Ltd  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Verenigd Koninkrijk

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

Abstral 100 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 108843  
Abstral 200 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 108844  
Abstral 300 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 108845  
Abstral 400 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 108846  
Abstral 600 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 108847  
Abstral 800 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik: RVG 108848

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

11 Maart 2011

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 2 november 2011.