

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abstral compresse sublinguali da 100 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 200 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 300 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 400 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 600 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 800 microgrammi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa sublinguale contiene
100 microgrammi di fentanil (come citrato)
200 microgrammi di fentanil (come citrato)
300 microgrammi di fentanil (come citrato)
400 microgrammi di fentanil (come citrato)
600 microgrammi di fentanil (come citrato)
800 microgrammi di fentanil (come citrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

La compressa sublinguale da 100 microgrammi è di colore bianco e di forma rotonda

La compressa sublinguale da 200 microgrammi è di colore bianco e di forma ovale

La compressa sublinguale da 300 microgrammi è di colore bianco e di forma triangolare

La compressa sublinguale da 400 microgrammi è di colore bianco e di forma romboidale

La compressa sublinguale da 600 microgrammi è di colore bianco e a forma di "D"

La compressa sublinguale da 800 microgrammi è di colore bianco e a forma di capsula

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gestione del dolore episodico intenso nei pazienti adulti mediante terapia a base di oppiacei per il dolore cronico da cancro. Il dolore episodico

intenso è una esacerbazione transitoria del dolore cronico persistente diversamente controllato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Abstral deve essere somministrato esclusivamente a pazienti considerati tolleranti alla terapia a base di oppiacei per il dolore persistente da cancro. I pazienti si possono considerare tolleranti agli oppiacei se assumono almeno 60 mg di morfina per via orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico all'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone al giorno o se hanno assunto una dose equianalgescica di un altro oppiaceo per almeno una settimana.

Modo di somministrazione:

Le compresse sublinguali di Abstral si devono somministrare direttamente sotto la lingua, nella parte più profonda. Le compresse sublinguali di Abstral non si devono ingerire, ma le si deve lasciare dissolvere completamente nella cavità sublinguale, senza masticarle né succhiarle. Informare i pazienti di non mangiare né bere fino a completo dissolvimento della compressa.

Nei pazienti con secchezza delle fauci si può utilizzare acqua per inumidire la mucosa prima di assumere Abstral.

Titolazione della dose:

Lo scopo della titolazione della dose è identificare una dose di mantenimento ottimale per il trattamento continuo di manifestazioni di dolore episodico intenso. Tale dose ottimale deve fornire analgesia adeguata con un livello accettabile di reazioni indesiderate.

La dose ottimale di Abstral sarà determinata per ogni singolo paziente mediante aumento graduale della dose. Sono disponibili diversi dosaggi da utilizzare durante la fase di titolazione. La dose iniziale di Abstral deve essere pari a 100 microgrammi, aumentando la dose secondo necessità nel range dei dosaggi disponibili.

I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio fino al raggiungimento della dose ottimale.

Il passaggio da altri prodotti contenenti fentanil a Abstral non deve avvenire secondo un rapporto 1:1, a causa dei diversi profili di assorbimento. Se i pazienti passano da un altro prodotto contenente fentanil, è richiesta una nuova titolazione con Abstral.

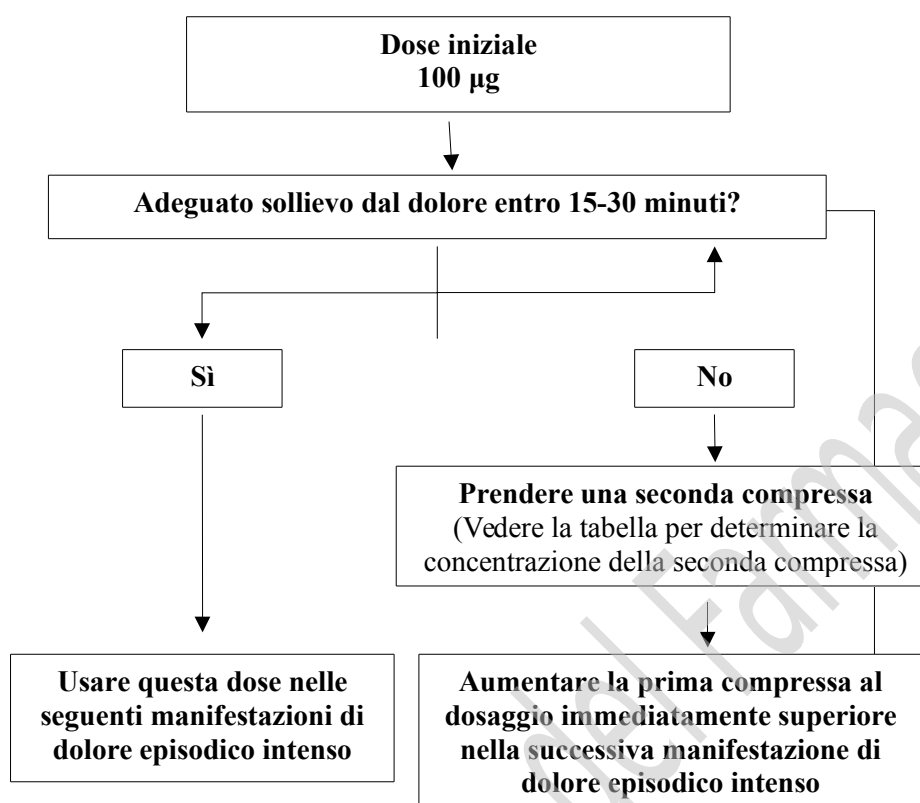
Per la titolazione è raccomandato il seguente schema terapeutico, sebbene in tutti i casi il medico debba tener presente le necessità cliniche del paziente, l'età e la malattia concomitante.

Tutti i pazienti devono iniziare la terapia assumendo una sola compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione di una singola compressa sublinguale non si ottiene una

adeguata analgesia, è possibile somministrare una ulteriore (seconda) compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione della prima dose non si ottiene un'adeguata analgesia, per la successiva manifestazione di dolore episodico intenso si deve valutare l'assunzione di una compressa di dosaggio immediatamente superiore (si veda la figura seguente).

L'aggiustamento della dose deve proseguire in maniera graduale fino al raggiungimento di una adeguata analgesia con reazioni avverse tollerabili. Il dosaggio relativo alla compressa sublinguale supplementare (seconda compressa) deve essere portato da 100 a 200 microgrammi a dosi di 400 microgrammi e oltre, come illustrato nello schema seguente. Durante questa fase di titolazione, non somministrare più di due (2) dosi per un singolo episodio di dolore episodico intenso.

PROCEDURA DI TITOLAZIONE DI ABSTRAL



Dosaggio (microgrammi) della prima compressa sublinguale per episodio di dolore episodico intenso	Dosaggio (microgrammi) della compressa sublinguale supplementare (seconda) da assumere 15-30 minuti dopo la prima compressa, se richiesto
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Se si ottiene un'adeguata analgesia alla dose più alta, ma gli effetti indesiderati si considerano inaccettabili, si può somministrare una dose intermedia (usando la compressa sublinguale da 100 microgrammi, secondo necessità).

Durante la titolazione ai pazienti può essere indicato di assumere multipli delle compresse da 100 microgrammi e/o da 200 microgrammi per qualsiasi dose singola. Non si devono mai usare più di quattro (4) compresse alla volta.

L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 800 microgrammi non sono state valutate in studi clinici su pazienti.

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse correlate agli oppiacei e di identificare la dose idonea, è assolutamente necessario un attento monitoraggio dei pazienti da parte degli operatori sanitari durante il processo di titolazione.

Durante la titolazione i pazienti devono attendere almeno 2 ore prima di trattare una nuova manifestazione di dolore episodico intenso con Abstral.

Terapia di mantenimento:

Una volta stabilita una dose idonea, che può consistere anche in più compresse, i pazienti devono rimanere su questa dose, e devono limitare il consumo a un massimo di quattro dosi di Abstral al giorno.

Durante il periodo di mantenimento i pazienti devono attendere almeno 2 ore prima di trattare una nuova manifestazione di dolore episodico intenso con Abstral.

Modifiche agli aggiustamenti di dose:

Se la risposta (analgesia o reazioni avverse) alla dose titolata di Abstral cambia in maniera evidente, può essere necessario un aggiustamento per assicurare il mantenimento di una dose ottimale.

Se si verificano più di quattro episodi di dolore episodico intenso al giorno per un periodo superiore a quattro giorni consecutivi, deve essere nuovamente valutata la dose dell'oppiaceo a lunga durata d'azione usata per il dolore persistente. Se l'oppiaceo a lunga durata d'azione o la sua dose vengono modificati, il dosaggio di Abstral deve essere rivalutato e nuovamente titolato, per assicurare che sia ottimale per il paziente.

È assolutamente necessario che un'eventuale nuova titolazione di dose dell'analgesico sia monitorata da un operatore sanitario.

In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Interruzione della terapia:

La terapia con Abstral deve essere immediatamente interrotta se il paziente cessa di accusare dolori episodici. Il trattamento del dolore episodico persistente deve essere continuato secondo le prescrizioni del medico.

Se è necessario interrompere l'intera terapia a base di oppiacei, il medico deve monitorare da vicino il paziente, in modo da gestire il rischio di effetti da brusca sospensione del farmaco.

Uso nei bambini e negli adolescenti:

Abstral non si deve usare nei pazienti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Uso nelle persone anziane:

L'approccio alla titolazione della dose deve avvenire con particolare cautela e i pazienti vanno posti sotto attenta osservazione per rilevare eventuali segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei pazienti con insufficienza renale ed epatica:

I pazienti che presentano disfunzione epatica o renale devono essere sottoposti ad attenta osservazione durante la titolazione della dose di Abstral per rilevare l'eventuale comparsa di segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppiacei poiché c'è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Grave depressione respiratoria o gravi malattie polmonari ostruttive.

Trattamento del dolore acuto diverso dal dolore episodico intenso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti e coloro che li assistono devono essere informati circa la presenza nel Abstral di una sostanza attiva in quantità tale da essere fatale per un bambino e quindi sulla necessità che tutte le compresse vengano tenute fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

A causa degli effetti indesiderati potenzialmente gravi che si possono verificare quando si assume una terapia con un oppiaceo quale il Abstral, i pazienti e coloro che li assistono devono essere informati dell'importanza di una corretta assunzione del Abstral e di quale azione intraprendere in caso di sintomi da sovradosaggio.

Prima di iniziare la terapia con Abstral, è importante che si sia stabilizzato il trattamento con oppiacei a lunga durata di azione per il controllo del dolore persistente.

In caso di somministrazione ripetuta di oppiacei, quali il fentanil, è possibile che si sviluppino assuefazione e dipendenza fisica e/o psicologica. La dipendenza iatrogena in seguito all'uso terapeutico di oppioidi è una manifestazione nota.

Come per tutti gli oppiacei, l'uso del Abstral è associato a rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa. Si deve usare particolare cautela durante la titolazione della dose di Abstral in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o altre patologie che predispongono a depressione respiratoria (ad es. miastenia gravis) a causa del rischio di ulteriore depressione respiratoria, che potrebbe causare insufficienza respiratoria.

Abstral deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti particolarmente suscettibili agli effetti intracranici della ipercapnia, ovvero in coloro nei quali appare evidente un aumento della pressione intracranica, uno stato di coscienza alterato, coma o tumori cerebrali. In pazienti con lesioni alla testa, il decorso clinico potrebbe essere occultato dall'uso di oppiacei. In tale evenienza, occorre usare gli oppiacei solo in caso di assoluta necessità.

Come con altri oppioidi, in caso di un controllo del dolore insufficiente a seguito di aumenti di dosi di fentanil, deve essere presa in considerazione la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicata una riduzione della dose di fentanil o la sospensione o revisione del trattamento con fentanil.

Cardiopatía

Fentanil può produrre bradicardia. Fentanil deve essere usato con cautela in pazienti con bradiaritmie precedenti o in corso.

I dati provenienti da studi relativi all'uso endovenoso del fentanil indicano che i pazienti anziani possono mostrare ridotta clearance ed emivita prolungata e possono essere più sensibili alla sostanza attiva rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani, cachettici o debilitati, devono essere tenuti sotto attenta osservazione per manifestazioni di tossicità da fentanil e, se necessario, le dosi devono essere ridotte.

Abstral deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica o renale, specialmente durante la fase di titolazione. L'uso di Abstral in pazienti con insufficienza epatica o renale può aumentare la biodisponibilità di fentanil e ridurre la clearance sistemica, con conseguente accumulo e aumento o prolungamento degli effetti oppiacei.

Si deve prestare attenzione nel trattamento di pazienti con ipovolemia e ipotensione.

Abstral non è stato studiato in pazienti con lesioni orali o mucosite. In tali pazienti può esistere il rischio di una maggiore esposizione sistemica del farmaco e quindi si raccomanda una particolare cautela durante la titolazione.

Non dovrebbero insorgere evidenti effetti causati dalla cessazione del trattamento con Abstral, ma possibili sintomi di astinenza sono ansia, tremore, sudorazione, pallore, nausea e vomito.

Sindrome serotoninergica

- Si consiglia cautela quando Abstral viene somministrato in concomitanza con farmaci che influenzano i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica.

Con l'uso concomitante di farmaci serotoninergici quali gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (SNRI), e con farmaci che compromettono il metabolismo della serotonina (inclusi gli Inibitori delle Monoamino Ossidasi [MAO]) può verificarsi lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita. Questa può verificarsi nell'ambito delle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può includere alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad es. tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad es. iperriflessia, mancanza di coordinamento, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea).

Se si sospetta una sindrome serotoninergica, il trattamento con Abstral deve essere interrotto.

Abstral contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fentanil è metabolizzato da CYP3A4. I farmaci che inibiscono l'attività CYP3A4, quali gli antibiotici macrolidi (ad es. l'eritromicina), gli agenti antifungini azolici (ad es. chetoconazolo, itraconazolo) o alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) possono aumentare la biodisponibilità di fentanil, riducendone la clearance sistemica e intensificando o prolungando potenzialmente gli effetti oppiacei. Anche il succo di pompelmo è un noto inibitore di CYP3A4.

La co-somministrazione con agenti che inducono l'attività di CYP3A4 come antimicrobici (p. es. rifampina, rifabutina), anticonvulsivanti (p. es. carbamazepina, fenitoina e fenobarbital), fitoterapici (p. es. erba di San Giovanni, hypericum perforatum) può ridurre l'efficacia di fentanil. Gli induttori di CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera tempo-dipendente e possono impiegare almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Vice versa, quando la somministrazione viene interrotta, l'induzione di CYP3A4 può richiedere almeno 2 settimane per calare. I pazienti trattati con fentanil che interrompono la terapia con induttori di CYP3A4 o ne riducono la dose possono essere a rischio di un'aumentata attività o tossicità del fentanil. Il fentanil deve quindi essere somministrato con cautela nei pazienti che in concomitanza assumono inibitori e/o induttori di CYP3A4.

L'uso concomitante di altri depressori del sistema nervoso centrale, quali altri derivati della morfina (analgesici e antitussivi), anestetici generali, rilassanti muscolo-scheletrici, antidepressivi sedativi, antistaminici H1 sedativi, barbiturici, ansiolitici (ad es. benzodiazepine), ipnotici, antipsicotici, clonidina e sostanze correlate possono produrre un aumento

dell'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale. Possono verificarsi depressione respiratoria, ipotensione e sedazione profonda.

L'alcol potenzia gli effetti sedativi degli analgesici a base di morfina, pertanto con Abstral non è raccomandata la somministrazione concomitante di bevande alcoliche o di prodotti medicinali contenenti alcol.

Abstral non è raccomandato nei pazienti che hanno assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) negli ultimi 14 giorni, in quanto è stato segnalato un potenziamento severo e imprevedibile da parte degli inibitori di MAO con analgesici oppiacei.

L'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppiacei (per esempio, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Tali medicinali possiedono un'elevata affinità con i recettori degli oppiacei dotati di attività intrinseca relativamente bassa e pertanto, producono un effetto parzialmente antagonista rispetto all'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da sospensione del farmaco nei pazienti dipendenti dagli oppiacei.

Farmaci serotoninergici

La somministrazione concomitante di fentanil con un agente serotoninergico, quale un Inibitore Selettivo della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) o un Inibitore della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (SNRI) o un Inibitore delle Monoamino Ossidasi (IMAO) può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza del fentanil in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, con compromissione della fertilità nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il fentanil non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Il trattamento a lungo termine durante la gravidanza può causare sintomi di astinenza nei neonati.

Il fentanil non si deve usare durante il travaglio e il parto (compreso il taglio cesareo) in quanto il farmaco attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto o nel neonato.

Allattamento

Il fentanil migra nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Fentanil non deve essere usato nelle donne in allattamento e l'allattamento al seno può essere ripreso soltanto a distanza di almeno 5 giorni dall'ultima somministrazione di fentanil.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari con Abstral.

Tuttavia, gli analgesici oppiacei condizionano la capacità fisica o mentale di eseguire attività potenzialmente pericolose, quali guidare o utilizzare macchinari. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare né utilizzare macchinari in caso di vertigini o sonnolenza o se si verificasse offuscamento o sdoppiamento della vista durante l'assunzione di Abstral.

4.8 Effetti indesiderati

Con Abstral sono prevedibili effetti indesiderati tipici degli oppiacei; essi tendono a ridursi di intensità con l'uso prolungato. Le potenziali reazioni avverse più gravi associate all'uso degli oppiacei sono depressione respiratoria (che potrebbe causare arresto respiratorio), ipotensione e shock.

Gli studi clinici su Abstral erano tesi a valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti oncologici. Tutti i pazienti assumevano in concomitanza oppiacei come morfina a rilascio prolungato, ossicodone a rilascio prolungato o fentanil transdermico per il loro dolore persistente. Pertanto non è possibile identificare in maniera conclusiva gli effetti dovuti solo ad Abstral.

Le reazioni avverse osservate più frequentemente con Abstral includono le tipiche reazioni avverse agli oppiacei, come nausea, costipazione, sonnolenza e cefalea.

Elenco tabulato delle reazioni avverse osservate con Abstral e/o altri composti contenenti fentanil:

Le seguenti reazioni avverse osservate sono state segnalate con Abstral **e/o con altri composti contenenti fentanil** durante studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione. Sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza (molto comune $\geq 1/10$; comune da $\geq 1/100$, a $< 1/10$, non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classe sistemico-organica	Reazione avversa per frequenza			
	Molto comune ≥1/10	Comune da ≥1/100 a <1/10	Non comune da ≥1/1.000 a <1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia Calo dell'appetito	
Disturbi psichiatrici			Depressione Paranoia Stato confusionale Disorientamento Alterazioni dello stato mentale Ansia Umore euforico Disforia Labilità emotiva Disturbo dell'attenzione Insomnia	Allucinazione Farmacodipendenza Abuso di farmaci Delirium
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Cefalea Sonnolenza	Amnesia Parosmia Disgeusia Tremore Letargia Ipoestesia Disturbo del sonno	Convulsione Ridotto livello di coscienza Perdita di conoscenza
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	
Patologie cardiache			Tachicardia Bradycardia	

Classe sistemico-organica	Reazione avversa per frequenza			
	Molto comune ≥1/10	Comune da ≥1/100 a <1/10	Non comune da ≥1/1.000 a <1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie vascolari			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Dolore orofaringeo Costrizione alla gola	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stomatite Vomito Costipazione Secchezza delle fauci	Ulcere orali Ulcere gengivali Ulcere labiali Compromissione dello svuotamento gastrico Dolore addominale Dispepsia Fastidio allo stomaco Disturbo della lingua Stomatite aftosa	Gonfiore della lingua Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi	Lesioni cutanee Eruzioni cutanee Prurito allergico Prurito Sudorazione notturna Aumento della tendenza a sviluppare ecchimosi	Orticaria
Patologie del			Artralgia	

Classe sistemico-organica	Reazione avversa per frequenza			
	Molto comune ≥1/10	Comune da ≥1/100 a <1/10	Non comune da ≥1/1.000 a <1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rigidità muscolo-scheletrica Rigidità articolare	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Spossatezza	*Sindrome da sospensione Astenia Malessere	Rossore e vampate di calore Edema periferico Piresia Sindrome di astinenza neonatale
Traumatismo, avvelenamenti o complicazioni da procedura			Sovradosaggi o accidentale	Cadute

* *sintomi da sospensione di farmaci oppiacei quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudore. sono stati osservati in caso di somministrazione di fentanil per via transmurale*

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio da fentanil sono una intensificazione delle sue azioni farmacologiche, l'effetto più grave delle quali è la depressione

respiratoria, che può causare arresto respiratorio. Può verificarsi anche coma.

La gestione immediata del sovradosaggio da oppiacei include la rimozione dalla bocca di eventuali compresse sublinguali di Abstral residue, la stimolazione fisica e verbale del paziente e la valutazione del livello di coscienza. Si deve stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree. Se necessario inserire una via respiratoria orofaringea o un tubo endotracheale, somministrare ossigeno e iniziare la ventilazione meccanica, secondo necessità. Mantenere adeguata temperatura corporea e somministrazione di fluido per via parenterale.

Per il trattamento del sovradosaggio accidentale in individui naïve agli oppiacei, si devono usare naloxone o altri antagonisti degli oppiacei, così come indicato da un punto di vista clinico e sulla base del relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. La somministrazione ripetuta di antagonisti degli oppiacei può essere necessaria se la durata della depressione respiratoria si prolunga.

Si deve prestare attenzione all'uso del naloxone o di altri antagonisti degli oppiacei per trattare il sovradosaggio nei pazienti sotto terapia con oppiacei, in quanto esiste rischio di incorrere nella sindrome di astinenza acuta.

Nel caso in cui si verifichi grave o persistente ipotensione, valutare l'ipovolemia e il problema deve essere gestito con idonea terapia mediante fluido per via parenterale.

Con il fentanil e altri oppiacei è stata segnalata rigidità muscolare che interferisce con la respirazione. In questa situazione, può risultare necessaria l'intubazione endotracheale, la ventilazione assistita e la somministrazione di antagonisti di oppiacei e di miorilassanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, oppiacei; derivati della fenilpiperidina. Codice ATC: N02AB03

Il fentanil è un potente analgesico μ -oppiaceo, con rapida insorgenza di analgesia e breve durata d'azione. Come analgesico, il fentanil è all'incirca 100 volte più potente della morfina. Gli effetti secondari del fentanil sul sistema nervoso centrale (SNC) e sulla funzione respiratoria e gastro-intestinale sono tipici degli analgesici oppiacei e sono considerati effetti di classe. Questi possono includere depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

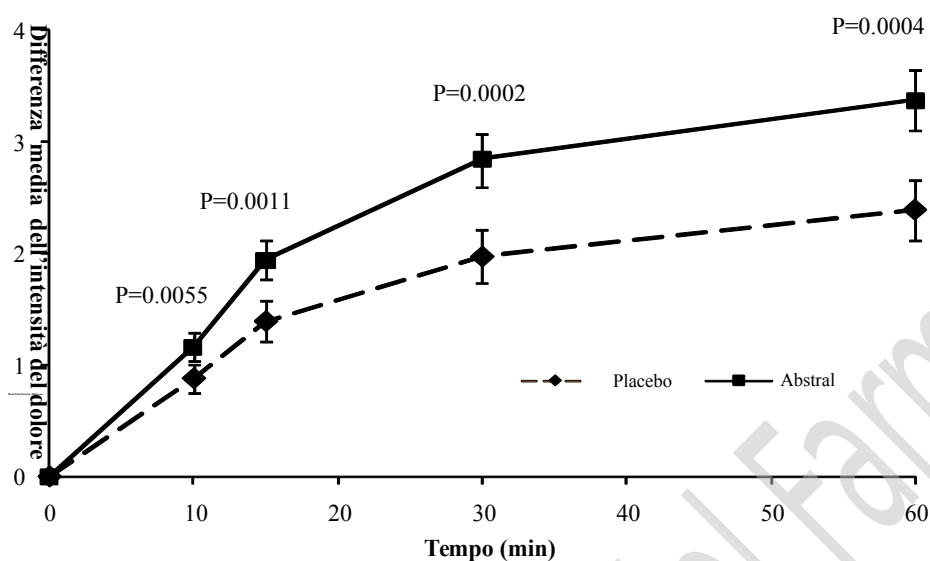
Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della

prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai livelli ematici della sostanza attiva; nei pazienti naïve agli oppiacei, minime concentrazioni sieriche analgesiche efficaci di fentanil sono comprese tra 0,3 e 1,2 ng/ml, mentre i livelli nel sangue di 10-20 ng/ml producono anestesia chirurgica e profonda depressione respiratoria.

In pazienti con dolore cronico da cancro che assumono dosi di mantenimento stabili di oppiacei, è stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della differenza dell'intensità del dolore con Abstral rispetto a placebo, dopo 10 minuti dalla somministrazione in poi (vedere la figura 1 riportata sotto), con necessità significativamente inferiore di terapia analgesica "al bisogno".

Figura 1 Differenza media dell'intensità del dolore rispetto al basale (\pm SE) per Abstral rispetto al placebo (misurato da 0 a 10 nella scala di Likert)



La sicurezza e l'efficacia di Abstral sono state valutate in pazienti che assumevano il farmaco all'insorgenza del dolore episodico intenso. Un uso preventivo di Abstral per prevenire episodi di dolore prevedibili non è stato studiato negli studi clinici.

Il fentanil, come tutti gli agonisti del recettore μ degli oppiacei, produce depressione respiratoria dose dipendente. Questo rischio è maggiore nei soggetti naïve agli oppiacei che nei pazienti che hanno avuto grave dolore o che ricevono terapia cronica a base di oppiacei. Il trattamento a lungo termine con oppiacei di solito causa assuefazione ai loro effetti secondari.

Mentre gli oppiacei in genere aumentano il tono della muscolatura liscia del tratto urinario, l'effetto finale tende ad essere variabile, in alcuni casi producendo urgenza minzionale, in altri, difficoltà di minzione.

Gli oppiacei aumentano il tono e riducono le contrazioni propulsive della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, causando il prolungamento del tempo di transito gastrointestinale, la qual cosa può essere alla base dell'effetto costipante del fentanil.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fentanil è un farmaco altamente lipofilo, assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa orale e più lentamente attraverso il tratto gastrointestinale. Il fentanil somministrato per via orale comporta pronunciati effetti di primo passaggio epatico e intestinale.

Abstral è una formulazione in compresse sublinguali a rapido dissolvimento. Il rapido assorbimento del fentanil si verifica nell'arco di circa 30 minuti dalla somministrazione di Abstral. La biodisponibilità

assoluta di Abstral è risultata del 54%. Le concentrazioni plasmatiche massime medie del fentanil vanno da 0,2 a 1,3 ng/ml (dopo la somministrazione di 100-800 µg di Abstral) e si raggiungono entro 22,5-240 minuti.

Circa l'80-85% del fentanil si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all' α 1-glicoproteina e in misura minore ad albumina e lipoproteina. Il volume di distribuzione del fentanil allo steady-state è di circa 3-6 l/kg.

Il fentanil è principalmente metabolizzato via CYP3A4 in diversi metaboliti farmacologicamente inattivi, compreso il norfentanil. Entro 72 ore dalla somministrazione di fentanil per via endovenosa, circa il 75% della dose viene escreta nelle urine, principalmente come metaboliti, con meno del 10% come farmaco inalterato. Circa il 9% della dose è presente nelle feci, principalmente come metaboliti. La clearance totale plasmatica di fentanil è circa 0,5 l/h/kg.

Dopo la somministrazione di Abstral, l'emivita di eliminazione primaria di fentanil è pari a circa 7 ore (range 3-12,5 ore) e l'emivita terminale è pari a circa 20 ore (range 11,5-25 ore).

La farmacocinetica di Abstral è risultata proporzionale alla dose, nel range di dosi compreso tra 100 e 800 µg. Studi farmacocinetici hanno dimostrato che compresse multiple sono bioequivalenti a compresse singole della dose equivalente.

Insufficienza renale/epatica

Una funzione epatica o renale insufficiente può causare un aumento delle concentrazioni sieriche. Pazienti anziani, cachettici o in genere debilitati possono avere una clearance del fentanil inferiore, che potrebbe causare un'emivita finale più prolungata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di farmacologia sulla sicurezza e sulla tossicità di dosi ripetute non rivelano un particolare pericolo per gli esseri umani, che non sia già contemplato in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità nei feti dei ratti. Gli effetti teratogenici, tuttavia, non sono stati dimostrati.

I test di mutagenesi nei batteri e nei roditori hanno ottenuto risultati negativi. Come altri oppiacei, il fentanil ha mostrato effetti mutageni *in vitro* sulle cellule di mammiferi. Un rischio mutageno con l'uso terapeutico sembra improbabile, poiché gli effetti sono stati indotti solo a concentrazioni molto alte.

Studi sulla carcinogenesi (bioassay alternativo dermico della durata di 26 settimane in topo transgenici TgAC; studio di cancerogenesi sottocutanea nei ratti della durata di 2 anni) con fentanil non hanno rivelato risultati

indicativi di potenziale oncogenico. La valutazione di vetrini del cervello provenienti dallo studio di carcinogenesi nei ratti ha rivelato lesioni cerebrali in animali trattati con dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina silicizzata
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sublinguali di Abstral sono confezionate in blister a prova di bambino con alveoli in OPA/alluminio/PVC rivestiti in carta/ poliestere/ alluminio, contenuti in una confezione esterna di cartone. La confezione di ciascun dosaggio di compresse sublinguali di Abstral è codificata secondo un particolare colore identificativo.

Dimensioni della confezione: confezioni da 10 o da 30 compresse sublinguali. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I materiali di rifiuto devono essere smaltiti in maniera sicura. I pazienti e coloro che li assistono devono essere esortati a restituire eventuale prodotto non utilizzato alla farmacia, dove deve essere smaltito sulla base delle normative nazionali e locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2,
2132NP Hoofddorp
PAESI BASSI

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n 038736031 - "100 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736043 - "100 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736056 - "200 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736068 - "200 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736070 - "300 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736082 - "300 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736094 - "400 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736106 - "400 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736118 - "600 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736120 - "600 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736132 - "800 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al
AIC n 038736144 - "800 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 29-02-2008
Data dell'ultimo rinnovo: 28-02-2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO