

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сублифен 100 микрограма сублингвални таблетки
Sublifen 100 micrograms sublingual tablets

Сублифен 200 микрограма сублингвални таблетки
Sublifen 200 micrograms sublingual tablets

Сублифен 400 микрограма сублингвални таблетки
Sublifen 400 micrograms sublingual tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220009/10/11
Разрешение №	65878-80 03-07-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка съдържа:

157 микрограма фентанил цитрат (fentanyl citrate) еквивалентен на 100 микрограма фентанил (fentanyl)

314 микрограма фентанил цитрат (fentanyl citrate) еквивалентен на 200 микрограма фентанил (fentanyl)

628 микрограма фентанил цитрат (fentanyl citrate) еквивалентен на 400 микрограма фентанил (fentanyl)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка

Сублифен 100 микрограма сублингвална таблетка е бяла, кръгла, с диаметър 6 mm.

Сублифен 200 микрограма сублингвална таблетка е бяла, с елипсовидна форма, с размери 7 x 5 mm.

Сублифен 400 микрограма сублингвална таблетка е бяла, с ромбовидна форма, с размери 9 x 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пробивна болка „breakthrough pain” (ВТР) при възрастни хора, които вече получават поддържаща опиоидна терапия за хронична карциномна болка. ВТР е преходно обостряне на болката, което настъпва на фона на вече овладяна персистираща болка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Сублифен трябва да се прилага само при пациенти, толерантни към прилаганата поддържаща опиоидна терапия за хронична карциномна болка. За толерантни се считат тези пациенти, които приемат най-малко 60 mg перорален морфин дневно, най-малко 25 микрограма перорален фентанил на час, най-малко 30 mg оксикодон дневно, най-малко 8 mg перорален хидрокодон дневно или еднакво обезболяваща доза от друг опиоид в продължение на седмица или по-дълго.



Начин на приложение:

Сублифен сублингвални таблетки трябва да се поставят директно дълбоко под езика. Сублифен сублингвални таблетки не трябва да се поглъщат, а трябва да се разтворят напълно в сублингвалната кухина, без да се дъвчат или смучат. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не приемат никаква храна или течности докато сублингвалната таблетка не се разтвори напълно.

При пациенти със сухота в устата може да се използват овлажнители на букалната лигавица преди приема на Сублифен.

Титриране на дозата:

Титрирането на дозата се прави с цел да се определи оптимална поддържаща доза за лечението на епизодите на пробивна болка. Оптималната доза трябва да осигурява адекватно обезболяване и приемливо ниво на нежеланите лекарствени реакции

Оптималната доза на Сублифен трябва да се определи индивидуално чрез възходящо титриране. Възможни са различни дози в началната фаза на титриране. Началната доза Сублифен трябва да бъде 100 микрограма, като се повишава при необходимост в рамките на наличните дози на таблетките.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до постигане на ефективна доза.

Замяната на други продукти, съдържащ фентанил, със Сублифен, не трябва да става в съотношение 1:1 поради различните характеристики на абсорбция. Ако се заменя друг фентанил съдържащ продукт, се изисква независимо титриране на дозата на Сублифен.

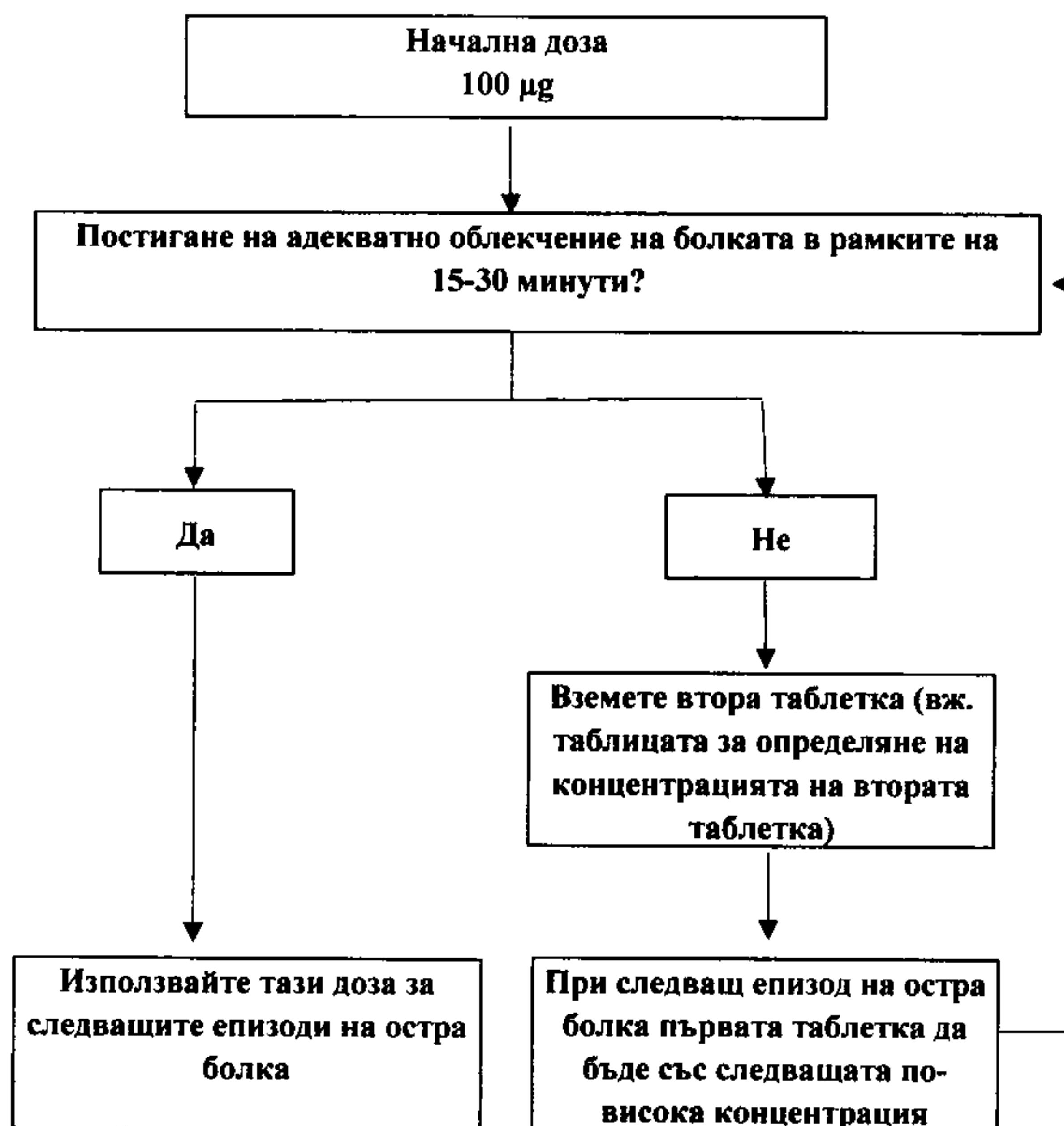
За титриране се препоръчва следната схема на дозиране, въпреки че лекарят трябва да отчита във всеки случай клиничните нужди, възрастта и съпътстващите заболявания на пациента.

Всички пациенти следва да започнат лечението с еднократна доза от една сублингвална таблетка от 100 микрограма. Ако не се постигне адекватно обезболяване в рамките на 15-30 минути след приема на една таблетка, може да се даде една допълнителна (втора) таблетка от 100 микрограма. Ако не се постигне адекватно обезболяване в рамките на 15-30 минути след приема на първата таблетка, за следващ епизод на остра болка трябва да се предвиди повишаване на дозата до следващата налична концентрация (вж. фигурата по-долу).

Повишаването на дозата трябва да продължи на стъпки, до постигане на адекватно обезболяване. Концентрацията на допълнителната (втора) таблетка трябва да се увеличи от 100 на 200 микрограма при дози 400 микрограма и повече. Това е илюстрирано на долната схема. Не трябва да се приемат повече от две (2) дози за един епизод на остра болка по време на титрирането.



ПРОЦЕС НА ТИТРИРАНЕ НА СУБЛИФЕН

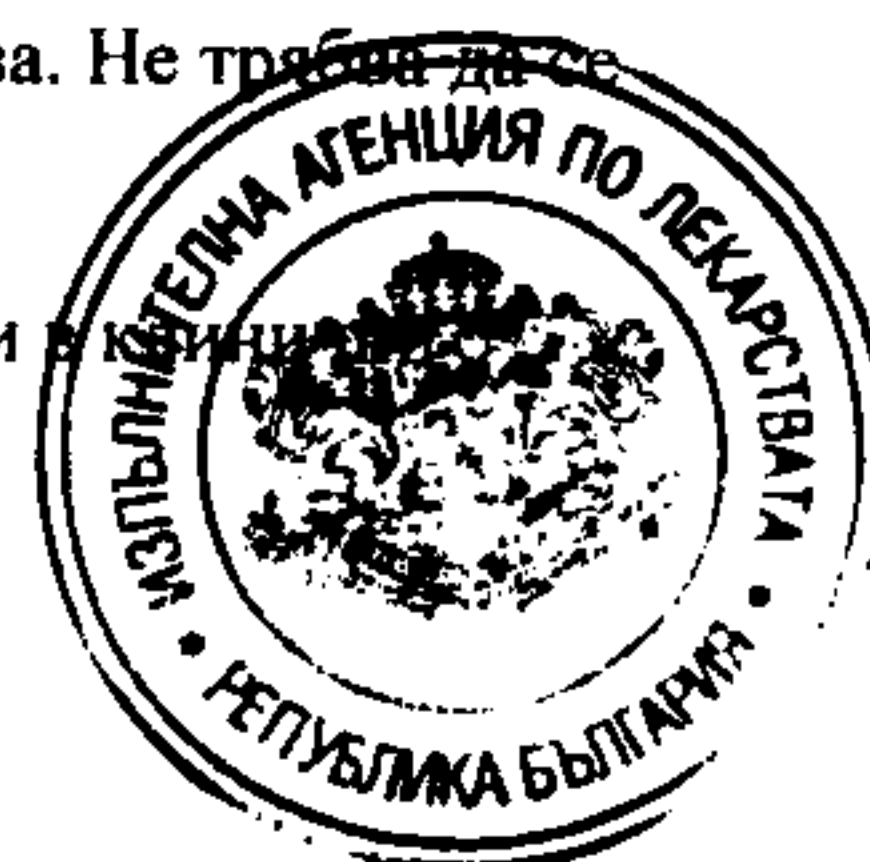


Концентрация (микрограми) на първата сублингвална таблетка за всеки епизод на остра болка	Концентрация (микрограми) на допълнителната (втора) сублингвална таблетка, приета 15-30 минути след първата таблетка, при необходимост
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ако с по-високата доза се постигне адекватно обезболяване, но нежеланите реакции се считат за неприемливи, може да се даде междинна доза (сублингвална таблетка от 100 микрограма, при необходимост).

По време на титрирането, пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват няколко таблетки от 100 микрограма и/или от 200 микрограма за всяка единична доза. Не трябва да се използват повече от четири (4) таблетки еднократно.

Ефикасността и безопасността на дози над 800 микрограма не са изследвани в клинични изпитвания.



За минимизиране на риска от свързани с опиоидите нежелани реакции и за да се определи подходящата доза, пациентите задължително се проследяват внимателно от медицински специалисти по време на титриране.

По време на титриране пациентите трябва да изчакат най-малко 2 часа, преди да лекуват друг епизод на остра болка със Сублифен.

Поддържаща терапия:

След определяне на подходящата доза, която може да бъде повече от една таблетка, пациентите трябва да останат на тази доза и да ограничат приема до максимум четири дози Сублифен дневно.

По време на поддържащата терапия пациентите трябва да изчакат най-малко 2 часа, преди да лекуват друг епизод на остра болка със Сублифен.

Повторно адаптиране на дозата:

Ако отговорът (обезболяване или нежелани реакции) на титрираната доза Сублифен се промени значително, може да се наложи корекция на дозата, за да се гарантира поддържането на оптимална доза.

Ако пациентът има повече от четири епизода на внезапна 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 продължителната болка. Ако се смени опиоидът с дълготрайно действие или дозата на опиоида с дълготрайно действие, трябва да се направи преоценка на дозата на Сублифен и да се направи повторно титриране, тъй като е необходимо да се гарантира, че пациентът е на оптимална доза.

При липса на адекватен контрол на болката, трябва да се вземе предвид възможна поява на хипералгезия, толеранс или задълбочаване на основното заболяване.

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

Продължителност и цели на лечението:

Преди започване на лечение със Сублифен, с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включително продължителност на лечението и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението, в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да се осъществява чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени нуждата от продължително лечение, да се обмисли преустановяване и да се коригират дозите, ако е необходимо. При липса на подходящ контрол на болката трябва да се обмисли възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4). Сублифен не трябва да се приема по-дълго, отколкото е необходимо.

Преустановяване на терапията:

Терапията със Сублифен трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът вече не получава пристъпи на внезапна болка. Лечението на персистиращата основна болка трябва да бъде продължено, както е предписано.

Ако се изисква прекратяване на цялата опиоидна терапия, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван от лекар, за да се избегнат внезапни прояви на реакция на отнемане.

Употреба при деца и юноши:

Сублифен не трябва да се използва при пациенти под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Употреба в старческа възраст:

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



Употреба при пациенти с бъбречно или 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 Сублифен (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, поради повишен риск от животозастрашаваща респираторна депресия.

Тежка респираторна депресия или тежки обструктивни белодробни заболявания.

Лечение на остра болка, различна от ВТР.

Пациенти на лечение с лекарствени продукти, съдържащи натриев оксидат.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради съществуващите рискове (включително летален изход), свързани със случайна употреба, неправилна употреба или злоупотреба, пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат посъветвани да съхраняват Сублифен на безопасно и обезопасено място, недостъпно да други хора.

Пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат осведомени, че Сублифен съдържа активно вещество в количество, което може да бъде фатално за дете, поради което всички таблетки трябва да се съхраняват на място, недостъпно за деца.

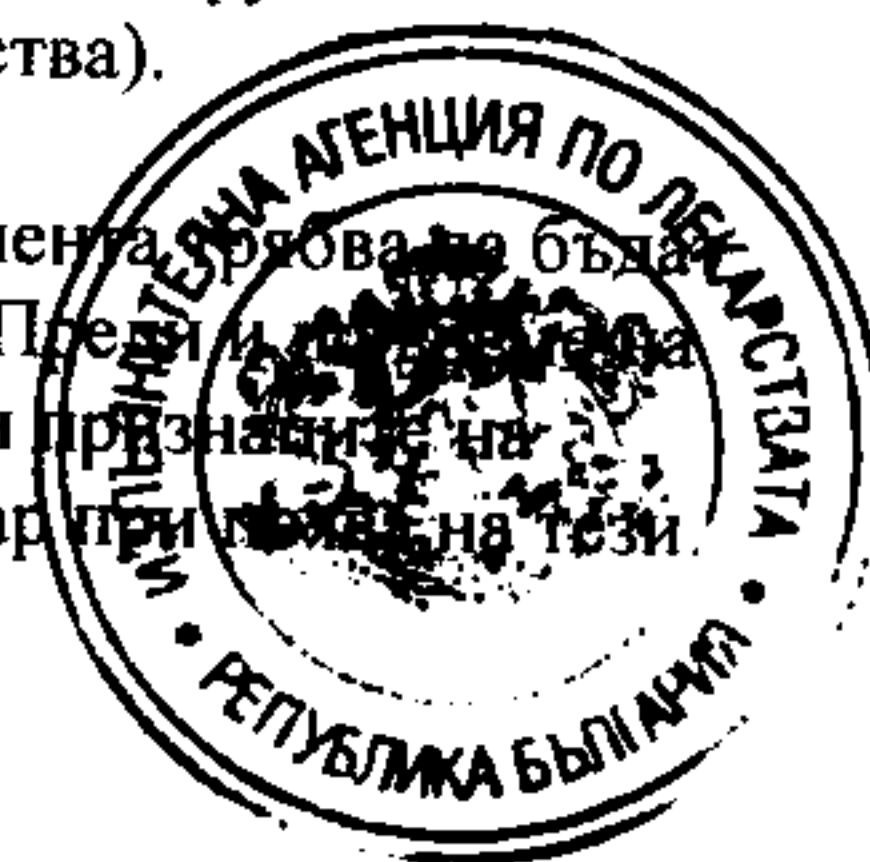
Поради потенциално сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат, когато се прилага опиоидна терапия като Сублифен, пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат напълно осведомени колко е важно Сублифен да се приема правилно и какви действия да предприемат, ако се появят симптоми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

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

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 Сублифен.

Многократното прилагане на Сублифен може да доведе до разстройство вследствие на употребата на опиоиди (Opioid Use Disorder - OUD). По-висока доза и по-голяма продължителност на лечението с опиоид може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата или съзнателната неправилна употреба на Сублифен може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът за развитие на OUD се повишава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за нарушения при употреба на някои вещества (включително алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с анамнеза за други психични нарушения (напр. голяма депресия, безпокойство или личностови разстройства).

Преди започване на лечение със Сублифен и по време на лечението, с пациента трябва да бъдат обсъдени целите на лечението и схема за преустановяване (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението, пациентът трябва също така да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар при появата на тези признаци.



Пациентите трябва да бъдат проследявани за прояви на лекарствена зависимост (напр. прекалено ранно търсене на следващата доза). Това включва преглед на съпътстващата терапия с опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Респираторна депресия

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

Повишено интракраниално налягане

Сублифен трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти, които могат да бъдат особено чувствителни към интракраниалните ефекти на хиперкапния, 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, трябва да се има предвид възможна поява на индуцирана от опиоиди хипералгезия. Може да бъде показано понижаване на дозата на фентанил, прекратяване или преразглеждане на лечението с фентанил.

Сърдечно заболяване

Фентанил може да причини брадикардия. Трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за брадиаритмии.

Пациенти в старческа възраст, кахектични или изтощени пациенти

Данните от интравенозните проучвания с фентанил показват, че възрастните пациенти може имат намален клирънс и удължен плазмен полуживот, и може да са по-чувствителни към активната субстанция в сравнение с по-младите пациенти.

Пациентите в старческа възраст, с кахексия или изтощените пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на фентанилова токсичност, и ако е необходимо, да се намали дозата.

Нарушена чернодробна или бъбречна функция

Сублифен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна дисфункция, особено по време на фазата на титриране. Употребата на Сублифен 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.

Хиповолемия и хипотензия

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

Употреба при пациенти с рани в устата или мукозит

Сублифен не е изследван при пациенти с рани в устата или мукозит. Възможен е повишен риск от системна експозиция при такива пациенти и затова се препоръчва повишено внимание при титриране на дозата.

Симптоми на отнемане на Сублифен

Не трябва да има забележими реакции при преустановяване на лечението с Сублифен. Възможни симптоми на отнемане: тревожност, тремор, изпотяване, бледност, главоболие, повръщане.



Серотонинов синдром

Препоръчва се повишено внимание когато Сублифен се прилага едновременно с лекарства, които повлияват серотонинергичните невротрансмитерни системи.

Възможна е поява на потенциално животозастрашаващ серотонинов синдром при съпътстваща употреба на серотонинергични лекарства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонин нореpineфрин (SNRI), както и с лекарства, които нарушават метаболизма на серотонина (включително инхибитори на моноаминоксидазата [MAO-инхибитори]). Възможно е това да се развие в рамките на препоръчителната доза.

Серотониновият синдром може да включва промени в психичното състояние (напр. възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на автономната система (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 със Сублифен трябва да бъде преустановено.

Свързани със съня нарушения на дишането

Опиоидите могат да причинят свързани със съня нарушения на дишането, включително сънна апнея от централен тип и свързана със съня хипоксемия. Употребата на опиоиди повишава риска от сънна апнея от централен тип. Този ефект е дозозависим. При пациенти със сънна апнея от централен тип трябва да се обмисли намаляване на общата доза на опиоидите.

Риск при едновременно приложение на седативни лекарства, като бензодиазепини или сродни на бензодиазепин лекарства:

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

Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. В тази връзка, силно се препоръчва пациентите и грижещите се за тях да бъдат информирани за тези симптоми (вж. точка 4.5).

Сублифен съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, съдържащи натриев оксидат и фентанил, е противопоказана (вж. точка 4.3). Лечението с натриев оксидат трябва да бъде преустановено преди започване на лечение със Сублифен.

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 грейфрут също инхибира CYP3A4. Едновременното приложение с вещества, които индуцират активността на CYP3A4, като антимикобактериални средства (напр. рифампицин, рифабутин), антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фениотин и фенобарбитал) и някои растителни



продукти (напр. жълт кантарион), могат да намалят ефикасността на фентанил. Ефектът на CYP3A4 индукторите зависи от времето и може да са необходими поне 2 седмици след въвеждането им, за да се достигне максимален ефект. И обратно, при прекратяване на лечението са необходими поне 2 седмици за отшумяване на ефекта. Пациентите, получаващи фентанил, при които се прекратява лечението или се намалява дозата на CYP3A4 индукторите, може да са в риск от повишена активност или токсичност на фентанил. Затова фентанил трябва да се дава с повишено внимание на пациенти, ако се прилага едновременно с CYP3A4 инхибитори и/или CYP3A4 индуктори.

Едновременната употреба с други депресанти на централната нервна система (ЦНС), като например други производни на морфина (аналгетици и антитусиви), общи анестетици, периферни миорелаксанти, седативни антидепресанти, седативни H1 антихистамини, барбитурати, анксиолитици (напр. бензодиазепини), хипнотични средства, габапентиноиди (габапентин и прегабалин), антипсихотични средства, клонидин и сродни вещества може да доведат до засилени ефекти на потискане на ЦНС, повишен риск от седация, респираторна депресия, хипотония, кома и смърт, поради адитивния ефект на потискане на ЦНС.

Алкохолът засилва седативните ефекти на аналгетиците, производни на морфина, и затова не се препоръчва едновременно прилагане на алкохолни напитки или лекарствени продукти, съдържащи алкохол със Сублифен.

Сублифен не се препоръчва за употреба при пациенти, които са приемали MAO-инхибитори в рамките на 14 дни, тъй като има съобщения за тежко и непредсказуемо потенциране на ефекта на опиоидни аналгетици от MAO-инхибитори.

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

Серотонинергични средства

Едновременното приложение на фентанил със серотонинергични средства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин нореpineфрин (SNRI) или инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) може да повиши риска за развитие на серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Безопасността на фентанил при бременност не е установена. Изпитванията с животни показват репродуктивна токсичност, с нарушен фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фентанил трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е наложително.

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 цезарево сечение), тъй като той преминава през плацентата и може да причини респираторна депресия на плода или новороденото.

Кърмене

Фентанил преминава в кърмата и може да причини седация и респираторна депресия на кърмачето. Фентанил не трябва да се употребява при кърмещи жени и кърменето не трябва да се възобновява най-малко 5 дни след последното прилагане на фентанил.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за ефектите на Сублифен върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, опиоидните аналгетици увреждат психическата и/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 замаяване, сънливост или имат зрителни нарушения (замъглено зрение или двойно виждане), докато приемат Сублифен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При прием на Сублифен трябва да се очакват типични за опиоидите нежелани лекарствени реакции. Често те намаляват по сила при продължителна употреба. Най-сериозните нежелани лекарствени реакции при употреба на опиоиди са респираторна депресия (която може да доведе до респираторен арест), хипотония и шок.

Клиничните проучвания на Сублифен са предназначени да оценят безопасността и ефикасността при лечение на ВТР при карцином, като всички пациенти са приемали за персистиращата болка едновременно и опиоиди, като морфин с удължено освобождаване, оксикодон с удължено освобождаване или трансдермален фентанил. Поради това не е възможно окончателно да се отделят ефектите, дължащи се само на Сублифен.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции със Сублифен включват типичните за опиоидите нежелани реакции: гадене, констипация, сомнолентност и главоболие.

Списък на нежеланите лекарствени реакции на Сублифен и/или други продукти, съдържащи фентанил: Следните нежелани лекарствени реакции са съобщени по време на клинични проучвания и постмаркетингов опит със Сублифен и/или други фентанил-съдържащи продукти. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органични класове и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяка група в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността:

Системо-органичен клас	Честота на нежелана реакция			
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия Намален апетит	



Психични нарушения			Депресия Параноя Състояние на обърканост Дезориентация Промени в психичния статус Тревожност Еуфорично настроение Дисфория Емоционална лабилност Нарушено внимание Безсъние	Халюцинации Лекарствена зависимост (пристрастяване) Лекарствена злоупотреба Делир
Нарушения на нервната система		Замаяност Главоболие Сомнолентност	Амнезия Паросмия Дисгеузия Тремор Летаргия Хипоестезия Нарушение на съня	Конвулсии Понижено 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 в гърлото	Респираторна депресия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Стоматит Повръщане Констипация Сухота в устата	Улцерация на устата Улцерация на венците Улцерация на устните Нарушено стомашно изпразване Стомашна болка Диспепсия Стомашен дискомфорт Нарушение на езика Афтозен стоматит	Подуване на езика Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хипехидроза	Кожни лезии Обрив Алергичен сърбеж Сърбеж Нощно изпотяване Повишена склонност към синини	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия Мускулна скованост Скованост на ставите	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция	



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	*Лекарствен синдром на отнемане Астения Неразположение	Зачервяване и горещи вълни Периферен оток Повишена температура Неонатален синдром на отнемане Лекарствен толеранс
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Неволно предозиране	Падане

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

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Толеранс

При хронична употреба може да се развие толеранс.

Лекарствена зависимост

Хроничната употреба на Сублифен може да доведе до лекарствена зависимост, дори в терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на лечението с опиоид (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране с фентанил са следствие на неговото фармакологично действие, като най-сериозният ефект е респираторната депресия, която може да доведе до респираторен арест и кома. Наблюдавана е също и токсична левкоенцефалопатия при предозиране на фентанил.

Незабавното лечение на предозирането с опиоиди включва отстраняване на Сублифен сублингвални таблетки от устата, физическа и вербална стимулация на пациента и оценка на степента на запазване на съзнанието. Трябва да се осигури и поддържа проходимостта на дихателните пътища. При необходимост трябва да се постави орофарингеално устройство и ендотрахеална тръба, да се даде кислород и да се започне механична вентилация, ако е възможно. Трябва да се поддържа адекватна телесна температура и да се прилагат течности, ако е възможно.

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 средства. Може да е необходимо многократно прилагане на опиоиден антагонист, ако е налице удължена продължителност на потискането на дишането.

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

При предозиране на фентанил са наблюдавани са случаи на дишане на Чейн-Стокс, особено при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици; Опиоиди; Производни на фенилпиперидин.
АТС код: N02AB03

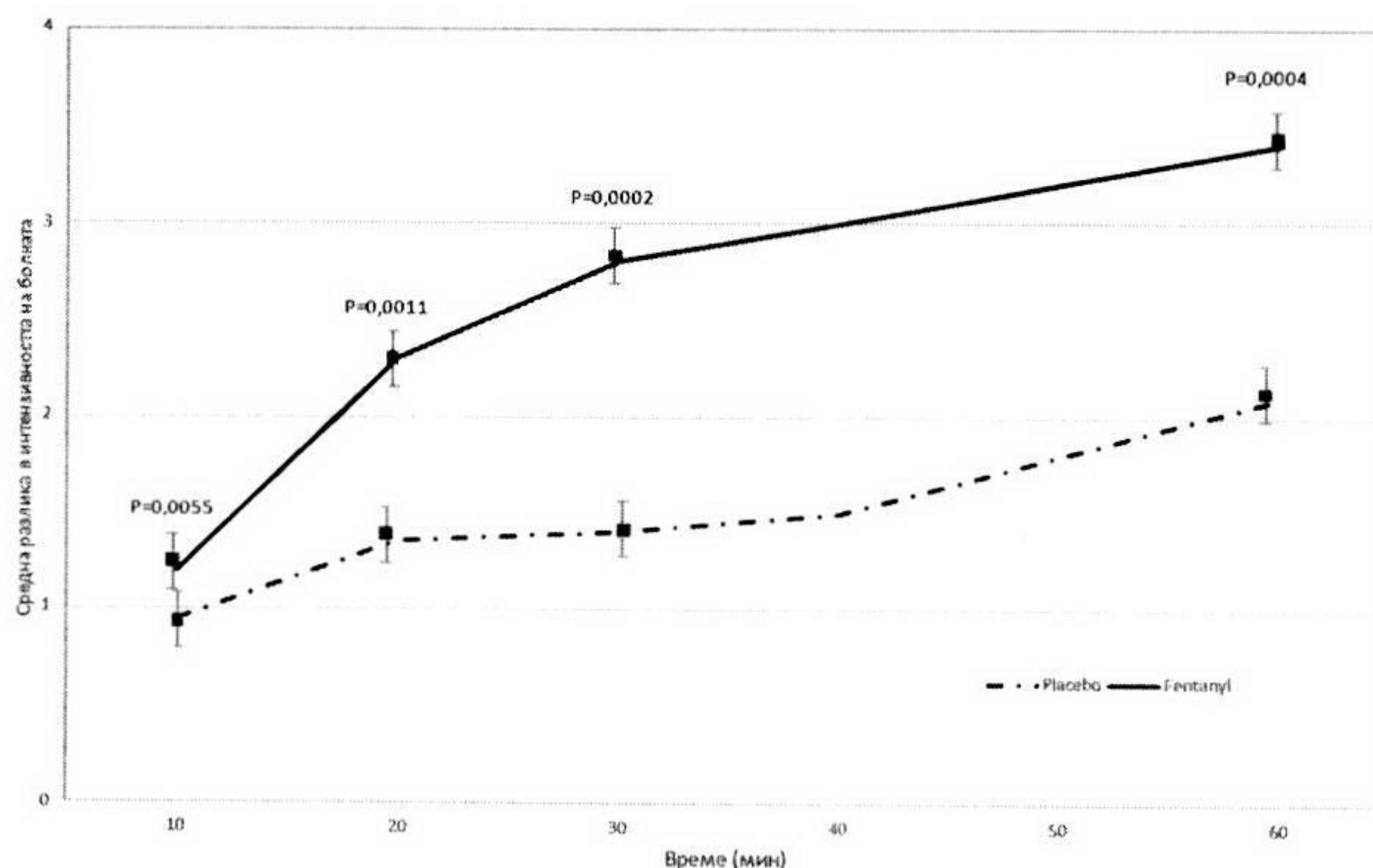
Фентанил е мощен опиоиден аналгетик, взаимодействащ предимно с опиоидния μ -рецептор, който се характеризира с бързо начало на обезболяването и кратка продължителност на действието. Фентанил е приблизително сто пъти по-силен аналгетик от морфина. Вторичните ефекти на фентанил върху централната нервна система (ЦНС), респираторната и гастроинтестиналната функция са типични за опиоидните аналгетици и се считат за ефекти на този клас.

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, а нива в кръвта 10-20 ng/ml предизвикват хирургическа анестезия и дълбоко потискане на дишането.

При пациенти с хронична ракова болка на стабилни поддържащи дози опиоиди е доказано, че Сублифен предизвиква значително по-голямо облекчаване на внезапната болка в сравнение с плацебо, започващо 10 минути след прилагането (вж. Фигура 1 по-долу), със значително по-малка необходимост от реанимационна аналгетична терапия.

Фигура 1 Средна разлика в интензивността на болката спрямо изходното ниво ($\pm$ SE) за Сублифен, в сравнение с плацебо (според скалата на Lickert от 0 до 10)





Безопасността и ефикасността на Сублифен са оценени при пациенти, приемащи лекарството при появата на епизод на внезапна болка. Употребата на Сублифен за предотвратяване на предсказуеми епизоди на болка не е изследвана в клинични изпитвания.

Фентанил, както всички агонисти на μ -опиоидния рецептор, предизвиква зависимо от дозата потискане на дишането. 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 или поява на вторични ефекти.

Докато опиоидите по принцип повишават тонуса 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 констипационният ефект на фентанил.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фентанил е силно липофилно лекарство, 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.

Разпределение

Сублифен е бързо разтворима сублингвална таблетка. Бързата абсорбция на фентанил настъпва близо 30 минути след прилагане на Сублифен. Абсолютната бионаличност на Сублифен се изчислява, че е около 54%. Средните максимални плазмени концентрации на фентанил варират



от 0,2 до 1,3 ng/ml (след прилагане на 100 до 800 µg Сублифен) и се достигат в рамките на 22,5 до 240 минути.

Около 80-85% от фентанил се свързва от плазмените протеини, предимно α1-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 лекарство. Около 9% от дозата се отделя в изпражненията, главно като метаболити. Тоталният плазмен клирънс на фентанил е около 0,5 l/h/kg.

Елиминиране

След приложение на Сублифен, 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).

Доказано е, че фармакокинетиката на Сублифен е пропорционална на дозата в интервала от 100 до 800 µg. Фармакокинетичните проучвания са доказали, че приемът на няколко таблетки е биоеквивалентен на приема на една таблетка, в еквивалентна доза.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Увредената чернодробна или бъбречна функция може да доведе до повишаване на серумните концентрации. Пациенти в старческа възраст, кахектични или в общо увредено състояние могат да имат намален клирънс на фентанил, което може да доведе по-дълъг терминален полуживот на веществото (вижте 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 Кратка характеристика на продукта. 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, до колко тези находки имат значение и при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сублифен сублингвални таблетки се предлагат в защитени от деца алуминиеви (PA/Al/PVC) блистери, термозапечатани с (Al/PET) фолио, поставени в картонена кутия.

Сублифен 100 микрограма сублингвални таблетки се предлага в картонена кутия, съдържаща 5 x 1, 10 x 1 и 30 x 1 таблетки

Сублифен 200 микрограма сублингвални таблетки се предлага в картонена кутия, съдържаща 5 x 1, 10 x 1 и 30 x 1 таблетки

Сублифен 400 микрограма сублингвални таблетки се предлага в картонена кутия, съдържаща 5 x 1, 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 и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят по безопасен начин. Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат съветвани да върнат останалите неотворени предписани таблетки в аптеката, където ще бъдат изхвърлени в съответствие с националните и местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сублифен 100 микрограма сублингвални таблетки
Сублифен 200 микрограма сублингвални таблетки
Сублифен 400 микрограма сублингвални таблетки

Регистрационен № 20220009
Регистрационен № 20220010
Регистрационен № 20220011



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

Дата на първо разрешаване: 06. 01. 2022

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2024

