

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lunaldin 100 mikrogramov sublingválne tablety  
Lunaldin 200 mikrogramov sublingválne tablety  
Lunaldin 300 mikrogramov sublingválne tablety  
Lunaldin 400 mikrogramov sublingválne tablety  
Lunaldin 600 mikrogramov sublingválne tablety  
Lunaldin 800 mikrogramov sublingválne tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna sublingválna tableta obsahuje:

100 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)  
200 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)  
300 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)  
400 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)  
600 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)  
800 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta.

100 mikrogramová sublingválna tableta je biela okrúhla tableta  
200 mikrogramová sublingválna tableta je biela oválna tableta  
300 mikrogramová sublingválna tableta je biela tableta v tvare trojuholníka  
400 mikrogramová sublingválna tableta je biela tableta v tvare diamantu  
600 mikrogramová sublingválna tableta je biela tableta v tvare „D“  
800 mikrogramová sublingválna tableta je biela tableta v tvare kapsule

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Kontrola prelomovej bolesti u dospelých pacientov používajúcich opiáty na potlačenie chronickej nádorovej bolesti. Prelomová bolesť je prechodné vystupňovanie za normálnych okolností kontrolovanej chronickej bolesti.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lunaldin sa podáva pacientom, ktorí sa považujú za tolerantných voči svojej opiátovej terapii chronickej nádorovej bolesti. Pacienti sa môžu považovať za tolerantných vtedy, ak užívajú aspoň 60 mg perorálneho morfinu denne, najmenej 25 mikrogramov transdermálneho fentanylu za hodinu, najmenej 30 mg oxykodónu denne, najmenej 8 mg perorálneho hydromorfónu denne alebo ekvivalenčnú dávku iného opiátu počas jedného týždňa alebo dlhšie.

Spôsob podávania

Sublingválne tablety Lunaldin sa aplikujú priamo pod jazyk na najhlbšom mieste. Sublingválne tablety Lunaldin sa nesmú prehltnúť, ale treba ich nechať úplne rozpustiť v sublingválnej dutine bez hryzenia či cmúľania. Pacientov treba upozorniť, aby nejedli ani nepili, kým sa tableta úplne nerozpustí.

U pacientov, ktorí majú sucho v ústach, sa pred podaním Lunaldinu môže ústna sliznica navlhčiť vodou.

#### Titracia dávky:

Cieľom titrácie dávky je identifikovať optimálnu udržiavaciu dávku pri pokračujúcej liečbe epizód prelomovej bolesti. Optimálna dávka by mala zabezpečovať dostatočnú analgéziu s prijateľnou mierou nežiaducich reakcií.

Optimálna dávka Lunaldinu sa stanoví postupným zvyšovaním dávky u každého pacienta individuálne. Počas fázy titrácie dávky je k dispozícii niekoľko dávok. Začiatková dávka Lunaldinu má byť 100 mikrogramov a postupne sa má zvyšovať podľa potreby v rozsahu dostupných síl tablet.

Kým sa nedosiahne optimálna dávka, pacientov treba starostlivo sledovať.

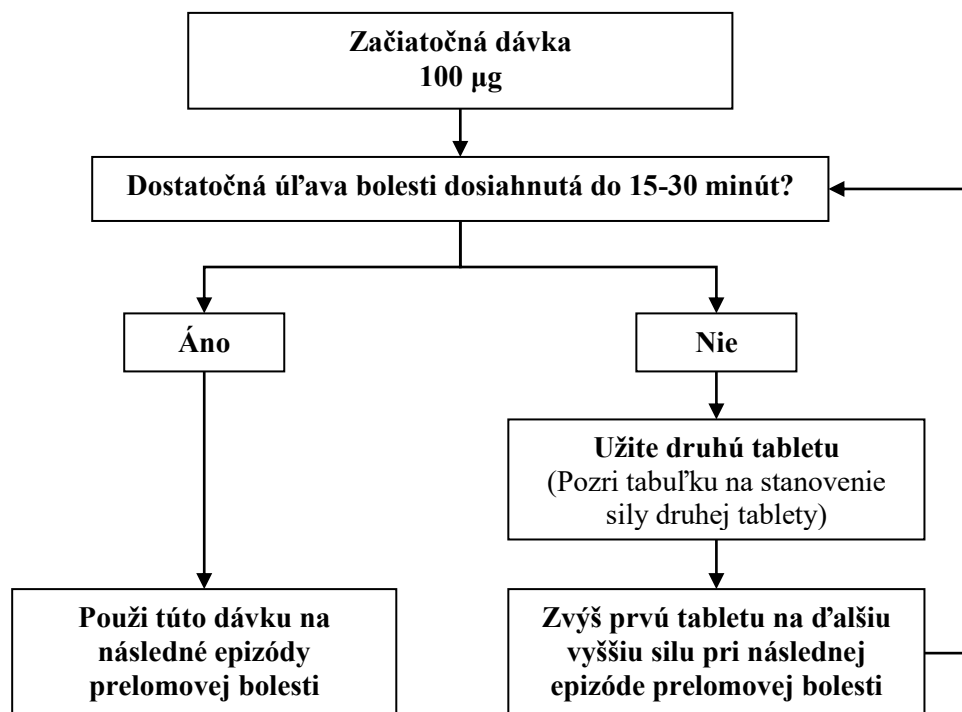
Prechod od iných preparátov obsahujúcich fentanyl na Lunaldin sa nesmie urobiť v pomere 1:1, kvôli rozličným absorpčným profilom. Ak pacienti prechádzajú z iného fentanyl obsahujúceho lieku, je potrebná nová titracia dávky Lunaldinu.

Pri titracii sa odporúča použiť nasledujúci dávkovací režim, pričom ošetrojúci lekár musí v každom prípade zohľadniť klinické potreby pacienta, jeho vek a sprievodné ochorenia.

Terapia sa u všetkých pacientov začína jednou 100 mikrogramovou sublingválnou tabletou. Ak sa do 15 – 30 minút od podania jednej sublingválnej tablety nedosiahne primeraná analgédia, možno podať doplnkovú (druhú) 100 mikrogramovú sublingválnu tabletu. Ak sa dostatočná analgédia nedosiahne v priebehu 15 – 30 minút od prvej dávky, treba pri ďalšej epizóde prelomovej bolesti uvažovať o možnom zvýšení dávky na ďalšiu vyššiu silu tablety. (Pozri obrázok nižšie.)

Dávku treba zvyšovať postupne, až kým sa nedosiahne požadovaná analgédia so znesiteľnými vedľajšími reakciami. Pri dávke 400 mikrogramov a viac, treba dávku v doplnkovej (druhej) tablete zvýšiť zo 100 na 200 mikrogramov. Ilustruje to rozpis uvedený nižšie. Pri jednej epizóde prelomovej bolesti počas titračnej fázy nepodávajte viac ako dve (2) dávky.

### Titračný proces Lunaldinu



Veľkosť dávky (mikrogramy) prvej sublingválnej tablety na epizódu prelomovej bolesti	Veľkosť dávky (mikrogramy) dodatkovej (druhej) sublingválnej tablety podanej po 15 – 30 minútach po prvej tablete, ak je to potrebné
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ak sa pri vyššej dávke dosiahne potrebná analgézia, ale nežiaduce účinky sú neprijateľné, možno podať stredne veľkú dávku (podľa potreby použiť 100 mikrogramovú sublingválnu tabletu).

Počas titrácie môžu byť pacienti poučení, aby užívali násobky 100 mikrogramových tabliet a/alebo 200 mikrogramových tabliet pri jednorazovej dávke. Naraz sa nemajú užiť viac ako štyri (4) tablety.

V klinických štúdiách u pacientov nebola hodnotená účinnosť a bezpečnosť dávok vyšších ako 800 mikrogramov.

S cieľom minimalizovať riziko výskytu vedľajších reakcií typických pre opiáty a zistiť primeranú dávku, musia byť pacienti počas titrácie dávky dôsledne sledovaní profesionálnymi zdravotníckymi pracovníkmi.

Počas titrácie majú pacienti počkať najmenej 2 hodiny, kým užijú Lunaldin na potlačenie ďalšej epizódy prelomovej bolesti.

#### Udržiavacia terapia:

Akonáhle bola zistená vhodná dávka, čo môže byť viac ako jedna tableta, pacienta treba na tejto dávke udržiavať a obmedziť spotrebu na maximálne štyri dávky Lunaldinu denne.

Počas udržiavacieho obdobia majú pacienti počkať najmenej 2 hodiny, kým užijú Lunaldin na potlačenie ďalšej epizódy prelomovej bolesti.

#### Úprava dávky:

Ak sa odozva na vytitrovanú dávku Lunaldinu (analgetický účinok alebo vedľajšie reakcie) významne zmení, dávku treba upraviť tak, aby sa opäť dosiahla optimálna dávka.

Ak dochádza počas dňa k viac ako štyrom epizódam prelomovej bolesti počas viac ako štyroch za sebou idúcich dní, treba prehodnotiť dávku opiátu s dlhotrvajúcim účinkom na chronickú bolesť. Ak sa zmení opiát s dlhotrvajúcim účinkom, alebo jeho dávkovanie, treba prehodnotiť dávku Lunaldinu a opäť ju vytitrovať podľa potreby tak, aby sa zabezpečilo, že pacient je na optimálnej dávke.

Opätovnú titráciu dávky akéhokoľvek analgetika musí sledovať profesionálny zdravotnícky pracovník.

Pri nedostatočnej kontrole bolesti je potrebné myslieť na možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

#### Ukončenie liečby:

Ak sa u pacienta už nevyskytujú epizódy intenzívnej bolesti, liečba liekom Lunaldin sa má ihneď ukončiť. Predpísaná liečba pretrvávajúcej základnej bolesti má pokračovať.

Ak je potrebné ukončenie liečby všetkými opioidmi, lekár musí pacienta pozorne sledovať na kontrolu rizika náhlych abstinčných príznakov.

#### Použitie u detí a mladistvých:

Lunaldin sa nesmie používať u osôb mladších ako 18 rokov, kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

#### Použitie u starších ľudí:

Titráciu dávky treba robiť mimoriadne starostlivo a pozorne sledovať pacientov kvôli prejavom fentanylovej toxicity (pozri časť 4.4).

#### Používanie u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek:

Pacientov s obmedzenou funkciou pečene či obličiek treba starostlivo sledovať, či vo fáze titrácie dávky Lunaldinu neprejavujú príznaky fentanylovej toxicity (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na fentanyl alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti bez udržiavacej liečby opioidmi kvôli zvýšenému riziku respiračnej depresie.

Ťažká respiračná depresia alebo ťažká obštrukcia pľúc.

Liečba akútnej bolesti inej ako je prelomová bolesť.

Pacienti liečení liekmi obsahujúcimi oxyban sodný.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacientov aj ich opatrovateľov treba informovať, že obsah účinnej látky v Lunaldine môže byť smrteľný pre dieťa a tablety preto treba uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Pretože opiátová terapia, napr. Lunaldinom, môže mať potenciálne vážne nežiaduce účinky, pacienti aj opatrovatelia si musia byť vedomí dôležitosti správneho užívania Lunaldinu a čo treba robiť v prípade, že sa objavia známky predávkovania.

Predtým, ako sa liečba Lunaldinom začne, musí byť u pacientov stabilizovaná liečba chronickej bolesti pomocou opiátov.

**Porucha používania opioidov (zneužitie a závislosť)**

Po opakovanej aplikácii opioidov, ako je fentanyl, sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť. Iatrogénna závislosť po terapeutickom užívaní opioidov je tiež známa.

Opakované používanie Lunaldinu môže viesť k poruche používania opioidov (Opioid Use Disorder, OUD). Zneužitie alebo zámerné nesprávne použitie Lunaldinu môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko rozvoja OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou (rodičia alebo súrodenci) anamnézou poruchy používania návykových látok (vrátane alkoholizmu), u aktuálnych fajčiarov alebo pacientov s inou mentálnou poruchou v osobnej anamnéze (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

U pacientov sa bude vyžadovať sledovanie prejavov vyhľadávania návykovej látky (napr. príliš skorá žiadosť o doplnenie). To zahŕňa kontrolu súbežne používaných opioidov a psychoaktívnych látok (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa má zvážiť konzultácia so špecialistom na závislosti.

**Respiračná depresia**

Tak ako u všetkých opiátov, je pri používaní Lunaldinu riziko klinicky významnej respiračnej depresie. Mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje počas titrácie dávky u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo trpiacich iným ochorením zvyšujúcim riziko respiračnej depresie (napr. myastenia gravis), pretože hrozí zhoršenie respiračnej depresie, čo môže viesť až k respiračnému zlyhaniu.

**Zvýšenie intrakraniálneho tlaku**

Pri podávaní Lunaldinu buďte mimoriadne opatrní u pacientov, ktorí sú obzvlášť citliví na intrakraniálne efekty hyperkapnie, napríklad u tých, ktorí vykazujú známky zvýšeného intrakraniálneho tlaku, potlačeného vedomia, kómy alebo mozgových nádorov. U pacientov so zraneniami hlavy môžu opiáty maskovať klinický priebeh. V takom prípade použite opiáty, iba ak je to absolútne nevyhnutné.

**Hyperalgézia**

Tak ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti ako odpovede na zvýšenú dávku fentanylu, je potrebné myslieť na možnosť hyperalgézie indukovanej opioidmi. Môže sa indikovať zníženie dávky fentanylu, ukončenie liečby fentanylom alebo prehodnotenie liečby.

**Choroby srdca**

Fentanyl môže spôsobiť bradykardiu. Pacienti s predchádzajúcou alebo už existujúcou bradyarytmiou majú užívať fentanyl s opatrnosťou.

**Staršia, kachektická a chorobou oslabená populácia**

Údaje zo štúdií s intravenóznym fentanylom poukazujú na to, že u starších pacientov môže byť spomalený jeho klírens, predĺžený eliminačný polčas a že môžu byť citlivejší na liečivo ako mladší pacienti. Starší, kachektickí a chorobou oslabení pacienti musia byť pozorne sledovaní, či sa u nich neprejavujú príznaky toxicity fentanylu a v prípade potreby im treba znížiť dávku.

**Porucha funkcie pečene a obličiek**

Lunaldin treba podávať opatrne pacientom s dysfunkciou pečene či obličiek, predovšetkým vo fáze titrácie dávky. Použitie Lunaldinu u pacientov s poruchou funkcie pečene či obličiek môže zvýšiť biologickú dostupnosť fentanylu a znížiť jeho systémový klírens, čo môže viesť k jeho akumulácii a k výraznejším a predĺženým opiátovým účinkom.

### Hypovolémia a hypotenzia

Buďte opatrní pri nasadení Lunaldinu u pacientov s hypovolémiou a hypotenziou.

### Použitie u pacientov s ranami v ústach alebo zápalom ústnych slizníc

Lunaldin nebol študovaný u pacientov s ranami v ústach alebo zápalom ústnych slizníc. U takýchto pacientov hrozí riziko zvýšenej systémovej expozície liečiva a preto sa pri titrácii dávky vyžaduje mimoriadna opatrnosť.

### Vysadenie Lunaldinu

Ukončenie terapie Lunaldinom nemá mať zjavné následky, okrem možných príznakov z vysadenia ako sú úzkosť, triaška, potenie, bledosť, nauzea a vracanie.

### Sérotonínový syndróm

Pri súbežnom podávaní Lunaldinu s liekmi, ktoré ovplyvňujú sérotonínergické neurotransmitterové systémy, sa odporúča opatrnosť.

Pri súbežnom používaní so sérotonínergickými liekmi, ako sú napríklad selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), a s liekmi zhoršujúcimi metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy [MAO]), môže dôjsť k rozvoju sérotonínového syndrómu potenciálne ohrozujúceho život. K tomu môže dochádzať v rámci odporúčanej dávky.

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny duševného stavu (napríklad agitáciu, halucinácie, kómu), autonómnu nestabilitu (napríklad tachykardiu, nestabilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne anomálie (napríklad hyperreflexiu, poruchu koordinácie, stuhnutosť) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napríklad nevoľnosť, vracanie, hnačku).

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, liečba Lunaldinom sa má ukončiť.

### Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobovať poruchy dýchania počas spánku vrátane centrálného spánkového apnoe (central sleep apnoe, CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti od dávky. U pacientov, u ktorých sa vyskytne CSA, sa má zväziť zníženie celkovej dávky opioidov.

### Riziko súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné užívanie Lunaldinu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže mať za následok sedáciu, útlm dýchania, kómu a úmrtie. Z dôvodu týchto rizík má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Lunaldinu súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

### Lunaldin obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné užívanie liekov obsahujúcich oxyban sodný a fentanyl je kontraindikované (pozri časť 4.3). Liečba oxybanom sodným sa má ukončiť pred začiatkom liečby Lunaldinom.

Fentanyl je metabolizovaný CYP3A4. Liečivá, ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4, ako napríklad makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín), azolové antifungálne preparáty (napr. ketokonazol, itraconazol) alebo určité inhibítory proteáz (napr. ritonavir) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť

fentanylu potlačením jeho systémového klírensu a tým potenciálne posilniť alebo predĺžiť opiatové účinky. Je známe, že aj grapefruitová šťava inhibuje CYP3A4. Súbežné podávanie s látkami, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4, ako sú antimykobakteriálne liečivá (napr. rifampicín, rifabutín), antiepileptiká (napr. karbamazepín, fenytoín a fenobarbital), rastlinné prípravky (napr. ľubovník bodkovaný, *Hypericum perforatum*), môžu zoslabovať účinnosť fentanylu. Induktory CYP3A4 vykazujú svoj účinok časovo závislým spôsobom, a môže trvať aspoň 2 týždne, kým sa od ich zavedenia užívania dosiahne maximálny účinok. Naopak, po ukončení liečby môže indukcia CYP3A4 pretrvávať aspoň 2 týždne, kým sa zoslabí. Pacienti, ktorí užívajú fentanyl a ktorí ukončili liečbu alebo im bola znížená dávka induktorov CYP3A4, môžu čeliť riziku zvýšenej aktivity fentanylu alebo jeho toxicity. Fentanyl sa má preto podávať pacientom s opatrnosťou, ak je podávaný spolu s inhibítormi a/alebo induktormi CYP3A4.

Súbežné podávanie iných látok potlačujúcich CNS, ako sú deriváty morfinu (analgetiká a antitusiká), celkové anestetiká, relaxanty kostrového svalstva, sedatívne antidepresíva, sedatívne H1 antihistaminiká, barbituráty, anxiolytiká (t. j. benzodiazepíny), hypnotiká, antipsychotiká, klonidín a príbuzné látky môžu spôsobiť výraznejšie potlačenie CNS, zvýšené riziko sedácie, respiračnej depresie, hypotenzie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Alkohol potenciuje sedatívne účinky morfinových analgetík, preto sa pri terapii Lunaldinom neodporúča požívať alkoholické nápoje ani lieky obsahujúce alkohol.

Užívanie Lunaldinu sa neodporúča pacientom, ktorým boli v priebehu 14 dní podané inhibítory monoaminoxidázy (MAO), pretože MAO inhibítory spôsobujú silné a nepredvídateľné potencovanie ópiových analgetík.

Súbežné užívanie parciálnych opioidných agonistov/antagonistov (napr. buprenorfínu, nalbufínu, pentazocínu) sa neodporúča. Majú vysokú afinitu k opioidným receptorom s relatívne nízkou prirodzenou aktivitou, a preto čiastočne antagonizujú analgetický účinok fentanylu a u pacientov závislých od opioidov môžu vyvolať abstinenčné príznaky.

#### Sérotonénergické lieky

Súbežné podávanie fentanylu so serotonénergickým liečivom, napríklad so selektívnym inhibítorom spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorom spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo inhibítorom monoaminoxidázy (MAO), môže zvyšovať riziko vzniku serotonínového syndrómu, čo je stav potenciálne ohrozujúci život.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Bezpečnosť fentanylu počas tehotenstva nebola zatiaľ stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu s narušenou fertilitou u potkanov (pozri 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Fentanyl sa má nasadzovať počas tehotenstva, iba ak je to nevyhnutné.

Dlhodobá liečba počas tehotenstva môže u novorodenca vyvolať abstinenčné príznaky.

Fentanyl sa nemá používať ani na začiatku ani počas pôrodu (vrátane pôrodu cisárskym rezom), pretože fentanyl prechádza placentou a môže u plodu alebo u novorodenca spôsobiť respiračnú depresiu.

#### Dojčenie

Fentanyl prechádza do materského mlieka a u dojčeného dieťaťa môže spôsobiť sedáciu a respiračnú depresiu. Fentanyl nesmú užívať dojčiace ženy a dojčenie sa má obnoviť najskôr po 5 dňoch po poslednom podaní fentanylu.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Lunaldinu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Opiátové analgetiká však môžu negatívne ovplyvniť mentálne aj fyzické schopnosti vykonávať potenciálne nebezpečné činnosti, akými sú vedenie vozidiel a obsluha strojov. Pacienti by nemali viesť vozidlá, ani obsluhovať stroje, ak pociťujú závrat alebo ospalosť, rozmazané alebo dvojité videnie ako dôsledok terapie Lunaldinom.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

U Lunaldinu možno očakávať nežiaduce účinky typické pre opiáty; pri dlhšom používaní má ich intenzita klesajúcu tendenciu. K najzávažnejším typicky opiátovým vedľajším reakciám patrí respiračná depresia (ktorá môže viesť až k zastaveniu dýchania), hypotenzia a šok.

Klinické štúdie Lunaldinu boli navrhnuté na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti liečby pacientov s prelomovou nádorovou bolesťou; všetci pacienti užívali pre svoje pretrvávajúce bolesti súčasne opiáty, ako morfín s predĺženým uvoľňovaním, oxykodón s predĺženým uvoľňovaním alebo transdermálny fentanyl. Preto nie je možné definitívne oddeliť účinky Lunaldinu samotného.

Medzi najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie pri Lunaldine patria nežiaduce reakcie typické pre opiáty, ako je nauzea, zápcha, somnolencia a bolesť hlavy.

Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií pri Lunaldine a/alebo iných zlúčeninách obsahujúcich fentanyl: Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené pri Lunaldine **a/alebo iných zlúčeninách obsahujúcich fentanyl** počas klinických štúdií a tiež zaznamenané po uvedení lieku na trh. Uvedené sú nižšie podľa tried systémových orgánov a frekvencie výskytu (veľmi časté  $\geq 1/10$ ; časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; neznáme (z dostupných údajov)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie podľa frekvencie			
	veľmi časté $\geq 1/10$	časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	neznáme (nemožno stanoviť z dostupných dát)
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť	
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia Znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy			Depresia Paranoja Stav zmätenosti Dezorientácia Zmeny duševného stavu Úzkosť Euforická nálada Dysfória Emocionálna labilita Porucha koncentrácie Insomnia	Halucinácie Závislosť od lieku Zneužitie lieku Delírium
Poruchy nervového systému		Závrat Bolesť hlavy Somnolencia	Amnézia Parosmia Dysgeúzia Tremor	Krče Znížený stupeň vedomia Strata vedomia



			Letargia Hypoestézia Poruchy spánku	
<b>Poruchy oka</b>			Rozmazané videnie	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			Tachykardia Bradykardia	
<b>Poruchy ciev</b>			Hypotenzia	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Dyspnoe	Orofaryngeálna bolesť Pocit stiahnutého hrdla	Respiračná depresia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nauzea	Stomatitída Vracanie Zápcha Sucho v ústach	Vredy v ústach Gingiválna ulcerácia Vredy na perách Porucha vyprázdňovania žalúdka Bolesť v bruchu Dyspepsia Žalúdočný dyskomfort Poruchy jazyka Aftózna stomatitída	Opuch jazyka Hnačka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Hyperhidróza	Lézie na koži Vyrážka Alergický pruritus Pruritus Nočné potenie Náchylnosť na tvorbu modrín	Urtikária
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			Artralgia Muskuloskeletálna stuhnutosť Stuhnutosť kĺbov	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			Erektálna dysfunkcia	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava	*Abstinenčný syndróm Asténia Nevoľnosť	Sčervenanie pokožky a návaly horúčavy Periférny edém Pyrexia Abstinenčný syndróm u novorodencov
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			Náhodné predávkovanie	Pád

*\* pri podávaní fentanylu cez sliznicu sa pozorovali opiátové abstinenčné príznaky, ako je nauzea, vracanie, hnačka, úzkosť, zimnica, tremor a potenie*

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania fentanylom sú zvýraznením jeho farmakologických účinkov, pričom najzávažnejší z nich je respiračná depresia, ktorá môže viesť až k zastaveniu dýchania. Je tiež známe, že sa môže vyskytnúť kóma.

Okamžité riešenie predávkovania opiátmi zahŕňa vybratie zvyšku sublingválnej tablety z úst, fyzickú a verbálnu stimuláciu pacienta a zhodnotenie úrovne vedomia. U pacienta treba stanoviť a udržiavať priechodnosť dýchacích ciest. V prípade potreby treba zasunúť orofaryngeálnu alebo endotracheálnu dýchaciu trubicu, podávať kyslík a spustiť mechanickú podporu dýchania. Okrem toho treba udržiavať adekvátnu telesnú teplotu a zaistiť parenterálny prívod tekutín.

Na liečbu náhodného predávkovania u osôb predtým nevystavených opiátom sa má použiť naloxón alebo iný antagonistu opiátov podľa klinickej indikácie a v súlade s ich súhrnom charakteristických vlastností lieku. Ak sa trvanie respiračnej depresie predĺži, môže byť potrebné opakované podanie antagonistu opiátov,.

Pri liečbe predávkovania naloxónom alebo iným antagonistom opiátov u pacientov dlhodobo liečených opiátmi treba postupovať opatrne, aby sa nespustil akútny abstinenčný syndróm.

Ak dôjde k významnej alebo pretrvávajúcej hypotenzii, treba uvažovať o hypovolémii a situáciu treba riešiť prívodom vhodnej parenterálnej tekutiny.

Svalová stuhnutosť brániaca respirácii bola pozorovaná pri fentanyli a iných opiátoch. V takejto situácii môže byť potrebná endotracheálna intubácia, podpora dýchania a podávanie antagonistov opiátov ako aj svalových relaxantov.

V prípade predávkovania fentanylom sa pozorovali prípady Cheyne-Stokesovho dýchania, hlavne u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; Opiáty; Deriváty fenylpiperidínu, ATC kód: N02AB03

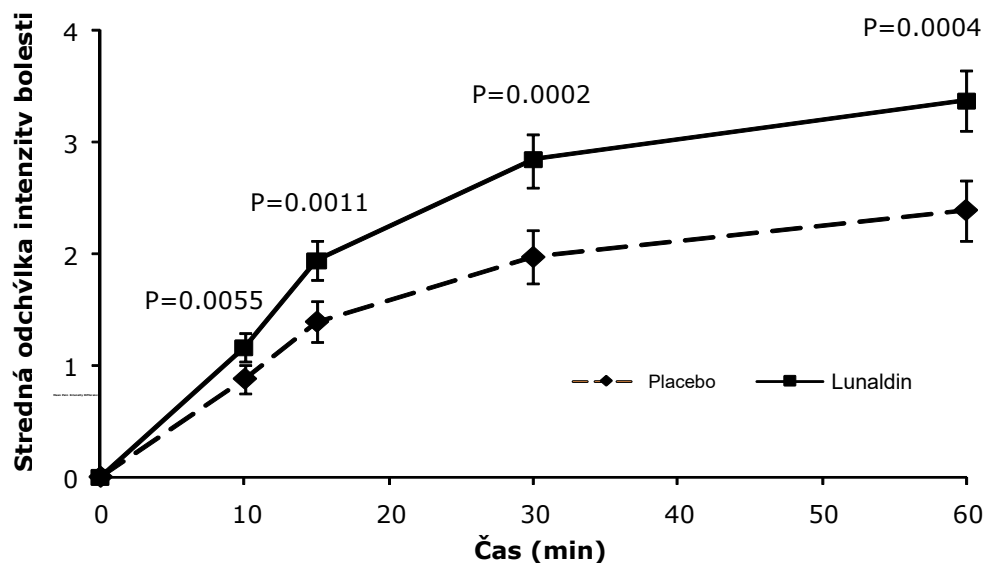
Fentanyl je účinné analgetikum typu  $\mu$ -opiátu s rýchlym nástupom analgézie a krátkym pretrvaním účinku. Fentanyl je asi 100-krát účinnejšie analgetikum ako morfín. Sekundárne účinky fentanylu na CNS, respiračné a gastrointestinálne funkcie sú typické pre ópiové analgetiká a sú považované za charakteristické pre danú triedu preparátov. Tieto môžu zahŕňať útlm dýchania, bradykardiu, hypotermiu, zápchu, miózu, fyzickú závislosť a eufóriu.

Opioidy môžu ovplyvňovať osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-gonády. Niektoré zmeny, ktoré môžu byť pozorované, zahŕňajú zvýšenie hladiny prolaktínu v sére a zníženie hladín kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto hormonálnych zmien sa môžu prejaviť klinické prejavy a príznaky.

Analgetické účinky fentanylu závisia od hladiny účinnej látky v krvi; u pacientov predtým neliečených opiátmi sa minimálne účinné koncentrácie analgetika v sére pohybujú v rozsahu 0,3 – 1,2 ng/ml, pričom hladina 10 – 20 ng/ml v krvi spôsobuje chirurgickú anestéziu a výraznú respiračnú depresiu.

U pacientov trpiacich chronickou nádorovou bolesťou a udržiavaných na stabilných dávkach opiátov bolo pozorované, že Lunaldin oproti placebo štatisticky významne zlepšuje odchýlku intenzity bolesti po 10 minútach od podania (pozri obrázok 1 nižšie) s významne nižšou potrebou pre záchrannú analgetickú terapiu.

*Obrázok 1 Stredná odchýlka intenzity bolesti od základnej línie ( $\pm$  SE) pre Lunaldin v porovnaní s placebom (merané 0 – 10 Lickertovou škálou)*



Bezpečnosť a účinnosť Lunaldinu bola hodnotená u pacientov, ktorí ho užívali pri nástupe epizódy prelomovej bolesti. Preventívne použitie Lunaldinu pre predvídateľné epizódy prelomovej bolesti nebolo v klinických skúškach skúmané.

Fentanyl, podobne ako iné agonisty  $\mu$ -opiového receptora spôsobujú od dávky závislú respiračnú depresiu. Toto riziko je vyššie u pacientov neliečených opiátmi ako u pacientov so silnými bolesťami, alebo pacientov na dlhodobej terapii opiátmi. Dlhodobá liečba opiátmi vedie k vzniku tolerancie ich sekundárnych účinkov.

Aj keď opiáty všeobecne zvyšujú tonus hladkých svalov močových ciest, výsledný efekt je variabilný, spôsobujúci v niektorých prípadoch nutkanie na močenie, v iných ťažkosti s močením.

Opiáty zvyšujú tonus a znižujú hnacie kontrakcie hladkého svalstva gastrointestinálneho traktu, čo zvyšuje čas prechodu zažívacím traktom a môže byť príčinou zápchy spôsobenej fentanylom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fentanyl je výrazne lipofilné liečivo, veľmi rýchlo sa absorbujúce cez sliznicu úst a pomalšie cez gastrointestinálny trakt. Orálne podaný fentanyl podlieha výraznému hepatálnemu a intestinálnemu *first pass* efektu (účinnosť prvého prechodu).

Lunaldin predstavuje rýchlorozpustnú formu sublingválnej tablety. Rýchla absorpcia fentanylu prebehne počas približne 30 minút od podania Lunaldinu. Celková biologická dostupnosť Lunaldinu

bola vypočítaná na 54 %. Maximálna stredná koncentrácia fentanylu v plazme sa pohybuje v rozsahu od 0,2 do 1,3 ng/ml (po podaní 100 až 800 µg Lunaldinu) a dosiahne sa v priebehu 22,5 až 240 minút.

Asi 80 – 85 % fentanylu sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na  $\alpha$ 1-glykoproteín a do menšej miery na albumín a lipoproteín. Distribučný objem fentanylu v stabilizovanom stave je približne 3 – 6 l/kg.

Fentanyl sa metabolizuje hlavne účinkom CYP3A4 na niekoľko farmakologicky inaktívnych metabolitov, ku ktorým patrí aj norfentanyl. V priebehu 72 hodín od intravenózneho podania fentanylu je približne 75 % dávky vylúčenej do moču, hlavne vo forme metabolitov, pričom nezmenenej účinnej látky je menej ako 10 %. Asi 9 % dávky sa vylúči stolicou, hlavne vo forme metabolitov. Celkový klírens fentanylu z plazmy je asi 0,5 l/h/kg.

Po podaní Lunaldinu je hlavný eliminačný polčas fentanylu asi 7 hodín (rozpätie 3 – 12,5 hodín) a konečný polčas je asi 20 hodín (rozpätie 11,5 – 25 hodín).

Ukázalo sa, že farmakokinetika Lunaldinu je úmerne závislá od dávky v rozsahu dávok 100 až 800 µg. Z farmakokinetických štúdií vyplýva, že pri rovnocennej dávke je podanie viacerých tabliet biologicky rovnocenné s podávaním jednotlivých tabliet.

#### Porucha funkcie obličiek/pečene

K zvýšeným koncentráciám v sére môže dôjsť v prípade funkčnej poruchy pečene či obličiek. Starší, kachektickí alebo pacienti v celkovo zhoršenom stave môžu mať nižší klírens fentanylu, čo môže spôsobiť dlhší konečný polčas zlúčeniny (pozri časti 4.2 a 4.4).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Bezpečnostná farmakológia a údaje toxicity pri opakovaných dávkach nesignalizujú žiadne riziká, ktoré by už neboli pokryté inými časťami tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Štúdie na zvieratách ukázali zníženie plodnosti a zvýšenú úmrtnosť potkaních plodov. Teratogénne účinky však objavené neboli.

Testovanie mutagenity na baktériách a hlodavcoch poskytlo negatívne výsledky. Podobne ako iné opiáty, fentanyl spôsobuje *in vitro* mutagénne účinky v cicavčích bunkách. Riziko mutagenity sa však pri terapeutickom použití zdá nepravdepodobné, pretože účinky sa prejavujú iba pri veľmi vysokých koncentráciách.

Štúdie karcinogenity (26-týždňový dermálny alternatívny biotest s Tg.AC transgénnyimi myšami; dvojročná štúdia subkutánnej karcinogenity u potkanov) s fentanylom nepreukázali nálezy naznačujúce onkogénny potenciál. Vyhodnotenie vzoriek rezov mozgu zo štúdie karcinogenity vykonávanej na potkanoch odhalilo lézie na mozgu zvierat, ktorým sa podávali vysoké dávky fentanylu citrátu. Význam týchto nálezov pre ľudí je neznámy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol (E421)  
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale blistra na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sublingválne tablety Lunaldin sú balené v blistroch OPA/alumínium/PVC s fóliou papier/polyester/alumínium zabezpečených pred deťmi uložených v papierovej škatuľke. Balenie je farebne kódované pre každú silu Lunaldinu sublingválnych tabliet.

Veľkosť balenia: balenie 10 alebo 30 sublingválnych tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Odpad je potrebné bezpečne zlikvidovať. Pacientov/ošetrojúce osoby treba viesť k tomu, aby nepoužitú lieky vrátili do lekárne, kde budú zlikvidované v súlade s národnými a miestnymi predpismi.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapešť

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Lunaldin 100 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0130/09-S

Lunaldin 200 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0131/09-S

Lunaldin 300 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0132/09-S

Lunaldin 400 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0133/09-S

Lunaldin 600 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0134/09-S

Lunaldin 800 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0135/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. októbra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2021