

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Submena 100 mikrogramov sublingválne tablety  
Submena 200 mikrogramov sublingválne tablety  
Submena 400 mikrogramov sublingválne tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá sublingválna tableta obsahuje:

157 mikrogramov fentanýlium-dihydrogen-citrátu, čo zodpovedá 100 mikrogramov fentanylu  
314 mikrogramov fentanýlium-dihydrogen-citrátu, čo zodpovedá 200 mikrogramov fentanylu  
628 mikrogramov fentanýlium-dihydrogen-citrátu, čo zodpovedá 400 mikrogramov fentanylu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta

100 mikrogramová sublingválna tableta je 6 mm biela okrúhla tableta  
200 mikrogramová sublingválna tableta je 7x5 mm biela oválna tableta  
400 mikrogramová sublingválna tableta je 9x7 mm biela tableta v tvare diamantu

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Submena sa podáva pacientom, ktorí sa považujú za tolerantných voči svojej opioidovej terapii pretrvávajúcej nádorovej bolesti. Pacienti sa môžu považovať za tolerantných na opioidy 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 ekvianalgetickú dávku iného opioidu počas jedného týždňa alebo dlhšie.

#### Spôsob podávania

Submena sublingválne tablety sa aplikujú priamo pod jazyk na najhlbšom mieste. Submena sublingválne tablety 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 Submeny môže ústna sliznica navlhčiť vodou.

#### Titrácia dávky:

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

Optimálna dávka Submeny sa stanoví postupným zvyšovaním dávky u každého pacienta individuálne. Počas fázy titrácie dávky je k dispozícii niekoľko dávok. Začiatková dávka Submeny 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.

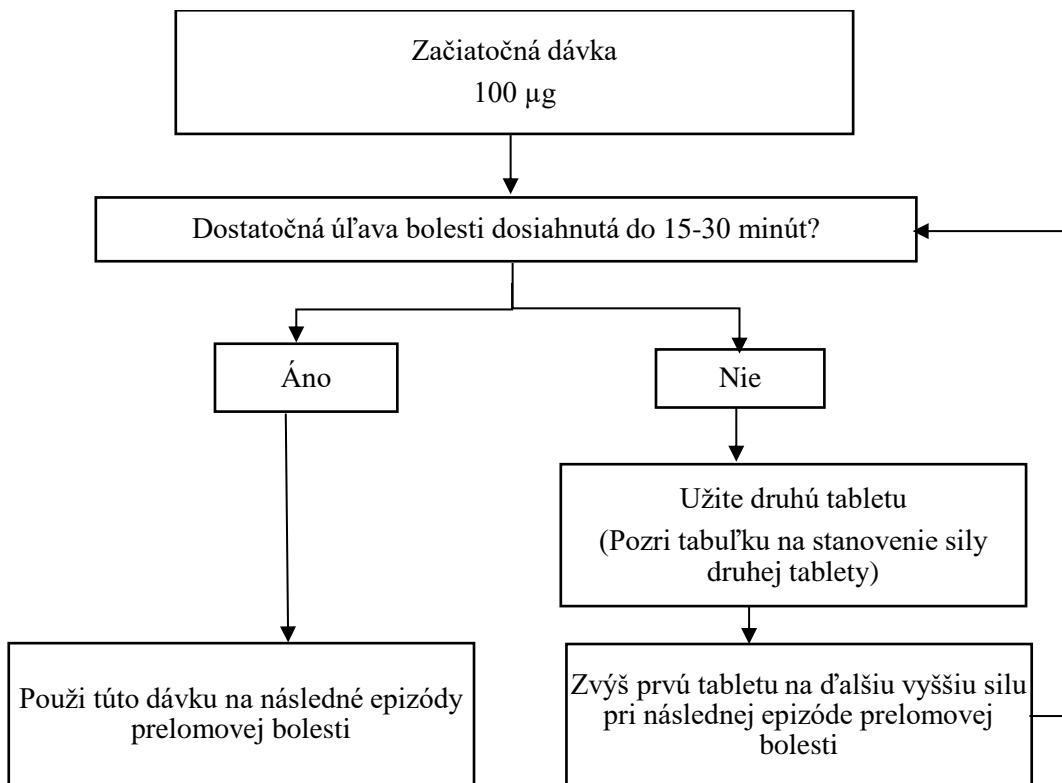
Prechod od iných liekov obsahujúcich fentanyl na Submenu sa nesmie urobiť v pomere 1:1, kvôli rozličným absorpčným profilom. Ak pacienti prechádzajú z iného lieku obsahujúceho fentanyl, je potrebná nová titrácia dávky Submeny.

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 nežiaducimi 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 Submeny



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
400	200

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 nežiaducich reakcií typických pre opioidy a zistiť primeranú dávku, musia byť pacienti počas titrácie dávky dôsledne sledovaní zdravotníkmi pracovníkmi.

Počas titrácie majú pacienti počkať najmenej 2 hodiny, kým užijú Submenu 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 Submeny denne.

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

#### Úprava dávky:

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

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

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

Opätovnú titráciu dávky akéhokoľvek analgetika musí sledovať zdravotnícky pracovník.

#### Trvanie liečby a ciele:

Pred začatím liečby Submenou sa má v súlade s usmerneniami k riadeniu bolesti dohodnúť s pacientom liečebná stratégia vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán na ukončenie liečby. Počas liečby musí byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom vyhodnotiť potrebu pokračujúcej liečby, zvážiť prerušenie liečby a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak neexistuje primeraná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4). Submena sa nemá používať dlhšie, ako je to nevyhnutné.

#### Ukončenie liečby:

Ak sa u pacienta už nevyskytujú epizódy intenzívnej bolesti, liečba Submenou 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 abstinenčných príznakov.

#### Použitie u detí a mladistvých:

Submena 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 Submeny neprejavujú príznaky fentanylovej toxicity (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo 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 oxybát sodný.

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

Vzhľadom na riziká, vrátane smrteľného následku, súvisiace s náhodnou expozíciou, nesprávnym použitím a zneužívaním musia byť pacienti a ich opatrovatelia upozornení na to, aby Submenu uchovávali na bezpečnom a chránenom mieste, ku ktorému nemajú iné osoby prístup.

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

Pretože opioidová terapia, napr. Submenou, môže mať potenciálne vážne nežiaduce účinky, pacienti aj opatrovatelia si musia byť vedomí dôležitosti správneho užívania Submeny a čo treba robiť v prípade, že sa objavia príznaky predávkovania.

Predtým, ako sa liečba Submenou začne, musí byť u pacientov stabilizovaná liečba chronickej bolesti pomocou opioidov.

##### Tolerancia a porucha používania opioidov (zneužitie a závislosť)

Po opakovanej aplikácii opioidov, ako je Submena, sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

Opakované užívanie Submeny môže viesť k poruche používania opioidov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo zámerné nesprávne užitie Submeny 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).

Pred začatím liečby Submenou a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy objavia, pacientov treba informovať, aby sa obrátili na svojho lekára.

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 opioidov je pri užívaní Submeny 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 Submeny 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 opioidy maskovať klinický priebeh. V takom prípade použite opioidy, 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 u nich nevzniknú prejavy toxicity fentanylu a v prípade potreby im treba znížiť dávku.

### Porucha funkcie pečene a obličiek

Submenu treba podávať opatrne pacientom s poruchou funkcie pečene či obličiek, predovšetkým vo fáze titrácie dávky. Použitie Submeny 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 opioidným účinkom.

### Hypovolémia a hypotenzia

Buďte opatrní pri liečbe Submenou u pacientov s hypovolémiou a hypotenziou.

### Použitie u pacientov s ranami v ústach alebo zápalom ústnej sliznice

Submena nebola študovaná 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 Submeny

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

### Sérotonínový syndróm

Pri súbežnom podávaní Submeny 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 Submenou 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 zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

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

Súbežné užívanie Submeny 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 Submeny 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).

### Submena obsahuje sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné užívanie liekov obsahujúcich oxybát sodný a fentanyl je kontraindikované (pozri časť 4.3). Liečba oxybátom sodným sa má ukončiť pred začiatkom liečby Submenou.

Fentanyl je metabolizovaný CYP3A4. Liečivá, ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4, ako napríklad makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín), azolové antifungálne lieky (napr. ketokonazol, itraconazol) alebo určité inhibítory proteáz (napr. ritonavir) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť fentanylu potlačením jeho systémového klírensu a tým potenciálne posilniť alebo predĺžiť opioidné 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 lieky (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 morfínu (analgetiká a antitusiká), celkové anestetiká, myorelaxanciá, sedatívne antidepresíva, sedatívne H1 antihistaminiká, barbituráty, anxiolytiká (t. j. benzodiazepíny), hypnotiká, gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín), 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 morfínových analgetík, preto sa pri terapii Submenou neodporúča požívať alkoholické nápoje ani lieky obsahujúce alkohol.

Užívanie Submeny sa neodporúča pacientom, ktorým boli v priebehu 14 dní podané inhibítory monoaminoxidázy (MAO), pretože MAO inhibítory spôsobujú silné a nepredvídateľné potenciovanie opioidných 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.

### Sérotonínergické lieky

Súbežné podávanie fentanylu so sérotonínergickým liečivom, napríklad so selektívnym inhibítorm spätneho vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorm spätneho vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) alebo inhibítorm monoaminoxidázy (MAO), môže zvyšovať riziko vzniku

sérotonínového syndrómu, čo je stav potenciálne ohrozujúci život.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Bezpečnosť fentanylu počas tehotenstva nebola 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 užívať 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 Submeny na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

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

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

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

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií pri Submene a/alebo iných zlúčeninách obsahujúcich fentanyl: Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené pri Submene 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  $< 1/100$ ; zriedkavé  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$ ; neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť 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)



<b>Poruchy imunitného systému</b>			Precitlivenosť	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			Anorexia Znížená chuť do jedla	
<b>Psychické poruchy</b>			Depresia Paranoja Stav zmätenosti Dezorientácia Zmeny duševného stavu Úzkosť Euforická nálada Dysfória Emocionálna labilita Porucha koncentrácie Insomnia	Halucinácie Závislosť od lieku Zneužitie lieku Delírium
<b>Poruchy nervového systému</b>		Závrat Bolesť hlavy Somnolencia	Amnézia Parosmia Dysgeúzia Tremor Letargia Hypoestézia Poruchy spánku	Krče Znížený stupeň vedomia Strata vedomia
<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 brucha 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</b>			Artralgia	

<b>a spojivového tkaniva</b>			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 Celkový pocit nepohodlia	Sčervenenie pokožky a návaly horúčavy Periférny edém Pyrexia Abstinenčný syndróm u novorodencov Tolerancia lieku
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			Náhodné predávkovanie	Pád

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

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Tolerancia*

Pri opakovanom použití sa môže objaviť tolerancia.

##### *Drogová závislosť*

Opakované použitie Submeny môže viesť k závislosti od lieku, dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

#### 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. Pri predávkovaní fentanylom sa pozorovala aj toxická leukoencefalopatia.

Okamžité riešenie predávkovania opioidmi zahŕňa vybratie zvyšku sublingválnej tablety Submeny 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 opioidom sa má použiť naloxón alebo iný antagonistu opioidov podľa klinickej indikácie a v súlade s ich súhrnom charakteristických vlastností lieku. Ak sa trvanie respiračnej depresie predĺži, môže byť potrebné opakované podanie antagonistu opioidov.

Pri liečbe predávkovania naloxónom alebo iným antagonistom opioidov u pacientov dlhodobo liečených opioidmi 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 fentanyle a iných opioidoch. V takejto situácii môže byť potrebná endotracheálna intubácia, podpora dýchania a podávanie antagonistov opioidov ako aj myorelaxancií.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

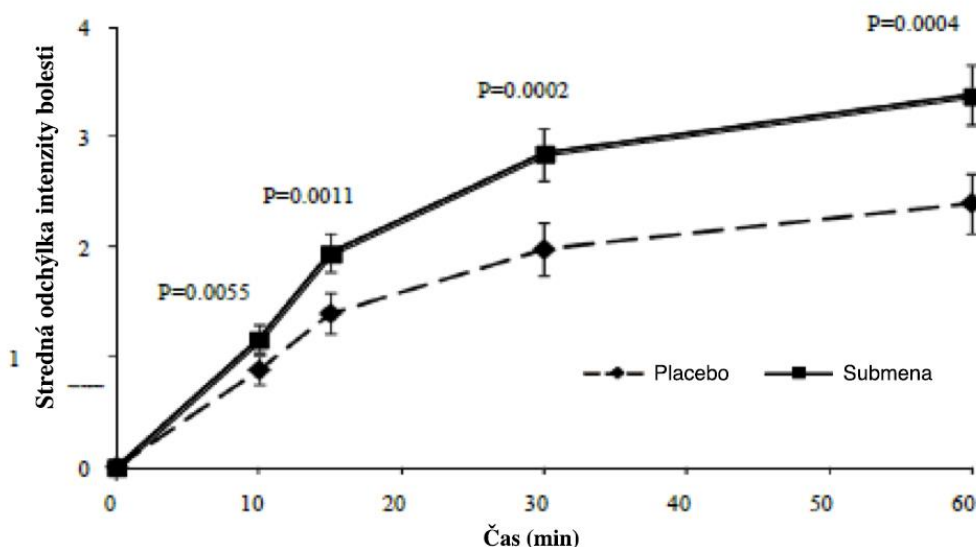
Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; Opioidné analgetiká (anodyná); Deriváty fenylypiperidínu, ATC kód: N02AB03

Fentanyl je účinné analgetikum typu  $\mu$ -opioidu s rýchlym nástupom analgézie a krátkou dĺžkou účinku. Fentanyl je asi 100-krát účinnejšie analgetikum ako morfín. Sekundárne účinky fentanylu na centrálny nervový systém (CNS), respiračné a gastrointestinálne funkcie sú typické pre opioidové analgetiká a sú považované za charakteristické pre danú triedu opioidných analgetík. Tieto môžu zahŕňať útlm dýchania, bradykardiu, hypotermiu, zápchu, miózu, fyzickú závislosť a eufóriu.

Analgetické účinky fentanylu závisia od hladiny účinnej látky v krvi; u pacientov predtým neliečených opioidmi 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 opioidov bolo pozorované, že Submena 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 Submenu v porovnaní s placebom (merané 0-10 Lickertovou škálou)*



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

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

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

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

Opioidy môžu ovplyvňovať osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-gonadálne žľazy. 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

### Distribúcia

Submena predstavuje rýchlorozpustnú formu sublingválnej tablety. Rýchla absorpcia fentanylu prebehne počas približne 30 minút od podania Submeny. Celková biologická dostupnosť Submeny 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  $\mu$ g Submeny) 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 rovnovážnom stave je približne 3-6 l/kg.

### Biotransformácia

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.

### Eliminácia

Po podaní Submeny 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 Submeny je úmerne závislá od dávky v rozsahu dávok 100 až 800  $\mu$ g. 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 opioidy, 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 fentanyl citrátu. Význam týchto nálezov pre ľudí je neznámy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol (E421)  
Celulóza, mikrokryštalická (E460)  
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)  
Kroskarmelóza, sodná soľ (E468)  
Stearát horečnatý (E470b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale blistra na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Submena sublingválne tablety sú balené v hliníkových blistroch, ktoré sú odolné voči otvoreniu deťmi (PA/Al/PVC) tepelne spojených s fóliou (Al/PET), uložených v papierovej škatuľke.

Submena 100 je dostupná v balení 5x1, 10x1 a 30x1 tableta

Submena 200 je dostupná v balení 5x1, 10x1 a 30x1 tableta

Submena 400 je dostupná v balení 5x1, 10x1 a 30x1 tableta

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakúsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Submena 100 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0020/22-S

Submena 200 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0021/22-S

Submena 400 mikrogramov sublingválne tablety: 65/0022/22-S

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

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2024