

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lunaldin 100 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Lunaldin 200 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Lunaldin 300 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Lunaldin 400 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Lunaldin 600 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Lunaldin 800 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete lietošanai zem mēles satur
100 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (*fentanylum*)
200 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (*fentanylum*)
300 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (*fentanylum*)
400 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (*fentanylum*)
600 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (*fentanylum*)
800 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (*fentanylum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1.apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete lietošanai zem mēles.

100 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un apaļa.
200 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un ovāla.
300 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un trīsstūraina.
400 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un rombveida.
600 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un "D" formā.
800 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un kapsulas formā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pēkšņu, nekontrolējamu sāpju, ko sauc arī par "izlaušanās" sāpēm, ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri jau lieto opioīdu terapiju sakarā ar hroniskām, vēža izraisītām sāpēm. „Izlaušanās” sāpes ir pārejoša sāpju pastiprināšanās uz citādi kontrolējamu hronisku sāpju fona.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lunaldin jānozīmē tikai pacientiem, kurus uzskata par rezistentiem pret pastāvīgām, vēža izraisītām sāpēm lietoto opioīdu terapiju. Pacientus var uzskatīt par rezistentiem, ja tie nedēļu vai ilgāk lieto vismaz 60 mg morfijs dienā perorāli, vismaz 25 mikrogramus fentanila stundā transdermāli vai vismaz 30 mg oksikodona dienā, vai vismaz 8 mg hidromorfona dienā perorāli vai cita opioīda devu ar līdzvērtīgu pretsāpju iedarbību.

Lietošanas veids

Lunaldin tabletes lietošanai zem mēles jālieto tieši zem mēles dziļākajā vietā. Lunaldin tabletes lietošanai zem mēles nedrīkst norīt, tām jāļauj pilnībā izšķīst dobumā zem mēles, nesakošļājot un

nesūkājot. Pacienti jāiesaka neko neēst un nedzert līdz brīdim, kad tablete lietošanai zem mēles ir pilnībā izšķīdusi.

Pacienti ar sausu muti var izmantot ūdeni, lai samitrinātu mutes gļotādu pirms Lunaldin lietošanas.

Devas titrēšana

Devas titrēšanas mērķis ir noteikt optimālo uzturošo devu „izlaušanās” sāpju epizožu pastāvīgai ārstēšanai. Šai optimālajai devai ir jānodrošina pienācīga pretsāpju iedarbība ar pieņemamu nelabvēlīgu blakusparādību skaitu.

Lunaldin optimālā deva tiks noteikta ar augšupejošo titrēšanu katram pacientam individuāli. Devu titrēšanas fāzes laikā var lietot vairākas devas. Lunaldin sākotnējai devai jābūt 100 mikrogrami, kas pēc nepieciešamības jāpalielina, izmantojot pieejamo devu stiprumu diapazonu. Pacienti rūpīgi jānovēro, līdz sasniegta optimālā deva.

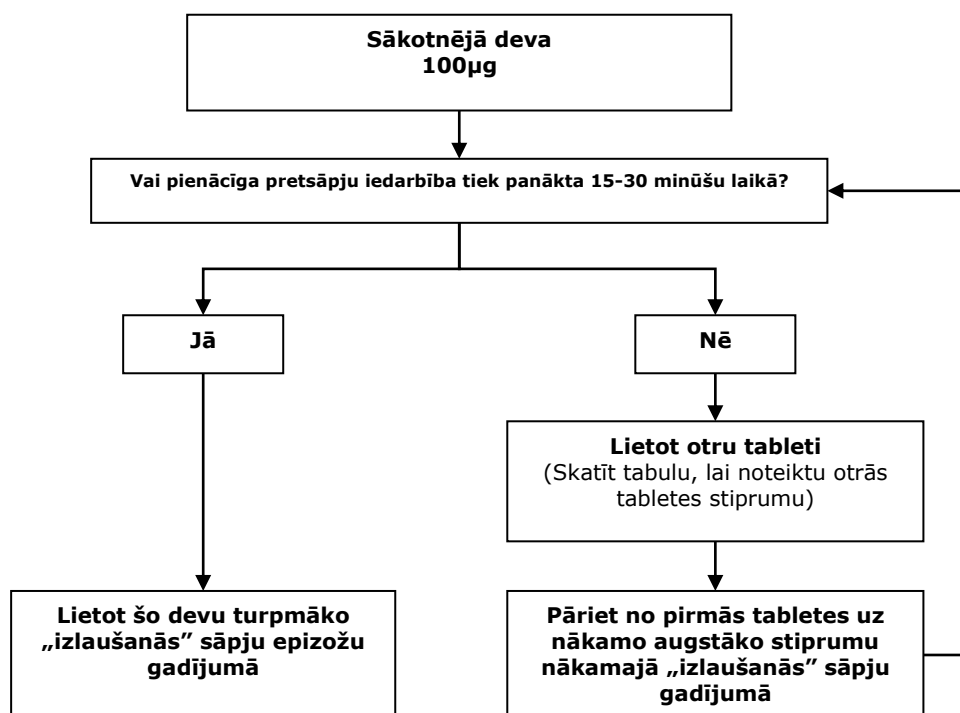
Pāriešana no citiem fentanilu saturošiem līdzekļiem uz Lunaldin nedrīkst notikt attiecībā 1:1, jo tiem ir dažādas absorbcijas īpašības. Ja pacienti pāriet uz Lunaldin lietošanu no citiem fentanilu saturošiem līdzekļiem, tad Lunaldin devu nepieciešams titrēt no jauna.

Titrēšanai ieteicama zemāk aprakstītā devu shēma, lai gan visos gadījumos ārstam jāņem vērā pacienta klīniskās vajadzības, vecums un blakusslimības.

Visiem pacientiem jāuzsāk ārstēšana ar vienu 100 mikrogramu tableti lietošanai zem mēles. Ja pienācīga pretsāpju iedarbība netiek panākta 15-30 minūšu laikā pēc vienas tabletes lietošanai zem mēles saņemšanas, var lietot papildu (otru) 100 mikrogramu tableti lietošanai zem mēles. Ja 15-30 minūtes pēc pirmās devas netiek panākta pienācīga pretsāpju iedarbība, nākamās „izlaušanās” sāpju epizodes gadījumā ir jāapsver devas palielināšana līdz nākamajam augstākajam tabletes stiprumam. (Skatīt attēlu tālāk).

Devu palielināšana jāturpina pakāpeniski, līdz tiek panākta pienācīga pretsāpju iedarbība ar panesamām blakusparādībām. Papildu (otrās) tabletes lietošanai zem mēles devas stiprums jāpalielina no 100 līdz 200 mikrogramiem, lietojot 400 mikrogramu un lielākas devas. Tas atainots zemāk esošajā shēmā. Šīs devas titrēšanas fāzes laikā vienā „izlaušanās” sāpju epizodē nedrīkst lietot vairāk par divām (2) devām.

Lunaldin devas titrēšanas process



Pirmās tabletes lietošanai zem mēles stiprums (mikrogramos) vienā „izlaušanās” sāpju epizodē	Papildu (otrās) tabletes lietošanai zem mēles stiprums (mikrogramos), kas jālieto 15-30 minūtes pēc pirmās tabletes, ja nepieciešams
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ja pienācīga pretsāpju iedarbība tiek panākta, lietojot augstāko devu, taču nevēlamās parādības tiek uzskatītas par nepieņemamām, var lietot starpdevu (100 mikrogramu tableti lietošanai zem mēles, ja piemērojams).

Titrēšanas laikā pacientiem var dot norādījumu lietot vairākas 100 mikrogramu tabletes un/vai 200 mikrogramu tabletes jebkurai vienai devai. Vienā reizē jālieto ne vairāk kā četras (4) tabletes.

Devu, kas lielākas par 800 mikrogramiem efektivitāte un drošums pacientiem klīniskos pētījumos nav novērtēti.

Lai samazinātu ar opioīdiem saistītu nevēlamo blakusparādību risku un noteiktu atbilstošo devu, veselības aprūpes speciālistiem titrēšanas laikā pacienti obligāti rūpīgi jānovēro.

Devas titrēšanas laikā pacientiem jānogaida vismaz 2 stundas pirms vēl vienas „izlaušanās” sāpju epizodes ārstēšanas ar Lunaldin.

Uzturošā terapija

Pēc tam, kad noskaidrota piemērota deva, kas var būt vairāk par vienu tableti, pacientiem šī deva jāuztur un jāierobežo lietošana, līdz ne vairāk kā četrām Lunaldin devām dienā.

Uzturošās terapijas laikā pacientiem vajadzētu nogaidīt vismaz 2 stundas pirms vēl vienas „izlaušanās” sāpju epizodes ārstēšanas ar Lunaldin.

Atkārtota devu pielāgošana

Ja atbildes reakcija (pretsāpju iedarbība vai negatīva reakcija) uz titrēto Lunaldin devu ievērojami mainās, lai saglabātu optimālu devu, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Ja vairāk nekā četras dienas pēc kārtas notiek vairāk nekā četras „izlaušanās” sāpju epizodes dienā, tad jāpārskata pret pastāvīgajām sāpēm lietotā ilgstošas darbības opioīda deva. Ja tiek nomainīts ilgstošās darbības opioīds vai tā deva, Lunaldin deva jāpārskata un jātitrē pēc nepieciešamības, lai nodrošinātu pacientam optimālo devu.

Jebkura pretsāpju līdzekļa atkārtota titrēšana noteikti jākontrolē veselības aprūpes speciālistam.

Ja sāpes netiek pietiekami kontrolētas, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4.apakšpunktu).

Terapijas pārtraukšana

Ja pacientam vairs nav sāpju epizožu, Lunaldin lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja saglabājas pastāvīgas fona sāpes, jāturpina parakstīt ārstēšana.

Ja jāpārtrauc visu opioīdu lietošana, ārstam pacients rūpīgi jāuzrauga, lai novērstu pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas radītās ietekmes risku.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Lunaldin nedrīkst lietot pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jo nav datu par drošumu un efektivitāti.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

Devas jātitrē īpaši uzmanīgi, un pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas fentanila toksicitātes pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas fentanila toksicitātes pazīmes Lunaldin titrēšanas fāzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem, kuri nesaņem uzturošu opioīdu terapiju, jo tas paaugstina elpošanas nomākuma risku.

Smags elpošanas nomākums vai smaga obstruktīva plaušu slimība.

Akūtu sāpju, izņemot „izlaušanās” sāpju, ārstēšana.

Lietošana pacientiem, kurus ārstē ar zālēm, kas satur nātrija oksibātu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē, ka Lunaldin satur aktīvu vielu tādā daudzumā, kas var būt letāls bērnam, un tāpēc visas tabletes jāglabā bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Potenciāli nopietnās nevēlamās iedarbības dēļ, kas var rasties tādu opioīdu kā Lunaldin terapijas laikā, pacientiem un viņu aprūpētājiem pilnībā jāizskaidro, cik nozīmīgi ir lietot Lunaldin pareizi un kā rīkoties gadījumā, ja parādās pārdozēšanas simptomi.

Pirms Lunaldin terapijas uzsākšanas ir svarīgi, lai būtu nostabilizēta pacienta ārstēšana ar ilgstošas darbības opioīdiem pastāvīgu sāpju kontrolei.

Ar opioīdu lietošanu saistītie traucējumi (Opioid Use Disorder - OUD) (launprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, fentanilu, iespējama pierašana un fiziskas un/vai psiholoģiskas atkarības veidošanās. Novērota jatrogēna atkarība pēc opioīdu terapijas.

Atkārtota Lunaldin lietošana var izraisīt ar opioīdu lietošanu saistītos traucējumus (OUD). Launprātīga vai apzināti nepareiza Lunaldin lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OUD attīstības risks ir lielāks pacientiem ar vielu lietošanas traucējumiem (ieskaitot ar alkohola lietošanu saistītus traucējumus) personīgajā vai ģimenes anamnēzē (vecākiem vai brāļiem un māsām), pašreizējiem tabakas lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem (piemēram, smaga depresija, trauksme un personības traucējumi).

Pacienti būs jāuzrauga attiecībā uz zāļu meklējošas uzvedības pazīmēm (piemēram, pārāk drīzs zāļu atkārtotas saņemšanas pieprasījums). Tas ietver vienlaicīgu opioīdu un psihoaktīvo zāļu (piemēram, benzodiazepīns) lietošanas pārskatīšanu. Pacientiem ar OUD pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultācija pie atkarību profilakses speciālista.

Elpošanas nomākums

Tāpat kā lietojot visus opioīdus, lietojot Lunaldin, pastāv klīniski nozīmīgs elpošanas nomākuma risks. Īpaši uzmanīgi jārikojas Lunaldin devas titrēšanas laikā pacientiem, kuriem ir hroniska obstruktīva

plaušu slimība vai citas slimības, kas rada noslieci uz elpošanas nomākumu (piemēram, *myasthenia gravis*), jo tālākas elpošanas nomākšanas risks var izraisīt elpošanas mazspēju.

Paaugstināts intrakraniālais spiediens

Lunaldin jālieto ārkārtīgi uzmanīgi pacientiem, kuri varētu būt īpaši uzņēmīgi pret intrakraniālās hiperkapnijas izraisītu intrakraniālu ietekmi, piemēram, pacientiem ar paaugstinātu intrakraniālā spiediena pazīmēm, pazeminātu apziņas līmeni, komas stāvokli vai smadzeņu audzējiem. Pacientiem ar galvas traumām opioīdi var maskēt klīnisko slimības gaitu. Šādā gadījumā opioīdi jālieto tikai tad, ja pastāv galēja nepieciešamība.

Hiperalgēzija

Tāpat kā lietojot citus opioīdus, ja sāpju kontrole kā atbildes reakcija uz fentanila palielinātu devu nav pietiekama, jāapsver opioīdu izraisītas hiperalgēzijas iespējamība. Var būt nepieciešama fentanila devas samazināšana vai ārstēšanas ar fentanilu pārtraukšana, vai ārstēšanas pārskatīšana.

Sirds slimība

Fentanils var izraisīt bradikardiju. Fentanils jālieto piesardzīgi pacientiem ar eksistējošām bradīaritmijām vai bradīaritmijām anamnēzē.

Gados vecāki cilvēki, kahektiski vai novājināti

Fentanila intravenozās lietošanas pētījumu dati liecina, ka gados vecākiem pacientiem var samazināties klīrenss, pagarināties vielas eliminācijas pusperiods, un pacienti var kļūt jutīgāki pret aktīvo vielu nekā jaunāki pacienti. Gados vecāki cilvēki, kahektiski vai novājināti pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas fentanila toksicitātes pazīmes, un pēc nepieciešamības jāsamazina deva.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Lunaldin uzmanīgi jālieto pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo īpaši devas titrēšanas fāzes laikā. Lunaldin lietošana pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem var palielināt fentanila biopieejamību un samazināt sistēmisko klīrensu, kas var izraisīt uzkrāšanos un pastiprinātu un paildzinātu opioīdu iedarbību.

Hipovolēmija un hipotensija

Ārstējot pacientus ar hipovolēmiju un pazeminātu asinsspiedienu, jāievēro piesardzība.

Lietošana pacientiem ar brūcēm mutē vai gļotādas iekaisumu

Lunaldin iedarbība nav pētīta pacientiem ar brūcēm mutē vai gļotādas iekaisumu. Šādiem pacientiem iespējams paaugstināts zāļu sistēmiskas iedarbības risks, tāpēc devas titrēšanas laikā jābūt īpaši uzmanīgiem.

Lunaldin lietošanas pārtraukšana

Lunaldin lietošanas pārtraukšanai nevajadzētu radīt nekādu manāmu ietekmi, taču iespējamie abstinences simptomi ir nemiers, drebuļi, svīšana, bālums, slikta dūša un vemšana.

Serotonīna sindroms

Lietojo Lunaldin vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē serotonīnerģiskās neiromediatoru sistēmas, ieteicams ievērot piesardzību.

Lietojo vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI), vai zālēm, kas ietekmē serotonīna metabolismu (tai skaitā monoamīnoksidāzes inhibitoriem [MAOI]), iespējama dzīvībai bīstama serotonīna sindroma veidošanās. Tas var rasties, lietojot ieteicamo devu.

Serotonīna sindroms var izpausties kā psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma), veģetatīvās nervu sistēmas nestabilitāte (piem., tahikardija, svārstīgs asinsspiediens, hipertermija), neiromuskulāri traucējumi (piem., hiperrefleksija, koordinācijas traucējumi, rigiditāte) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja).

Ja pastāv aizdomas par serotonīna sindromu, ārstēšana ar Lunaldin ir jāpārtrauc.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdu lietošana var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, ieskaitot centrālu miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana var palielināt CMA risku atkarībā no lietotās devas. Pacientiem ar CMA jāapsver mazākas kopējās opioīdu devas lietošana.

Risks, vienlaikus lietojot sedatīvas zāles, piemēram, benzodiazepīnus vai līdzīgas zāles

Vienlaicīgi lietojot Lunaldin un sedatīvas zāles, piemēram, benzodiazepīnus vai līdzīgas zāles, var rasties sedācija, elpošanas nomākums, koma un nāve. Šo risku dēļ vienlaicīga zāļu izrakstīšana ar šīm nomierinošajām zālēm jāizvēlas tikai pacientiem, kuriem nav iespējamās alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja tiek pieņemts lēmums nozīmēt Lunaldin vienlaicīgi ar sedatīvām zālēm, jāizmanto mazākā efektīvā deva, un ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nav elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmju un simptomu. Tāpēc ir ļoti ieteicams pacientus un viņu aprūpētājus informēt par šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lunaldin satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nātrija oksibātu un fentanilu saturošu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Lunaldin, ārstēšana ar nātrija oksibātu jāpārtrauc.

Fentanils tiek metabolizēts ar CYP3A4 palīdzību. Zāles, kas traucē CYP3A4 darbību, piemēram, makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi (piemēram, eritromicīns), azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols) vai atsevišķi proteāžu inhibitori (piem., ritonavīrs) var palielināt fentanila biopieejamību, samazinot tā sistēmisko klīrensu, potenciāli veicinot vai pagarinot opioīdu iedarbību. Arī greipfrūtu sula ir CYP3A4 inhibitors. Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inducē CYP3A4 aktivitāti, piemēram, pretmikrobu līdzekļi (piemēram, rifampīns, rifabutīns), pretkrampju līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls) un augu izcelsmes līdzekļi (piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var samazināt fentanila efektivitāti. CYP3A4 induktoru iedarbība ir atkarīga no laika, un maksimālās efektivitātes sasniegšanai var būt vajadzīgas vismaz 2 nedēļas no lietošanas sākuma. Pretēji tam, pārtraucot CYP3A4 induktoru lietošanu, iedarbības samazināšanās ilgst vismaz 2 nedēļas. Pacientiem, kas saņem fentanilu un pārtrauc CYP3A4 induktoru terapiju vai samazina to devu, var būt palielinātas fentanila aktivitātes vai toksicitātes risks. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem un/vai induktoriem, fentanils jānozīmē pacientiem, ievērojot piesardzību.

Vienlaicīga lietošana ar citiem CNS depresantiem, piemēram, ar citiem morfija atvasinājumiem (pretsāpju un pretklepus līdzekļiem), vispārējās anestēzijas līdzekļiem, gabapentionīdiem (gabapentīnu un pregabalīnu), skeleta muskuļu relaksantiem, sedatīviem antidepresantiem, sedatīviem H1 antihistamīna līdzekļiem, barbiturātiem, anksiolītiskiem līdzekļiem (t.i., benzodiazepīniem), miega līdzekļiem, antipsihotiskiem līdzekļiem, klonidīnu un līdzīgām vielām, var pastiprināt CNS nomācošo iedarbību, palielināt sedācijas, elpošanas nomākuma, hipotensijas, komas un nāves risku, pateicoties CNS nomācošai iedarbībai. Vienlaicīgas lietošanas deva un ilgums ir jāierobežo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alkohols pastiprina morfiju saturošo pretsāpju līdzekļu nomierinošo iedarbību, tāpēc nav ieteicama alkoholisku dzērienu vai spirtu saturošu zāļu lietošana vienlaicīgi ar Lunaldin.

Lunaldin nav ieteicams lietot pacientiem, kas saņēmuši monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus 14 dienu laikā, jo ir konstatēta smaga un neparedzama MAO iedarbības pastiprināšanās opioīdu pretsāpju līdzekļu klātbūtnē.

Lietošana vienlaikus ar daļējiem opioīdu agonistiem/antagonistiem (piemēram, buprenorfinu, nalbufinu, pentazocīnu) nav ieteicama. Tiem ir liela afinitāte pret opioīdu receptoriem un salīdzinoši maza iekšējā aktivitāte, tādēļ tie daļēji darbojas pretēji fentanila analgētiskai ietekmei un var izraisīt atcelšanas simptomus no opioīdiem atkarīgiem pacientiem.

Serotonīnērgiskas zāles

Lietojot fentanilu vienlaicīgi ar serotonīnērgiskām zālēm, piemēram, selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), vai monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), var paaugstināties serotonīna sindroma – iespējami dzīvībai bīstama stāvokļa, rašanās risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fentanila drošība grūtniecības laikā nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti ar negatīvu ietekmi uz auglību žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Fentanilu grūtniecības laikā var lietot tikai tad, ja ir absolūta nepieciešamība.

Ilgstoša ārstēšana grūtniecības laikā var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus jaundzimušajam.

Fentanilu nedrīkst lietot dzemdību sāpju nomākšanai un dzemdību laikā (arī ķeizargrieziena gadījumā), jo fentanils šķērso placentu un var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajam.

Barošana ar krūti

Fentanils izdalās mātes pienā un var izraisīt sedāciju un elpošanas nomākumu ar krūti barotiem bērniem. Fentanilu nedrīkst lietot sievietes bērna barošanas ar krūti laikā, un barošanu ar krūti nedrīkst atsākt vismaz piecas dienas pēc pēdējās fentanila lietošanas reizes.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu Lunaldin ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

Taču ir zināms, ka opioīdu analgētiskie līdzekļi var traucēt garīgo vai fizisko spēju veikt iespējami bīstamus uzdevumus, piemēram, vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nerīkoties ar iekārtām, ja pēc Lunaldin lietošanas viņiem reibst galva vai viņi jūtas miegaini, kā arī gadījumā, ja redze kļūst neskaidra vai dubultojas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietojot Lunaldin, sagaidāmas opioīdiem raksturīgās nevēlamās blakusparādības; turpinot lietošanu, to intensitāte parasti samazinās. Visnopietnākās iespējamās blakusparādības, kas saistītas ar opioīdu lietošanu, ir elpošanas nomākums (kas var izraisīt elpošanas apstāšanos), pazemināts asinsspiediens un šoks.

Lunaldin klīniskie pētījumi tika veikti, lai novērtētu drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar „izlaušanās” vēža sāpēm; pastāvīgu sāpju ārstēšanai visi pacienti vienlaicīgi lietoja arī opioīdus, piemēram, ilgstošas darbības morfiju, ilgstošas darbības oksikodonu vai transdermālo fentanilu. Tādēļ nav iespējams stingri nodalīt viena paša Lunaldin iedarbību.

Visbiežāk novērotas nevēlamās blakusparādības, lietojot Lunaldin, ir opioīdiem tipiskas blakusparādības, piemēram, slikta dūša, aizcietējumi, miegainība un galvassāpes.

Lunaldin un/vai citu fentanilu saturošu savienojumu nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par šādām blakusparādībām, lietojot Lunaldin un/vai citus fentanilu saturošus savienojumus. Tās uzskaitītas zemāk pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$; nav zināmi (nevar

noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādību biežums			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Anoreksija Samazināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi			Depresija Paranoja Apjukuma stāvoklis Dezorientācija Garīgā stāvokļa izmaiņas Trauksme Eiforisks garastāvoklis Disforija Emocionāla labilitāte Uzmanības traucējumi Bezmiegs	Halucinācijas Atkarība no zālēm Zāļu lietošana ļaunprātīgos nolūkos Delīrijs
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Galvassāpes Miegainība	Amnēzija Parosmija Disgeizija Tremors Letarģija Hipoestēzija Miega traucējumi	Krampji Samazināts apziņas līmenis Apziņas zudums
Acu bojājumi			Neskaidra redze	
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija Bradikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Mutes-rīkles sāpes Spiediena sajūta rīklē	Elpošanas nomākums

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādību biežums			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Stomatīts Vemšana Aizcietējums Sausa mute	Čūlas mutē Smaganu čūlas Lūpu čūlas Traucēta kuņģa iztukšošanās Sāpes vēderā Dispepsija Diskomforta sajūta kuņģī Mēles slimības Aftozs stomatīts	Mēles tūska Caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Hiperhidroze	Ādas bojājumi Izsitumi Alerģiska nieze Nieze Nakts svīšana Pastiprināta nosliece uz zilumu veidošanos	Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Artralģija Skeleta -muskuļu stīvums Locītavu stīvums	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektīlā disfunkcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums	Atcelšanas sindroms* Astēnija Vājums	Pietvīkums un karstuma viļņi Perifēra tūska Paaugstināta ķermeņa temperatūra Jaundzimušo abstinences sindroms
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Nejauša pārdozēšana	Kritieni

*lietojot fentanilu transmukozāli, novēroti opiātu atcelšanas simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, trauksme, drebuļi, trīce un svīšana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Fentanila pārdozēšanas simptomi ir tā farmakoloģiskās darbības turpinājums, un nopietnākais ir elpošanas nomākums, kas var izraisīt elpošanas apstāšanos. Iespējama arī komas iestāšanās.

Opioīdu pārdozēšanas gadījumā nekavējoties jāaizvāc no mutes viss Lunaldin tablešu lietošanai zem mēles atlikums, fiziski un vārdiski jāstimulē pacients un jānovērtē viņa apziņas līmenis. Pacientam jānodrošina un jāuztur elpceļu caurlaidība. Ja nepieciešams, jāveic orofaringeāla vai endotraheāla intubācija un jādod skābeklis, kā arī pēc nepieciešamības jāsāk mākslīgā elpināšana. Jāuztur arī atbilstoša ķermeņa temperatūra un parenterāla šķidruma uzņemšana.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā cilvēkiem, kas agrāk nav lietojuši opioīdus, jādod naloksons vai cits opioīdu antagonists saskaņā ar klīniskajiem norādījumiem un attiecīgo zāļu aprakstu. Ja elpošanas nomākums ir ilgstošs, var būt nepieciešama atkārtota opioīdu antagonista lietošana.

Pārdozēšanas gadījumos opioīdus lietojošiem pacientiem naloksons vai citi opioīdu antagonisti jādod, ievērojot piesardzību, jo var rasties akūts zāļu atcelšanas sindroms.

Smagas vai ilgstošas asinsspiediena pazemināšanās gadījumā jāapsver hipovolēmijas iespējamība un jāizmanto atbilstoša parenterāla šķidruma terapija.

Lietojot fentanilu un citus opioīdus, ziņots par muskuļu rigiditāti, kas traucē elpošanu. Šādos gadījumos var būt nepieciešama endotraheāla intubācija, mākslīgā elpināšana un opioīdu antagonistu, kā arī muskuļu relaksantu lietošana.

Fentanila pārdozēšanas gadījumā novēroti Šeina Stoksa elpošanas gadījumi, īpaši pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi. Opioīdi. Fenilpiperidīna atvasinājumi.
ATĶ kods: N02AB03.

Fentanils ir spēcīgs μ -opioīdu pretsāpju līdzeklis ar ātru pretsāpju iedarbības sākumu un īsu iedarbības laiku. Fentanils kā pretsāpju līdzeklis ir aptuveni 100 reizu stiprāks par morfiju. Fentanila sekundārā iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS), elpošanu, kuņģa un zarnu darbību ir raksturīga opioīdu pretsāpju līdzekļiem un tiek uzskatīta par šai klasei tipisku iedarbību. Sekundārā iedarbība var ietvert elpošanas nomākumu, bradikardiju, hipotermiju, aizcietējumu, miozi, fizisku atkarību un eiforiju.

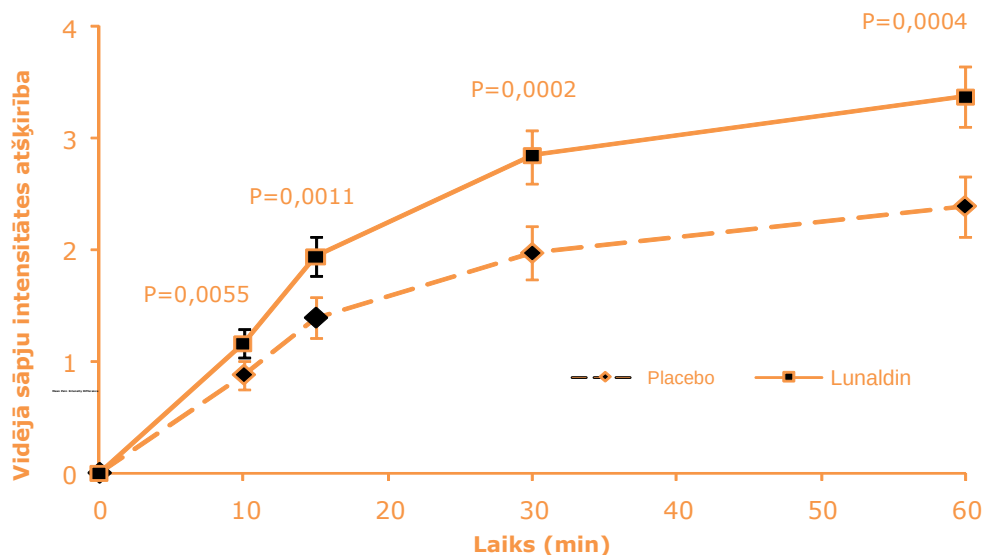
Opioīdi var ietekmēt hipotalama-hipofīzes-virsnieru vai -gonādu asi. Dažas novērojamās izmaiņas var būt, piemēram, prolaktīna līmeņa paaugstināšanās serumā un kortizola un testosterona līmeņa pazemināšanās plazmā. Šīs hormonālās izmaiņas var izpausties kā klīniskās pazīmes un simptomi.

Fentanila pretsāpju iedarbība ir saistīta ar aktīvās vielas līmeni asinīs; pacientiem, kas agrāk nav lietojuši opioīdus, minimālā efektīvā pretsāpju koncentrācija serumā ir 0,3-1,2 ng/ml, bet 10-20 ng/ml līmenis asinīs izraisa operāciju anestēziju un dziļu elpošanas nomākumu.

Pacientiem ar hroniskām, vēža izraisītām sāpēm, kuri lieto stabilas, pastāvīgas opioīdu devas, lietojot Lunaldin, novēroja statistiski nozīmīga sāpju intensitātes samazināšanos atšķirību, salīdzinājumā ar

placebo, sākot no 10 minūtēm pēc lietošanas (skatīt zemāk 1. attēlu) un daudz mazāka nepieciešamība pēc ārkārtas sāpju remdēšanas.

1. attēls. Vidējās sāpju intensitātes atšķirība no sākotnējā stāvokļa ($\pm$ SE), salīdzinot Lunaldin ar placebo (nosakot pēc Likerta skalas 0-10)



Lunaldin drošība un efektivitāte novērtēta pacientiem, kas zāles lietoja, sākoties „izlaušanās” sāpju epizodei. Lunaldin profilaktiska lietošana paredzamām sāpju epizodēm klīniskos pētījumos netika pētīta.

Fentanils, tāpat kā visi μ -opioīdu receptoru agonisti, izraisa no devas atkarīgu elpošanas nomākumu. Šis risks ir augstāks cilvēkiem, kas agrāk nav lietojuši opioīdus, nekā pacientiem, kas izjūt stipras sāpes, vai ilgstoši saņem opioīdu terapiju. Ilgstoša ārstēšana ar opioīdiem parasti izraisa rezistenci attiecībā uz to sekundāro iedarbību.

Lai gan opioīdi parasti palielina urīnceļu gludās muskulatūras tonusu, tīrā iedarbība var atšķirties un dažos gadījumos izraisa neatliekamas urinācijas vajadzības sajūtu, bet citos – apgrūtinātu urinēšanu.

Opioīdi palielina tonusu un samazina kuņģa un zarnu trakta gludās muskulatūras dzenošās kontrakcijas, izraisot laika, kādā barība iziet caur kuņģa un zarnu traktu, pagarināšanos, kas var būt par iemeslu fentanila izraisītajam aizcietējumam.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fentanils ir zāles ar augstu lipofilitāti, kas ļoti ātri uzsūcas caur mutes gļotādu, bet lēnāk – caur kuņģa un zarnu traktu. Pēc iekšķīgas lietošanas fentanils tiek pakļauts izteiktam pirmā loka metabolismam aknās un zarnu traktā.

Lunaldin ir ātri šķīstoša tabletes lietošanai zem mēles zāļu forma. Fentanila ātrā uzsūkšana notiek aptuveni 30 minūšu laikā pēc Lunaldin lietošanas. Lunaldin aprēķinātā absolūtā biopieejamība ir 54%. Fentanila vidējā maksimālā koncentrācija plazmā ir 0,2 – 1,3 ng/ml (pēc 100 – 800 μ g Lunaldin lietošanas) un tiek sasniegta 22,5 – 240 minūšu laikā.

Aptuveni 80-85% fentanila saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar $\alpha 1$ glikoproteīnu un mazākā mērā ar albumīnu un lipoproteīnu. Fentanila izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 3-6 l/kg.

Fentanils galvenokārt metabolizējas ar CYP3A4 palīdzību līdz vairākiem farmakoloģiski neaktīviem metabolītiem, ieskaitot norfentanilu. 72 stundu laikā pēc fentanila intravenozas ievadīšanas aptuveni

75% devas izdalās urīnā, galvenokārt metabolītu veidā – neizmainītā veidā paliek mazāk nekā 10% zaļu. Aptuveni 9% devas nonāk izkārnījumos, galvenokārt metabolītu veidā. Fentanila kopējais plazmas klīrenss ir apmēram 0,5 l/st./kg.

Pēc Lunaldin lietošanas fentanila galvenais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 7 stundas (robežās 3-12,5 st.), bet terminālais eliminācijas pusperiods – aptuveni 20 stundas (robežās 11,5-25 st.).

Konstatēts, ka Lunaldin farmakokinētika ir proporcionāla devai šādā devu diapazonā: 100–800 µg. Farmakokinētiskie pētījumi liecināja, ka vairāku tablešu lietošana ir bioekvivalenta vienas, līdzvērtīgas devas tabletes lietošanai.

Aknu/nieru darbības traucējumi

Aknu vai nieru darbības traucējumi var paaugstināt koncentrāciju serumā. Gados vecākiem, kahektiskiem vai vispārīgi novājinātiem pacientiem fentanila klīrenss var būt zemāks, kas var izraisīt savienojuma terminālā eliminācijas pusperioda pagarināšanos (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem, kas jau nebūtu aprakstīts citos šī zaļu apraksta apakšpunktos. Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par samazinātu auglību un paaugstinātu augļa mirstību žurkām. Taču teratogēna iedarbība nav novērota.

Mutagenitātes testi ar baktērijām un grauzējiem bija negatīvi. Tāpat kā citi opioīdi, fentanils izraisīja mutagēnu iedarbību zīdītāju šūnās *in vitro*. Mutagēnas iedarbības risks, lietojot terapeitiskās devās, ir maz ticams, jo šāda iedarbība radās tikai ļoti augstas koncentrācijas gadījumā.

Fentanila kancerogenitātes pētījumos (26 nedēļu alternatīvie ādas biotesti Tg.AC transgēnām pelēm; divu gadu ilgš subkutānās kancerogenitātes pētījums ar žurkām) neatklāja nekādus rezultātus, kas norādītu uz onkogēno potenciālu. Analizējot galvas smadzeņu histoloģijas preparātus kancerogenitātes pētījumā ar žurkām, konstatēja galvas smadzeņu bojājumus dzīvniekiem, kuri saņēma lielas fentanila citrāta devas. Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Silicēta mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lunaldin tabletes lietošanai zem mēles ir iepakotas bērniem neatveramās OPA/alumīnija/PVH blisteru kabatiņās ar papīra/poliestera/alumīnija aizvākojumu, kas atrodas kartona paciņā. Iepakojuma krāsa atbilst Lunaldin tablešu lietošanai zem mēles tablešu stiprumam.

Iepakojuma lielums: 10 vai 30 tablešu lietošanai zem mēles. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Atkritumos jānodod drošā veidā. Pacienti/aprūpētāji jārosina nodot neizlietotās zāles atpakaļ aptiekā, kur tās jālikvidē saskaņā ar valsts un vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

09-0096
09-0097
09-0098
09-0099
09-0100
09-0101

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 26. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 28. februāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2022