

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО
НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,
ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ИТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И,
ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Белгия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Кипър		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

¹ В процедура за одобрение на името

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Република Чехия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Дания		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Естония		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Финландия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Франция		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

²В процедура за одобрение на името

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Германия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Гърция		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Унгария		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Исландия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Ирландия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Италия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

³ В процедура за одобрение на името

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Латвия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Литва		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Люксембург		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Норвегия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Полша		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Португалия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Република Словакия		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Словения		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Испания		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

⁴ В процедура за одобрение на името

<u>Страна - членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Швеция	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение
Великобритания		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Великобритания	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Сублингвална таблетка	Сублингвално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА, ДАННИТЕ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА RAPINYL И СРОДНИ ИМЕНА (вж. Приложение I)

Заявителят ProStrakan Ltd подава заявление за разрешаване за употреба по децентрализираната процедура за Rapinyl – сублингвална таблетка, съдържаща 50, 100, 200, 300, 400, 600 или 800 µg фентанил под формата на цитрат. Фентанилът е добре познат и широко използван мощен синтетичен опиоиден аналгетик с краткотрайно действие, прилаган за лечение на пациенти със силни болки. Rapinyl е предназначен за лечение на пробивни болки при пациенти, приемащи терапия с опиоиди за хронична ракова болка.

Заявлението се основава на данни от научната литература относно фентанил, допълнени с фармакокинетични данни за Rapinyl и със сравнение на бионаличността на Rapinyl с таблетките за смучене Actiq – разрешен препарат на фентанил за трансмукозно прилагане при нужда. Фармакокинетичната характеристика след лечение с Rapinyl и фармакокинетичните сравнения на Rapinyl с Actiq са използвани като основа за свързване с подробните публикувани клинични данни относно ефикасността и безопасността за разрешени продукти, съдържащи фентанил. Поради това за употребата на Rapinyl са събрани само ограничени клинични данни. Много засегнати държави-членки считат, че стратегията за свързване е неприемлива и недостатъчна и че бързото разтваряне на таблетката Rapinyl може да е показателно за повишено C_{max} и съкратено T_{max}. В резултат са изискани допълнителни данни за ефикасността и безопасността с оглед одобряването на Rapinyl за овладяване на пробивни болки в целевата популация, и процедурата е отнесена до CHMP. CHMP приема списък с въпроси, на които заявителят трябва да отговори.

Заявителят предоставя обзор на актуалните познания за пробивните болки (ПБ) при рак, който разглежда съществуващото към момента лечение, публикуваните данни и наличните данни за безопасността и ефикасността на други продукти, съдържащи фентанил, като заключава, че фентанилът е идеален аналгетик за лечение на пробивна болка. Rapinyl представлява бързоразграждаща се сублингвална таблетка, предназначена за бърза и надеждна резорбция на фентанил през устната лигавица. Поредица от количества на активното вещество в дозова единица позволява индивидуализирано възходящо титриране от препоръчаната начална доза до доза, осигуряваща обезболяване при приемливи нежелани реакции. Заявителят е охарактеризирал фармакокинетичния профил на Rapinyl чрез демонстриране на бързо насищане и предсказуема фармакокинетика в предложения дозов диапазон, а също като показва, че Rapinyl постига плазмени концентрации и фармакокинетични профили, сходни с тези на Actiq, както при ниски, така и при високи дози.

Също така заявителят счита, че клиничната безопасност на продуктите, съдържащи фентанил, е добре установена и те се понасят добре, както от доброволци, така и от целевата популация, а настъпването на нежеланите реакции следва модел, съответстващ на този при други продукти, съдържащи фентанил, включително използваните за лечение на ПБ. Заявителят предоставя данни, подкрепящи стратегията за свързване на фармакокинетиката и демонстриращи, че насищането с фентанил от Rapinyl води до ефективно облекчаване на болката в целевата популация. При пациенти, лекувани с Rapinyl, по-бързо се постига статистически значимо намаляване на интензитета на болката, както и клинично значимо намаляване на случаите на поява на болката. Заявителят заключава, че Rapinyl е безопасен и се понася добре при пациенти с подходящ профил на безопасност на Rapinyl за това показание.

Освен това заявителят разглежда посочената стратегия за свързване като подходяща за одобряване на Rapinyl в диапазона 100-800 µg за лечение на ПБ при пациенти, тъй като Rapinyl освобождава фентанил в диапазон на плазмена концентрация, който вече е установен като безопасен и ефективен. Фармакокинетиката на Rapinyl е пропорционална на дозата и може да бъде предсказана при еднократно и многократно дозиране, следователно този елементарен и бързоприложим препарат удовлетворява актуална потребност от продукт, показан за лечение на пробивна болка при пациенти с рак. Заявителят описва и предложениия „План за управление

на риска“, промените в информацията за продукта и образователната програма, насочени към медицинските специалисти, пациентите и обгрижващите лица, които да бъдат въведени при пускането на продукта на пазара. Поради това заявителят счита, че съотношението полза/риск за Rapinyl е положително и че резултатите от допълнителни клинични проучвания за безопасността и ефикасността на Rapinyl са предсказуеми и следователно ненужни. Освен това възложителят предоставя няколко независими крайно положителни мнения на експерти по палиативни грижи за съотношението полза/риск.

СНМР не подкрепя твърденията на заявителя за зависимост между дозите на Rapinyl и Actiq и следователно не може да даде заключение относно сравнимостта на системната експозиция при Rapinyl и Actiq. СНМР счита също за необходимо да се разгледа пълният доклад от анализа на сравнимостта на Rapinyl и Actiq, тъй като наличните фармакокинетични данни не могат да подкрепят сходството на двата продукта. За целта може да бъде установен профилът на ефикасност/безопасност за Rapinyl.

СНМР приема, че фармакодинамичните свойства и ефективността на фентанил са добре установени, и отбелязва модела на болка при ПБ. Предвид тесния терапевтичен диапазон на фентанил, профилът на ефикасност/безопасност е твърде зависим от системната експозиция на лекарството и в резултат сравнимостта на системната експозиция има определящо значение. Освен това СНМР не счита за убедително твърдението на заявителя за бионаличността на фентанил при сравняване на Rapinyl и Actiq и изисква категорично демонстриране на сходство в системната експозиция. СНМР счита, че ниската честота на спектъра от нежелани реакции при пациенти с поносимост към опиоиди е убедителна, и отбелязва формулировката в КХП относно титрирането на дозата. Приемливо ниската интраиндивидуална изменчивост в плазмените концентрации на фентанил също се отбелязва – включително изменчивостта, свързана с прием на течности, рани в устата, ксеростомия (сухота в устата) и мукозит. Въпреки това СНМР продължава да счита, че е необходимо допълнително изясняване на безопасността на Rapinyl – по-конкретно във връзка с многократното прилагане, дозата от 800 µg и титрирането на дозата.

В заключение СНМР счита, че заявителят е предоставил ограничена информация за лечението на пациенти (титриране до ефикасна доза, многократно прилагане, прилагане до най-високата доза), което не позволява оценка на ефикасността и безопасността на Rapinyl в клинични условия и характеризиране на пълния клинично значим профил време/ефект на лекарството. Следователно – макар СНМР да смята, че Rapinyl може да се прилага за лечение на пробивни болки при раково болни пациенти – наличните фармакокинетични, фармакологични и клинични данни в тяхната съвкупност се разглеждат като недостатъчни и СНМР изисква от заявителя да предостави клинична демонстрация за ефикасността и безопасността на Rapinyl в предложените дозировки, включително най-високата.

Заявителят предоставя данни от проучване за фармакокинетиката на Rapinyl при 8 пациенти с поносимост към опиоиди и раково заболяване, което демонстрира, че фармакокинетичните параметри при пациентите не се различават от тези при здрави доброволци със сходна фармакокинетична вариабилност. Заявителят обсъжда също ксеростомията и мукозита и поддържа становището, че не се е предвиждало нито едно от двете състояния да повлияе значимо разтварянето или абсорбцията на сублингвалния Rapinyl, макар да отбелязва, че не се е предвиждало Rapinyl да се прилага при пациенти с тежък мукозит.

СНМР счита, че в отсъствието на причини за съмнение относно ефективността на индивидуализираното титриране на дозата за по-голямата част от пациентите, може да се отбележи, че най-високата доза не е проучена, и счита, че мащабът на проучването (n=8) е твърде малък, за да позволи надеждни изводи поради ограничения брой наблюдения и отсъствието на статистически анализ на наличните данни. Поради това СНМР заключава, че не е демонстрирана сравнимостта на пациенти със здрави доброволци.

Заклучение относно списъка с въпроси

В заключение СНМР отбелязва, че заявителят не е предоставил нови данни в хода на процедурата, като не се съгласява с мнението на заявителя, че не са необходими допълнителни клинични данни за ефикасност и безопасност; всъщност обосновката разчита изцяло на стратегия за свързване, която приема, че получената при прилагане на Rapinyl бионаличност е два пъти по-голяма от получената при прилагане на Actiq в същата моларна доза. СНМР счита, че това не се демонстрира от предоставените данни поради спорната надеждност на проучването EN3267-001, тъй като данните не позволяват оценяване на бионаличността на двата препарата, а сборният анализ не може да бъде подкрепен. Освен това СНМР счита, че предоставените клинични данни за ефикасността и безопасността на Rapinyl в лечението на ПБ при нормални условия са оскъдни и не може да се направи извод от предоставеното клинично проучване. Освен това поради наличие на ограничени фармакокинетични данни при пациенти, тези данни не могат да се сравняват с данните, получени при здрави доброволци. Поради тази причина СНМР не може да се съгласи, че профилът на безопасност и ефикасност на Rapinyl може да се изведе от предоставената документация. В заключение СНМР изисква допълнителни данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на Rapinyl (независимо от Actiq) при лечението на ПБ и приема списък с нерешени проблеми.

Отговори по списъка с нерешени проблеми и оценка на СНМР

В отговор на списъка с нерешени проблеми заявителят е в състояние да предостави междинните анализи от 2 фаза III клинични проучвания за безопасност и ефикасност (EN3267-005 и EN3267-007), проведени в САЩ от Endo. Изпратените данни се основават на клинични данни от 221 доброволци и 41 пациенти. Заявителят предоставя също данни, които демонстрират, че Rapinyl отговаря на основния количествен показател за ефикасност (сума от разликите в интензитета на болката от изходните стойности до тези след 30 минути (SPID30)) и че резултатите са статистически значими във висока степен ($p=0,0004$). Освен това са доказани клинично значим профил време/ефект, подходящ за епизод на пробивна болка, и съществени клинични ползи за пациента; пациентите са могли да идентифицират ефективна доза Rapinyl и да я използват успешно за контролиране на многократни епизоди на пробивна болка. Заявителят заключава, че оптималната доза Rapinyl води до бързо настъпване на аналгезия, отразяваща профила на пробивната болка при рак. Заявителят счита, че скоростта и степента на абсорбцията са сходни за Rapinyl и за Actiq и че е установено сходството във фармакокинетичните профили през първата 30-минутна фаза на бърза абсорбция. Освен това събраните за Rapinyl данни и значителният обем допълнителни данни за експозицията на раковоболни пациенти демонстрират, че доброволците и пациентите имат сходна фармакокинетика, което отрича нуждата от допълнителни проучвания при здрави доброволци.

Заявителят счита, че Rapinyl може да бъде успешно титриран и многократно прилаган ефективно и безопасно за лечение на пациенти с множествени епизоди на пробивна болка. Предоставени са и данни за безопасност от EN3267-005 и EN3267-007, основаващи се на междинен срез на базата данни за безопасност от януари 2008 г., съдържащ само сериозни нежелани реакции. Към днешна дата липсват доклади за сериозни нежелани реакции, оценени като свързани с Rapinyl в което и да е от проучванията. Тъй като безопасността на трансмукозното прилагане на фентанил е добре описана, всякакви проблеми с безопасността биха могли да бъдат наблюдавани като сериозни реакции. Заявителят обосновава също дозата от 800 µg и описва безопасността на Rapinyl при наслагване върху продължителна опиоидна терапия за болка със или без фентанил, а също така счита, че трансмукозното насищане с фентанил дава трайни резултати независимо от типа на основната терапия.

В заключение заявителят счита, че резултатите от проучванията EN3267-005 и EN3267-007 потвърждават изводите, основани на изходната стратегия за свързване, и демонстрират, че Rapinyl може да бъде прилаган безопасно и ефективно за лечение на множествени епизоди на пробивна болка при раковоболни пациенти с поносимост към опиоиди. Заявителят смята, че изходната стратегия за свързване плюс предоставеният значим обем доказателствени данни за ефикасност и безопасност при раковоболни пациенти демонстрират безспорното наличие на положителен профил полза/риск за Rapinyl. Независимо от това заявителят потвърждава

ангажимента си към предложението подробен план за управление на риска, който ще бъде приложен.

CHMP приема изпратените данни, като отбелязва и оценява данните от клинични проучвания EN3267-005 и EN3267-007. Основното приложение на посочените междинни анализи е за откриване на всякакви нови сигнали във връзка с безопасността и за сравнение на ефикасността във връзка с по-ранни находки. CHMP счита, че предоставената информация е достатъчна, за да се заключи, че данните след приема на многократни дози Actiq и Rapinyl са подобни, а дозовата пропорционалност на Actiq и Rapinyl се счита за установена посредством данни от приема на еднократна доза, но се очакват и допълнителни клинични данни за безопасност и ефикасност. CHMP се съгласява също, че предложеният дозов диапазон за Rapinyl е достатъчно документиран и не са необходими допълнителни данни за ефикасност и безопасност по отношение на титрирането на дозата. Освен това е налице значителен опит от лечението на ПБ при пациенти с хронично раково заболяване, вече получаващи стабилна доза фонова аналгезия с мощни опиоиди. Макар че междинните данни подкрепят предложеният дозов диапазон за Rapinyl, CHMP все пак изисква допълнителни клинични данни, нагледно демонстриращи ефикасността/безопасността на Rapinyl. CHMP счита, че фармакокинетичните данни при здрави доброволци спрямо пациенти са ограничени, но се съгласява, че наличните данни не показват алармиращи разлики.

CHMP счита, че – макар данните за ефикасност да показват статистически значима разлика в полза на Rapinyl спрямо плацебо по отношение на SPID 30 – основните количествени показатели трябва да включват оценяване на разликата в интензитета на болката с помощта на проста скала и да определят респондери. В това проучване избраните основни критерии (SPID) и времето за оценка на ефикасността (след 30 минути) не изглеждат подходящи за оценяване на ефикасността на лечението на епизоди на ПБ, за които се знае, че имат медиана на времетраене 30 минути. Становището на CHMP е, че заявителят трябва да предостави анализ на процента (30% и 50%) респондери на 10-ата и 15-ата минута с цел да се оцени по-добре клинично значимият профил време/ефект. Освен това, макар че на този етап се подкрепят представените от заявителя основания за анализиране само на сериозни нежелани реакции и отсъствието на нови важни проблеми с безопасността да се разглежда от CHMP като успокояващо, заявителят трябва да представи пълен анализ на безопасността. В заключение CHMP счита, че базата данни за ефикасността и безопасността на Rapinyl при лечението на раковоболни пациенти и ПБ е твърде бедна и изисква предоставянето на допълнителни анализи на безопасността: подробно представяне на пациентите, приемащи Rapinyl, пълен анализ на безопасността, описание на смъртните случаи.

На базата на прегледа на данните и отговорите CHMP счита, че заявлението за Rapinyl може да бъде одобрено, при условие че заявителят отговори задоволително на въпросите от списъка с оставащи проблеми.

Отговори на оставащите проблеми и оценка на CHMP

Заявителят потвърждава, че таблетките, използвани във фаза III проучвания EN3267-005 и EN3267-007 на Endo, са качествено и количествено идентични с таблетките, които понастоящем са в процес на разглеждане в Европа, и че процесът на производство е същият при използване на фентанил цитрат от същия доставчик, с идентични спецификации. Това позволява екстраполиране на заключенията от тези проучвания към Rapinyl. CHMP се съгласява и счита проблема за решен.

Заявителят предоставя допълнителни благоприятни данни за прилагането на Rapinyl при пациенти с мукозит на базата на публикации и указания, от които се заключава, че пациентите с лек/умерен мукозит могат да използват перорални лекарства, докато трансмукозните форми на фентанил не са подходящи за използване при пациенти с тежък мукозит и при тях се предпочитат други пътища на въвеждане на аналгезия. Заявителят формулира ревизирано предупреждение в точка 4.4 на КХП, като препоръчва повишено внимание по време на титрирането при пациенти с рани в устата или мукозит. Заявителят освен това описва данни от

периода на среза на базата данни за безопасност (януари 2008 г.) и счита, че получената информация се сравнява в благоприятен аспект със стойностите, цитирани за Effentora и Actiq, макар причината за отпадането на пациенти да не е представена от възложителя. Освен това устната кухина е инспектирана от клиницист или медицинска сестра 15-20 минути след лечението, за да се провери за местно дразнене, при което не са установени абнормни резултати, а таблетките се понасят добре, както след еднократни, така и след многократни дози. СНМР счита, че броят на пациентите, които успешно се титрират до ефективна доза, е близък до наблюдавания за Actiq и Effentora, и забелязва, че тъй като 97% от пациентите, които успешно се титрират до ефективна доза, са в състояние да завършат рандомизационната фаза на проучването, не се установяват конкретни проблеми, свързани с безопасността.

Заявителят посочва предоставения анализ на разликата в интензитета на болката (PID) за Rapinyl в сравнение с плацебо на 10-ата минута в проучване EN3267-005. Тъй като при междинния анализ не е проведен анализ на процента респондери (30% и 50%) на 10-ата и 15-ата минута, този анализ е изискан от възложителя в окончателния доклад за клиничното проучване. В отсъствието на тези данни заявителят предоставя данни, демонстриращи пряка корелация между анализа на респондерите в 33% и PID, и използва наличните в момента данни за болката и PID стойностите за оценка на процента на повлияване при лечение с активно вещество и с плацебо в по-ранни моменти във времето. Макар и невалидирани, получените резултати от екстраполациите се сравняват в благоприятен аспект спрямо Effentora и Actiq. В заключение заявителят смята, че демонстрирането на статистически значимо подобрение в PID на 10-ата и 15-ата минута в EN3267-005 е подходящата клинично значима мярка за ранната ефективност на Rapinyl и че подобрението в PID се отразява пряко в повишение на процента на респондерите. Също така заявителят описва и подробно обсъжда данните за експозицията за 131 пациенти, които са титрирани успешно в проучвания EN3267-005 и 007, както и за пациентите, завършили 3- и 12-месечните периоди на проследяване.

Заявителят обсъжда предоставените преди това данни за СНР до среза от 18 януари 2008 г. на базата данни за безопасност и счита, че новите данни за безопасността допълват стратегията за свързване и са в съгласие с допълнителната ревизия на данните за сериозни нежелани реакции до 15 май 2008 г. Заявителят описва наблюдаваните сигнали за сериозни нежелани реакции и отбелязва, че само един случай е оценен от изследователя като свързан с проучваното лекарство. Заявителят обсъжда също разликата между доброволците (нелекувани с опиоиди) и целевата популация от пациенти (хронични потребители на опиоиди), като отбелязва, че моделът на свързаните събития е в съгласие с наличната литература върху профила на безопасност на продукти, съдържащи фентанил, и с отсъствието на свързани с дозата тенденции в честотата на нежеланите събития. В хода на тези фаза III проучвания са приложени голям брой дози Rapinyl, а високи дози Rapinyl са използвани в продължителни периоди на прилагане без никакви поводи за загриженост относно същността и честотата на докладваните сериозни нежелани реакции. Поради това заявителят счита, че профилът на безопасност за Rapinyl е подходящ за това показание. СНМР се убеждава от докладваното отсъствие на сигнали за безопасността, свързани със сериозни нежелани реакции, но изисква от заявителя да изпрати пълен анализ на безопасността като условия за получаване на разрешения за употреба.

Заявителят предоставя описания на всички смъртни случаи, за които е уведомен, ревизира нежеланите събития, завършили със смърт, и заключава, че смъртните случаи не се разглеждат от изследователите като свързани с проучваното лекарство. Един пациент осъществява успешен опит за самоубийство, но макар да е известно, че суицидните мисли са по-чести при раковоболни пациенти, отколкото в общата популация, самоубийство или суицидни мисли не са докладвани като свързано с Actiq или Fentora/Effentora нежелано събитие, и на базата на сходния фармакокинетичен профил на Rapinyl и Actiq заявителят разглежда този случай като спорадичен и в съгласие с оценката на изследователя като несвързан с проучваното лекарство. СНМР разглежда описанията на смъртните случаи и се съгласява със заключенията на заявителя. Въпреки това успешният опит за самоубийство изисква внимание и тъй като депресията и емоционалната лабилност са нежелани събития, посочени в КХП на Actiq, СНМР

счита, че подобни събития трябва да бъдат наблюдавани стриктно и изисква проблемът да бъде проследен в постмаркетинговите наблюдения за лекарствена безопасност.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА, ДАННИТЕ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

СНМР приветства новите междинни анализи на ефикасността и безопасността на Rapinyl, но счита, че новите данни трябва да се разглеждат като предварителни, тъй като пълните резултати от изпитванията още не са налични за оценка. Макар че броят на анализирания пациенти е доста малък, вече е налице информация относно лечението на ПБ при раковоболни пациенти в дозовия диапазон от 100 µg до 800 µg, при което липсват нови сигнали във връзка с безопасността. Това се подкрепя от познатите свойства на фентанила, изпратените клинични данни, ревизираната версия на КХП, препоръчваща стриктно индивидуално титриране на дозата, и предложения „План за управление на риска“.

Данните за ефикасност показват, че Rapinyl статистически се различава от плацебо при лечението на ПБ, и тези резултати изглеждат клинично значими. Екстраполация на PID на 10-ата и 15-ата минута за процента на респондерите е предоставена от заявителя. Това изчисление изглежда приемливо, но въпреки това трябва да се предостави анализ на респондерите, когато такъв бъде изготвен. Наличните данни за експозицията са предоставени съгласно изискванията и дори данните да не са окончателни, СНМР счита, че експозицията на Rapinyl е достатъчна за момента. Поради малкия брой пациенти с продължителна експозиция трябва да бъдат предоставени окончателните резултати от проучвания EN3267-005 и EN3267-007 като условие за получаване на разрешения за употреба. На базата на предоставените данни за ефикасност и безопасност Rapinyl изглежда сравним с други продукти, съдържащи фентанил (Actiq и Effentora), за лечение на ПБ при раковоболни пациенти.

Все пак поради твърде малкия брой пациенти с продължителна експозиция от заявителя е поискано да предостави окончателните резултати от проучвания EN3267-005 и EN3267-007 и пълните данни от анализа на безопасността за сериозни нежелани реакции като условия за получаване на разрешения за употреба. Освен това суицидалитета трябва да се следи, тъй като депресията и емоционалната лабилност са част от докладваните нежелани реакции за Actiq.

В заключение СНМР счита, че заявителят е отговорил на въпросите в достатъчна степен. На базата на прегледа на данните и на отговорите на заявителя на въпросите от списъка с нерешени и оставащи проблеми СНМР счита, че съотношението полза/риск за Rapinyl е положително и заявлението за Rapinyl сублингвални таблетки от 50, 100, 200, 300, 400, 600 и 800 µg може да бъде одобрено, при условие че заявителят направи промените в текста на информацията за продукта и изпълни условията за издаване на разрешение за употреба съгласно описанието в Приложение IV.

Като се има предвид, че

- предоставените от заявителя отговори, и по-конкретно допълнителните клинични данни, изпратени по време на процедурата за сезиране до СНМР, успешно отговарят на поставените от СНМР въпроси,
- дозовият диапазон на Rapinyl и дозовата пропорционалност между Actiq и Rapinyl се считат за установени
- и ако заявителят изпълнява условията за издаване на разрешение за употреба по списъка в Приложение IV
- СНМР счита, че съотношението полза/риск за Rapinyl е положително и

СНМР препоръчва промяната на Кратките характеристики на продукта и издаване на разрешения за употреба, за които в Приложение III са изложени Кратка характеристика на продукта, данни за опаковката и листовка за Rapinyl и сродни имена (вж. Приложение I). Условието за издаване на разрешение за употреба са изброени в Приложение IV.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рапинил 50 микрограма сублингвални таблетки (Rapinyl 50 microgram sublingual tablets) и свързани с него имена (вж. Приложение I)

[Вж. Приложение 1 – да се попълни съгласно националните изисквания]

Рапинил 100 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 200 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 300 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 400 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 600 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 800 микрограма сублингвални таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка съдържа 50 микрограма фентанил (*fentanyl*) (като цитрат).

100 микрограма фентанил (като цитрат)
200 микрограма фентанил (като цитрат)
300 микрограма фентанил (като цитрат)
400 микрограма фентанил (като цитрат)
600 микрограма фентанил (като цитрат)
800 микрограма фентанил (като цитрат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка

Сублингвалната таблетка от 50 микрограма е бяла таблетка с петоъгълна форма.

Сублингвалната таблетка от 100 микрограма е бяла, кръгла таблетка
Сублингвалната таблетка от 200 микрограма е бяла, овална таблетка
Сублингвалната таблетка от 300 микрограма е бяла, триъгълна таблетка
Сублингвалната таблетка от 400 микрограма е бяла ромбовидна таблетка.
Сублингвалната таблетка от 600 микрограма е бяла таблетка с форма на буквата „D”.
Сублингвалната таблетка от 800 микрограма е бяла таблетка с форма на капсула.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Овластяване на внезапна болка при възрастни пациенти на опиоидна терапия за хронична ракова болка. Внезапната болка е краткотрайно обостряне на иначе контролирана фонова хронична болка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Rapinyl трябва да бъде прилаган само при пациенти, за които се счита, че имат поносимост към опиоидното лечение за продължителна ракова болка. Може да се счита, че пациентите имат поносимост към опиоиди, ако приемат най-малко 60 mg морфин перорално дневно, 25 микрограма трансдермален фентанил на час или еднакво обезболяваща доза от друг опиоид в продължение на седмица или по-дълго.

Rapinyl сублингвални таблетки трябва да се прилагат директно под езика, в най-дълбоката част. Rapinyl сублингвални таблетки не трябва да се поглъщат, а да се оставят да се разтворят напълно в сублингвалната кухина, без да се дъвчат или смучат. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не ядат или пият нищо до пълното разтваряне на сублингвалната таблетка.

При пациенти със сухота в устата може да се използва вода за навлажняване на устната лигавица преди приема на Rapinyl.

Титриране на дозата:

Оптималната доза Rapinyl трябва да се определя чрез увеличаващо титриране, индивидуално за всеки пациент. Може да се използват няколко дози по време на фазата на титриране на дозата. Първоначалната използвана доза Rapinyl трябва да е 100 микрограма, като се повишава при необходимост в рамките на наличните концентрации на активно вещество.

Сублингвалната таблетка от 50 микрограма може да се използва като междинна стъпка за титриране на дозата.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно докато се достигне подходящата доза, т.е. такава която осигурява адекватно обезболяване с приемливи нежелани реакции за всеки епизод на внезапна болка.

Преминването от други продукти, съдържащи фентанил, към Rapinyl не трябва да става в съотношение 1:1 заради различните профили на абсорбция. При пациенти, които заменят други продукти, съдържащи фентанил, е необходимо да се направи ново титриране на дозата за Rapinyl.

Препоръчва се следният дозов режим при титрирането, въпреки че във всички случаи лекарят трябва да вземе предвид клиничната нужда на пациента, възрастта му и съпътстващите заболявания.

Всички пациенти трябва да започнат терапия с една сублингвална таблетка от 100 микрограма. Ако не се получи адекватно обезболяване в рамките на 15-30 минути след приемането на една сублингвална таблетка, може да се приложи втора сублингвална таблетка от 100 микрограма. Ако не се получи адекватно обезболяване с 2 x 100 микрограма сублингвални таблетки, трябва да се прецени възможността за увеличаване на дозата със следващата налична таблетна форма с по-голямо количество на активното вещество при следващия епизод на внезапна болка. Повишаването на дозата трябва да продължи на стъпки, докато се постигне адекватно обезболяване. Това титриране трябва да става чрез прилагане на една сублингвална таблетка, с прилагане на допълнителна втора сублингвална таблетка след 15-30 минути, ако не се постигне адекватно обезболяване. Количеството на активното вещество при допълнителната сублингвална таблетка трябва да се увеличава със 100 до 200 микрограма при дози от 400 микрограма и по-високи. Това е показано в таблицата по-долу. При един епизод на внезапна болка по време на фазата на титриране не трябва да се прилагат повече от две (2) сублингвални таблетки.

Количество на активното вещество (микрограма) в първата сублингвална таблетка при епизод на внезапна болка	Количество на активното вещество (микрограма) в допълнителната (втора) сублингвална таблетка, която се взема 15-30 минути след първата таблетка, ако е необходимо
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ако се постигне адекватно обезболяване при по-висока доза, но нежеланите реакции се смятат за неприемливи, може да се приложи междинна доза (като се използва сублингвална таблетка от 50 микрограма или 100 микрограма, когато е уместно).

Не е правена оценка в клинични изпитвания на дози, по-високи от 800 микрограма.

За да се сведе до минимум рискът от нежелани реакции, свързани с опиоидите и за да се определи подходящата доза, е задължително в процеса на титриране пациентите да се наблюдават внимателно от медицински специалисти.

Поддържаща терапия:

След като се установи подходящата доза, която може да е повече от една таблетка, пациентите трябва да продължат да приемат тази доза и трябва да ограничат приема до максимално четири дози Rapinyl на ден.

Повторно адаптиране на дозата:

Ако повлияването (обезболяване или нежелани реакции) при титрираната доза Rapinyl се промени значително, може да е необходимо адаптиране на дозата, за да се гарантира поддържането на оптимална доза.

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

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

Преустановяване на терапията:

При пациенти, които вече не се нуждаят от опиоидна терапия, трябва да се вземе предвид дозата Rapinyl преди постепенното намаляване на опиоидите, за да се сведат до минимум възможните ефекти на отнемане.

При пациенти, които продължават своята хронична опиоидна терапия за продължаваща болка, но вече не се нуждаят от лечение за внезапна болка, терапията с Rapinyl обикновено може да бъде прекъсната веднага.

Употреба при деца и юноши:

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

Употреба в старческа възраст

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

Употреба при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Пациентите с дисфункция на бъбреците или черния дроб трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност на фентанил по време на фазата на титриране на Rapinyl (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Пациенти, които не са лекувани с опиоиди, поради риск от животозастрашаваща респираторна депресия.

Тежка респираторна депресия или тежки обструктивни белодробни заболявания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

При многократно прилагане на опиоиди като фентанил могат да се развият толеранс и физическа и/или психологическа зависимост. Ятрогенното пристрастяване след терапевтична употреба на опиоиди е рядко.

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

Rapinyl трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти, които могат да бъдат особено чувствителни към интракраниалните ефекти на хиперкапния – например при пациенти с данни за повишено интракраниално налягане или нарушено съзнание, кома или мозъчни тумори. Употребата на опиоиди може да замъгли клиничната картина при пациенти с травми на главата. В такъв случай трябва да се използват опиоиди, само ако е абсолютно наложително.

Интравенозното прилагане на фентанил може да предизвика брадикардия. Rapinyl трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с брадиаритмии.

Данните от изпитвания с интравенозно приложение на фентанил показват, че при пациентите в старческа възраст клирънсът може да е намален и да има по-дълъг полуживот, и тези пациенти да са по-чувствителни към активното вещество, отколкото по-младите пациенти. Пациентите в старческа възраст, отслабналите или немошни пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност на фентанил и дозата да се намали, ако е необходимо.

Rapinyl трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна дисфункция, особено по време на фазата на титриране. Употребата на Rapinyl при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане може да увеличи бионаличността на фентанил и да намали системния му клирънс, което би могло да доведе до натрупване и повишени и удължени опиоидни ефекти.

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

Не са провеждани изпитвания на Rapinyl при пациенти с рани в устата или мукозит. При такива пациенти може да съществува риск от повишена системна експозиция на лекарството и затова се препоръчва допълнително внимание при титрирането на дозата.

Не трябва да има забележими реакции при преустановяване на лечението с Rapinyl, но възможните симптоми на отнемане са тревожност, тремор, изпотяване, бледност, гадене и повръщане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фентанил се метаболизира чрез CYP3A4. Активни вещества, които инхибират активността на CYP3A4 като макролидни антибиотици (например еритромицин), азолни противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол) или някои протеазни инхибитори (например ритонавир) може да увеличат бионаличността на фентанил като намаляват системния клирънс, потенциално засилвайки или удължавайки опиоидните ефекти. Известно е, че сокът от грейпфрут също инхибира CYP3A4. Затова фентанил трябва да се дава с повишено внимание на пациенти, ако се прилага едновременно с CYP3A4 инхибитори.

Едновременната употреба с други депресанти на централната нервна система, като например други производни на морфина (аналгетици и антитусиви), общи анестетици, периферни миорелаксанти, седативни антидепресанти, седативни H1 антихистамини, барбитурати, анксиолитици (т.е. бензодиазепини), хипнотични средства, антипсихотични средства, клонидин и сродни вещества може да доведат до засилени ефекти на потискане на ЦНС. Могат да се появят потискане на дишането, хипотония и дълбока седация.

Алкохолът засилва седативния ефект на аналгетиците, производни на морфина и затова не се препоръчва едновременно прилагане с Rapinyl на алкохолни напитки или лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Rapinyl не се препоръчва за употреба при пациенти, които са приемали моноаминооксидазни (MAO) инхибитори в предшестващите 14 дни, тъй като има съобщения за тежко и непредсказуемо потенциране от MAO инхибитори при опиоидните аналгетици.

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

4.6 Бременност и кърмене

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

Продължителното лечение по време на бременност може да доведе до симптоми на отнемане при новороденото дете.

Фентанил не трябва да се използва по време на дородовия период и раждането (включително с цезарево сечение) тъй като той минава през плацентата и може да причини потискане на дишането при фетуса или новороденото.

Фентанил преминава в кърмата и може да причини седиране и потискане на дишането при кърмачето. Фентанил трябва да се употребява при кърмещи жени, само ако ползите категорично превишават потенциалните рискове както за майката, така и за детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Въпреки това фентанил може да увреди психическата или физическата способност за изпълнение на потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да се съветват да не шофират или работят с машини, ако получават замайване, сънливост или замъглено или двойно виждане, докато приемат Rapinyl.

4.8 Нежелани реакции

При прием на Rapinyl трябва да се очакват типичните нежелани лекарствени реакции на опиоидите; при продължителна употреба тяхната сила често намалява. Най-сериозните възможни нежелани лекарствени реакции, свързани с опиоидите, са респираторна депресия (която може да предизвика спиране на дишането), хипотония и шок. Други много често срещани нежелани реакции са гадене, повръщане, запек, главоболие, сънливост/умора и замайване.

Нежеланите реакции при клиничните изпитвания на Rapinyl при пациенти и доброволци, за които се счита, че е възможно да са свързани с лечението, са изброени по-долу, като са класифицирани по системо-органен клас и честота (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

Нарушения на нервната система

Много чести: замайване, сомнолентност, главоболие

Чести: вазовагална реакция, хипоестезия, парестезия, хиперакузис

Нарушения на очите

Чести: зрителни нарушения

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: потискане на дишането, ринит, фарингит

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене

Чести: повръщане, стомашни болки, диария, констипация, стомашен дискомфорт, диспепсия, сухота в устата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обриви, пруритус

Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония, зачервяване, горещи вълни

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: умора

Чести: астения, възпаление на мястото на приложение

Психични нарушения

Чести: депресия, анорексия, намалена концентрация, еуфория

Всички гореизброени нежелани реакции са съобщени при доброволци, които не са лекувани с опиоиди, при които е прилаган Rapinyl. Пациенти (n = 23), лекувани с Rapinyl, получават само замайване, гадене и повръщане.

Съобщава се за следните нежелани реакции, свързани с други лекарствени продукти, съдържащи фентанил (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$; много редки $< 1/10\ 000$; непознати (от наличните данни не може да бъде направена оценка)):

Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия, тахикардия, хипертония

Много редки: аритмия

Нарушения на нервната система

Чести: миоклонус, безсъние, вкусови нарушения

Нечести: Неправилна походка/координация, вертиго, амнезия, нарушения на говора, тремор

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: хиповентилация, астма, диспнея,

Много редки: апнея, хемоптиза

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гастро-интестинална оклузия, дисфагия, улцерция на устата/стоматит, нарушение на езика

Нечести: разширен стомах, метеоризъм, жажда

Редки: хълцане

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задържане на урина, промяна в честотата на уриниране

Много редки: спазми на пикочния мехур, олигурия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: потене

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: случайни наранявания

Съдови нарушения

Чести: вазодилатация

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: физическо неразположение

Психични нарушения

Чести: халюцинации, състояние на обърканост, тревожност, нервност, необичайни мисли, необичайни сънища

Нечести: възбуда, деперсонализация, емоционална лабилност

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране на фентанил са продължение на фармакологичните му действия, като най-сериозният ефект е потискане на дишането, което може да доведе до спиране на дишането.

Незабавното овладяване на предозирането на опиоиди включва отстраняване на останалите сублингвални таблетки Rapinyl от устата, физикално и вербално стимулиране на пациента и оценка на нивото на съзнание. Трябва да се осигури и поддържа проходимостта на дихателните пътища. При необходимост трябва да се постави орофарингеално устройство или ендотрахеална тръба, да се даде кислород и да се започне механична вентилация, ако е нужно. Трябва да се поддържа адекватна телесна температура и да се прилагат течности парентерално.

За лечение на случайно предозироване при лица, които не са лекувани с опиоиди, трябва да се използва налоксон или друг опиоиден антагонист при клинични индикации и в съответствие с Кратката характеристика на продукта на тези лекарствени средства. Може да е необходимо многократно прилагане на опиоиден антагонист, ако е налице удължена продължителност на потискането на дишането.

Трябва да се внимава при употребата на налоксон или други опиоидни антагонисти при лечението на предозирането при пациенти, поддържани с опиоиди, поради риск от остър синдром на отнемане.

При поява на тежка или продължителна хипотония, трябва да се прецени възможността за хиповолемия и състоянието да се овладее с подходящо парентерално лечение с течност.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Производни на фенилпиперидин, АТС код: N02AB03

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

Обезболяващите ефекти на фентанил са свързани с нивото на активното вещество в кръвта. Минималните ефективни аналгетични серумни концентрации на фентанил при пациенти, нелекувани с опиоиди, варират между 0,3–1,2 ng/ml, а нива в кръвта 10-20 ng/ml предизвикват хирургическа анестезия и дълбоко потискане на дишането.

При пациенти с хронична ракова болка на стабилни поддържащи дози опиоиди е доказано, че Rapinyl предизвиква значително по-голямо облекчаване на внезапната болка в сравнение с плацебо, започващо 15 минути след прилагането, със значително по-малка необходимост от реанимационна аналгетична терапия. Безопасността и ефикасността на Rapinyl е оценена при пациенти, приемащи лекарството при появата на епизод на внезапна болка. Употребата на Rapinyl за предотвратяване на предсказуеми епизоди на болка не е изследвана в клинични изпитвания.

Фентанил, както всички агонисти на μ -опиоидния рецептор, предизвиква зависимо от дозата потискане на дишането. Този риск е по-висок при лица, които не са лекувани с опиоиди, отколкото при пациенти, които изпитват силна болка или получават хронична опиоидна терапия. Дългосрочното лечение с опиоиди обикновено води до развитие на толеранс или поява на вторични ефекти.

Докато опиоидите по принцип повишават тонуса на гладката мускулатура на пикочните пътища, крайният ефект е различен, като при някои случаи се получава позиви за уриниране, а при други – затруднения при уриниране.

Опиоидите повишават тонуса и намаляват пропульсивните контракции на гладката мускулатура на гастроинтестиналния тракт, което води до удължаване на времето за преминаване през гастроинтестиналния тракт, на което може да се дължи констипационният ефект на фентанил.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фентанил е силно липофилно лекарство, което се абсорбира много бързо през лигавицата на устата и по-бавно през гастроинтестиналния тракт. При перорално приложение фентанил претърпява изразен чернодробен и интестинален ефект на първо преминаване.

Rapinyl е бързо разтворима сублингвална таблетка. Бързата абсорбция на фентанил настъпва близо 30 минути след прилагане на Rapinyl. Не е изследвана бионаличността на Rapinyl, но се изчислява, че е около 70%. Средните максимални плазмени концентрации на фентанил варират от 0,2 до 1,3 ng/ml (след прилагане на 100 до 800 µg Rapinyl) и се достигат в рамките на 22,5 до 240 минути.

Около 80-85% от фентанил се свързва от плазмените протеини, предимно α1-гликопротеин и в по-малка степен албумин и липопротеин. Обемът на разпределение на фентанил в стационарно състояние е около 3-6 l/kg.

Фентанил се метаболизира главно чрез CYP3A4 до определен брой фармакологично неактивни метаболити, включително норфентанил. В рамките на 72 часа след интравенозното приложение на фентанил около 75% от дозата се екскретира чрез урината, главно като метаболити, с по-малко от 10% непроменено лекарство. Около 9% от дозата се отделя в изпражненията, главно като метаболити. Тоталният плазмен клирънс на фентанил е около 0,5 l/h/kg. След приложение на Rapinyl, основният елиминационен полуживот на фентанил е около 7 часа (варира между 3-12,5 часа) и терминалният полуживот е около 20 часа (варира между 11,5 - 25 часа).

Доказано е, че фармакокинетиката на Rapinyl е пропорционална на дозата в интервала от 100 до 800 µg.

Бъбречни/чернодробни увреждания

Увредената чернодробна или бъбречна функция може да доведе до повишаване на серумната концентрация. Пациенти в старческа възраст, кахектични или общо увредени пациенти могат да имат намален клирънс на фентанил, което може да доведе по-дълъг терминален полуживот на веществото (вижте точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните за лекарствена безопасност и токсичност при многократно прилагане не показват особен риск за хората, който да не е разгледан в другите точки на настоящата Кратка характеристика на продукта. Изпитванията при животни показват намален фертилитет и увеличена смъртност при фетуси на плъхове. Тератогенни ефекти обаче не са доказани.

Изпитването за мутагенност при бактерии и гризачи е дало отрицателни резултати. Както другите опиоиди, фентанил показва мутагенни ефекти *in vitro* при клетки на бозайници. Мутагенен риск при терапевтичната употреба изглежда малко вероятен, тъй като ефектите са получавани само при много високи концентрации.

Дългосрочни изпитвания за карциногенност не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е421)
Силикатна микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Rapinyl сублингвални таблетки са опаковани в алуминиеви блистери от ОРА/PVC/алуминий, поставени във външна картонена кутия. Опаковката е кодирана цветово за всяка различна концентрация на Rapinyl сублингвална таблетка.

Видове опаковки: Опаковки от 10 или 30 сублингвални таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Отпадъчните материали трябва да се изхвърлят безопасно. Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат съветвани да връщат неизползвания продукт в аптеката, където той ще бъде изхвърлен в съответствие с националните и местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. дата на първото разрешаване/ подновяване на разрешението за употреба

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рапинил 50 микрограма сублингвални таблетки и свързани с него имена (вж.Приложение I)
[Вж.Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Рапинил 100 микрограма сублингвални таблетки

Рапинил 200 микрограма сублингвални таблетки

Рапинил 300 микрограма сублингвални таблетки

Рапинил 400 микрограма сублингвални таблетки

Рапинил 600 микрограма сублингвални таблетки

Рапинил 800 микрограма сублингвални таблетки

Фентанил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка сублингвална таблетка съдържа 50 микрограма фентанил (като цитрат)

100 микрограма фентанил (като цитрат)

200 микрограма фентанил (като цитрат)

300 микрограма фентанил (като цитрат)

400 микрограма фентанил (като цитрат)

600 микрограма фентанил (като цитрат)

800 микрограма фентанил (като цитрат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Сублингвална таблетка

10 таблетки

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Сублингвално приложение.

За разтваряне под езика.

Да не се поглъща.

Прочетете листовката преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Този продукт трябва да се използва САМО по лекарско предписание. Ако продуктът се използва от други хора, това може да представлява СЕРИОЗЕН риск за тяхното здраве.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

Препоръчва се Рапинил да се съхранява на заключено място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Ако е възможно, неизползваната част от продукта трябва да бъде предадена на Вашия фармацевт.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Рапинил 50 микрограма
Рапинил 100 микрограма
Рапинил 200 микрограма
Рапинил 300 микрограма
Рапинил 400 микрограма
Рапинил 600 микрограма
Рапинил 800 микрограма

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рапинил 50 µg сублингвални таблетки и свързани с него имена (вж.Приложение I)

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Рапинил 100 µg сублингвални таблетки

Рапинил 200 µg сублингвални таблетки

Рапинил 300 µg сублингвални таблетки

Рапинил 400 µg сублингвални таблетки

Рапинил 600 µg сублингвални таблетки

Рапинил 800 µg сублингвални таблетки

Фентанил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годно до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Рапинил 50 микрограма сублингвални таблетки и свързани с него имена (вж. Приложение I)
[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Рапинил 100 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 200 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 300 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 400 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 600 микрограма сублингвални таблетки
Рапинил 800 микрограма сублингвални таблетки

Фентанил (Fentanyl)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- ☐ Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- ☐ Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- ☐ Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- ☐ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Рапинил и за какво се използва
2. Преди да приемете Рапинил
3. Как да приемате Рапинил
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Рапинил
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА РАПИНИЛ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Рапинил е лекарство за хора, **на които вече се налага редовно да приемат силни болкоуспокояващи лекарства (опиоиди)** за продължителната болка при раково заболяване, но се нуждаят от лечение на внезапна болка. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар.

Внезапна болка е болката, която се появява неочаквано, дори когато сте приели или използвали обичайното опиоидно болкоуспокояващо лекарство.

Активното вещество в Рапинил сублингвални таблетки е фентанил. Фентанил принадлежи към групата на силните болкоуспокояващи лекарства, наречени опиоиди.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ РАПИНИЛ

Не приемайте Рапинил

- ☐ ако сте алергични (свръхчувствителни) към фентанил или към някоя от останалите съставки на Рапинил
- ☐ ако имате сериозни дихателни проблеми

Преди да започнете лечение с Рапинил, **трябва редовно да сте приемали или използвали по лекарско предписание силно болкоуспокояващо лекарство, наречено опиоид, за да контролирате продължителната болка.** В противен случай, това лекарство може да причини

сериозни дихателни нарушения (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Рапинил

Преди лечението информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали наскоро някое от следните състояния, тъй като Вашият лекар трябва да ги има предвид при предписване на дозата Ви:

- ☐ травма на главата, тъй като Рапинил може да прикрие степента на травмата
- ☐ дихателни проблеми или миастения гравис (състояние, характеризиращо се с мускулна слабост)
- ☐ забавен сърдечен ритъм или ниско кръвно налягане
- ☐ чернодробно или бъбречно заболяване, тъй като това може да изисква по-внимателно адаптиране на дозата от Вашия лекар
- ☐ мозъчен тумор и/или повишено вътрешночерепно налягане (повишаване на налягането в мозъка, което причинява тежко главоболие, чувство на неразположение и замъглено виждане)
- ☐ рани в устата или мукозит (подуване и зачервяване на вътрешна част на устата)

Ако Ви се наложи някаква хирургична операция, докато приемате Рапинил, информирайте Вашия лекар или стоматолог, че приемате това лекарство.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства (различни от Вашето обичайно опиоидно болкоуспокояващо лекарство), включително и такива, отпускани без рецепта.

Следващите лекарства могат да повишат ефекта на Рапинил:

- ☐ Определени видове противогъбични лекарства съдържащи напр. кетоконазол или итраконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции)
- ☐ Определени видове антибиотични лекарства, използвани за лечение на инфекции (наричани макролиди, съдържащи напр. еритромицин).
- ☐ Определени видове антивирусни лекарства, използвани за лечение на инфекции причинени от вируси (наричани протеазни инхибитори, съдържащи напр. ритонавир).
- ☐ Лекарства, съдържащи алкохол
- ☐ Лекарства, наричани моноаминооксидазни (MAO) инхибитори, които се използват при тежка депресия или Паркинсонова болест. Информирайте Вашия лекар, ако сте приемали този вид лекарства през последните две седмици

Следните лекарства могат да намалят ефекта на Рапинил:

- ☐ Определени видове силни болкоуспокояващи съдържащи напр. бупренорфин или пентазоцин

Рапинил може да засили ефекта на лекарства, които Ви карат да се чувствате сънливи, включително:

- ☐ други **силни болкоуспокояващи лекарства** (вид опиоидни лекарства напр. за болка и кашлица)
- ☐ общи анестетици (които се използват, за да Ви приспят по време на операция)
- ☐ мускулни релаксанти
- ☐ приспивателни таблетки
- ☐ лекарства, използвани за лечение на
 - o депресия
 - o алергии
 - o безпокойство и психоза
- ☐ лекарства, съдържащи клонидин (използвани за лечение на високо кръвно налягане).

Прием на Рапинил с храни и напитки

Рапинил може да направи някои хора сънливи. Не консумирайте алкохол, без да се посъветвате с Вашия лекар, тъй като алкохолът може да Ви направи по-сънливи от обикновено.

Не пийте сок от грейпфрут докато Ви е назначено лечение с Рапинил, тъй като той може да увеличи нежеланите реакции на Рапинил.

Бременност и кърмене

Не трябва да използвате Рапинил по време на бременност, освен ако това не Ви е специално казано от Вашия лекар.

Фентанил преминава в майчиното мляко и може да причини особена сънливост и повърхностно дишане при кърмачето. Посъветвайте се с Вашия лекар и не използвайте Рапинил по време на кърмене, освен ако Вашият лекар не прецени, че ползите за Вас са повече отколкото рисковете за детето.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете което и да е лекарство, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране или работа с машини

Рапинил може да влоши умствената и/или физическа способност за извършване на потенциално опасна работа като шофиране или работа с машини.

Ако се почувствате замаяни, сънливи или имате замъглено виждане, докато приемате Рапинил, не шофирайте и не използвайте машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ РАПИНИЛ

Преди да приемете Рапинил за първи път, Вашият лекар ще Ви обясни как трябва да се прилага лекарството, за да бъде ефективно лечението на внезапната болка.

Винаги приемайте Рапинил точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, трябва да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Този продукт трябва да се използва САМО от Вас, според указанията на Вашия лекар. Не трябва да се използва от други хора, тъй като може да представлява СЕРИОЗЕН риск за тяхното здраве, особено при деца.

Начална фаза – Определяне на най-подходящата доза

За да действа успешно Рапинил, Вашият лекар ще трябва да определи най-подходящата доза при лечение на единичен епизод на внезапна болка. Рапинил сублингвални таблетки се предлага в няколко концентрации. Може да се наложи да опитате различни концентрации на Рапинил сублингвални таблетки по време на няколко епизода на внезапна болка, за да се установи най-подходящата доза. Вашият лекар ще Ви помогне за това и ще работи с Вас за определяне на таблетката с най-добра концентрация, която да използвате.

Ако не получите адекватно облекчаване на болката с една таблетка, Вашият лекар може да Ви каже да приемете две таблетки за лечение на епизод на внезапна болка. Не приемайте втора таблетка, освен ако Вашият лекар не Ви е казал, тъй като това може да доведе до предозиране. Вашият лекар ще Ви посъветва таблетка с каква концентрация да използвате.

Рапинил е вид лекарство, различно от другите лекарства, които може да сте използвали за лечение на внезапната болка. **Трябва винаги да приемате дозата на Рапинил, която Ви е предписана от Вашия лекар** – тя може да е различна от дозата, която сте използвали при други лекарства за внезапна болка.

Поддържаща фаза – След като вече е определена най-подходящата доза

След като Вие и Вашият лекар сте установили дозата на Рапинил таблетки, която контролира внезапната болка, трябва да приемате тази доза не повече от четири пъти на ден. **Дозата на Рапинил може да се състои от повече от една таблетка.**

Ако смятате, че дозата на Рапинил, която използвате, не контролира задоволително внезапната Ви болка, информирайте Вашия лекар, тъй като може да се наложи той/тя да коригира дозата Ви.

Не трябва да променяте Вашата доза Рапинил, освен ако това не е указано от лекаря Ви.

Прием на лекарството

Рапинил трябва да се прилага сублингвално. Това означава, че таблетката трябва да се постави под езика, където се разтваря бързо, за да позволи на фентанил да се абсорбира през лигавицата на устата. След като се абсорбира, фентанил започва да действа за облекчаване на болката. Когато изпитате епизод на внезапна болка, приемете дозата, определена от Вашия лекар, както следва:

- Ако устата Ви е суха, изпийте глътка вода, за да се овлажни. Изплюйте или глътнете водата.
- Извадете таблетката (таблетките) от блистерната опаковка непосредствено преди употребата.
- Отлепете фолиевото покритие на един блистер и внимателно извадете таблетката. Не се опитвайте да извадите Рапинил сублингвални таблетки през фолиевото покритие, както при обикновена таблетка
- Поставете таблетката под езика си, колкото е възможно по-навътре и я оставете да се разтвори напълно.
- Рапинил ще се разтвори бързо под езика и ще се абсорбира, за да облекчи болката. Затова е важно да не смучете, дъвчете или поглъщате таблетката.
- Не трябва да пиете или ядете нищо, докато таблетката не се разтвори напълно под езика Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Рапинил

- ☐ извадете всички останали таблетки от устата си
- ☐ кажете на човека, който се грижи за Вас или на друг човек в къщата какво се е случило
- ☐ Вие или човекът, който се грижи за Вас, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, фармацевт или местната болница и да обсъдите какви действия да се предприемат
- ☐ докато чакате лекаря, дръжте пациента в будно състояние като му говорите или го разклащате от време на време

Симптомите на предозиране включват:

- ☐ прекомерна сънливост
- ☐ забавено, повърхностно дишане

Ако възникнат подобни симптоми, потърсете незабавно спешна медицинска помощ.

Ако смятате, че някой е приел Рапинил по невнимание, потърсете незабавно спешна медицинска помощ.

Ако сте спрели приема на Рапинил

Трябва да преустановите приема на Рапинил сублингвални таблетки само по указание от Вашия лекар. Трябва да продължите да приемате/използвате обичайното опиоидно болкоуспокояващо лекарство за постоянна болка, както е определено от Вашия лекар.

Не би трябвало да възникнат никакви осезаеми ефекти, ако преустановите приема на Рапинил, но възможните симптоми на отнемане са тревожност, тремор, изпотяване, бледност, гадене и повръщане.

Въпреки всичко, ако сте обезпокоени за облекчаването на болката, трябва да се обърнете към Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Рапинил може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава

Ако започнете да се чувствате необичайно или сте много сънливи, или ако дишането Ви стане бавно и повърхностно, Ви е или този, който се грижи за Вас, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или местната болница за спешна помощ (вижте и точка 3 „Ако сте приели повече от необходимата доза Рапинил”).

Много чести нежелани реакции (които засягат повече от 1 от 10 пациенти) са:

- гадене, главоболие, сънливост/отпадналост, замаяност.

Чести нежелани реакции (които засягат от 1 до 10 пациенти на 100) са:

- повръщане, диария, запек, болка в стомаха, чувство на подуване, нарушение на храносмилането, липса на апетит
- депресия, затруднена концентрация, неестествено чувство на щастие
- повишена чувствителност към звуци и шум, замъглено или раздвоено виждане
- понижено кръвно налягане, зачервяване/усещане за топлина, бавно повърхностно дишане, чувство на слабост, чувство на отпадналост, намалена чувствителност към допир, безчувственост или изтръпване
- течащ или запушен нос, сухота в устата, възпалено гърло, сърбеж по кожата, кожен обрив, раздразнение под езика

Други известни нежелани реакции, свързани с продуктите, съдържащи фентанил, са:

- Много чести нежелани реакции (които засягат повече от 1 на 10 пациенти): прекомерно изпотяване
- Чести нежелани реакции (които засягат от 1 до 10 на 100 пациенти): чувство за обърканост, тревожност или нервност, халюцинации, необичайни мисли, потрепвания на мускулите, нарушение на съня, странни сънища, проблеми с езика или нарушения на вкуса, зачервяване, ранички/афти в устата, чревна обструкция, затруднения при преглъщане, предразположеност към инциденти
- Нечести нежелани реакции (които засягат от 1 до 10 на 1000 пациенти): чувство на безпокойство, чувство на изоставеност, промени в настроението, смущения в говора, забравяне, липса на координация, световъртеж, забавено или забързано сърцебиене, повишено кръвно налягане, затруднено дишане, забавено или повърхностно дишане, астма, подуване на корема, газове, жажда, затруднения при ходене в тоалетна, промяна на честотата на ходене в тоалетна., чувство на неразположение
- Редки нежелани реакции (които засягат от 1 до 10 на 10 000 пациенти):

- хълцане
- Много редки нежелани реакции (които засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти):
неравномерно сърцебиене, спиране на дишането, кръв в слюнката, повишено количество на урината, болезнени спазми на пикочния мехур.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ РАПИНИЛ

Болкоуспокояващото лекарствено вещество в Рапинил е много силно и може да бъде животозастрашаващо, ако по невнимание бъде погълнато от дете. Рапинил трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Рапинил след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след надписа „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

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

Препоръчително е Рапинил да се съхранява на заключени места.

Ако е възможно, всеки неизползван продукт трябва да бъде предаден на Вашия фармацевт за безопасното му изхвърляне.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Рапинил

Активното вещество е фентанил (fentanyl). Една сублингвална таблетка съдържа 50 микрограма фентанил (като цитрат)

100 микрограма фентанил (като цитрат)

200 микрограма фентанил (като цитрат)

300 микрограма фентанил (като цитрат)

400 микрограма фентанил (като цитрат)

600 микрограма фентанил (като цитрат)

800 микрограма фентанил (като цитрат)

Другите съставки са манитол (E421), силикатна микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

Как изглежда Рапинил и какво съдържа опаковката

Рапинил е малка, бяла сублингвална таблетка, която се поставя под езика. Тя се предлага в няколко различни концентрации и форми. Вашият лекар ще предпише концентрацията (формата) и броя таблетки, които са подходящи за Вас.

Таблетката от 50 микрограма е бяла таблетка с петоъгълна форма.

Таблетката от 100 микрограма е бяла, кръгла таблетка

Таблетката от 200 микрограма е бяла, овална таблетка

Таблетката от 300 микрограма е бяла, триъгълна таблетка
Таблетката от 400 микрограма е бяла таблетка с форма на ромб.
Таблетката от 600 микрограма е бяла таблетка с форма на буквата „D”.
Таблетката от 800 микрограма е бяла таблетка с форма на капсула.

Таблетките Рапинил се съдържат в блистери, поставени в картонени кутии от 10 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба:

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

Производител:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Швеция

Тел.: +46 8 6025200

Дата на последно одобрение на листовката {мм /гггг}.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, трябва да гарантират изпълнението на следните условия от страна на притежателите на разрешения за употреба:

Заявителят се задължава да предостави следната информация на националния компетентен орган на референтната държава-членка:

- Анализ на процента на респондерите (30% и 50%) на 10-ата и 15-ата минута за проучване EN-3267-005,
- Окончателни резултати от проучвания EN3267-005 и 3267-007, включително подробности за експозицията на пациентите и пълен анализ на безопасността.