

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE LÉČIVÝCH
PŘÍPRAVKŮ, ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ A DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Belgie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Kypr		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk

¹ Schvalování názvu probíhá

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Dánsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Estonsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Finsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk

² Schvalování názvu probíhá

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Francie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Německo		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Řecko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Maďarsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Island		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Irsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Itálie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Lotyšsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk

³ Schvalování názvu probíhá

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Litva		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Lucembursko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Norsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Polsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Portugalsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Slovenská republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Slovinsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Španělsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk

⁴ Schvalování názvu probíhá

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Švédsko	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk
Velká Británie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Velká Británie	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvální tablety	Podání pod jazyk

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU RAPINYL A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (viz příloha I)

Žadatel, společnost ProStrakan Ltd., podal prostřednictvím decentralizovaného postupu žádost o registraci léčivého přípravku Rapinyl, sublingválních tablet obsahujících 50 µg, 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg nebo 800 µg fentanylu ve formě citrátu. Fentanyl je dobře známé a široce užívané syntetické krátce působící opioidní analgetikum, používané k léčbě pacientů se silnými bolestmi. Přípravek Rapinyl je určen k léčbě průlomové bolesti, která se objevuje u pacientů léčených opioidy pro chronické nádorové bolesti.

Žádost byla založena na údajích o fentanylu z literatury, byla doplněna farmakokinetickými údaji pro přípravek Rapinyl a srovnáním biologické dostupnosti přípravku Rapinyl s přípravkem Actiq ve formě lízátko, schváleným fentanylem podávaným transukózně dle potřeby. Východiskem k propojení s četnými publikovanými údaji, které se týkají klinické účinnosti a bezpečnosti registrovaných fentanylových přípravků, byl jednak charakter farmakokinetiky během léčby přípravkem Rapinyl a jednak srovnání farmakokinetiky přípravku Rapinyl s přípravkem Actiq. O použití přípravku Rapinyl proto byly doposud získány jen omezené klinické údaje. Některé dotčené členské státy považovaly tuto propojující strategii za nepřijatelnou a nedostačující. Uvedly, že rychlé rozpouštění přípravku Rapinyl může svědčit pro vyšší C_{max} a kratší T_{max}. Ke schválení přípravku Rapinyl pro zvládání průlomových bolestí u cílové populace tedy byly požadovány další údaje o jeho účinnosti a bezpečnosti a záležitost byla postoupena výboru CHMP. Výbor CHMP přijal seznam dotazů (LoQ), kterými se měl žadatel zabývat.

Žadatel poskytl přehled současných znalostí o nádorové průlomové bolesti (BTP), popsal současné možnosti léčby a předložil publikované údaje a dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti jiných fentanylových přípravků se závěrem, že fentanyl je ideálním analgetikem pro léčbu průlomové bolesti. Přípravek Rapinyl je rychle se rozpouštějící sublingvální tableta, která je vyrobena tak, aby umožnila rychlý a předvídatelný transport fentanylu přes ústní sliznici. Produktová řada s různou silou dávkování umožňuje individuální titraci dávky od doporučené úvodní dávky až k dávce, která vyvolává analgezi při přijatelných vedlejších účincích. Žadatel charakterizoval farmakokinetický profil přípravku Rapinyl jednak tím, že demonstroval jeho rychlý transport, předvídatelnou farmakokinetiku navržených sil dávkování, a ukázal, že přípravek Rapinyl dosahuje podobných plazmatických koncentrací a farmakokinetických vlastností jako přípravek Actiq při nízkém i vysokém dávkování.

Žadatel taktéž považoval klinickou bezpečnost fentanylových přípravků za dobře prokázanou a tyto přípravky za dobře tolerované u dobrovolníků i u cílové populace, spektrum vedlejších účinků považoval za odpovídající ostatním fentanylovým přípravkům, včetně těch užívaných pro léčbu BTP. Žadatel poskytl údaje podporující použitou propojující strategii a prokazující, že fentanyl uvolněný z přípravku Rapinyl poskytuje u cílové populace účinnou úlevu od bolesti. Bylo dosaženo statisticky významného snížení intenzity bolesti a klinicky důležitý pokles intenzity bolesti se objevil rychleji u pacientů léčených přípravkem Rapinyl ve srovnání s placebem. Žadatel tak potvrdil závěr, že přípravek Rapinyl je bezpečný a pacienty dobře tolerovaný a jeho bezpečnostní profil pro tuto indikaci vyhovující.

Žadatel dále považoval stávající propojující strategii za dostačující ke schválení přípravku Rapinyl v dávkovacím rozmezí 100-800 µg pro léčbu BTP u pacientů, protože fentanyl uvolňovaný z přípravku Rapinyl dosahuje takového rozmezí plazmatických koncentrací, které již bylo potvrzeno jako bezpečné a účinné. Farmakokinetika přípravku Rapinyl je úměrná jeho dávkování a předvídatelná pro jednotlivé i vícečetné dávky, a při své jednoduchosti a rychlé aplikovatelnosti proto tento preparát vychází vstříc trvající poptávce po přípravku určeném k léčbě průlomové bolesti u pacientů s nádorovým onemocněním. Žadatel také předložil navrhovaný plán řízení rizik, změny v údajích o přípravku a vzdělávací program určený pracovníkům ve zdravotnictví, pacientům a pečovateltm, který by byl zahájen s uvedením přípravku na trh. Žadatel proto věří, že poměr přínosů a rizik je u přípravku Rapinyl příznivý a že výsledky jakýchkoliv dalších studií klinické bezpečnosti a účinnosti

přípravku Rapinyl jsou předvídatelné, a tudíž nepotřebné. Sponzor navíc poskytl množství nezávislých posudků odborníků v oblasti paliativní péče, které uvádějí, že přínosy přesvědčivě převažují nad riziky přípravku.

Výbor CHMP se neztotožňuje s tvrzeními žadatele o vztahu dávkování mezi přípravky Rapinyl a Actiq, a není proto přesvědčen o srovnatelnosti systémové expozice přípravků Rapinyl a Actiq. Aby mohl být stanoven profil bezpečnosti a účinnosti přípravku Rapinyl, považuje výbor CHMP za nezbytné zhodnotit celou zprávu o analýze srovnatelnosti přípravků Rapinyl a Actiq, protože dostupné farmakokinetické údaje nemohou jejich podobnost doložit.

Výbor CHMP souhlasil, že farmakodynamické vlastnosti a účinnost fentanylu je dobře potvrzena a vzal na vědomí model bolesti pro BTP. Vzhledem k úzkému terapeutickému rozmezí fentanylu profil účinnosti a bezpečnosti těsně závisí na systémové expozici tomuto léčivu a srovnatelnost systémových expozic je proto klíčová. Výbor CHMP navíc nepřesvědčilo žadatelovo tvrzení o srovnání biologické dostupnosti fentanylu v přípravcích Rapinyl a Actiq a vyžádal si jasný důkaz podobnosti systémové expozice. Výbor CHMP pokládá informaci o nízkém výskytu nežádoucích účinků u pacientů tolerujících opioidy za uklidňující a vzal na vědomí sdělení o titraci dávky v souhrnu údajů o přípravku. V úvahu byla vzata také přijatelně nízká intraindividuální variabilita koncentrací fentanylu v plazmě, včetně variability spojené s příjmem tekutin, poraněním úst, xerostomií (suchem v ústech) a mukosítidou (zánětem sliznice). Výbor CHMP se přesto domnívá, že bezpečnost přípravku Rapinyl vyžaduje důkladnější objasnění, obzvláště v případech opakovaného podávání, titrování dávky a u dávky 800 µg.

Výbor CHMP proto vyjádřil názor, že žadatel poskytl jen omezené informace o léčbě pacientů (titraci do účinné dávky, opakovaném podávání, podávání až do nejvyššího dávkování), a nebylo tudíž možné ověřit účinnost a bezpečnost přípravku Rapinyl v klinické praxi ani charakteristiku celkového profilu klinicky relevantní časové účinnosti tohoto přípravku. Přestože se tedy výbor CHMP domnívá, že přípravek Rapinyl by mohl být užíván k léčbě průlomové bolesti u pacientů s nádorovým onemocněním, kombinované farmakokinetické, farmakologické a klinické údaje byly označeny za nedostačující a výbor CHMP požádal, aby žadatel poskytl klinický důkaz účinnosti a bezpečnosti přípravku Rapinyl v navrhovaném dávkování, včetně nejvyššího dávkování.

Žadatel poskytl údaje ze studie zabývající se farmakokinetikou přípravku Rapinyl u 8 pacientů s nádorovým onemocněním tolerujících opioidy. Tyto údaje dokazovaly, že farmakokinetické parametry se u pacientů a zdravých dobrovolníků neliší a že obdobná je i farmakokinetická variabilita. Žadatel se také vyjádřil k otázce xerostomie a mukosítidy, přičemž zastával názor, že ani v jednom z těchto případů nelze očekávat významnější vliv na rozpustnost nebo absorpci sublingválního přípravku Rapinyl, ale poznamenal, že se nepředpokládá užívání přípravku Rapinyl u pacientů se závažnou mukosítidou.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že sice neexistují důvody, proč by individualizovaná titrace dávky neměla fungovat u většiny pacientů, ale poznamenal, že nejvyšší dávkování nebylo prošetřeno, a rozsah uvedené studie (n=8) považuje z důvodu malého počtu pozorování a neexistence statistické analýzy dostupných údajů za příliš malý na to, aby z ní bylo možné vyvozovat jakékoliv spolehlivé závěry. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že nebyla prokázána srovnatelnost pacientů a zdravých dobrovolníků.

Závěry ze seznamu dotazů (LoQ)

Výbor CHMP v závěru konstatoval, že žadatel během řízení neposkytl žádné nové údaje, ale vyjádřil nesouhlas s názorem žadatele, že další údaje o klinické účinnosti a bezpečnosti nejsou zapotřebí, přičemž je zřejmé, že toto zdůvodnění plně vychází z propojující strategie, která předpokládá, že biologická dostupnost přípravku Rapinyl je při stejné molární dávce ve srovnání s přípravkem Actiq dvakrát vyšší. Výbor CHMP uvedl, že tato skutečnost nebyla dostupnými údaji prokázána vzhledem ke sporné hodnověrnosti studie EN3267-001, protože tyto údaje neumožňují zhodnocení biologické dostupnosti těchto dvou preparátů a protože daná sdružená analýza nemůže být potvrzena. Výbor CHMP dále konstatoval, že poskytnutých klinických údajů, které se týkají účinnosti a bezpečnosti přípravku Rapinyl v léčbě BTP za normálních podmínek, je málo a že z předložené klinické studie

není možno vyvodit žádné závěry. Omezené jsou navíc i dostupné farmakokinetické údaje u pacientů, a nelze je tudíž srovnávat s údaji získanými u zdravých dobrovolníků. Výbor CHMP tedy nemohl souhlasit s tím, že profil bezpečnosti a účinnosti přípravku Rapinyl je možno předpokládat na základě poskytnuté dokumentace. Výbor CHMP proto požadoval další údaje, která by doložila účinnost a bezpečnost přípravku Rapinyl (nezávisle na přípravku Actiq) v léčbě BTP, a přijal seznam sporných otázek (LoOI).

Odpovědi na seznam sporných otázek a stanovisko výboru CHMP

Jako odpověď na seznam sporných otázek byl žadatel schopen poskytnout průběžné analýzy 2 probíhajících klinických studií bezpečnosti a účinnosti ve fázi III (EN3267-005 a EN3267-007), které provádí ve Spojených státech společnost Endo. Předložené údaje staví na klinických údajích od 221 dobrovolníků a 41 pacientů. Žadatel poskytl rovněž údaje, které dokládají, že přípravek Rapinyl dosáhl cíle primární účinnosti (celkový rozdíl intenzity bolesti od výchozího stavu do 30 minut (SPID30)) a že tyto výsledky jsou statisticky vysoce signifikantní ($p=0,0004$). Navíc byl prokázán jednak profil klinicky relevantní časové účinnosti vhodný pro léčbu epizody průlomové bolesti a jednak významný klinický přínos pro pacienty; pacienti mohli určit účinnou dávku přípravku Rapinyl a úspěšně ji použít při zvládnutí vícečetných epizod průlomové bolesti. Žadatel dospěl k názoru, že optimální dávka přípravku Rapinyl poskytuje rychle nastupující analgezii, která odráží křivku nádorové průlomové bolesti. Žadatel vyslovil názor, že rychlost a rozsah absorpce přípravků Rapinyl a Actiq jsou podobné a že prokazatelná je i podobnost farmakokinetických profilů během 30minutové fáze rychlé absorpce. Údaje získané při testování Rapinylu a nejdůležitější dodatečné údaje o expozici u pacientů s nádorovým onemocněním dále také dokládají, že dobrovolníci a pacienti mají obdobnou farmakokinetiku, což vyvrací nutnost dalších studií u zdravých dobrovolníků.

Žadatel vyjádřil názor, že přípravek Rapinyl může být při léčbě pacientů s mnohočetnými epizodami průlomové bolesti úspěšně titrován a podáván opakovaně při zachování jeho účinnosti a bezpečnosti. Byly také poskytnuty údaje o bezpečnosti ze studií EN3267-005 a EN3267-007 založené na prozatímního vzorku databáze bezpečnosti z ledna 2008 a zahrnující pouze závažné nežádoucí příhody. Ani v jedné studii k tomuto datu nejsou žádné zprávy o závažných nežádoucích příhodách, které by byly spojeny s užíváním přípravku Rapinyl. Vzhledem k tomu, že bezpečnost trans mukózně podávaného fentanylu je dobře popsána, jakékoli problémy týkající se bezpečnosti by byly registrovány jako příhody závažného rázu. Žadatel také obhajoval podávání 800 μ g dávky a vyjádřil se k bezpečnosti přípravku Rapinyl, pokud je přidán ke stávající kontinuální léčbě bolesti fentanylem nebo jinými opioidy, a vyslovil názor, že trans mukózní receptce fentanylu vede ke stále stejným výsledkům bez ohledu na typ výchozí léčby.

Žadatel na závěr uvedl, že výsledky ze studií EN3267-005 a EN3267-007 potvrzují závěry, které byly založeny na původní propojující strategii, a dokazují, že přípravek Rapinyl může být bezpečně a účinně užíván k léčbě mnohočetných epizod nádorové průlomové bolesti u pacientů tolerujících opioidy. Žadatel se domnívá, že původní propojující strategie a spolu s ní i značné množství údajů potvrzujících účinnost a bezpečnost přípravku Rapinyl u pacientů s nádorovým onemocněním dokazuje, že přínosy tohoto přípravku skutečně převažují nad jeho riziky. Žadatel se však i nadále zavazuje k tomu, že navrhovaný komplexní plán řízení rizik bude realizován.

Výbor CHMP vzal předložené údaje na vědomí a zvážil údaje z klinických studií EN3267-005 a EN3267-007. Hlavní přínos uvedených průběžných analýz spočívá v zajištění jakýchkoli nových signálů týkajících se bezpečnosti a ve srovnání účinnosti ve vztahu k předchozím nálezům. Výbor CHMP vyjádřil názor, že poskytnuté informace dostačují k tomu, aby byl na jejich základě učiněn závěr, že údaje o opakovaném dávkování pro přípravky Actiq a Rapinyl jsou podobné a že vzájemný vztah dávek mezi přípravky Actiq a Rapinyl je považován za prokázaný pomocí údajů týkajících se podávání jednorázové dávky, a to až do doby, kdy budou k dispozici další klinická data týkající se bezpečnosti a účinnosti. Výbor CHMP rovněž souhlasil, že navrhovaný rozsah dávkování pro přípravek Rapinyl je dostatečně doložen a že nejsou zapotřebí žádné další údaje o bezpečnosti a účinnosti v souvislosti s titrací dávek. Jsou navíc dobré zkušenosti s léčbou BTP u pacientů trpících chronickým nádorovým onemocněním, kteří již dostávají stabilní dávku silných opioidů k základní analgezii. Ačkoliv průběžné údaje podporují navržený rozsah dávkování přípravku Rapinyl, výbor

CHMP přesto požádal o další klinické údaje, jež by jasně prokázaly bezpečnost a účinnost přípravku Rapinyl. Výbor CHMP považuje farmakokinetické údaje srovnávající zdravé dobrovolníky a pacienty za omezené; souhlasil však, že dostupné údaje nenaznačují žádné znepokojující rozdíly.

Výbor CHMP byl toho názoru, že údaje o účinnosti sice vykazují statisticky významný rozdíl v ukazateli SPID 30 ve prospěch přípravku Rapinyl oproti placebu, ale že mezi primární cíle by mělo patřit také hodnocení rozdílu v intenzitě bolesti pomocí jednoduchého škálování a měl by být rovněž definován pacient odpovídající na léčbu. Původní kritéria (SPID) zvolená v rámci této studie a stejně tak i doba určená k hodnocení účinnosti (30 minut) se nezdají být vhodné k ověření účinnosti léčby epizod BTP, o kterých je známo, že medián délky jejich trvání činí 30 minut. Výbor CHMP byl tedy toho názoru, že žadatel by měl poskytnout analýzu se zastoupením 30 % a 50 % pacientů odpovídajících na léčbu v 10. a 15. minutě, aby bylo možno lépe zhodnotit profil klinicky významného časového účinku. Přestože důvody, které žadatel uvedl pro omezení analýzy na závažné nežádoucí příhody, jsou v tuto chvíli schváleny a přestože výbor CHMP považuje za uklidňující, že se neobjevily žádné nové závažné problémy týkající se bezpečnosti, žadatel by měl i přesto poskytnout ještě kompletní analýzu bezpečnosti. Výbor CHMP vyjádřil nakonec rovněž názor, že databáze účinnosti a bezpečnosti přípravku Rapinyl v léčbě pacientů s nádorovým onemocněním s BTP je dosti chudá a požádal o předložení dalších analýz bezpečnosti: detailní expozice pacientů přípravku Rapinyl, kompletní analýza bezpečnosti, kazuistiky úmrtí.

Na základě zhodnocení údajů a požadovaných odpovědí dospěl výbor CHMP k názoru, že žádost pro přípravek Rapinyl může být schválena, pod podmínkou, že žadatel podá uspokojivé odpovědi k seznamu zbývajících sporných otázek.

Odpovědi na zbývajících sporné otázky a stanovisko výboru CHMP

Žadatel předložil potvrzení, že tablety používané ve studiích fáze III, EN3267-005 a EN3267-007, které provedla společnost Endo, jsou kvantitativně i kvalitativně identické s tabletami, jejichž hodnocení právě probíhá v Evropě, a že totožný je také výrobní proces používající fentanylcitrat se shodnými vlastnostmi od stejného dodavatele. Díky tomu je možné vztáhnout výsledky těchto studií i na přípravek Rapinyl. Výbor CHMP souhlasil a tuto spornou otázku považoval za vyřešenou.

Žadatel poskytl další ujištění o použití přípravku Rapinyl u pacientů s mukositidou, založené na publikacích a doporučeních, ze kterých vyplývá, že pacienti s lehkou/středně závažnou mukositidou mohou užívat perorální léčiva, zatímco u pacientů se závažnou mukositidou je podávání fentanylu v transmukózních formách nevhodné a k utišení bolesti je v takových případech lépe volit jiné cesty podání. V oddíle 4.4 souhrnu údajů o přípravku doplnil žadatel nově formulované upozornění s doporučením věnovat zvýšenou pozornost titraci dávky u pacientů s poraněním úst či mukositidou. Žadatel dále popsal údaje shromážděné v době průběžného hodnocení v databázi bezpečnosti (leden 2008) a vyjádřil názor, že vyvozené informace vyznívají příznivě ve srovnání s hodnotami, jež se uvádějí pro přípravky Effentora a Actiq, ačkoliv důvod pro vyřazení pacientů ze studie sponzor neudal. Ústní dutina byla navíc vyšetřena ošetřujícím lékařem nebo sestrou 15-20 minut po podání léčby, aby byla odhalena případná lokální iritace, a nebyly prokázány žádné abnormální nálezy a tablety měly u pacientů dobrou toleranci jak po podání jednorázové dávky, tak i dávek opakovaných. Výbor CHMP vzal na vědomí, že počet pacientů, kterým se podařilo úspěšně vytitrovat účinnou dávku, se blíží počtům zaznamenaným pro přípravky Actiq i Effentora, a vzhledem k tomu, že 97 % pacientů, kterým se podařilo úspěšně vytitrovat účinnou dávku, bylo schopno dokončit randomizovanou fázi studie, výbor CHMP rovněž uznal, že nebyly zjištěny žádné zvláštní problémy týkající se bezpečnosti.

Žadatel odkázal na studii EN3267-005, ve které je pro přípravek Rapinyl provedena požadovaná analýza rozdílu v intenzitě bolesti (PID) počínaje 10. minutou od jeho podání ve srovnání s placebem. Vzhledem k tomu, že nebyla provedena žádná průběžná analýza se zastoupením 30 % a 50 % pacientů s odpovědí na léčbu v 10. a 15. minutě, byl sponzor požádán, aby tuto analýzu dodal v závěrečné zprávě o klinické studii. Jelikož tyto údaje neměl žadatel k dispozici, předložil údaje dokládající přímou korelaci mezi analýzou se zastoupením 33 % pacientů s odpovědí na léčbu a PID a použil v současnosti dostupná data o léčbě bolesti a hodnoty PID, aby na jejich základě určil, jaký bude u

pacientů s odpovědí na léčbu poměr v reakcích na aktivní látku a placebo v předchozích časových bodech. I když takto odvozené výsledky nebyly ještě ověřeny, vyznívají ve srovnání s přípravky Effentora a Actiq příznivě. Žadatel se proto domnívá, že prokázání statisticky významného zlepšení PID v 10. a 15. minutě, jež dokládá studie EN3267-005, představuje spolehlivé a klinicky relevantní měřítko rychlé účinnosti přípravku Rapinyl a že zlepšení PID se bezprostředně promítá u pacientů ve zvýšeném počtu odpovědí na léčbu. Žadatel také představil a důkladně okomentoval údaje o expozici získané od 131 pacienta, kterým byla úspěšně vytitrována dávka ve studiích EN3267-005 a 007, a u pacientů, kteří prošli 3 a 12měsíčním obdobím sledování.

Žadatel se ve své diskusi vrátil k již dříve předložené sadě databázových údajů týkajících se závažných nežádoucích příhod vedených k datu 18. ledna 2008 a vyjádřil názor, že nová data o bezpečnosti doplňují propojující strategii a jsou v souladu s dalším hodnocením údajů o závažných nežádoucích příhodách uvedených k datu 15. května 2008. Žadatel popsal zaznamenané signály závažných nežádoucích příhod a uvedl, že pouze v jednom případě byla výzkumným týmem zjištěna spojitost se studovaným léčivem. Žadatel se vyjádřil rovněž k rozdílu mezi dobrovolníky (bez zkušenosti s opioidy) a cílovou populací (chronicky užívající opioidy), přičemž poznamenal, že profil relevantních nežádoucích příhod je v souladu s profilem bezpečnosti fentanylových přípravků, jak jej dokládají údaje v dostupné literatuře, a že v souvislosti s dávkováním nejsou pozorovatelné žádné tendence, které by se podílely na výskytu nežádoucích příhod. V průběhu těchto studií fáze III bylo podáno velké množství dávek přípravku Rapinyl a byly také podávány vysoké dávky tohoto přípravku po dlouhé časové období, přičemž nedošlo k ničemu, co by zavadlo příčinu k obavám ohledně povahy a četnosti hlášených závažných nežádoucích příhod. Žadatel proto považuje profil bezpečnosti přípravku Rapinyl za přiměřený dané indikaci. Výbor CHMP vzal na vědomí ujištění, že se v souvislosti s bezpečností přípravku neobjevily žádné signály, které by svědčily o závažných nežádoucích příhodách, ale jako podmínku pro udělení registrace výbor žadateli stanovil, aby předložil kompletní analýzu bezpečnosti.

Žadatel poskytl kazuistiku všech úmrtí, jež mu byla hlášena, zhodnotil nežádoucí příhody končící úmrtím a v závěru poznamenal, že podle vyhodnocení výzkumných týmů tato úmrtí neměla spojitost se studovaným léčivem. Jeden pacient se úspěšně pokusil o sebevraždu, ale protože sebevražedné myšlenky jsou u pacientů s nádorovým onemocněním častější než v obecné populaci, nejsou sebevražda ani sebevražedné myšlenky hlášeny ani u přípravků Actiq nebo Fentora/Effentora jako nežádoucí příhoda spojená s jejich užíváním a vzhledem k podobnému farmakokinetickému profilu přípravků Rapinyl a Actiq se žadatel domnívá, že tento případ byl ojedinělý, což odpovídá i hodnocení výzkumného týmu, že tato příhoda se nevyskytla v souvislosti s užíváním studovaného léčiva. Výbor CHMP posoudil kazuistiku úmrtí a vyjádřil souhlas se závěry žadatele. Úspěšný pokus o sebevraždu nicméně vyžaduje pozornost, protože deprese a výkyvy nálad jsou nežádoucí příhody uvedené v souhrnu údajů o přípravku Actiq. Výbor CHMP se tedy domnívá, že příhody tohoto druhu by měly být pečlivě monitorovány, a požádal, aby tato problematika byla sledována v rámci farmakovigilance po udělení registrace.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Výbor CHMP uvítal nové průběžné analýzy údajů o účinnosti a bezpečnosti přípravku Rapinyl, ale vyjádřil názor, že na tyto nové údaje je třeba pohlížet jako na předběžné, protože kompletní výsledky zkoušení nejsou ještě pro hodnocení k dispozici. I když počet analyzovaných pacientů je ještě nízký, jsou již k dispozici informace o léčbě BTP u pacientů s nádorovým onemocněním při dávkování od 100 µg do 800 µg a nebyly hlášeny žádné nové signály zpochybňující bezpečnost přípravku. Jeho bezpečnost byla potvrzena poukazem na známé vlastnosti fentanylu, předložené klinické údaje, přepracovanou verzi souhrnu údajů o přípravku, která doporučuje přísně individuální titraci dávky, a na navrhovaný plán řízení rizik.

Údaje o účinnosti ukazují, že účinek přípravku Rapinyl se statisticky liší od účinku placeba při léčbě BTP, a tyto výsledky se jeví jako klinicky relevantní. Žadatel předložil analýzu vycházející z rozdílů v intenzitě bolesti v 10. a 15. minutě u pacientů odpovídajících na léčbu a vyvozující na základě těchto

rozdílů míru jejich reakce. Výpočet má zřejmě své oprávnění, ale analýza reakce na léčbu provedená přímo u pacientů by měla být přesto poskytnuta, jakmile bude dostupná. Předloženy byly rovněž požadované dostupné údaje o expozici, a i když tyto údaje nemají konečnou platnost, výbor CHMP považuje expozici přípravku Rapinyl v tuto chvíli za dostačující. Vzhledem k tomu, že pacientů dlouhodobě vystavených účinkům Rapinylu byl až doposud jen malý počet, je udělení registrace podmíněno poskytnutím konečných výsledků studií EN3267-005 a EN3267-007. Z poskytnutých údajů o účinnosti a bezpečnosti vyplývá, že přípravek Rapinyl se zdá být pro léčbu BTP u pacientů s nádorovým onemocněním srovnatelný s jinými přípravky obsahujícími fentanyl (Actiq a Effentora).

Vzhledem k nízkému počtu dlouhodobě exponovaných pacientů bylo žadateli jako podmínka udělení registrace stanoveno, aby předložil konečné výsledky studií EN3267-005 a EN3267-007 a kompletní analýzu bezpečnostních údajů týkajících se závažných nežádoucích příhod. Krom uvedeného by měla být sledována sebevražednost, protože deprese a výkyvy nálad patří mezi nežádoucí účinky hlášené pro přípravek Actiq.

Výbor CHMP dospěl nakonec k názoru, že žadatel uspokojivě zodpověděl všechny položené otázky. Na základě zhodnocení údajů a odpovědí žadatele na seznam nevyřešených a zbývajících sporných otázek dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Rapinyl je příznivý a že žádost pro přípravek Rapinyl sublingvální tablety 50 µg, 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg a 800 µg je možné schválit pod podmínkou, že žadatel provede úpravy v textu údajů o přípravku a splní podmínky registrace uvedené v příloze IV.

Vzhledem k tomu, že:

- žadatelovy odpovědi a zejména pak dodatečná klinická data, předložená během schvalovacího řízení výboru CHMP, úspěšně odstranily výhrady výboru CHMP,
- byl platně stanoven jak rozsah dávkování přípravku Rapinyl, tak vzájemný vztah dávek mezi přípravky Actiq a Rapinyl,
- a pokud žadatel splní podmínky registrace uvedené v příloze IV,
- výbor CHMP došel k názoru, že poměr přínosů a rizik je u přípravku Rapinyl příznivý,

výbor CHMP doporučil úpravy v souhrnu údajů o přípravku a schválení registrace přípravku Rapinyl a souvisejících názvů (viz příloha I). Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III. Podmínky registrace jsou uvedeny v příloze IV.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapinyl a přípravky se souvisejícími názvy (viz příloha I) 50 mikrogramů sublingvální tablety [viz příloha I – doplní se národní údaje]

Rapinyl 100 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 200 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 300 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 400 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 600 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 800 mikrogramů sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta obsahuje 50 µg fentanylum (ve formě citrátu)

100 µg fentanylum (ve formě citrátu)
200 µg fentanylum (ve formě citrátu)
300 µg fentanylum (ve formě citrátu)
400 µg fentanylum (ve formě citrátu)
600 µg fentanylum (ve formě citrátu)
800 µg fentanylum (ve formě citrátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tablety

sublingvální tableta 50 mikrogramů je bílá, pětihranná tableta
sublingvální tableta 100 mikrogramů je bílá, okrouhlá tableta
sublingvální tableta 200 mikrogramů je bílá, oválná tableta
sublingvální tableta 300 mikrogramů je bílá, trojúhelníková tableta
sublingvální tableta 400 mikrogramů je bílá, kosočtvercová tableta
sublingvální tableta 600 mikrogramů je bílá tableta ve tvaru D
sublingvální tableta 800 mikrogramů je bílá tableta ve tvaru tobolky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zvládnutí průlomové bolesti u dospělých pacientů užívajících opiáty vzhledem ke chronickým bolestem vyvolaným nádorem. Průlomová bolest je přechodnou exacerbací jinak kontrolované a chronické bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Rapinyl lze podávat pouze pacientům, kteří jsou považováni za tolerantní vzhledem ke své opiátové terapii chronických nádorových bolestí. Pacienty lze považovat za tolerantní, pokud užívají přinejmenším 60 mg perorálního morfinu denně, 25 µg transdermálního fentanylu za hodinu, nebo analgeticky ekvivalentní dávku jiného opiátu týden nebo déle.

Rapinyl sublingvální tablety podávejte přímo pod jazyk, a to co nejhlouběji. Tablety není vhodné polykat; je nutno je ponechat pod jazykem do úplného rozpuštění bez kousání nebo sání. Pacienti by měli být upozorněni, aby nejedli a nepili, dokud se sublingvální tableta zcela nerozpustí.

U pacientů, kteří mají sucho v ústech, lze sliznici před užitím Rapinylu zvlhčit vodou.

Titrace dávky:

Optimální dávku Rapinylu stanovte titrací směrem nahoru, dle individuálních potřeb pacienta. K dispozici je několik dávek k použití během titrační fáze. Jako počáteční dávku použijte 100 µg, a titrujte nahoru podle potřeby a možností různých lékových sil.

50µg tabletu lze použít jako mezistupeň ke zvýšení dávky při titraci.

Pacienti by měli být pečlivě sledováni, dokud není dosaženo vhodné dávky, tedy takové, která zajišťuje přiměřenou analgezii při každé epizodě průlomové bolesti, a to při přijatelné intenzitě nežádoucích účinků.

Přechod z jiných fentanylových přípravků na Rapinyl nelze provést v dávce 1:1, a to vzhledem k různým absorpčním profilům. Pokud pacienti přecházejí z jiných fentanylových přípravků, je nutná nová titrace dávky Rapinylu.

Při titraci doporučujeme následující dávkový režim, lékař však musí vzít v potaz klinické potřeby pacienta, věk a přidružená onemocnění.

Všichni pacienti musí terapii zahájit jedinou 100µg sublingvální tabletou. Pokud se do 15-30 minut od podání jediné tablety nedostaví přiměřená analgezie, lze podat druhou 100µg tabletu. Pokud se dosáhne nedostatečné úlevy se dvěma 100µg sublingválními tabletami, je třeba zvážit při příští epizodě průlomové bolesti zvýšení dávky na následující lékovou sílu. Zvyšování dávek musí pokračovat v krocích, dokud není zajištěna přiměřená analgezie. Toto zvyšování by mělo probíhat vždy po jedné tabletě. Pokud se dostaví nedostatečná úleva, je vhodné podat další tabletu po 15-30 minutách. V dávkách 400 µg a vyšších je vhodné nahradit u dodatečné tablety sílu 100µg za 200 µg. Viz následující schéma. Při jediné epizodě průlomové bolesti během titrační fáze nepodávejte více než dvě sublingvální tablety.

Síla (počet µg) první sublingvální tablety na epizodu průlomové bolesti	Síla (počet µg) dodatečné (druhé) sublingvální tablety k užití (v případě potřeby) 15-30 minut po první tabletě
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Pokud je přiměřená analgezie dosažena při vyšší dávce, ale nežádoucí účinky nejsou přijatelné, lze podávat kompromisní dávku (tam, kde je to zapotřebí, lze použít 50µg nebo 100µg tabletu).

Dávky vyšší než 800 µg nebyly v klinických studiích ověřovány.

K minimalizaci rizika nežádoucí reakce na opiáty a k usnadnění detekce správné dávky je nutné, aby pacienti byli během titrace pečlivě sledováni profesionálními zdravotníky.

Udržovací terapie:

Jakmile je stanovena vhodná dávka (i více než jedna tableta), pacienta je třeba na této dávce udržovat a omezit spotřebu léku na maximálně čtyři dávky Rapinylu denně.

Dodatečná úprava dávky:

Pokud se odezva (analgezie nebo nežádoucí účinky) na vytitrovanou dávku Rapinylu výrazně změní, možná bude třeba dávku upravit a zajistit tak optimální dávku.

Pokud pacient trpí více než čtyřmi epizodami průlomové bolesti za den po více než čtyři po sobě jdoucí dny, přehodnoťte dávku dlouhodobě působícího opiátu podávanému proti chronické bolesti. Pokud se typ nebo dávka dlouhodobě působícího opiátu změní, přehodnoťte dávku Rapinylu a vytitrujte optimální množství znovu podle potřeby pacienta.

Na opakované titrace libovolného analgetika musí vždy dohlížet profesionální zdravotník.

Ukončení terapie:

U pacientů, kteří už nevyžadují žádnou opiátovou terapii, vezměte při plánování postupného vysazení i dávky Rapinylu, abyste minimalizovali možné abstinenční příznaky.

U pacientů, kteří nadále absolvují chronickou opiátovou terapii vzhledem k přetrvávajícím bolestem, ale už nevyžadují tlumení průlomových bolestí, lze Rapinyl obvykle vysadit okamžitě.

Použití u dětí a adolescentů:

Rapinyl nesmí být podáván dětem a adolescentům do 18 let vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Použití u starších pacientů

Titraci dávky je nutno provádět zvlášť pečlivě a pacienty pečlivě sledovat, zda nejeví známky fentanylové toxicity (viz bod 4.4).

Použití u pacientů s ledvinovým a jaterním poškozením:

Pacienty s dysfunkcí ledvin nebo jater je během titrační fáze Rapinylu třeba pečlivě sledovat, zda nejeví známky toxicity (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Použití Rapinylu je kontraindikováno u pacientů bez předchozí zkušenosti s opiáty – hrozí riziko života nebezpečné respirační deprese.

Těžká respirační deprese nebo těžká obstrukce plic.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti a jejich pečovatelé musí být poučeni, že Rapinyl obsahuje léčivou látku v množství, které může být u dětí smrtelné, a že proto musí všechny tablety před dětmi chránit.

Vzhledem k potenciálně závažným nežádoucím účinkům, které se při užívání opiátů typu Rapinylu mohou vyskytnout, je pacienty a jejich pečovatele třeba upozornit na důležitost správného užívání Rapinylu, a co dělat, pokud by se vyskytly příznaky předávkování.

Před zahájením terapie Rapinylem je důležité stabilizovat užívání dlouhodobě působících opiátů.

Při opakovaném podávání opiátů typu fentanylu může dojít k rozvoji tolerance a fyzické popř. psychické závislosti. Iatrogenní závislost při terapeutickém použití opiátů je vzácná.

Stejně jako u všech opiátů také při užívání Rapinylu existuje riziko klinicky významné respirační deprese. Zvláštní opatření během titrace Rapinylu dbejte u pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo jinými potížemi, které zvyšují náchylnost na respirační deprese (například myasthenia gravis); mohlo by dojít k zesílení respirační deprese s možným respiračním selháním.

Rapinyl podávejte s maximální opatrností u pacientů, se zvýšenou citlivostí na nitrolební účinky hyperkapnie, například u pacientů se známkami zvýšeného nitrolebního tlaku, sníženého vědomí, kómatu nebo mozkového tumoru. U pacientů se zraněním hlavy mohou opiáty zakrýt klinické známky poranění. V takovém případě použijte tyto léky pouze v případě, že je to absolutně nezbytné.

Intravenózní podání fentanylu prokazatelně způsobuje bradykardii. Rapinyl proto používejte se zvýšenou opatrností u pacientů s bradyarytmiemi.

Údaje z intravenózních studií s fentanylem naznačují, že u starších pacientů může být snížena clearance a prodloužen poločas eliminace, a že tito mohou být citlivější na léčivou látku než mladší pacienti. U starších, kachektických a oslabených pacientů je třeba pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky toxicity fentanylu, a v případě potřeby snížit dávku.

Rapinyl podávejte opatrně pacientům s dysfunkcí jater nebo ledvin, zvláště během titrační fáze. Použití Rapinylu u pacientů s jaterní nebo ledvinovou nedostatečností může zvýšit biologickou dostupnost fentanylu a snížit systémovou clearance, což může následně vést k akumulaci a zvýšeným a dlouhodobým účinkům opiátu.

Opatrně postupujte při léčbě pacientů s hypovolémií a hypotenzí.

Rapinyl nebyl ověřován sledován u pacientů s poraněním úst a mukozitidou. U takových pacientů může hrozit riziko zvýšené systémové expozice léku, proto doporučujeme maximální opatrnost během titrace dávky.

Pokud je užívání Rapinylu zastaveno, nemělo by to mít žádné zjevné následky. Možné příznaky vysazení jsou však úzkost, třes, pocení, bledost, nevolnost a zvracení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fentanyl je metabolizován CYP3A4. Léčivé látky inhibující aktivitu CYP3A4, jako jsou makrolidová antibiotika (například erythromycin), antifungální přípravky (například ketokonazol, itraconazol) nebo některé inhibitory proteáz (například ritonavir) mohou zvyšovat biologickou dostupnost fentanylu snížením jeho systémové clearance, a tak potenciálně zesílit nebo prodloužit účinky opiátu. Grapefruitový džus je také znám jako inhibitor CYP3A4. Fentanyl proto podávejte pacientům opatrně, pokud je podáván současně s inhibitory CYP3A4.

Současné užívání jiných látek tlumících činnost CNS, například jiných morfinových derivátů (analgetik a antitusik), celkových anestetik, myorelaxans, uklidňujících antidepresiv, uklidňujících antihistaminik, barbiturátů, anxiolytik (tj. benzodiazepinů), hypnotik, antipsychotik, klonidinu a souvisejících látek může způsobit zvýšený tlumící účinek na činnost CNS. Může dojít k respirační depresi, hypotenzi a těžké sedaci.

Alkohol posiluje uklidňující účinky morfinových analgetik, proto se při užívání Rapinylu nedoporučuje současné požívání alkoholických nápojů nebo užívání léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Rapinyl se nedoporučuje k použití u pacientů, kteří v uplynulých 14 dnech dostávali inhibitory monoamin oxidázy (MAO), vzhledem k tomu, že bylo při užívání těchto inhibitorů současně s opiátovými analgetiky hlášeno silné a nepředvídatelné posilování analgetického účinku.

Současné užívání částečných agonistů a antagonistů opiátů (například buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se nedoporučuje. Mají vysokou afinitu k opiátovým receptorům s relativně nízkou vnitřní aktivitou, a proto částečně blokují analgetické účinky fentanylu a mohou vyvolat i abstinenční příznaky u pacientů závislých na opiátech.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost použití fentanylu během těhotenství nebyla dosud stanovena. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Fentanyl by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Dlouhodobá léčba tímto přípravkem během těhotenství může způsobit abstinenční příznaky u novorozence.

Fentanyl nepoužívejte během porodu (ani císařským řezem) – fentanyl prochází placentou a může způsobit respirační depresi u plodu či novorozence.

Fentanyl je vylučován do mateřského mléka a může způsobit sedaci popř. respirační depresi u kojence. Fentanyl podávejte kojícím ženám pouze v případě, pokud přínos jasně převyšuje potenciální rizika pro matku i dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Fentanyl však může negativně ovlivnit duševní nebo fyzické schopnosti k provádění potenciálně nebezpečných prací, například řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacienti mají být upozorněni, že nemají řídit ani obsluhovat stroje, pokud budou během léčby Rapinylem trpět závratí, budou ospalí nebo budou mít rozmazané nebo dvojité vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

U Rapinylu lze očekávat nežádoucí účinky typické pro opiáty; tyto účinky často slábnou při delším užívání léku. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky při užívání opiátů jsou respirační deprese (která může vést až k respirační zástavě), hypotenze a šok. Jiné velmi běžně hlášené nežádoucí účinky jsou: nevolnost, zvracení, zácpa, bolesti hlavy, spavost, únava a závratě.

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií ověřujících účinky Rapinylu u pacientů a dobrovolníků, a které mohou s léčbou souviset, jsou dále uvedené podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté $\geq 1/10$; časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: závratě, spavost, bolesti hlavy

Časté: vazovagální reakce, hypotenzie, parestézie, hyperacuzie

Poruchy oka

Časté: abnormální vidění

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: respirační deprese, rýma, faryngitida

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení, bolesti břicha, průjem, zácpa, žaludeční dyskomfort, dyspepsie, pocit sucha v ústech

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: kožní exantém, svědění

Cévní poruchy

Časté: ortostatická hypotenze, zarudnutí, návaly horka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: únava

Časté: tělesná slabost, podráždění místa aplikace

Psychiatrické poruchy

Časté: deprese, anorexie, zhoršená koncentrace, euforie

Všechny výše uvedené nežádoucí reakce byly hlášeny u dobrovolníků bez předchozí zkušenosti s opiáty, kterým byl podáván Rapinyl. Pacienti (n=23) léčení pouze Rapinylem si stěžovali pouze na závratě, nevolnost a zvracení.

Dále byly hlášeny následující nežádoucí účinky spojené s jinými léčivými přípravky obsahujícími fentanyl (velmi časté $\geq 1/10$; časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) méně časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) velmi vzácné $< 1/10\,000$; není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Srdeční poruchy

Méně časté: bradykardie, tachykardie, hypertenze

Velmi vzácné: arytmie

Poruchy nervového systému

Časté: myoklonus, nespavost, poruchy chuti

Méně časté: abnormální chůze/koordinace, vertigo, amnézie, poruchy řeči, třes

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: hypoventilace, astma, dušnost,

Velmi vzácné: apnoe, hemoptýza

Gastrointestinální poruchy

Časté: gastrointestinální uzávěr, dysfagie, vředy v ústech/záněty dutiny ústní, poruchy jazyka

Méně časté: zvětšení břicha, plynatost, žízeň

Vzácné: škytavka

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence moči, změny v četnosti močení

Velmi vzácné: spasmus močového měchýře, oligurie

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: pocení

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Časté: náhodná poranění

Cévní poruchy

Časté: vazodilatace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: nevolnost

Psychiatrické poruchy

Časté: halucinace, zmatenost, úzkost, nervozita, abnormální myšlení, abnormální sny

Méně časté: neklid, depersonalizace, psychická labilita

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování fentanylem jsou posílení jeho farmakologických účinků, z nichž nejzávažnější je vznik respirační deprese, která může vést až k respirační zástavě.

Bezprostřední opatření při předávkování opiáty: odstranění jakýchkoli zbytků sublingválních tablet Rapinylu z úst, fyzická a slovní stimulace pacienta a posouzení stupně vědomí. Je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest. Pokud to bude zapotřebí, je třeba zavést orofaryngeální vzduchovod nebo endotracheální rourku, podávat kyslík a zahájit mechanickou ventilaci dle potřeby. Měla by být udržována přiměřená tělesná teplota a zajistěn parenterální příjem tekutin.

K léčbě náhodného předávkování u osob bez předchozí zkušenosti s opiáty by měl být použit tam, kde je to klinicky indikováno naloxon nebo jiní antagonisté opiátů, a to v souladu se Souhrnem údajů o přípravku. Při dlouhodobé respirační depresi možná bude třeba podat další dávky antagonistů opiátů.

Používáte-li naloxon nebo jiné antagonisty opiátů k léčbě předávkování u pacientů užívajících opiáty, postupujte opatrně – může dojít ke zhoršení syndromu akutního vysazení.

Pokud dojde k těžké nebo přetrvávající hypotenzi, mohlo by dojít k hypovolémii; v tom případě by měla být zajištěna vhodná terapie s parenterálním podáváním tekutin.

Při užívání fentanylu a jiných opiátů byl hlášen výskyt svalové rigidity, která komplikuje dýchání. V takové situaci možná bude nutná endotracheální intubace, podpůrná ventilace a podávání antagonistů opiátů a myorelaxans.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: deriváty fenylypiperidinu. ATC kód: N02AB03

Fentanyl je silné μ -opiátové analgetikum s rychlým nástupem analgezie a krátkodobým účinkem. Jako analgetikum je přibližně 100x účinnější než morfin. Sekundární účinky fentanylu na centrální nervový systém (CNS) a respirační a gastrointestinální funkce jsou typické pro opiátová analgetika a jsou považovány za účinky společné celé této třídě látek.

Analgetické účinky fentanylu souvisejí s krevní koncentrací léčivé látky; u pacientů bez předchozí zkušenosti s opiáty jsou minimální účinné sérové koncentrace fentanylu v rozmezí 0,3-1,2 ng/ml, zatímco koncentrace 10-20 ng/ml zajistí anestezii při operaci a těžkou respirační depresi.

U pacientů s chronickými bolestmi vyvolanými nádorem, kteří dostávají stabilní udržovací dávky opiátů, Rapinyl prokazatelně zajistí významně kvalitnější tlumení průlomové bolesti než placebo, a to 15 minut po podání a později, a je u něj významně nižší potřeba záchranné analgetické terapie. Bezpečnost a účinnost Rapinylu byla ověřována u pacientů užívajících tento lék při projevení průlomové bolesti. Preventivní použití Rapinylu u předvídatelných epizod bolesti nebylo v klinických studiích ověřováno.

Fentanyl, stejně jako jiné agonisty μ -opiátových receptorů, způsobuje úměrně dávce respirační depresi. Toto riziko je vyšší u pacientů bez předchozí zkušenosti s opiáty než u osob trpících těžkými bolestmi nebo na chronické terapii opiáty. Dlouhodobá léčba opiáty obvykle vede k rozvoji tolerance sekundárních účinků.

Opiáty sice obecně zvyšují tonus hladkého svalstva močových cest, výsledný vliv však kolísá – v některých případech vede k urgentnímu močení, v jiných naopak způsobuje problémy při močení.

Opiáty zvyšují tonus a tlumí hnací kontrakce hladkého svalstva v gastrointestinálním traktu, což má za následek prodloužení transportu potravy v gastrointestinálním systému, a může být důvodem konstipačního účinku fentanylu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fentanyl je vysoce lipofilní lék velmi rychle absorbovaný ústní sliznicí a pomaleji gastrointestinálním traktem. Perorálně podávaný fentanyl prochází intenzivním metabolickým procesem při první pasáži v játrech a střevech.

Rapinyl je sublingvální tableta s rychlým rozpuštěním. K rychlé absorpci fentanylu dochází po dobu zhruba 30 minut po podání Rapinyly. Biologická dostupnost Rapinyly nebyla ověřována, ale je odhadována na zhruba 70 %. Střední plazmatické koncentrace fentanylu jsou v rozmezí 0,2 až 1,3 ng/ml (po podání 100 až 800 µg Rapinyly) a jsou dosaženy do 22,5 až 240 minut.

Asi 80-85 % fentanylu je vázáno na plazmatické proteiny, hlavně α 1-glykoprotein a v menším rozsahu i na albumin a lipoprotein. Distribuční objem fentanylu při stabilizované hladině činí asi 3-6 l/kg.

Fentanyl je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP3A4, a to na řadu farmakologicky neúčinných metabolitů, např. norfentanyl. Do 72 hodin po intravenózním podání je kolem 75 % dávky vyloučeno v moči, nejčastěji jako metabolity, a méně než 10 % v původní formě. Asi 9 % dávky je vyloučeno ve stolici, hlavně jako metabolity. Celková plazmatická clearance fentanylu činí asi 0,5 l/h/kg. Po podání Rapinyly je hlavní poločas eliminace fentanylu asi 7 hodin (v rozsahu 3-12,5 hodin) a konečný poločas činí asi 20 hodin (rozsah 11,5-25 hodin).

Farmakokinetika Rapinyly je úměrná dávce v rozmezí 100 až 800 µg.

Ledvinové a jaterní poškození

Poškozená funkce jater nebo ledvin může způsobit zvýšené sérové koncentrace. U starších, kachektických nebo jinak oslabených pacientů může být clearance fentanylu nižší, což může způsobit delší konečný poločas sloučeniny (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje o farmakologické bezpečnosti a toxicitě léku při podávání v opakovaných dávkách nesignalizují žádné zvláštní riziko pro člověka, které by už nebylo popsáno v jiných bodech tohoto SPC. Studie na zvířatech prokázaly sníženou plodnost a zvýšenou mortalitu u plodů potkanů. Teratogenní účinky však nebyly prokázány.

Testy mutagenity u bakterií a hlodavců přinesly negativní výsledky. Fentanyl, stejně jako jiné opiáty, vykazoval mutagenní účinky *in vitro* u savčích buněk. Mutagenní riziko při terapeutickém použití se zdá nepravděpodobné vzhledem k tomu, že se účinky projeví pouze při velmi vysokých koncentracích.

Dlouhodobé studie karcinogenity nebyly realizovány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
silikátová mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Rapinyl sublingvální tablety jsou baleny v blistrech OPA/PVC/Al/Al, uložených v lepenkové krabici. Obal jednotlivých lékových sil Rapinyly je barevně odlišen.

Velikost balení: balení po 10 nebo 30 sublingválních tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Odpadový materiál by měl být bezpečně zlikvidován. Pacientům a pečovatелům se má doporučit, aby nepoužité léky vrátili do lékárny, kde budou zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[doplní se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rapinyl a přípravky se souvisejícími názvy (viz příloha I) 50 mikrogramů sublingvální tablety
[viz příloha I – doplní se národní údaje]

Rapinyl 100 mikrogramů sublingvální tablety

Rapinyl 200 mikrogramů sublingvální tablety

Rapinyl 300 mikrogramů sublingvální tablety

Rapinyl 400 mikrogramů sublingvální tablety

Rapinyl 600 mikrogramů sublingvální tablety

Rapinyl 800 mikrogramů sublingvální tablety

Fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jedna sublingvální tableta obsahuje 50 µg fentanylum (ve formě citrátu)

100 µg fentanylum (ve formě citrátu)

200 µg fentanylum (ve formě citrátu)

300 µg fentanylum (ve formě citrátu)

400 µg fentanylum (ve formě citrátu)

600 µg fentanylum (ve formě citrátu)

800 µg fentanylum (ve formě citrátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Sublingvální tableta

10 tablet

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Podání pod jazyk.

K rozpuštění pod jazykem.

Nepolykejte

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ
--

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ
--

Tento přípravek lze používat POUZE podle pokynů lékaře. Pokud bude přípravek užívat jiná osoba, může dojít k ZÁVAŽNÉMU ohrožení jejího zdraví!

8. POUŽITELNOST

EXP: (měsíc/rok)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Doporučujeme Rapinyl uchovávat v uzamčeném prostoru.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý přípravek pokud možno vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.: XXXX

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplň se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rapinyl 50 mikrogramů

Rapinyl 100 mikrogramů

Rapinyl 200 mikrogramů

Rapinyl 300 mikrogramů

Rapinyl 400 mikrogramů

Rapinyl 600 mikrogramů

Rapinyl 800 mikrogramů

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rapinyl a přípravky se souvisejícími názvy (viz příloha I) 50 µg sublingvální tablety název má být stejný v SPC, na všech obalech a PI

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

Rapinyl 100 µg sublingvální tablety

Rapinyl 200 µg sublingvální tablety

Rapinyl 300 µg sublingvální tablety

Rapinyl 400 µg sublingvální tablety

Rapinyl 600 µg sublingvální tablety

Rapinyl 800 µg sublingvální tablety

Fentanylum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Rapinyl a přípravky se souvisejícími názvy (viz příloha I) 50 mikrogramů sublingvální tablety
[viz příloha I – doplní se národní údaje]

Rapinyl 100 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 200 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 300 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 400 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 600 mikrogramů sublingvální tablety
Rapinyl 800 mikrogramů sublingvální tablety

Fentanylum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Rapinyl a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rapinyl užívat
3. Jak se Rapinyl užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rapinyl uchovávat
6. Další informace

1. CO JE RAPINYL A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Rapinyl je lékem pro pacienty, **kterí musí pravidelně užívat silné léky (opiáty) proti dlouhodobým bolestem** při nádorech, ale potřebují občas tlumit tzv. průlomovou bolest. Nejste-li si jist(a), poraďte se s lékařem.

Průlomová bolest je taková, která se vyskytuje náhle, a to i přes pravidelné užívání dlouhodobých léků (opiátů) proti bolesti.

Léčivou látkou přípravku Rapinyl sublingvální tablety je fentanyl. Fentanyl patří do skupiny silných léků proti bolesti zvaných opiáty.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE RAPINYL UŽÍVAT

Rapinyl neužívejte

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na fentanyl nebo na kteroukoli další složku přípravku Rapinyl
- jestliže máte závažné problémy s dýcháním

Před zahájením léčby Rapinylem **musíte už pravidelně užívat předepsaný silný lék (opiát) proti dlouhodobé bolesti**. Pokud nikoli, tento lék může způsobit těžké problémy s dýcháním (viz bod 4 – Možné nežádoucí účinky). Nejste-li si jist(a), poraďte se s lékařem.

Zvláštní opatrnosti při použití Rapinylu je zapotřebí:

Informujte lékaře před zahájením léčby, pokud trpíte (nebo jste nedávno trpěli) libovolným z následujících problémů (lékař toto musí vzít v potaz při stanovení dávky):

- poranění hlavy – Rapinyl může překrýt jeho příznaky a tím znesnadnit odhad poranění
- dýchací obtíže nebo myasthenia gravis (stav charakterizovaný svalovou slabostí)
- zpomalený srdeční tep nebo nízký krevní tlak
- onemocnění jater nebo ledvin – v takovém případě možná bude lékař muset pečlivěji upravit Vaši dávku
- nádor mozku popř. zvýšený nitrolební tlak (nárůst tlaku v mozku, který způsobuje těžké bolesti hlavy, pocit nevolnosti a rozmazané vidění.)
- rány v ústech nebo zánět ústní sliznice (otok a zarudnutí v ústech)

Pokud máte při užívání Rapinylu podstoupit libovolný operační zákrok, informujte o tomto léku zubního lékaře nebo chirurga.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích (s výjimkou pravidelně užívaných opiátů proti bolestem), které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Následující léčivé přípravky mohou účinky Rapinylu zesílit:

- Některé typy protiplísňových přípravků obsahující například ketokonazol nebo itraconazol (používané k léčbě plísňových infekcí).
- Některé typy antibiotik užívaných k léčbě infekcí (tzv. makrolidy, obsahující například erythromycin).
- Některé typy antivirových léků používaných k léčbě infekcí způsobovaných viry (tzv. makrolidy, obsahující například ritonavir).
- Léky obsahující alkohol
- Léky zvané inhibitory monoaminooxidázy (MAO), které slouží k léčbě těžké deprese a Parkinsonovy nemoci. Informujte lékaře, pokud jste tento typ léku užívali v posledních dvou týdnech.

Následující léčivé přípravky mohou účinky Rapinylu oslabovat:

- Některé typy silných léků proti bolesti obsahujících například buprenorfin nebo pentazocin

Rapinyl může zesilovat účinky léků způsobujících ospalost, jako jsou:

- jiné **silné léky proti bolestem** (opiatové léky, například proti bolestem a kašli)
- celková anestetika (používají se k usnutí při operacích)
- léky, které uvolňují svaly
- tablety na spaní
- léky na následující potíže:
 - deprese
 - alergie
 - úzkost a psychózu
- léky obsahující klonidin (k léčbě vysokého krevního tlaku).

Užívání Rapinylu s jídlem a pitím

Rapinyl může u některých osob způsobovat ospalost. Nekonzumujte alkohol bez předchozí konzultace s lékařem – může to způsobit silnější ospalost než obvykle.

Pokud vám byl předepsán Rapinyl, nepijte grapefruitový džus – může zesílit nežádoucí účinky Rapinylu.

Těhotenství a kojení

Rapinyl nesmíte užívat během těhotenství, pokud vám Váš lékař neřekne výslovně jinak.

Fentanyl je vylučován do mateřského mléka a může způsobit velmi silnou ospalost a mělké dýchání u kojenců. Během kojení se poraďte s lékařem a neužívejte Rapinyl, pokud lékař nedojde k závěru, že přínos léku pro vás je vyšší než riziko pro dítě.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než během těhotenství a kojení začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Rapinyl může negativně ovlivnit duševní popř. fyzické schopnosti k provádění potenciálně nebezpečných činností, například řízení vozidel nebo obsluhování strojů.

Pokud při užívání Rapinylu pocítíte závrať nebo ospalost nebo máte rozmazané vidění, zdržte se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

3. JAK SE RAPINYL UŽÍVÁ

Před prvním užitím Rapinylu vám lékař vysvětlí, jak lék užívat, aby účinně tlumil průlomovou bolest.

Vždy Rapinyl užívejte přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tento přípravek užívejte vždy **POUZE** podle pokynů lékaře. Nesmí jej užívat nikdo jiný, jinak může dojít k **ZÁVAŽNÉMU** ohrožení zdraví, zvláště u dětí!

Úvodní/Počáteční fáze – stanovení nejvhodnější dávky

Aby mohl Rapinyl dobře účinkovat, musí Váš lékař zjistit nejvhodnější dávku k léčbě jednotlivých výskytů průlomové bolesti. Rapinyl sublingvální tablety jsou dodávány v několika koncentracích (léčebných silách). Možná bude nutné při jednotlivých výskytech průlomové bolesti vyzkoušet tablety různé síly, až najdete nejvhodnější dávku. Lékař vám se stanovením vhodné síly léku pomůže.

Pokud jedna tableta nepřinese přiměřenou úlevu, Váš lékař může doporučit příští použití dvou tablet k léčbě epizody průlomové bolesti. Neužívejte však druhou tabletu, pokud vám to lékař nenařídí – jinak může dojít k předávkování. Lékař vám poradí, jakou sílu tablety použít.

Rapinyl je jiný než léky, které jste možná k léčbě průlomové bolesti užíval/a. **Dávku Rapinylu musíte vždy užívat tak, jak je předepsána Vaším lékařem** – může se lišit od dávek jiných léků, které jste na průlomovou bolest užívali dříve.

Udržovací fáze – jakmile zjistíte nejvhodnější dávku

Jakmile jste s lékařem zjistili vhodnou dávku Rapinylu na průlomovou bolest, užívejte tuto dávku, nemělo by to však být více než čtyřikrát denně. **Jedna dávka Rapinylu se může skládat z více než 1 tablety.**

Jestliže se domníváte, že užívaná dávka Rapinylu na průlomovou bolest nestačí, informujte svého lékaře – možná bude nutné dávku upravit.

Dávku Rapinylu nesmíte měnit sami, pokud lékař nestanoví jinak.

Užívání léku

Rapinyl užívejte sublingválně. To znamená, že tabletu umístíte pod jazyk, kde se rychle rozpustí a fentanyl bude vstřebán ústní sliznicí. Jakmile je fentanyl vstřebán, začne tlumit bolesti. Pokud dojde k průlomové bolesti, užíjte dávku doporučenou lékařem takto:

- Pokud máte sucho v ústech, zvlhčete je vodou. Vodu vyplivněte nebo polkněte.
- Potřebný počet tablet z blistru vyjměte bezprostředně před použitím.
- Sloupněte jazýček krycí fólie na blistru z jedné tablety a jemně tabletu vytáhněte. Neprotrhávejte fólii vytlačení tablet, jako to děláte u jiných léků.
- Vložte tabletu co nejdále pod jazyk a nechte ji zcela rozpustit.
- Rapinyl se pod jazykem rychle rozpustí a bude vstřebán, aby ztlumil bolest. Dbejte proto, abyste tabletu nesáli, nežvýkali ani nepolkli.
- Po užití nejzte a nepijte, dokud se tableta pod jazykem zcela nerozpustí.

Jestliže jste užil(a) více Rapinylu, než jste měl(a)

- odstraňte jakékoli zbytky tablet z úst
- informujte pečovatele nebo jinou osobu v domě, co se stalo
- sami nebo prostřednictvím pečovatele ihned kontaktujte lékaře, lékárníka nebo místní nemocnici a poradte se o dalších krocích
- během čekání na lékaře udržujte postiženou osobu při vědomí občasným mluvením nebo zatřesením.

Příznaky předávkování:

- extrémní malátnost
- pomalé a mělké dýchání

Pokud se tyto příznaky vyskytnou, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.

Jestliže se domníváte, že někdo užil Rapinyl omylem, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.

Jestliže jste přestal(a) Rapinyl užívat

Užívání Rapinylu zastavte pouze na radu lékaře. Musíte také nadále užívat pravidelný lék proti chronické bolesti (opiát) podle pokynů lékaře.

Pokud užívání Rapinylu zastavíte, nemělo by to mít žádné zjevné následky, možné příznaky vysazení jsou však úzkost, třes, pocení, bledost, nevolnost a zvracení.

Pokud se však obáváte, že bolest nebude dostatečně ztlumena, poradte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i Rapinyl nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se budete cítit neobvykle nebo extrémně ospalí nebo se dýchání zpomalí popř. stane mělkým, sami nebo prostřednictvím pečovatele ihned kontaktujte lékaře, lékárníka nebo místní nemocnici a požádejte o okamžitou pomoc (viz také bod 3 „Jestliže jste užil(a) více Rapinylu, než jste měl(a)").

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 pacienta z 10):

- nevolnost, bolesti hlavy, ospalost/únava, závratě.

Časté nežádoucí účinky (výskyt u 1 až 10 pacientů ze 100):

- zvracení, průjem, zácpa, bolesti žaludku, nadmutí, poruchy trávení, nechutenství
- deprese, problémy se soustředěním, přílišný výrazný pocit spokojenosti
- zvýšená citlivost na zvuky a hluk, rozmazané nebo dvojité vidění
- nízký krevní tlak, zarudnutí/pocit horka, zpomalené a mělké dýchání, pocit slabosti, pocit na omdlení, snížená citlivost na dotek, necitlivost nebo mravenčení
- rýma nebo ucpaný nos, pocit sucha v ústech, bolesti v krku, svědění kůže, kožní vyrážka, podráždění pod jazykem

Jiné známé nežádoucí účinky spojené s užíváním fentanylových přípravků:

- Velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10):
nadměrné pocení
- Časté nežádoucí účinky (výskyt u 1 až 10 pacientů ze 100):
Pocit zmatenosti, pocit úzkosti nebo nervozita, halucinace, abnormální myšlení, záškuby svalstva, problémy se spánkem, podivné sny, potíže s jazykem nebo chuti, zarudnutí, vředy a puchýře v ústech, ucpaní střev, obtíže při polykání, zvýšená úrazovost
- Méně časté nežádoucí účinky (výskyt u 1 až 10 pacientů z 1000):
Pocit neklidu, pocit odcizení, náhlé změny nálady, třes, obtíže s mluvením, zapomnětlivost, ztráta koordinace, vertigo, zpomalený nebo zrychlený srdeční tep, vysoký krevní tlak, potíže s dýcháním, zpomalené nebo mělké dýchání, astma, nadmutí, větry, žízeň, obtíže s vyprazdňováním, změny frekvence vyprazdňování, obecně nedobrá pohoda
- Vzácné nežádoucí účinky (výskyt u 1 až 10 pacientů z 10 000):
škytavka
- Velmi vzácné nežádoucí účinky (výskyt u méně než 1 pacienta z 10 000):
nepravidelný srdeční tep, zástava dýchání, krev ve slinách, pokles množství moči, bolestivé stahy močového měchýře.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK RAPINYL UCHOVÁVAT

Rapinyl je velmi silný lék proti bolestem a může být životu nebezpečný, pokud jej náhodně užije dítě. Vždy uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Rapinyl nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce resp. štítku za slovem EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Doporučujeme Rapinyl uchovávat v uzamčeném prostoru.

Jakýkoli nepoužitý přípravek pokud možno vraťte do lékárny k bezpečné likvidaci. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Rapinyl obsahuje

Léčivou látkou je fentanylum. Jedna sublingvální tableta obsahuje: 50 µg fentanylum (ve formě citrátu)

100 µg fentanylum (ve formě citrátu)

200 µg fentanylum (ve formě citrátu)

300 µg fentanylum (ve formě citrátu)

400 µg fentanylum (ve formě citrátu)

600 µg fentanylum (ve formě citrátu)

800 µg fentanylum (ve formě citrátu)

Pomocnými látkami jsou: mannitol (E421), silikátová mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát.

Jak Rapinyl vypadá a co obsahuje toto balení

Rapinyl je malá bílá sublingvální tableta, která se užívá vsunutím pod jazyk. Dodává se v řadě různých lékových sil a tvarů. Lékař vám předepíše sílu (tvar) a počet tablet, který pro vás bude vhodný.

Sublingvální tableta 50 mikrogramů je bílá, pětihranná tableta

Sublingvální tableta 100 mikrogramů je bílá, pětihranná okrouhlá tableta

Sublingvální tableta 200 mikrogramů je bílá, oválná tableta

Sublingvální tableta 300 mikrogramů je bílá, trojúhelníková tableta

Sublingvální tableta 400 mikrogramů je bílá, kosočtvercová tableta

Sublingvální tableta 600 mikrogramů je bílá tableta ve tvaru D

Sublingvální tableta 800 mikrogramů je bílá tableta ve tvaru tobolky

Tablety Rapinyl jsou dodávány v krabičkách po 10 nebo 30 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci:

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Výrobce:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Švédsko

Tel. +46 8 6025200

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: {MM/RRRR}.

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY REGISTRACE

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, že budou splněny následující podmínky držitelů rozhodnutí o registraci:

Žadatel se zavazuje poskytnout příslušnému vnitrostátnímu orgánu referenčního členského státu následující informace:

- analýzu se zastoupením 30 % a 50 % pacientů odpovídajících na léčbu v 10. a 15. minutě ke studii EN-3267-005,
- závěrečné výsledky studií EN3267-005 a 3267-007, které budou zahrnovat podrobnou analýzu expozice pacientů a kompletní analýzu bezpečnosti.