

BILAG I

**LISTE OVER NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, LÆGEMIDLETS STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER OG INDEHAVER AF MARKETINGS GODKENDELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af marketingsgodkendelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Belgien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Cypern		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Tjekkiet		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse

¹ Godkendelse af navn under behandling

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af marketingsgodkendelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Danmark		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Estland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Finland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Frankrig		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse

² Godkendelse af navn under behandling

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af marketingsgodkendelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Ungarn		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Island		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af marketingsgodkendelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Italien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Letland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Litauen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse

³ Godkendelse af navn under behandling

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af marketingsgodkendelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Luxembourg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Norge		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Polen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Portugal		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af marketingsgodkendelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiske Republik		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Slovenien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Spanien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse
Sverige	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse

⁴ Godkendelse af navn under behandling

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af marketingsgodkendelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Forenede Kongerige		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Forenede Kongerige	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoriblet, sublingual	Sublingual anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF RAPINYL OG TILKNYTTETE NAVNE (se bilag I)

Ansøgeren ProStrakan Ltd har via den decentraliserede procedure indsendt en ansøgning om markedsføringstilladelse for Rapinyl, en sublingual tablet, der indeholder 50, 100, 200, 300, 400, 600 eller 800 µg fentanyl, som citrat. Fentanyl er et kendt og almindeligt anvendt syntetisk korttidsvirkende stærkt opioidanalgetikum, der bliver anvendt til behandlingen af patienter med svære smerter. Rapinyl er beregnet til behandlingen af gennembrudssmerter hos patienter, der er i opioidbehandling for kroniske cancersmerter.

Ansøgningen var baseret på litteratur om fentanyl sammen med farmakokinetiske data for Rapinyl og en sammenligning af biotilgængeligheden af Rapinyl med sugetabletten Actiq, en fentanyl godkendt til transmucosal indgift efter behov. Den farmakokinetiske karakteristik efter behandling med Rapinyl og farmakokinetiske sammenligninger af Rapinyl med Actiq er blevet brugt som baggrund for at bygge bro til de omfattende offentliggjorte data om klinisk effekt og sikkerhed for godkendte fentanyl-produkter. Der findes således kun en begrænset mængde kliniske data om brugen af Rapinyl. En række berørte medlemsstater anså, at strategien om at bygge bro var uacceptabel og utilstrækkelig og mente, at den hurtige opløsning af Rapinyl-tabletten kunne være tegn på et højere C_{max} og et kortere T_{max} . Som følge heraf var yderligere effekt- og sikkerhedsdata nødvendige med henblik på godkendelse af Rapinyl til behandling af gennembrudssmerter hos målpopulationen, og proceduren blev indbragt for Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP). CHMP udarbejdede en liste med spørgsmål (LoQ), som ansøgeren skulle besvare.

Ansøgeren leverede en oversigt over den aktuelle viden om gennembrudssmerter (BTP) ved cancer, hvor den nuværende tilgængelige behandling samt offentliggjorte data og tilgængelige sikkerheds- og effektdata for andre fentanyl-produkter blev beskrevet, og det blev konkluderet, at fentanyl er et ideelt analgesikum til behandling af gennembrudssmerter. Rapinyl er en hurtigtopløsende sublingual tablet, der er beregnet til hurtigt og forudsigeligt at frigive fentanyl via slimhinden i munden. Forskellige dosisstyrker muliggør individuel optitrering fra den anbefalede startdosis til en dosis, der giver analgesi med acceptable bivirkninger. Ansøgeren har karakteriseret den farmakokinetiske profil for Rapinyl ved at påvise hurtig frigivelse, forudsigelig PK i det foreslåede dosisområde og har også vist, at Rapinyl opnår omtrent samme plasmakoncentrationer og farmakokinetiske profiler som Actiq ved både lave og høje doser.

Ligeledes anså ansøgeren den kliniske sikkerhed af fentanyl-produkter for at være godt underbygget og godt tolereret af både frivillige og målpopulationen og fandt, at bivirkningsmønsteret stemte overens med andre fentanyl-produkter, herunder de produkter der bruges til behandling af BTP. Ansøgeren leverede data, der understøttede den farmakokinetiske strategi om at bygge bro og viste, at fentanyl frigivet fra Rapinyl giver effektiv smertelindring hos målpopulationen. Der blev opnået en statistisk signifikant reduktion i smerteintensiteten, og klinisk vigtige smertereduktioner forekom hurtigere hos patienter behandlet med Rapinyl end hos patienter behandlet med placebo. Ansøgeren konkluderede, at Rapinyl er sikkert og godt tolereret hos patienter, og at der er en passende sikkerhedsprofil for Rapinyl til denne indikation.

Ansøgeren betragtede yderligere den aktuelle strategi om at bygge bro som værende passende til godkendelse af Rapinyl i dosisområdet 100-800 µg til behandling af BTP hos patienter, da Rapinyl frigiver fentanyl inden for et plasmakoncentrationsområde, der allerede er fastsat som sikkert og effektivt. Farmakokinetikken af Rapinyl er dosisproportional og forudsigelig ved enkeltdoser og flere doser, og denne enkle og hurtigt indgivne formulering opfylder derfor et uopfyldt behov for et produkt indiceret til behandling af gennembrudssmerter hos cancerpatienter. Ansøgeren beskrev også den foreslåede risikohåndteringsplan, ændringerne til produktinformationen og uddannelsesprogrammet henvendt til sundhedspersonale, patienter og plejere, der skal iværksættes ved produktlanceringen. Ansøgeren mener derfor, at risk/benefit-forholdet for Rapinyl er positivt, og at udfaldet af eventuelle yderligere kliniske sikkerheds- og effektforsøg med Rapinyl er forudsigelige og derfor unødvendige.

Desuden fremlagde sponsor en række uafhængige og i overvældende grad positive risk/benefit-vurderinger fra eksperter inden for palliativ behandling.

CHMP kunne ikke godkende ansøgerens påstande om et dosisforhold mellem Rapinyl og Actiq og kunne derfor heller ikke foretage en konklusion vedrørende sammenligneligheden af den systemiske eksponering opnået med Rapinyl og Actiq. CHMP anså det også for nødvendigt at vurdere hele rapporten om analysen af sammenligneligheden mellem Rapinyl og Actiq, eftersom de tilgængelige PK-data ikke kunne understøtte ligheden mellem de to produkter. Derfor kunne effekt-/sikkerhedsprofilen for Rapinyl ikke fastsættes.

CHMP var enig i, at de farmakodynamiske egenskaber for og effektiviteten af fentanyl er godt underbyggede og registrerede smertemodellen for BTP. I betragtning af den smalle terapeutiske bredde for fentanyl er effekt-/sikkerhedsprofilen stærkt afhængig af den systemiske eksponering for dette lægemiddel, og som følge heraf er sammenligneligheden af den systemiske eksponering afgørende. CHMP blev ikke overbevist af ansøgerens påstand om sammenligningen af biotilgængeligheden af fentanyl mellem Rapinyl og Actiq, og de krævede en overbevisende påvisning af ligheden i den systemiske eksponering. CHMP anså den lave uønskede incidens inden for spektret hos opioidtolerante patienter for at være acceptabel og registrerede bemærkningen i produktresuméet om dosistitrering. Den rimeligt lave intraindividuelle variation i plasmakoncentrationerne af fentanyl blev også registreret, herunder variationen med relation til væskeindtagelse, sår i munden, xerostomi (mundtørhed) og mucositis. CHMP mener dog stadig, at sikkerheden ved Rapinyl kræver yderligere præcisering, i særlig grad med hensyn til gentagen indgift, dosis på 800 µg og dosistitreringen.

Afslutningsvis fandt CHMP, at ansøgeren gav begrænsede oplysninger om patientbehandlingen (titrering imod en effektiv dosis, flere indgivelser, indgift op til højeste dosis), hvilket forhindrede en vurdering af effekten af og sikkerheden ved Rapinyl inden for de kliniske rammer og en karakteristik af den fulde klinisk relevante profil for tid-effekt for lægemidlet. Det vil sige, at selv om CHMP anser Rapinyl for at kunne bruges til behandlingen af gennembrudssmerter hos cancerpatienter, vurderes de kombinerede tilgængelige farmakokinetiske, farmakologiske og kliniske data som værende utilstrækkelige, og CHMP anmodede ansøgeren om at fremlægge en klinisk påvisning af effekten af og sikkerheden ved Rapinyl ved de foreslåede doser, herunder den højeste dosis.

Ansøgeren fremlagde data fra et forsøg, hvor farmakokinetikken af Rapinyl blev undersøgt hos 8 opioidtolerante cancerpatienter. Dataene viste, at de farmakokinetiske parametre hos patienter ikke var forskellige fra parametrene hos raske frivillige med en lignende farmakokinetisk variabilitet. Ansøgeren omtalte også xerostomi og mucositis og mente, at ingen af dem forventedes at have en signifikant indvirkning på opløsningen eller absorptionen af sublingual Rapinyl, selv om det blev bemærket, at Rapinyl ikke forventedes at blive brugt til patienter med svær mucositis.

CHMP fandt, at selv om der ikke er grund til at formode, at individualiseret dosistitrering ikke vil virke for flertallet af patienter, er højeste dosis ikke undersøgt, og CHMP anså patientantallet (n=8) for at være for lille til at drage troværdige konklusioner på grund af det begrænsede antal observationer og den manglende statistiske analyse af de tilgængelige data. CHMP konkluderede derfor, at der ikke var påvist sammenlignelighed mellem patienter og raske frivillige.

Konklusion på LoQ

Afslutningsvis bemærkede CHMP, at der ikke blev fremlagt nye data af ansøgeren under proceduren, men var uenig med ansøgeren i, at yderligere data om klinisk effekt og sikkerhed ikke er nødvendige. Faktisk afhænger berettigelsen udelukkende af strategien om at bygge bro, hvor det formodes, at den biotilgængelighed, der opnås med Rapinyl, er dobbelt så høj som den, der opnås med Actiq ved samme molære dosis. CHMP anså ikke dette for at være påvist i de fremlagte data på grund af usikkerheden vedrørende pålideligheden af forsøg EN3267-001, da dataene ikke giver mulighed for en vurdering af biotilgængeligheden af de to formuleringer, og da den puljede analyse ikke kan godkendes. Desuden anså CHMP de fremlagte kliniske data om effekten af og sikkerheden ved Rapinyl til behandling af BTP under normale omstændigheder som værende utilstrækkelige, og der kunne ikke udledes en konklusion fra det omtalte kliniske forsøg. Derudover kan disse data på grund

af de begrænsede tilgængelige farmakokinetiske data fra patienterne ikke sammenlignes med dataene fra de raske frivillige. Derfor var CHMP ikke enig i, at sikkerheds- og effektprofilen for Rapinyl kunne forudses ud fra den leverede dokumentation. Endelig anmodede CHMP om yderligere data til understøttelse af effekten af og sikkerheden ved Rapinyl (uafhængigt af Actiq) til behandlingen af BTP og udarbejdede en liste med uafklarede spørgsmål (LoOI).

Svar på LoOI og CHMP-vurderingen

Ansøgeren var i stand til som svar på spørgsmålene på listen med uafklarede spørgsmål at fremskaffe interimanalyser fra to igangværende kliniske fase III-sikkerheds- og effektforsøg (EN3267-005 og EN3267-007) udført i USA af Endo. De fremsendte data bygger på kliniske data fra 221 frivillige og 41 patienter. Ansøgeren fremsendte også data, der påviste, at Rapinyl opfyldte det primære endepunkt for effekt (samlet forskel i smerteintensitet fra baseline til 30 minutter (SPID30)), og at resultaterne var yderst statistisk signifikante ($p=0,0004$). Desuden blev der påvist en klinisk relevant profil for tid-effekt, der var passende for en episode med gennembrudssmerter og betydningsfulde kliniske fordele for patienterne. Der kunne identificeres en effektiv dosis Rapinyl til patienterne, der med held kunne bruge midlet til at kontrollere flere episoder med gennembrudssmerter. Ansøgeren konkluderede, at en optimal dosis Rapinyl giver en hurtig virkning af analgesi, som afspejler profilen for gennembrudssmerter ved cancer. Ansøgeren anså forekomsten og omfanget af absorption for at være omtrent den samme for Rapinyl og Actiq og anså ligheden i de farmakokinetiske profiler i løbet af de første 30 minutters hurtige absorptionsfase for at være underbygget. Desuden viser de genererede data for Rapinyl og de betydelige yderligere data om eksponering med hensyn til cancerpatienter, at frivillige og patienter har omtrent samme farmakokinetik, hvilket ophæver behovet for yderligere forsøg med raske frivillige.

Ansøgeren anså Rapinyl for med held at kunne titreres og gentagne gange indgives effektivt og sikkert til behandling af patienter med flere episoder af gennembrudssmerter. Sikkerhedsdata fra EN3267-005 og EN3267-007 er også fremlagt på baggrund af et foreløbigt skæringstidspunkt for sikkerhedsdatabasen i januar 2008, der udelukkende omfatter alvorlige uønskede hændelser. Før dette tidspunkt var der ingen rapporter om alvorlige uønskede hændelser, der blev vurderet som værende relateret til Rapinyl i de to forsøg. Da sikkerheden ved transmucosal fentanyl er velbeskrevet, ville eventuelle relevante sikkerhedsproblemer have været registreret som alvorlige hændelser. Ansøgeren forsvarede dosis på 800 µg og redegjorde for sikkerheden ved Rapinyl, når det blev tilføjet i en kontinuerlig fentanyl- eller ikke-fentanyl opioidsmertebehandling og anså den transmucosale frigivelse af fentanyl for at frembringe ensartede resultater uafhængig af typen af baselinebehandling.

Afslutningsvis fandt ansøgeren, at resultaterne fra forsøg EN3267-005 og EN3267-007 bekræfter konklusionerne baseret på den originale strategi om at bygge bro og påviser, at Rapinyl sikkert og effektivt kan bruges til at behandle flere episoder af gennembrudssmerter ved cancer hos opioidtolerante patienter. Ansøgeren mener, at den originale strategi om at bygge bro samt den signifikante mængde leverede bekræftende effekt- og sikkerhedsdata for cancerpatienter viser, at Rapinyl bestemt har en positiv risk/benefit-profil. På trods af dette har ansøgeren stadig forpligtet sig til den foreslåede omfattende risikohåndteringsplan, som vil blive indført.

CHMP anerkendte de fremsendte data og registrerede og vurderede dataene fra de kliniske forsøg EN3267-005 og EN3267-007. Den væsentligste brug af de omtalte interimanalyser er til påvisning af eventuelle nye sikkerhedssignaler og til sammenligning af effekten i forhold til tidligere resultater. CHMP anså de indgivne oplysninger for at være tilstrækkelige til at konkludere, at data om gentagne doser i forbindelse med Actiq og Rapinyl er omtrent ens, og dosisproportionaliteten mellem Actiq og Rapinyl blev anset for at være underbygget via data om enkeltdosis, mens yderligere data om klinisk sikkerhed og effekt afventes. CHMP var også enig i, at det foreslåede dosisområde for Rapinyl er tilstrækkeligt dokumenteret, og at yderligere data om effekt og sikkerhed vedrørende dosistitrering ikke er nødvendige. Desuden er der stor erfaring med at behandle BTP hos patienter med kronisk cancer, som allerede får en stabil dosis baggrundsanalgesi med stærke opioider. Men selv om interimdata understøtter det foreslåede dosisområde for Rapinyl, anmodede CHMP om yderligere kliniske data, der tydeligt påviser effekten af og sikkerheden ved Rapinyl. CHMP anså de

farmakokinetiske data for raske frivillige i forhold til patienter for at være begrænsede, men var enig i, at de tilgængelige data ikke viste alarmerende forskelle.

CHMP mente, at selv om effektdataene viste en statistisk signifikant forskel til fordel for Rapinyl versus placebo med hensyn til SPID 30, skulle de primære endepunkter omfatte vurderingen af forskel i smerteintensitet ved hjælp af en simpel skala og en definition af de responderende. I dette forsøg ser de valgte primære kriterier (SPID) og tiden, der er valgt til vurdering af effekt (30 min.), ikke ud til at være passende til at vurdere effekten af en behandling på BTP-episoder, som er kendt for at have en middeldvarighed på 30 min. CHMP var af den mening, at ansøgeren skulle fremlægge en analyse af 30% og 50% af de responderende efter 10 og 15 minutter for bedre at kunne vurdere den klinisk relevante profil for tid-effekt. Desuden skal ansøgeren fremsende en komplet sikkerhedsanalyse, selv om de af ansøgeren angivne årsager til kun at analysere alvorlige uønskede hændelser på dette stadie accepteres, og selv om de manglende nye væsentlige sikkerhedsproblemer af CHMP anses for at være acceptable. Endelig anså CHMP databasen med data om effekten af og sikkerheden ved Rapinyl til behandlingen af cancerpatienter med BTP som værende utilstrækkelig og anmodede om, at yderligere sikkerhedsanalyser blev fremsendt: detaljerede oplysninger om patienters eksponering for Rapinyl, komplet sikkerhedsanalyse, beretning om dødsfald.

På baggrund af gennemgangen af data og respons vurderede CHMP, at ansøgningen om Rapinyl kunne godkendes, forudsat at ansøgeren besvarer listen med de resterende spørgsmål tilfredsstillende.

Svar på de resterende spørgsmål og CHMP-vurderingen

Ansøgeren bekræftede, at de tabletter, der blev brugt i Endos fase III-forsøg EN3267-005 og EN3267-007, er kvalitativt og kvantitativt identiske med de tabletter, der i øjeblikket undersøges i Europa, og at fremstillingsprocessen er den samme, idet der bruges fentanylcitrat fra samme leverandør og med identiske specifikationer. Dette giver mulighed for ekstrapolation af konklusionerne fra disse forsøg til Rapinyl. CHMP var enig og anså spørgsmålet for at være besvaret.

Ansøgeren gav yderligere forsikringer med hensyn til brugen af Rapinyl til patienter med mucositis på baggrund af publikationer og retningslinjer og konkluderede, at patienter med mild/moderat mucositis kan bruge peroral medicin, mens transmucosale former for fentanyl ikke er egnet til brug til patienter med svær mucositis, hvor andre indgiftsveje for analgesi foretrækkes. Ansøgeren indarbejdede en revideret advarselsmeddelelse under pkt. 4.4 i produktresuméet, hvor ekstra forsigtighed under titreringen af patienter med sår i munden eller mucositis anbefales. Ansøgeren beskrev yderligere data fra skæringstidspunktet for sikkerhed (jan. 08) og vurderede, at de udledte oplysninger kunne sammenlignes med de angivne værdier for Effentora og Actiq, selv om grunden til patientfrafaldet ikke blev angivet af sponsor. Derudover blev mundhulen undersøgt af klinikerne eller sygeplejersken 15-20 minutter efter behandlingen for at kontrollere, om der var lokal irritation, og ingen unormale resultater blev registreret, og tabletterne blev tolereret godt efter både enkeltdoser og gentagne doser. CHMP anså antallet af patienter med vellykket titrering til en effektiv dosis som værende tæt på antallet for både Actiq og Effentora og observerede, at eftersom 97% af de patienter, der havde en vellykket titrering til en effektiv dosis, var i stand til at gennemføre randomiseringsfasen i forsøget, blev der ikke registreret nogen særlige sikkerhedsmæssige problemer.

Ansøgeren henviste til den fremsendte analyse af forskellen i smerteintensitet (PID) for Rapinyl sammenlignet med placebo fra 10-minutters-tidspunktet i EN3267-005-forsøget. Selv om der ikke blev foretaget en analyse af 30% og 50% af de responderende efter 10 og 15 minutter i interimanalysen, blev denne analyse krævet af sponsor i den endelige kliniske forsøgsrapport. Da disse data ikke forelå, fremlagde ansøgeren data, der viste en direkte sammenhæng mellem en 33%-responsanalyse og PID og brugte de aktuelle tilgængelige data om smerter og PID-værdier til at estimere responsraterne mellem aktiv behandling og placebobehandling på tidligere tidspunkter. På trods af manglende validering blev der foretaget en vellykket sammenligning af resultaterne fra ekstrapolationerne med Effentora og Actiq. Afslutningsvis mener ansøgeren, at påvisningen af en statistisk signifikant forbedring i PID efter 10 og 15 minutter i EN3267-005 er den passende, klinisk relevante måling af den hurtige effekt af Rapinyl, og at en forbedring i PID afspejles direkte som en stigning i responsraten. Ansøgeren forelagde også og foretog en omfattende redegørelse af

eksponeringsdata for de 131 patienter med vellykket titrering i forsøg EN3267-005 og 007 og for de patienter, der har gennemført opfølgningsperioderne på 3 og 12 måneder.

Ansøgeren redegjorde for det tidligere fremlagte datasæt om alvorlige uønskede hændelser indtil skæringsdatoen for sikkerhed d. 18. januar 2008 og anså de nye sikkerhedsdata for at supplere strategien om at bygge bro og for at være i overensstemmelse med en yderligere gennemgang af data om alvorlige uønskede hændelser indtil d. 15. maj 2008. Ansøgeren beskrev de observerede signaler for alvorlige uønskede hændelser og bemærkede, at investigator kun vurderede ét tilfælde som værende relateret til forsøgslægemidlet. Ansøgeren redegjorde også for forskellen mellem de frivillige (opioid-naive) og målpatientpopulationen (kroniske opioidbrugere) og bemærkede, at mønstret for relaterede hændelser stemte overens med den foreliggende litteratur om sikkerhedsprofilen for fentanyl-produkter og udeblivelsen af dosisrelaterede tendenser i forekomsten af uønskede hændelser. Et stort antal Rapinyl-doser er blevet indgivet i disse fase III-forsøg, og høje doser af Rapinyl er anvendt under lange indgiftsperioder uden grund til bekymring over arten og hyppigheden af rapporterede alvorlige uønskede hændelser. Således anså ansøgeren sikkerhedsprofilen for Rapinyl som værende passende til denne indikation. CHMP blev forsikret i kraft af rapporteringen af de udeblevne sikkerhedssignaler med relation til alvorlige uønskede hændelser, men anmodede ansøgeren om at fremsende en komplet sikkerhedsanalyse som en betingelse for markedsføringstilladelserne.

Ansøgeren leverede case-beretninger for alle de dødsfald, der var meddelt til ansøgeren, og gennemgik de uønskede hændelser, der var resulteret i dødsfald, og konkluderede, at investigatorene ikke anså disse dødsfald for at være relateret til forsøgslægemidlet. Én patient havde et vellykket selvmordsforsøg, men selv om selvmordstanker er kendt for at være mere almindelige hos patienter med cancer end i befolkningen som helhed, har hverken selvmord eller selvmordstanker været rapporteret som en uønsket hændelse forbundet med Actiq eller Fentora/Effentora, og på baggrund af at den farmakokinetiske profil for Rapinyl ligner profilen for Actiq, mener ansøgeren, at dette var et sporadisk tilfælde, hvilket stemmer overens med investigators vurdering af, at hændelsen ikke er relateret. CHMP gennemgik beretningerne om dødsfaldene og var enig i ansøgerens konklusioner. Det vellykkede selvmordsforsøg kræver imidlertid opmærksomhed, og da depression og humørsvingninger er uønskede hændelser, der er angivet i produktresuméet for Actiq, vurderede CHMP, at den type hændelser skulle monitoreres tæt, og anmodede om, at der bliver fulgt op på problemet i bivirkningsobservationerne post-marketing.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

CHMP hilste de nye interimanalyser af data om effekt og sikkerhed for Rapinyl velkommen, men fandt, at de nye data skal anses for at være foreløbige data, da de samlede forsøgsresultater endnu ikke er tilgængelige for en vurdering. Selv om antallet af analyserede patienter er temmelig lavt, er der nu tilgængelige oplysninger om behandlingen af BTP hos cancerpatienter i et dosisområde fra 100-800 µg, og der var ingen nye sikkerhedssignaler. Dette blev understøttet af de kendte egenskaber ved fentanyl, de fremsendte kliniske data, det reviderede produktresumé, der anbefaler en streng individuel dosistitrering, og den foreslåede risikohåndteringsplan.

Effektdataene viste, at Rapinyl er statistisk anderledes end placebo til behandlingen af BTP, og disse resultater ser ud til at være klinisk relevante. En ekstrapolation af PID efter 10 og 15 minutter som responsrater er fremlagt af ansøgeren. Denne beregning forekommer rimelig, men en responsanalyse skal foreligge, når det er muligt. Der blev efter anmodning fremsendt tilgængelige data om eksponering, og selv om dataene ikke er definitive, fandt CHMP, at eksponeringen for Rapinyl er tilstrækkelig på dette tidspunkt. På grund af det lille antal patienter, der er blevet eksponeret i længere tid, skal de endelige resultater af forsøg EN3267-005 og EN3267-007 fremsendes som betingelse for markedsføringstilladelserne. Ud fra de leverede data om effekt og sikkerhed ser det ud til, at Rapinyl er sammenlignelig med andre produkter, der indeholder fentanyl (Actiq og Effentora) til behandlingen af BTP hos cancerpatienter.

På grund af det temmelig lille antal patienter, der er blevet eksponeret i længere i tid, skal de endelige resultater fra forsøg EN3267-005 og EN3267-007 samt data fra den komplette sikkerhedsanalyse om alvorlige uønskede hændelser imidlertid fremsendes som betingelse for markedsføringstilladelserne. Desuden skal selvmordstrangen monitoreres, idet depression og humørsvingninger udgør nogle af de rapporterede uønskede hændelser for Actiq.

Afslutningsvis vurderede CHMP, at ansøgeren havde besvaret spørgsmålene fyldestgørende. På baggrund af gennemgangen af dataene og ansøgerens svar på spørgsmålene på listen med uafklarede spørgsmål og på de resterende spørgsmål anså CHMP risk/benefit-forholdet for Rapinyl for at være positivt, og anvendelsen af Rapinyl sublingual tablet 50, 100, 200, 300, 400, 600 og 800 µg kan godkendes, forudsat at ansøgeren indarbejder ændringerne til teksten i produktinformationen og opfylder betingelserne for markedsføringstilladelsen som beskrevet i bilag IV.

Ud fra følgende betragtninger:

- Svarene fremsendt af ansøgeren, i særlig grad de yderligere kliniske data fremsendt under CHMP's indbringelsesprocedure, besvarer CHMP's spørgsmål tilfredsstillende,
- Dosisområdet for Rapinyl og dosisproportionaliteten mellem Actiq og Rapinyl blev anset som værende underbygget,
- Og under forudsætning af, at ansøgeren opfylder betingelserne for markedsføringstilladelsen som angivet i bilag IV,
- CHMP anså risk/benefit-forholdet for Rapinyl for at være positivt,

anbefaler CHMP ændring af produktresuméerne og godkendelse af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Rapinyl og tilknyttede navne (se bilag I). Betingelserne for markedsføringstilladelsen er angivet i bilag IV.

BILAG III
PRODUKTRESUME
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rapinyl og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram sublinguale resoribletter
[Se bilag I – udfyldes nationalt]

Rapinyl 100 mikrogram sublinguale resoribletter,
Rapinyl 200 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 300 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 400 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 600 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 800 mikrogram sublinguale resoribletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver sublingual resoriblet indeholder 50 mikrogram fentanyl (som citrat)
100 mikrogram fentanyl (som citrat)
200 mikrogram fentanyl (som citrat)
300 mikrogram fentanyl (som citrat)
400 mikrogram fentanyl (som citrat)
600 mikrogram fentanyl (som citrat)
800 mikrogram fentanyl (som citrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Sublingual resoriblet

50 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid femkantet tablet
100 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, rund tablet
200 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, oval tablet
300 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, trekantet tablet
400 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, diamantformet tablet
600 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid "D"-formet tablet
800 mikrogram sublingual resoriblet er en hvid, kapselformet tablet

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af gennembrudssmerter hos voksne patienter, der er i opioidbehandling for kroniske cancersmerter. Gennembrudssmerter er en forbigående forværring af en ellers kontrolleret kronisk baggrundssmerter.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Rapinyl må kun administreres til patienter, som anses for at være tolerante over for deres opioidbehandling for persisterende cancersmerter. Patienter kan anses for at være opioiddtolerante, hvis de tager mindst 60 mg morfin peroralt om dagen, 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time eller en ækvivalentalgetisk dosis af et andet opioid i en uge eller mere.

Rapinyl sublinguale resoribletter skal administreres direkte under tungen på det dybeste sted. Rapinyl sublinguale resoribletter må ikke synkes, men skal have lov til at blive helt opløst i det sublinguale

hulrum uden at tygges eller suges. Patienter skal rådes til ikke at spise eller drikke noget, før den sublinguale resoriblet er helt opløst.

Patienter, der er tørre i munden, er måske vant til at væde mundslimhinden, inden de tager Rapinyl.

Dosistitrering:

Den optimale dosis Rapinyl vil blive fastlagt ved optitrering baseret på den enkelte patient. Der er adskillige doser tilgængelige til brug under dosistitreringsfasen. Den initiale dosis Rapinyl, der anvendes, bør være 100 mikrogram, idet der optitreres efter behov under anvendelse af tilgængelige dosisstyrker.

Den sublinguale resoriblet à 50 mikrogram kan anvendes som et intermediært dosistitreringstrin.

Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt, indtil en passende dosis er opnået, dvs. en dosis som giver tilstrækkelig analgesi med acceptable bivirkninger for hver periode med gennembrudssmerter.

Et skift fra andre fentanylholdige produkter til Rapinyl må ikke ske i forholdet 1:1 på grund af forskellige absorptionsprofiler. Hvis patienter skifter fra et andet fentanylholdigt produkt, kræves en ny dosistitrering med Rapinyl.

Følgende dosisregime anbefales for titrering, selv om lægen under alle omstændigheder skal tage patientens kliniske behov, alder og ledsagende sygdom i betragtning.

Alle patienter skal starte behandling med en enkelt 100 mikrogram sublingual resoriblet. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig analgesi inden for 15-30 minutter efter indtagelse af en enkelt sublingualresoriblet, kan der gives en 100 mikrogram sublingual resoriblet mere. Hvis smertelindring med 2 x 100 mikrogram sublinguale resoribletter er utilstrækkelig, bør en dosisøgning til den næste højere styrke til den næste episode af gennembrudssmerter overvejes. Dosisoptrapning skal fortsætte trinvis, indtil der er opnået tilstrækkelig analgesi. Denne titrering skal foregå ved at administrere en enkelt sublingual resoriblet efterfulgt af administration af en supplerende sublingual resoriblet efter 15-30 minutter, hvis der ikke er opnået tilstrækkelig smertelindring. Dosisstyrken af den supplerende sublinguale resoriblet skal øges fra 100 til 200 mikrogram ved doser på 400 mikrogram og derover. Dette er illustreret i nedenstående tabel. Der bør ikke indgives mere end to (2) sublinguale resoribletter i en enkelt periode med gennembrudssmerter under denne titreringsfase.

Styrke (mikrogram) af første sublinguale resoriblet pr. periode med gennembrudssmerter	Styrke (mikrogram) af supplerende (anden) sublinguale resoriblet, der om nødvendigt skal tages 15-30 minutter efter første resoriblet
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Hvis der opnås tilstrækkelig analgesi ved den højere dosis, men uønskede virkninger anses for uacceptable, kan en intermediær dosis (på 50 mikrogram eller 100 mikrogram sublingual resoriblet, hvor det er passende) indgives.

Doser højere end 800 mikrogram har ikke været vurderet i kliniske studier.

For at minimere risikoen for opioidrelaterede bivirkninger og for at identificere den passende dosis, er det bydende nødvendigt, at patienterne kontrolleres nøje af sundhedspersonale under titreringsprocessen.

Vedligeholdelsesbehandling:

Når en passende dosis er opnået, som kan være mere end en tablet, skal patienter vedligeholdes på denne dosis og skal begrænse indtagelsen til højst fire Rapinyl doser dagligt.

Genjustering af dosis:

Hvis responset (analgesi eller bivirkninger) på den titrerede Rapinyldosis ændrer sig markant, kan en dosisjustering være nødvendig for at sikre at en optimal dosis bibeholdes.

Hvis der opleves mere end fire perioder af gennembrudssmerter om dagen i mere end fire på hinanden følgende dage, skal dosis af det anvendte langtidsvirkende opioid mod persisterende smerter revurderes. Hvis det langtidsvirkende opioid eller dosis af det langtidsvirkende opioid ændres, skal Rapinyldosis revurderes og gentitreres efter behov for at sikre, at patienten får en optimal dosis.

Det er bydende nødvendigt, at enhver gentitrering af dosis af et hvilket som helst analgetikum bliver kontrolleret af sundhedspersonale.

Seponering af behandling:

Hos patienter, der ikke længere har brug for opioidbehandling, skal Rapinyl dosis tages i betragtning, før en gennemførelse af en gradvis nedtitrering af opioider for at minimere mulige abstinenssymptomer.

Hos patienter, der fortsætter med kronisk opioidbehandling for persisterende smerter, men ikke længere har brug for behandling mod gennembrudssmerter, kan behandling med Rapinyl som regel seponeres med det samme.

Anvendelse til børn og unge:

Rapinyl må ikke anvendes til patienter under 18 år på grund af mangel på data om sikkerhed og virkning

Anvendelse til ældre patienter

Dosistitrering skal foregå med særlig forsigtighed, og patienterne skal observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet (se pkt. 4.4).

Anvendelse til patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion skal observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet under titreringsfasen med Rapinyl (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Anvendelsen af Rapinyl er kontraindiceret til opioidnaive patienter på grund af risikoen for livstruende respirationsdepression.

Alvorlig respirationsdepression eller obstruktiv lungesygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter og deres plejere skal instrueres i, at Rapinyl indeholder et aktivt stof i en mængde, der kan være fatalt for et barn, og at alle tabletter derfor skal opbevares utilgængeligt for børn.

På grund af de potentielle alvorlige bivirkninger, der kan opstå under opioidbehandling med f.eks. Rapinyl, skal patienter og deres plejere gøres fuldt opmærksomme på betydningen af at tage Rapinyl korrekt, og hvad de skal gøre, hvis der opstår symptomer på overdosis.

Før behandlingen med Rapinyl initieres, er det vigtigt, at patientens langtidsvirkende opioidbehandling, der anvendes til at kontrollere deres persisterende smerter, er blevet stabiliseret.

Ved gentagen indtagelse af opioider såsom fentanyl kan der udvikles tolerans og fysisk og/eller psykologisk afhængighed. Iatrogen afhængighed efter terapeutisk brug af opioider er sjælden.

Fælles for alle opioider er der en risiko for klinisk signifikant respirationsdepression forbundet med brugen af Rapinyl. Der skal udvises særlig forsigtighed under dosistitrering med Rapinyl hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre medicinske tilstande, der prædisponerer dem for respirationsdepression (f.eks. myasthenia gravis), på grund af risikoen for yderligere respirationsdepression, der ville kunne medføre respirationssvigt.

Rapinyl må kun administreres med yderste forsigtighed til patienter, der kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af hyperkapni som f.eks. de patienter, der viser tegn på forhøjet intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau, coma eller hjernetumorer. Hos patienter med kranietraumer kan det kliniske forløb maskeres ved anvendelse af opioider. I dette tilfælde skal opioider kun anvendes, hvis det er absolut nødvendigt.

Det er blevet påvist, at intravenøst administreret fentanyl medfører bradykardi. Rapinyl skal anvendes med forsigtighed til patienter med bradyarytmier.

Data fra intravenøse studier med fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og de kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ældre, kakektiske eller debile patienter skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og dosis skal om nødvendigt reduceres.

Rapinyl skal administreres med forsigtighed til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, især under titreringsfasen. Anvendelsen af Rapinyl til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion kan øge biotilgængeligheden af fentanyl og nedsætte dets systemiske clearance, hvilket kunne føre til akkumulation og øgede og forlængede opioidvirkninger.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypovolæmi og hypotension.

Rapinyl er ikke undersøgt hos patienter med mundsår eller mucositis. Der kan være en risiko for øget systemisk lægemiddeleksponering hos sådanne patienter, og derfor anbefales det at udvise ekstra forsigtighed under dosistitrering.

Der forventes ingen mærkbare virkninger ved seponering af behandling med Rapinyl, men mulige abstinenssymptomer er angst, tremor, svedudbrud, bleghed, kvalme og opkastning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fentanyl metaboliseres af CYP3A4. Lægemidler, der hæmmer CYP3A4-aktivitet såsom makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin), azolsvampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol) eller visse proteasehæmmere (f.eks. ritonavir), kan øge fenatyls biotilgængelighed ved at nedsætte dets systemiske clearance og potentielt forstærke eller forlænge opioidvirkningerne. Det er kendt at grapefrugtjuice også hæmmer CYP3A4. Fentanyl skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, hvis det indtages samtidigt med CYP3A4-hæmmere.

Samtidig anvendelse af andre CNS-depressiva såsom andre morfinderivater (analgetika og antitussiva), universel anæstesi, skeletmuskkelrelaksantia, sedative antidepressiva, sedative H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (dvs. benzodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, clonidin og beslægtede stoffer kan fremkalde øgede CNS dæmpende virkninger. Respirationsdepression, hypotension og udtalt sedation kan forekomme.

Alkohol potentiører de sedative virkninger af morfinbaserede analgetika, og derfor frarådes samtidig indtagelse af alkoholiske drikkevarer og lægemidler, der indeholder alkohol, og Rapinyl.

Anvendelse af Rapinyl frarådes til patienter, der har fået monoaminoxidase (MAO)-hæmmere inden for 14 dage, fordi alvorlig og uforudsigelig potentiering af MAO-hæmmere er rapporteret i forbindelse med opioide analgetika.

Samtidig anvendelse af partielle opioidagonister/-antagonister (f.eks. buprenorfin, nalbuphin, pentazocin) frarådes. De har høj affinitet til opioidreceptorer med relativ lav intrinsisk aktivitet og antagoniserer derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan inducere abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter.

4.6 Graviditet og amning

Sikkerheden af fentanyl under graviditet er ikke blevet undersøgt. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Fentanyl må kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Langtidsbehandling under graviditet kan medføre abstinenssymptomer hos den nyfødte. Fentanyl bør ikke anvendes under fødsel og forløsning (herunder kejsersnit), da fentanyl krydser placenta og kan medføre respirationsdepression hos fostret eller hos den nyfødte.

Fentanyl udskilles i modermælk og kan medføre sedation og respirationsdepression hos det ammede barn. Fentanyl bør kun administreres til ammende kvinder, hvis fordelene helt klart opvejer de potentielle risici for både moder og barn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Fentanyl kan imidlertid nedsætte den mentale og fysiske evne til at udføre potentielt farlige opgaver såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de bliver svimle eller døsig eller oplever tåge- eller dobbeltsyn, mens de tager Rapinyl.

4.8 Bivirkninger

Typiske opioidbivirkninger kan forventes med Rapinyl. De har tendens til at aftage i intensitet ved fortsat brug. De mest alvorlige bivirkninger forbundet med anvendelse af opioider er respirationsdepression (som kan føre til respirationsstop), hypotension og shock. Andre meget almindeligt rapporterede bivirkninger omfatter: Kvalme, opkastning, obstipation, hovedpine, somnolens/træthed og svimmelhed.

Bivirkninger set i kliniske undersøgelser med Rapinyl hos patienter og frivillige forsøgspersoner med et formodet forhold til behandling er anført herunder efter systemorganklasse og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/100$). Inden for hver enkel frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Nervesystemet

Meget almindelig: Svimmelhed, somnolens, hovedpine

Almindelig: Vasovagal reaktion, hypoæstesi, paræstesi, hyperakusis

Øjne

Almindelig: Abnormt syn

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Respirationsdepression, rhinitis, pharyngitis

Mave-tarmkanalen

Meget almindelig: Kvalme

Almindelig: Opkastning, mavesmerter, diaré, obstipation, mavegener, dyspepsi, xerostomi

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt, pruritus

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Ortostatisk hypotension, rødme, hedeture

Almene sygdomme og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Træthed

Almindelig: Asteni, irritation på applikationsstedet

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Depression, anoreksi, nedsat koncentration, eufori

Alle ovenstående bivirkninger er rapporteret hos opioidnaive forsøgspersoner, der fik Rapinyl. Patienter (n=23), der blev behandlet med Rapinyl, oplevede kun svimmelhed, kvalme og opkastning.

Følgende bivirkninger forbundet med andre fentanylprodukter er ligeledes rapporteret (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$; sjældnen $\geq 1/10.000$; meget sjældnen $< 1/10.000$; ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)).

Hjerte

Ikke almindelig: Bradykardi, takykardi, hypertension

Meget sjældnen: Arytmier

Nervesystemet

Almindelig: Myoclonus, insomni, smagsforstyrrelser

Ikke almindelig: Unormal gang/koordination, vertigo, amnesi, taleforstyrrelser, tremor

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hypoventilation, astma, dyspnø

Meget sjældnen: Apnø, hæmoptyse

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Gastrointestinal okklusion, dysfagi, mundsår/stomatitis, tungelidelse

Ikke almindelig: Forstørret abdomen, flatulens, tørst

Sjældnen: Hikke

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Urinretention, miktionsforstyrrelser

Meget sjældnen: Blærespasmer, oliguri

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: Svedudbrud

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Almindelig: Tilskadekomster

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Vasodilatation

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Utilpashed

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Hallucinationer, konfusion, angst, nervøsitet, unormal tankegang, unormale drømme

Ikke almindelig: Uro, depersonalisation, emotionel labilitet

4.9 Overdosering

Symptomerne på fentanyl overdosering er en udvidelse af stoffets farmakologiske virkninger hvoraf den alvorligste er respirationsdepression, som kan føre til respirationsstop.

Behandling af opioidoverdosering omfatter i første omgang fjernelse af eventuelle rester af Rapinyl sublinguale resoribletter fra munden, fysisk og verbal stimulation af patienten og en vurdering af bevidsthedsniveauet. Frie luftveje skal etableres og vedligeholdes. Om nødvendigt anlægges en tungeholder eller endotrakealt rør, gives ilt og mekanisk ventilation initieres efter behov. Der skal sørges for opretholdelse af passende legemstemperatur og parenteral væskeindtagelse.

Til behandling af utilsigtet overdosering hos opioidnaive individer, skal der anvendes naloxon eller andre opioidantagonister som klinisk indiceret og i overensstemmelse med disses produktresumé. Gentagen administration af opioidantagonister kan være nødvendig, hvis varigheden af respirationsdepressionen er forlænget.

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af naloxon eller andre opioidantagonister til behandling af overdosering hos patienter, der får vedligeholdelsesdoser af opioid, på grund af risikoen for at fremkalde et akut abstinenssyndrom.

Hvis alvorlig eller persisterende hypotension forekommer, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med passende parenteral væsketerapi.

Muskelstivhed, der påvirker respirationen, er rapporteret i forbindelse med fentanyl og andre opioider. I denne situation kan det være nødvendigt med endotracheal intubation, kunstig ventilation og administration af opioidantagonister samt muskelrelaksantia.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Phenylpiperidinderivater. ATC-kode: N02AB03

Fentanyl er et potent μ -opioid analgetikum med hurtig analgetisk virkning og kort virkningsvarighed. Fentanyl er ca. 100 gange mere potent end morfin som analgetikum. Sekundære virkninger af fentanyl på centralnervesystemet (CNS), respiratorisk og gastrointestinal funktion er typiske for opioidanalgetika og anses for at være klassevirkninger.

Den analgetiske virkning af fentanyl er relateret til blodkoncentrationen af den aktive substans. Hos opioidnaive patienter ligger den lavest effektive serumkoncentration af fentanyl til opnåelse af smertelindring i området 0,3 til 1,2 ng/ml, mens blodkoncentrationer på 10-20 ng/ml fremkalder kirurgisk anæstesi og udtalt respirationsdepression.

Hos patienter med kroniske cancersmerter, og som behandles med stabile vedligeholdelsesdoser af opioider, har Rapinyl vist sig at inducere signifikant bedre lindring af gennembrudssmerter sammenlignet med placebo fra 15 minutter efter administration og herefter med signifikant nedsat behov for akut smertebehandling. Sikkerheden og virkningen af Rapinyl er undersøgt hos patienter, der tager lægemidlet ved starten af en periode med gennembrudssmerter. Forebyggende anvendelse af Rapinyl mod forudsigelige smerteperioder blev ikke undersøgt i de kliniske undersøgelser.

Som alle μ -opioidreceptoragonister fremkalder fentanyl dosisafhængig respirationsdepression. Risikoen er højere for opioidnaive personer end hos patienter, der oplever svære smerter eller som er i kronisk opioidbehandling. Langtidsbehandling med opioider fører typisk til toleranceudvikling over for de sekundære virkninger.

Mens opioider generelt øger muskeltonus i urinrørets glatte muskulatur, har nettovirkningen tendens til at være variabel og fremkalder i visse tilfælde imperiøs vandladningstrang og hos andre vandladningsbesvær.

Opioider øger tonus og nedsætter de propulsive kontraktioner i den glatte muskulatur i mave-tarmkanalen, der medfører en forlængelse i gastrointestinal gennemløbstid, hvilket kan være ansvarlig for fentanyls obstiperende virkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fentanyl er et særdeles lipofilt lægemiddel, der absorberes meget hurtigt via den orale mukosa og langsommere via mave-tarmkanalen. Peroralt administreret fentanyl undergår udtalte hepatiske og intestinale førstepassager-virkninger.

Rapinyl er en hurtigt opløsende sublingual tabletformulering. Hurtig absorption af fentanyl sker i løbet af ca. 30 minutter efter administration af Rapinyl. Biotilgængeligheden af Rapinyl er ikke undersøgt men skønnes at være ca. 70 %. Gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentrationer af fentanyl spænder fra 0,2 til 1,3 ng/ml (efter administration af 100 til 800 µg Rapinyl) og nås inden for 22,5 til 240 minutter.

Ca. 80-85 % fentanyl bindes af plasmaproteiner, hovedsageligt α 1-glycoprotein og i mindre grad albumin og lipoprotein. Fentanyls distributionsvolumen ved steady state er ca. 3-6 l/kg.

Fentanyl metaboliseres primært via CYP3A4 til et antal farmakologisk inaktive metabolitter, herunder norfentanyl. Inden for 72 timer efter intravenøs administration af fentanyl udskilles ca. 75 % af dosis gennem urinen, mest som metabolitter med mindre end 10 % som uomdannet lægemiddel. Ca. 9 % af dosis genfindes i fæces primært som metabolitter. Fentanyls totale plasmaclearance er ca. 0,5 l/t/kg. Efter administration af Rapinyl er fentanyls hovedeliminationshalveringstid ca. 7 timer (interval 3-12,5 timer) og den terminale halveringstid er ca. 20 timer (interval 11,5-25 timer).

Rapinyls farmakokinetik har vist sig at være dosisproportional i dosisområdet 100-800 µg.

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Nedsat lever- eller nyrefunktion kan forårsage øgede serumkoncentrationer. Ældre, kakektiske eller debile patienter kan have en nedsat fentanylclearance, som kan medføre en længere terminal halveringstid af stoffet (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Data vedrørende sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser viser ingen særlig risiko for mennesker, der ikke allerede er omtalt i af andre afsnit af dette produktresumé. Dyreforsøg har vist nedsat fertilitet og øget mortalitet hos rottefoster. Der er imidlertid ikke påvist teratogene virkninger.

Mutagenicitetstest med bakterier og gnavere gav negative resultater. Ligesom andre opioider viste fentanyl mutagene virkninger *in vitro* i pattedyrsceller. En mutagen risiko ved terapeutisk brug synes usandsynlig, da virkningerne kun blev induceret ved meget høje koncentrationer.

Der er ikke foretaget langtids-carcinogenicitetsundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Silificeret mikrokrySTALLINSK cellulose
Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

Skal opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rapinyl sublinguale resoribletter er pakket i OPA/PVC/aluminium/aluminiumblistre, der er anbragt i en papæske. Pakningen er farvekodet for hver styrke Rapinyl sublinguale resoribletter.

Pakningsstørrelse: Pakninger med 10 eller 30 sublinguale resoribletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal altid destrueres på en sikker måde. Patienter/plejere skal opfordres til at returnere evt. ubrugte produkter til apoteket, hvor det vil blive destrueret i henhold til nationale og lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

(Navn og adresse)

<{tlf}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rapinyl og tilhørende navne (se bilag I) 50 mikrogram sublinguale resoribletter

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

Rapinyl 100 mikrogram sublinguale resoribletter

Rapinyl 200 mikrogram sublinguale resoribletter

Rapinyl 300 mikrogram sublinguale resoribletter

Rapinyl 400 mikrogram sublinguale resoribletter

Rapinyl 600 mikrogram sublinguale resoribletter

Rapinyl 800 mikrogram sublinguale resoribletter

Fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublinguale resoribet indeholder 50 mikrogram fentanyl (som citrat)

100 mikrogram fentanyl (som citrat)

200 mikrogram fentanyl (som citrat)

300 mikrogram fentanyl (som citrat)

400 mikrogram fentanyl (som citrat)

600 mikrogram fentanyl (som citrat)

800 mikrogram fentanyl (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingual resoriblet

10 sublinguale resoribletter

30 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sublingual anvendelse

Skal opløses under tungen.

Må ikke synkes.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN
--

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

Dette produkt må KUN anvendes som ordineret. Hvis produktet anvendes af andre kan det udgøre en ALVORLIG risiko for deres helbred.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Det anbefales at opbevare Rapinyl på et aflåst sted.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ubrugte lægemidler skal returneres til apoteket, hvis det er muligt.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

(Navn og adresse)

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot: XXXX

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rapinyl 50 mikrogram

Rapinyl 100 mikrogram

Rapinyl 200 mikrogram

Rapinyl 300 mikrogram

Rapinyl 400 mikrogram

Rapinyl 600 mikrogram

Rapinyl 800 mikrogram

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

Blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rapinyl og tilhørende navne (se bilag I) 50 µg sublinguale resoribletter

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

Rapinyl 100 µg sublinguale resoribletter

Rapinyl 200 µg sublinguale resoribletter

Rapinyl 300 µg sublinguale resoribletter

Rapinyl 400 µg sublinguale resoribletter

Rapinyl 600 µg sublinguale resoribletter

Rapinyl 800 µg sublinguale resoribletter

Fentanyl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Rapinyl og tilhørende tilhørende navne (Se bilag I) **50 mikrogram sublinguale resoribletter**
[Se bilag I – udfyldes nationalt]

Rapinyl 100 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 200 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 300 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 400 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 600 mikrogram sublinguale resoribletter
Rapinyl 800 mikrogram sublinguale resoribletter

Fentanyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Rapinyl til Dem personligt. Lad derfor være med at give Rapinyl til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Rapinyls virkning, og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Rapinyl
3. Sådan skal De tage Rapinyl
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Rapinyl
6. Yderligere oplysninger

1. RAPINYLS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Rapinyl er beregnet til behandling af personer, **som allerede regelmæssigt tager stærke, smertelindrende lægemidler (opioider)** mod vedvarende cancersmerter, men som kræver behandling af gennembrudssmerter. Hvis De ikke er sikker, så tal med lægen.

Gennembrudssmerter er smerter, der kommer pludseligt, selv om De har taget eller brugt Deres sædvanlige opioide smertelindrende medicin.

Det aktive stof i Rapinyl sublinguale resoribletter er fentanyl. Fentanyl tilhører en gruppe af stærke smertestillende lægemidler, der kaldes opioider.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE RAPINYL

Tag ikke Rapinyl

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer
- hvis De har alvorlige vejrtrækningsproblemer

Inden De påbegynder behandlingen med Rapinyl, **skal De regelmæssigt have taget eller brugt et ordineret, stærkt smertestillende lægemiddel, som kaldes et opioid, til at kontrollere Deres vedvarende smerter.** Hvis dette ikke er tilfældet, kan denne medicin forårsage alvorligt vejrtrækningsbesvær (se pkt. 4 – Bivirkninger). Hvis De ikke er sikker, så tal med lægen.

Vær ekstra forsigtig med at tage Rapinyl

Fortæl det til lægen inden behandlingen, hvis De har eller for nylig har oplevet noget af følgende, fordi lægen er nødt til at tage hensyn hertil, når han/hun ordinerer Deres dosis:

- et kranietraume, fordi Rapinyl kan skjule omfanget af traumet
- vejrtrækningsproblemer eller myasthenia gravis (en tilstand der er karakteriseret ved muskelsvaghed)
- langsom hjerterefrekvens eller lavt blodtryk
- lever- eller nyresygdom, fordi det kan kræve at lægen skal justere dosis mere forsigtigt
- en hjernesvulst og/eller forhøjet intrakranielt tryk (en stigning i trykket inde i hjernen, som giver svær hovedpine, følelse af at være syg og tågesyn)
- sår i munden eller mucositis (hævelse og rødme inde i munden)

Hvis De skal opereres, og De tager Rapinyl, skal De fortælle det til lægen eller tandlægen, at De tager denne medicin.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig (undtagen Deres sædvanlige opioide smertestillende medicin). Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Følgende medicin kan øge virkningen af Rapinyl:

- Visse typer svampedræbende medicin, der indeholder ketoconazol eller itraconazol (bruges til at behandle svampeinfektioner).
- Visse typer antibiotika, der bruges til at behandle betændelser (såkaldte makrolidantibiotika f.eks. erythromycin).
- Visse typer medicin mod virus, der bruges til at behandle infektioner, der er forårsaget af vira (såkaldte proteasehæmmere, f.eks. ritonavir).
- Medicin, der indeholder alkohol
- Medicin, der kaldes monoaminooxidase (MAO)-hæmmere, som bruges mod svær depression og Parkinsons sygdom. Fortæl det til lægen, hvis De har taget denne type medicin inden for de sidste to uger

Følgende medicin kan nedsætte virkningen af Rapinyl:

- Visse typer stærke smertestillende lægemidler, der f.eks. indeholder buprenorphin eller pentazocin

Rapinyl kan øge virkningen af medicin, der gør Dem søvnig, herunder:

- andre **stærkt smertestillende lægemidler** (medicin af opioiddypen f.eks. mod smerter og hoste)
- bedøvelsesmidler til fuld narkose (bruges til at få Dem til at sove under operationer)
- muskelafslappende midler
- sovetabletter
- medicin til behandling af
 - depression
 - allergier
 - angst og psykose
- medicin, der indeholder clonidin (bruges til at behandle højt blodtryk).

Brug af Rapinyl sammen med mad og drikke

Rapinyl kan få nogle personer til at føle sig døsig. Drik ikke alkohol uden at rådføre Dem med lægen, da det kan få Dem til at føle Dem mere døsig end sædvanlig.

Drik ikke grapefrugtjuice mens De er i behandling med Rapinyl, da det kan øge Rapinyls bivirkninger.

Graviditet og amning

De må ikke tage Rapinyl, mens De er gravid, medmindre lægen udtrykkeligt har sagt, at De skal.

Fentanyl passerer over i modermælken og kan forårsage ekstrem døsighed og overfladisk vejrtrækning hos det diende barn. Spørg lægen til råds og brug ikke Rapinyl mens De ammer, medmindre lægen mener, at fordelene for Dem er større end risici for barnet.

Spørg lægen eller apoteket til råds inden De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rapinyl kan nedsætte Deres mentale og fysiske evne til at udføre potentielt farlige opgaver såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Hvis De føler Dem svimmel, søvnig eller har tågesyn, når De tager Rapinyl, så må De ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE RAPINYL

Inden De tager Rapinyl første gang, vil lægen forklare, hvordan Rapinyl skal tages for at behandle Deres gennembrudssmerter effektivt.

Tag altid Rapinyl nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Dette produkt må KUN bruges i overensstemmelse med lægens instrukser. Det må ikke bruges af andre, da det kan udgøre en ALVORLIG risiko for deres helbred, især hos børn.

Indledende fase – at finde den mest passende dosis

For at Rapinyl skal virke succesfuldt, er lægen nødt til at bestemme den mest passende dosis til behandling af en enkelt episode med gennembrudssmerter. Rapinyl sublinguale resoribletter fås i et udvalg af styrker. Det kan være, at De er nødt til at prøve forskellige styrker af Rapinyl sublinguale resoribletter over flere episoder af gennembrudssmerter for at finde den mest passende dosis. Lægen vil hjælpe Dem med at gøre dette og vil sammen med Dem finde den optimale tabletstyrke.

Hvis ikke De får tilstrækkelig smertelindring med én resoriblet, kan lægen bede Dem tage to resoribletter til at behandle en episode af gennembrudssmerter. Tag ikke en resoriblet mere, medmindre lægen siger det, da det kunne resultere i en overdosis. Lægen vil vejlede Dem om, hvilken styrke resoriblet De skal tage.

Rapinyl er en anderledes type medicin, end den medicin De måske har taget tidligere til behandling af Deres gennembrudssmerter. **De skal altid bruge den dosis Rapinyl, som lægen har ordineret** – dette kan være en anderledes dosis, end den De har taget med anden medicin mod gennembrudssmerter.

Vedligeholdelsesfase – efter De har fundet den mest passende dosis

Når De og lægen har fundet en dosis af Rapinyl resoribletter, der kontrollerer Deres gennembrudssmerter, må De tage denne dosis højst fire gange om dagen. **En dosis Rapinyl kan bestå af mere end én resoriblet.**

Hvis De mener, at den dosis Rapinyl, De tager, ikke kontrollerer Deres gennembrudssmerter tilfredsstillende, så fortæl det til lægen, da det kan være nødvendigt at han/hun justerer dosis.

De må ikke ændre Deres dosis Rapinyl, medmindre lægen giver Dem besked derom.

Indtagelse af medicinen

Rapinyl skal anvendes sublingualt. Det betyder, at tabletten skal anbringes under tungen, hvor den hurtigt opløses hvorved fentanyl kan optages gennem mundens slimhinde. Når den er optaget, begynder fentanyl at virke smertelindrende.

Når De får en episode af gennembrudssmerter så tag den dosis, som lægen har anvist, på følgende måde:

- Hvis De er tør i munden, så tag en slurk vand for at væde den. Spytt vandet ud eller synk det.
- Tag resoribletter (resoribletterne) ud af blisterpakningen lige inden brug.
- Træk fligen på folieen af en blister tilbage og tag forsigtigt resoribletten ud. Prøv ikke på at presse Rapinyl resoribletten gennem folien, som med en almindelig tablet.
- Anbring resoribletten under tungen så langt tilbage De kan og lad den blive helt opløst.
- Rapinyl vil hurtigt blive opløst under tungen og blive absorberet for at give smertelindring. Det er derfor vigtigt, at De ikke suger, tygger eller synker resoribletten.
- De må ikke drikke eller spise noget, før resoribletten er fuldstændig opløst under tungen.

Hvis De har taget for mange Rapinyl sublinguale resoribletter

- fjern evt. tilbageværende resoribletter fra munden
- fortæl Deres plejer eller en anden person i hjemmet, hvad der er sket
- De eller Deres plejer skal straks kontakte lægen, apoteket eller det lokale hospital og drøfte, hvad der skal gøres
- mens der ventes på lægen, skal personen holdes vågen ved at snakke med denne eller ryste hende/ham en gang imellem

Symptomer på overdosering omfatter:

- ekstrem sløvhed
- langsom, overfladisk vejtrækning

Hvis dette forekommer, så tilkald akut lægehjælp.

Hvis De mener, at en person har taget Rapinyl ved en fejltagelse, så tilkald straks akut lægehjælp.

Hvis De holder op med at tage Rapinyl

De må kun holde op med at tage Rapinyl sublinguale resoribletter efter lægens råd. De skal fortsætte med at tage Deres sædvanlige opioide smertelindrende medicin mod vedvarende smerter som anvist af lægen.

Der skulle ikke forekomme nogen bemærkelsesværdige virkninger, hvis De holder op med at tage Rapinyl, men mulige abstinenssymptomer er angst, rysten, svedudbrud, bleghed, kvalme og opkastning.

Hvis De imidlertid er bekymret for Deres smertelindring, så tal med lægen.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Rapinyl kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De begynder at føle Dem usædvanligt eller ekstremt søvnig, eller Deres vejtrækning bliver langsom eller overfladisk, skal Deres plejer straks kontakte lægen eller akut lægehjælp (se også pkt. 3 "Hvis De har taget for mange Rapinyl sublinguale resoribletter").

Meget almindelige bivirkninger (påvirker mere end 1 ud af 10 brugere) omfatter:

- kvalme, hovedpine, søvnighed/træthed, svimmelhed

Almindelige bivirkninger (påvirker mellem 1 og 10 ud af 100 brugere) omfatter:

- opkastning, diaré, forstoppelse, mavepine, oppustet fornemmelse, fordøjelsesbesvær, appetitløshed
- depression, koncentrationsvanskeligheder, ekstrem høj fornemmelse af velvære
- øget følsomhed over for lyd og støj, sløret syn eller dobbeltsyn
- lavt blodtryk, blussen/varmefølelse, langsom overfladisk vejtrækning, svaghed, fornemmelse af at være ved at besvime, nedsat følsomhed over for berøring, følelsesløshed eller snurren
- snue eller tilstoppet næse, mundtørhed, ondt i halsen, hudkløe, hududslæt, irritation under tungen

Andre kendte bivirkninger forbundet med fentanyl-produkter omfatter:

- Meget almindelige bivirkninger (påvirker mere end 1 ud af 10 brugere): overdreven svedafsondring
- Almindelige bivirkninger (påvirker mellem 1 og 10 ud af 100 brugere): forvirring, angst eller nervøsitet, hallucinationer, unormal tankegang, muskeltrækninger, søvnbesvær, underlige drømme, tunge- eller smagsproblemer, blussen, sår/blærer i munden, tarmblokering, synkebesvær, tilbøjelighed til at komme galt afsted
- Ualmindelige bivirkninger (påvirker mellem 1 og 10 ud af 1.000 brugere): rastløshed, isolationsfornemmelse, humørsvingninger, rysten, talebesvær, glemsomhed, tab af koordinationsevne, svimmelhed, langsomme eller hurtige hjerteslag, højt blodtryk, vejtrækningsbesvær, langsom eller overfladisk vejtrækning, astma, oppustethed, luft i tarmen, tørst, afføringsbesvær, ændringer i hyppigheden af toiletbesøg, utilpashed
- Sjældne bivirkninger (påvirker mellem 1 og 10 ud af 10.000 brugere): Hikke
- Meget sjældne bivirkninger (påvirker færre end 1 ud af 10.000 brugere): Uregelmæssig hjertebanken, vejtrækningsstop, blod i spyt, nedsat urinmængde, smertefuld sammentrækning af blæren

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE RAPINYL

Den smertelindrende medicin i Rapinyl er meget stærk og kan være livstruende, hvis den ved et uheld tages af et barn. Rapinyl skal opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Rapinyl efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

Skal opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Det anbefales at opbevare Rapinyl på et aflåst sted.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Rapinyl indeholder

Aktivt stof: Fentanyl. En sublingual resoriblet indeholder: 50 mikrogram fentanyl (som citrat)

100 mikrogram fentanyl (som citrat)

200 mikrogram fentanyl (som citrat)

300 mikrogram fentanyl (som citrat)

400 mikrogram fentanyl (som citrat)

600 mikrogram fentanyl (som citrat)

800 mikrogram fentanyl (som citrat)

Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), silificeret mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellose-natrium og magnesiumstearat.

Rapinyls udseende og pakningsstørrelse

Rapinyl er en lille hvid sublingual resoriblet, der skal placeres under tungen. Den findes i et udvalg af forskellige styrker og faconer. Lægen vil ordinere den styrke (facon) og det antal resoribletter, der er passende for Dem.

50 mikrogram resoribletten er en hvid, femkantet tablet

100 mikrogram resoribletten er en hvid, rund tablet

200 mikrogram resoribletten er en hvid, oval tablet

300 mikrogram resoribletten er en hvid, trekantet tablet

400 mikrogram resoribletten er en hvid, diamantformet tablet

600 mikrogram resoribletten er en hvid, "D"-formet tablet

800 mikrogram resoribletten er en hvid, kapselformet tablet

Rapinyl sublinguale resoribletter fås i æsker med 10 eller 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

(Navn og adresse)

<{tlf}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fremstiller:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Sverige

Tlf.: +46 8 6025200

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

De nationale kompetente myndigheder koordineret af referencemedlemsstaten skal sikre, at følgende betingelser er opfyldt af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Ansøgeren forpligter sig til at fremsende følgende oplysninger til den nationale kompetente myndighed for referencemedlemsstaten:

- Analyse af 30%- og 50%-responsraterne efter 10 og 15 minutter for forsøg EN-3267-005
- Endelige resultater af forsøg EN3267-005 og 3267-007, herunder detaljerede data om eksponering hos patienter samt en komplet sikkerhedsanalyse.