

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ARTEN DER ANWENDUNG, DER ANTRAGSTELLER UND INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmi- gung für das In- verkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie- bezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Belgien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Zypern		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual

¹ Zulassung der Bezeichnung beantragt

<u>Mitglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmi- gung für das In- verkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie- bezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Tschechische Republik		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Dänemark		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Estland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Finnland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual

² Zulassung der Bezeichnung beantragt

<u>Mitglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmi- gung für das In- verkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie- bezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Deutschland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Griechenland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Ungarn		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual

<u>Mitglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmi- gung für das In- verkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie- bezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Island		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Irland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Italien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Lettland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual

³ Zulassung der Bezeichnung beantragt

<u>Mitglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmi- gung für das In- verkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie- bezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Litauen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Luxemburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Norwegen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Polen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual

<u>Mitglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmi- gung für das In- verkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie- bezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Slowakische Republik		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Slowenien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Spanien		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual

⁴ Zulassung der Bezeichnung beantragt

<u>Mitglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmi- gung für das In- verkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie- bezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual
Vereinigtes Königreich		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingualtablette	Sublingual

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON RAPINYL SOWIE DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (siehe Anhang I)

Der Antragsteller, ProStrakan Ltd, reichte im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens einen Antrag auf Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Rapinyl ein, einer Sublingualtablette mit 50, 100, 200, 300, 400, 600 oder 800 µg Fentanyl als Citrat. Fentanyl ist ein hinreichend bekanntes und häufig angewendetes, synthetisches, kurzzeitig wirkendes, starkes Opioidanalgetikum, das bei der Behandlung von Patienten mit starken Schmerzen eingesetzt wird. Rapinyl soll für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten eingesetzt werden, die eine Opioidtherapie gegen chronische Schmerzen infolge einer Krebserkrankung anwenden.

Der Antrag beruhte auf den Daten über Fentanyl aus der Fachliteratur sowie aus pharmakokinetischen Daten über Rapinyl und einem Vergleich der Bioverfügbarkeit von Rapinyl und Actiq Lutschtabletten, einem zugelassenen, bei Bedarf transmukosal verabreichten Fentanyl. Die pharmakokinetische Charakterisierung nach Behandlung mit Rapinyl und die pharmakokinetischen Vergleiche zwischen Rapinyl und Actiq dienten als Basis für die Überbrückung zu den umfangreichen veröffentlichten Daten zur klinischen Wirksamkeit und den Sicherheitsdaten für zugelassene Fentanylprodukte. Somit sind klinische Daten zur Anwendung von Rapinyl nur in begrenztem Umfang erhoben worden. Eine Reihe betroffener Mitgliedstaaten war der Ansicht, dass die Überbrückungsstrategie nicht akzeptabel und unzureichend sei und dass die schnelle Auflösung der Rapinyl-Tablette ein Hinweis auf eine höhere C_{max} und eine kürzere T_{max} sein könnte. Demzufolge waren weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich, um Rapinyl für die Behandlung von Durchbruchschmerz in der Zielpopulation zu genehmigen, und das Verfahren wurde dem CHMP übergeben. Der CHMP nahm eine Liste von Fragen (List of Questions, LoQ) an, zu der vom Antragsteller Stellung zu nehmen war.

Der Antragsteller legte einen Überblick über den aktuellen Wissensstand von krebserkranktem Durchbruchschmerz (Breakthrough Pain, BTP) vor, in dem die derzeit verfügbare Behandlung sowie die veröffentlichten Daten und die vorliegenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit anderer Fentanylprodukte beschrieben waren und der Schluss gezogen wurde, dass es sich bei Fentanyl um ein ideales Analgetikum für die Behandlung von Durchbruchschmerzen handelt. Rapinyl ist eine sich schnell auflösende Sublingualtablette, die Fentanyl schnell und vorhersehbar durch die Mundschleimhaut verabreicht. Ein Spektrum von Dosisstärken gestattet eine individuelle Dosistitration ausgehend von der empfohlenen Anfangsdosis bis hin zu einer Dosis, die eine Analgesie mit akzeptablen Nebenwirkungen erreicht. Der Antragsteller hat das pharmakokinetische Profil von Rapinyl charakterisiert, indem er eine rasche Aufnahme und eine kalkulierbare PK über den vorgeschlagenen Dosisbereich nachwies und ferner zeigte, dass Rapinyl sowohl in niedriger wie auch in hoher Dosis eine ähnliche Plasmakonzentration und ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie Actiq erreicht.

Entsprechend sei die klinische Sicherheit von Fentanylprodukten nach Ansicht des Antragstellers hinreichend gefestigt und die Präparate seien sowohl bei Freiwilligen als auch bei der Zielpopulation gut verträglich, und das Muster der Nebenwirkungen entspreche dem anderer Fentanylprodukte, einschließlich solcher, die für die Behandlung von BTP angewendet werden. Der Antragsteller legte Daten vor, welche die pharmakokinetische Überbrückungsstrategie unterstützen und zeigen, dass die Abgabe von Fentanyl aus Rapinyl bei der Zielpopulation eine effektive Schmerzlinderung bewirkt. Es wurde eine statistisch signifikante Verringerung der Schmerzintensität erreicht, und bei mit Rapinyl behandelten Patienten trat schneller eine klinisch bedeutsame Schmerzlinderung ein als nach Placebogabe. Der Antragsteller gelangte zu dem Schluss, dass Rapinyl bei Patienten sicher und gut verträglich ist und dass Rapinyl bei dieser Indikation ein angemessenes Sicherheitsprofil aufweist.

Der Antragsteller hielt darüber hinaus die derzeitige Überbrückungsstrategie für die Genehmigung von Rapinyl über den Dosisbereich von 100-800 µg zur Behandlung von BTP bei Patienten für geeignet, da die Sicherheit und Wirksamkeit des Plasmakonzentrationsbereichs des über Rapinyl verabreichten Fentanyls bereits erwiesen sind. Die Pharmakokinetik von Rapinyl verläuft proportional zur Dosis und

ist sowohl bei Einzel- als auch bei Mehrfachdosierung vorhersehbar, so dass diese einfach und schnell anzuwendende Formulierung eine Bedarfslücke bei der Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Krebspatienten füllt. Der Antragsteller beschrieb ferner den vorgeschlagenen Risikomanagementplan, die Änderungen der Produktinformationen und das Aufklärungsprogramm, das sich an medizinisches Fachpersonal, Patienten und Pflegekräfte richtet und zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens vorgestellt werden soll. Der Antragsteller hält das Nutzen-Risiko-Profil von Rapinyl daher für positiv und den Ausgang etwaiger weiterer klinischer Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien mit Rapinyl für vorhersehbar. Daher seien solche Studien nach Ansicht des Antragstellers überflüssig. Darüber hinaus legte der Sponsor eine Reihe von unabhängigen Gutachten von Fachleuten aus dem Bereich der Palliativversorgung vor, die allesamt ein überwältigend positives Nutzen-Risiko-Profil bestätigen.

Der CHMP pflichtete der vom Antragsteller beanspruchten Relation zwischen Rapinyl und Actiq bezüglich der Dosis nicht bei und gelangte daher zu keinem Schluss hinsichtlich der Vergleichbarkeit der systemischen Exposition bei Rapinyl und Actiq. Der CHMP hielt es darüber hinaus für erforderlich, den gesamten Analysebericht im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Rapinyl und Actiq zu prüfen, da die vorliegenden PK-Daten die Ähnlichkeit der beiden Produkte nicht beweisen. Das Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil von Rapinyl könne damit belegt werden.

Der CHMP stimmte zu, dass die pharmakodynamischen Eigenschaften und die Wirksamkeit von Fentanyl hinreichend etabliert sind und erwähnte das Schmerzmodell bei BTP. In Anbetracht der engen therapeutischen Breite von Fentanyl hängt das Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil in hohem Maß von der systemischen Exposition gegenüber diesem Wirkstoff ab, weshalb die Vergleichbarkeit der systemischen Exposition zulassungsentscheidend ist. Der CHMP war überdies nicht von der vom Antragsteller geltend gemachten Vergleichbarkeit der Bioverfügbarkeit von Fentanyl zwischen Rapinyl und Actiq überzeugt und verlangte robustere Belege für die Ähnlichkeit der systemischen Exposition. Der CHMP hielt die niedrige Inzidenz des Spektrums der Nebenwirkungen bei opioid-toleranten Patienten für überzeugend und nahm die Beschreibung der Dosistitration in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zur Kenntnis. Auch wurde die einigermaßen niedrige intra-individuelle Schwankung der Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Kenntnis genommen, einschließlich der Schwankung in Zusammenhang mit der Flüssigkeitsaufnahme, Wunden im Mund, Xerostomie (Mundtrockenheit) und Mukositis (Schleimhautentzündung). Dennoch war der CHMP der Ansicht, dass die Sicherheit von Rapinyl weiter abzuklären ist, insbesondere bei wiederholter Anwendung sowie in Bezug auf die Dosis zu 800 µg und die Dosistitration.

Schlussfolgernd war der CHMP der Ansicht, dass der Antragsteller eingeschränkte Informationen über die Patientenbehandlung (Dosistitration, bis eine wirksame Dosis erreicht ist, Wiederholungsanwendungen, Anwendung bis zur Höchstdosis) vorgelegt hat, so dass eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rapinyl in klinischer Hinsicht und eine Charakterisierung des vollständigen, klinisch relevanten zeitlichen Wirksamkeitsprofils des Wirkstoffs nicht möglich war. Der CHMP räumte zwar ein, dass Rapinyl für die Behandlung von Durchbruchschmerz bei Krebspatienten angewendet werden könne, hielt aber die kombinierten vorliegenden pharmakokinetischen, pharmakologischen und klinischen Daten für unzureichend und ersuchte den Antragsteller um die Vorlage klinischer Nachweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von Rapinyl in den vorgeschlagenen Dosierungen, einschließlich der Höchstdosierung.

Der Antragsteller legte Daten aus einer Studie vor, in der die Pharmakokinetik von Rapinyl bei 8 opioid-toleranten Krebspatienten untersucht wurde. Diese Studie zeigte, dass sich die pharmakokinetischen Parameter der Patienten nicht von denen gesunder Freiwilliger unterscheiden und eine ähnliche pharmakokinetische Variabilität vorlag. Der Antragsteller erörterte ferner Xerostomie und Mukositis und war der Ansicht, es sei nicht davon auszugehen, dass sie die Auflösung oder Absorption von sublingualen Rapinyl wesentlich beeinflussen, wies aber gleichzeitig darauf hin, dass Rapinyl voraussichtlich nicht bei Patienten mit schwerer Mukositis eingesetzt werden wird.

Der CHMP räumte ein, es gäbe keine Gründe anzunehmen, dass die individualisierte Dosistitration bei der Mehrzahl der Patienten nicht von Nutzen wäre. Er wies aber darauf hin, dass keine Untersuchungen zur Höchstdosis vorliegen, und hielt überdies die Fallzahl der Studie (n=8) für zu klein, um verlässliche Schlussfolgerungen zu ziehen, weil die Anzahl der Beobachtungen limitiert ist

und keine statistischen Analysen der vorliegenden Daten durchgeführt wurden. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass die Vergleichbarkeit von Patienten und gesunden Freiwilligen nicht aufgezeigt worden ist.

Schlussfolgerung zur Liste von Fragen (LoQ)

Schlussfolgernd stellte der CHMP fest, dass vom Antragsteller während des Verfahrens keine neuen Daten vorgelegt wurden und widersprach überdies der Ansicht des Antragstellers, es seien keine weiteren klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten notwendig. Vielmehr beruhe die Begründung vollständig auf einer Überbrückungsstrategie, die von der Annahme ausgeht, dass die mit Rapinyl erhaltene Bioverfügbarkeit doppelt so hoch wie die mit Actiq in derselben molaren Dosis erhaltene ist. Dem CHMP zufolge wurde dies aufgrund der zweifelhaften Zuverlässigkeit der Studie EN3267-001 durch die vorgelegten Daten nicht bewiesen, weil die Daten keine Bewertung der Bioverfügbarkeit der beiden Formulierungen gestatten und weil die gepoolte Analyse nicht zu befürworten ist. Darüber hinaus stellte der CHMP fest, dass die vorgelegten klinischen Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Rapinyl bei der Behandlung von BTP unter Normalbedingungen von sehr geringem Umfang sind und aus der vorgelegten klinischen Studie keine Schlussfolgerung gezogen werden kann. Weil darüber hinaus begrenzte PK-Daten bei Patienten vorliegen, lassen sich diese Daten nicht mit den bei gesunden Freiwilligen erhaltenen vergleichen. Der CHMP konnte daher nicht zustimmen, dass das Profil der Sicherheit und Wirksamkeit von Rapinyl aus der vorgelegten Dokumentation vorweggenommen werden kann. Abschließend verlangte der CHMP weitere Daten als Beleg für die Wirksamkeit und Sicherheit von Rapinyl (unabhängig von Actiq) bei der Behandlung von BTP und erstellte eine Liste ausstehender Sachverhalte (LoOI).

Beantwortung der Liste ausstehender Sachverhalte (LoOI) und Bewertung durch den CHMP

Der Antragsteller konnte im Rahmen der Beantwortung der LoOI die Zwischenanalysen aus 2 laufenden klinischen Phase-III-Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit (EN3267-005 und EN3267-007) vorlegen, die von Endo in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden. Die eingereichten Daten bauen auf klinischen Daten von 221 Freiwilligen und 41 Patienten auf. Der Antragsteller legte überdies Belegdaten dafür vor, dass Rapinyl den primären Wirksamkeitsendpunkt erfüllte (Summe der Differenz der Schmerzintensität zwischen dem Baseline-Zeitpunkt und nach 30 Minuten (SPID30)) und dass die Ergebnisse statistisch hoch signifikant waren ($p=0,0004$). Darüber hinaus wurden ein einer Durchbruchschmerzepisode angemessenes klinisch relevantes Zeit-Wirksamkeitsprofil und bedeutsame klinische Vorteile für die Patienten aufgezeigt; die Patienten konnten eine wirksame Dosis von Rapinyl identifizieren und diese erfolgreich anwenden, um mehrere Episoden von Durchbruchschmerz zu kontrollieren. Der Antragsteller zog den Schluss, dass eine optimale Rapinyldosis eine rasch einsetzende Analgesie vermittelt, die dem Profil des Durchbruchschmerzes bei einer Krebserkrankung entspricht. Der Antragsteller hielt die Geschwindigkeit und den Umfang der Absorption bei Rapinyl und Actiq für vergleichbar und die Ähnlichkeit der PK-Profile während der ersten 30-minütigen raschen Absorptionsphase für erwiesen. Darüber hinaus zeigen die zu Rapinyl erhobenen Daten und die umfangreichen zusätzlichen Daten zur Exposition bei Krebspatienten, dass Freiwillige und Patienten eine ähnliche Pharmakokinetik aufweisen, was weitere Studien bei gesunden Freiwilligen überflüssig macht.

Der Antragsteller stellte fest, dass Rapinyl erfolgreich titriert und wirksam und sicher mehrmals angewendet werden kann, um Patienten mit mehreren Episoden von Durchbruchschmerz zu behandeln. Es wurden außerdem Sicherheitsdaten aus den Studien EN3267-005 und EN3267-007 vorgelegt, die auf einer Zwischenauswertung der Sicherheitsdatenbank im Januar 2008 beruhen und nur schwer wiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) berücksichtigte. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es in keiner Studie Meldungen über SUE, die als mit Rapinyl in Zusammenhang stehend bewertet wurden. Weil die Sicherheit von transmukosalem Fentanyl hinreichend beschrieben ist, wäre jedes relevante Sicherheitsproblem als schwer wiegendes Ereignis beobachtet worden. Der Antragsteller verteidigte außerdem die Dosis zu 800 µg und erörterte die Sicherheit von Rapinyl als Ergänzung einer kontinuierlichen Schmerztherapie mit Opioiden auf Fentanylbasis oder auf Basis einer anderen Wirkstoffklasse und hob hervor, dass die transmukosale Verabreichung von Fentanyl unabhängig von der Art der Therapie zum Baseline-Zeitpunkt einheitliche Ergebnisse liefert.

Schlussfolgernd erklärte der Antragsteller, dass die Ergebnisse aus den Studien EN3267-005 und EN3267-007 die auf der ursprünglichen Überbrückungsstrategie beruhenden Schlussfolgerungen bestätigen und zeigen, dass Rapinyl sicher und wirksam zur Behandlung wiederholter Episoden krebserkrankter Durchbruchschmerzen bei opioid-toleranten Patienten angewendet werden kann. Der Antragsteller ist der Ansicht, dass die ursprüngliche Überbrückungsstrategie gemeinsam mit dem erheblichen Umfang an vorgelegten bestätigenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bei Krebspatienten belegen, dass Rapinyl tatsächlich ein positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist. Dessen ungeachtet bleibt der Antragsteller bei der Einführung des vorgeschlagenen umfassenden Risikomanagementplans.

Der CHMP bestätigte die eingereichten Daten unter Kenntnisnahme und Prüfung der Daten aus den klinischen Studien EN3267-005 und EN3267-007. Die erwähnte Zwischenanalyse wird hauptsächlich zur Erkennung etwaiger neuer Sicherheitssignale und zum Vergleich der Wirksamkeit in Relation zu früheren Befunden verwendet. Der CHMP stellte fest, dass die vorgelegten Informationen ausreichend waren, um zu dem Schluss zu kommen, dass die Daten zur Mehrfachdosierung von Actiq und Rapinyl ähnlich sind, und die Dosisproportionalität zwischen Actiq und Rapinyl wurde als durch die Einzeldosisdaten erwiesen erachtet, wobei weitere klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erwarten sind. Der CHMP stimmte überdies zu, dass der vorgeschlagene Dosisbereich für Rapinyl ausreichend dokumentiert ist und dass keine weiteren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über die Dosistitration erforderlich sind. Darüber hinaus liegen solide Erfahrungen über die Behandlung von BTP bei Patienten mit chronischer Krebserkrankung vor, die bereits eine stabile Dosis eines Basisanalgetikums mit starken Opioiden erhalten. Wenngleich jedoch die Zwischendaten den vorgeschlagenen Dosisbereich für Rapinyl bekräftigen, verlangte der CHMP weitere eindeutige klinische Belegdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rapinyl. Nach Ansicht des CHMP sind die pharmakokinetischen Daten bei gesunden Freiwilligen im Vergleich zu Patienten als eingeschränkt zu betrachten. Der CHMP räumte jedoch ein, dass die vorliegenden Daten keine alarmierenden Unterschiede aufzeigen.

Dem CHMP zufolge zeigten zwar die Wirksamkeitsdaten einen statistisch signifikanten Unterschied der SPID30 zu Gunsten von Rapinyl im Vergleich zu Placebo, doch sollten die primären Endpunkte die Bewertung des Unterschiedes der Schmerzintensität auf einer einfachen Skala und zur Definition von Respondern umfassen. Das in dieser Studie gewählte Primärkriterium (SPID) und der für die Wirksamkeitsbewertung gewählte Zeitraum (30 Min.) erscheinen ungeeignet, um die Wirksamkeit einer Behandlung bei BTP-Episoden, die bekanntermaßen durchschnittlich 30 Minuten dauern, zu beurteilen. Der CHMP war der Ansicht, dass der Antragsteller eine Analyse des prozentualen Anteils der zu 30 % und zu 50 % ansprechenden Patienten nach 10 und 15 Minuten vorlegen müsse, um das klinisch relevante Zeit-Wirkungsprofil besser beurteilen zu können. Die vom Antragsteller genannten Gründe dafür, dass in diesem Stadium nur SUE analysiert worden sind, wurden gutgeheißen, und das Nichtvorhandensein neuer bedeutsamer Sicherheitsprobleme wurde vom CHMP als Bestätigung betrachtet; dennoch wurde vom Antragsteller eine vollständige Sicherheitsanalyse verlangt. Schließlich stellte der CHMP fest, dass die Datenbank über die Wirksamkeit und Sicherheit von Rapinyl bei der Behandlung von Krebspatienten mit BTP relativ klein ist und verlangte die Vorlage weiterer Sicherheitsanalysen, d. h. detaillierte Analysen der Exposition der Patienten gegenüber Rapinyl, vollständige Sicherheitsanalysen und eine Beschreibung der Sterbefälle.

Auf der Grundlage der Prüfung der Daten und der Antworten hielt der CHMP den Antrag für Rapinyl unter der Voraussetzung für genehmigungsfähig, dass der Antragsteller in zufriedenstellender Weise zu der Liste verbleibender Sachverhalte Stellung nimmt.

Antworten auf die verbleibenden Sachverhalte und Bewertung durch den CHMP

Der Antragsteller bestätigte, dass die in den Endo-Studien der Phase III, EN3267-005 und EN3267-007, verwendeten Tabletten qualitativ und quantitativ mit den derzeit in Europa geprüften Tabletten identisch sind und dass auch der Herstellungsvorgang identisch ist, wobei Fentanylcitrat vom selben Lieferanten stammt und identische Spezifikationen aufweist. Dies gestattet die Extrapolation der

Schlussfolgerungen aus diesen Studien auf Rapinyl. Der CHMP stimmte dem zu und betrachtete diesen Sachverhalt als beantwortet.

Der Antragsteller legte weitere unterstützende Daten über die Anwendung von Rapinyl bei Patienten mit Mukositis vor, die auf Veröffentlichungen und Leitlinien basieren und letztendlich ergeben, dass Patienten mit leichter/mittelschwerer Mukositis orale Arzneimittel anwenden können, während transmukosale Formen von Fentanyl nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Mukositis geeignet sind und andere Anwendungsarten von Analgetika vorzuziehen sind. Der Antragsteller nahm einen überarbeiteten Vorsichtshinweis in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf, in dem empfohlen wird, bei der Dosistitration bei Patienten mit Mundwunden bzw. Mukositis mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Der Antragsteller beschrieb außerdem Daten vom Zeitpunkt des Sicherheits-Cutoff (Januar 2008) und wies darauf hin, dass die daraus abgeleiteten Informationen im Vergleich zu den für Effentora und Actiq genannten Werten günstig abschneiden, wenngleich der Sponsor keinen Grund für das Ausscheiden der Patienten nannte. Darüber hinaus inspizierten der Arzt oder die Krankenschwester 15-20 Minuten nach der Behandlung die Mundhöhle auf lokale Reizungen und stellten keine Auffälligkeiten fest, und die Tabletten wurden sowohl nach Einzel- wie auch nach Mehrfachgabe gut vertragen. Der CHMP stellte fest, dass die Anzahl der Patienten, die erfolgreich auf eine wirksame Dosis titriert wurden, ähnlich hoch ist wie die Anzahl der Patienten, die Actiq und Effentora erhielten, und dass 97 % der Patienten, die erfolgreich auf eine wirksame Dosis titriert wurden, in der Lage waren, die Randomisierungsphase der Studie zu Ende zu führen und keine besonderen Sicherheitsprobleme festzustellen waren.

Der Antragsteller nahm Bezug auf die vorgelegte Analyse der Schmerzintensitätsdifferenz (Pain Intensity Difference, PID) für Rapinyl im Vergleich zu Placebo nach 10 Minuten in der Studie EN3267-005. Es erfolgte zwar keine Analyse der zu 30 % bzw. zu 50 % ansprechenden Patienten nach 10 und 15 Minuten in der Zwischenanalyse, doch wurde diese Analyse im abschließenden Bericht über die klinische Studie vom Sponsor angefordert. In Ermangelung der Daten legte der Antragsteller Daten vor, die eine direkte Korrelation zwischen der Analyse der zu 33 % ansprechenden Patienten und der PID boten, und verwendete die aktuell vorliegenden Schmerzdaten und die PID-Werte zur Abschätzung der Ansprechraten zwischen der aktiven Behandlung und der Placebobehandlung zu früheren Zeitpunkten. Die aus den Extrapolationen hervorgehenden Daten sind zwar ungeprüft, schnitten aber gegenüber Effentora und Actiq günstig ab. Schlussfolgernd äußerte der Antragsteller die Ansicht, dass der Nachweis einer statistisch signifikanten Verbesserung der PID nach 10 und 15 Minuten in EN3267-005 den geeigneten, klinisch relevanten Indikator für die frühzeitig einsetzende Wirksamkeit von Rapinyl darstellt und sich eine Verbesserung der PID direkt in einem Anstieg der Ansprechrate widerspiegelt. Der Antragsteller legte ferner Expositionsdaten über die 131 Patienten, die in den Studien EN3267-005 und 007 erfolgreich titriert wurden, sowie über die Patienten vor, welche auch über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 und 12 Monaten für die Studie zur Verfügung standen, und erörterte diese Daten ausführlich.

Der Antragsteller erörterte den bereits vorgelegten SUE-Datensatz bis zum Sicherheits-Cutoff am 18. Januar 2008 und stellte fest, dass die neuen Sicherheitsdaten den Überbrückungsansatz unterstützen und mit einer weiteren Überprüfung der SUE-Daten bis zum 15. Mai 2008 übereinstimmen. Der Antragsteller beschrieb die beobachteten SUE-Signale und wies darauf hin, dass nur ein Fall vom Prüfer als in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehend bewertet wurde. Der Antragsteller ging auch auf den Unterschied zwischen den Freiwilligen (die nie zuvor eine Opioid-Therapie erhalten hatten) und der Patientenzielpopulation (chronische Opioid-Anwender) ein und stellte fest, dass das Muster verwandter Ereignisse mit den Angaben in der verfügbaren Literatur über das Sicherheitsprofil von Fentanylprodukten und das Nichtvorhandensein dosisbezogener Trends in der Inzidenz unerwünschter Ereignisse übereinstimmt. Im Laufe dieser Phase-III-Studien wurde eine große Zahl von Rapinyl-Dosen verabreicht, und über lange Anwendungszeiträume wurden hohe Dosen von Rapinyl eingesetzt, ohne dass die Art und Häufigkeit der gemeldeten SUE Bedenken hervorgerufen hätten. Der Antragsteller hielt das Sicherheitsprofil von Rapinyl daher für diese Indikation für geeignet. Der CHMP erachtete das Fehlen von Sicherheitssignalen in Verbindung mit den gemeldeten SUE als positives Zeichen, ersuchte den Antragsteller jedoch um die Vorlage einer vollständigen Sicherheitsanalyse als Bedingung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Der Antragsteller legte die Fallbeschreibungen für alle dem Antragsteller gemeldeten Sterbefälle vor und prüfte die unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge, wobei festzustellen war, dass diese Sterbefälle von den Studienprüfern nicht als in Verbindung mit den Prüfpräparat stehend erachtet wurden. Ein Patient verstarb an einem Suizidversuch. Suizidgedanken sind zwar bekanntermaßen bei Krebspatienten häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung, aber weder Suizid noch Suizidgedanken sind in Zusammenhang mit Actiq oder Fentora/Effentora als unerwünschte Ereignisse beobachtet worden. Ausgehend von dem ähnlichen pharmakokinetischen Profil von Rapinyl und Actiq ist der Antragsteller der Meinung, dass es sich hier um einen sporadischen Fall gehandelt hat, was durch die Bewertung seitens des Prüfers als nicht mit der Prüfbehandlung in Zusammenhang stehend bestätigt wird. Der CHMP überprüfte die Beschreibung des Sterbefalls und stimmte den Schlussfolgerungen des Antragstellers zu. Dennoch erfordert der erfolgreiche Suizidversuch Beachtung, und da Depression und Stimmungsschwankungen als unerwünschte Ereignisse in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über Actiq aufgeführt sind, war der CHMP der Ansicht, dass diese Art von Ereignissen eingehend zu überwachen ist, und verlangte eine Nachuntersuchung dieser Problematik bei der Anwendungsbeobachtung im Rahmen der Pharmakovigilanz.

BEGRÜNDUNGEN FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

Der CHMP begrüßte die neuen Zwischenanalysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Rapinyl, wies aber darauf hin, dass die neuen Daten als vorläufig zu betrachten sind, da noch keine kompletten Studienergebnisse zur Bewertung verfügbar sind. Auch wenn die Anzahl der analysierten Patienten relativ gering ist, liegen nun Informationen über die Behandlung von BTP bei Krebspatienten in einem Dosisbereich von 100 µg bis 800 µg vor, und es gab keine neuen Sicherheitssignale. Dies wurde durch die bekannten Eigenschaften von Fentanyl, die vorgelegten klinischen Daten, die überarbeitete Fassung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in der eine strikt auf individueller Basis vorzunehmende Dosistitration empfohlen wird, und durch den vorgeschlagenen Risikomanagementplan unterstützt.

Die Wirksamkeitsdaten zeigen, dass es statistische Unterschiede zwischen Rapinyl und Placebo bei der Behandlung von BTP gibt und dass diese Ergebnisse klinisch bedeutsam sind. Der Antragsteller legte eine Extrapolation der PID nach 10 und 15 Minuten auf die Ansprechraten vor. Diese Berechnung scheint angemessen, jedoch sollte, soweit verfügbar, eine Responderanalyse vorgelegt werden. Wie verlangt, wurden die verfügbaren Daten zur Exposition vorgelegt, und wenngleich die Daten nicht abschließend sind, war der CHMP der Ansicht, dass die Rapinyl-Exposition zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausreichend ist. Aufgrund der niedrigen Anzahl an Patienten, die über längere Zeiträume behandelt wurden, setzen die Genehmigungen für das Inverkehrbringen die Vorlage der Endergebnisse der Studien EN3267-005 und EN3267-007 voraus. Den vorgelegten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zufolge scheint Rapinyl mit anderen Fentanyl enthaltenden Produkten (Actiq und Effentora) für die Behandlung von BTP bei Krebspatienten vergleichbar zu sein.

Aufgrund der relativ niedrigen Anzahl an Patienten, die über längere Zeiträume behandelt wurden, wurde der Antragsteller aufgefordert, die Endergebnisse der Studien EN3267-005 und EN3267-007 sowie die vollständigen Daten der Sicherheitsanalyse von SUE als Voraussetzung für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorzulegen. Darüber hinaus sind die Patienten auf Suizidabsichten zu beobachten, weil Depression und Stimmungsschwankungen zu den für Actiq gemeldeten unerwünschten Ereignissen gehören.

Schlussfolgernd gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass der Antragsteller die Fragen ausreichend beantwortet hat. Ausgehend von der Überprüfung der Daten und den Antworten des Antragstellers auf die Liste ausstehender Sachverhalte und die verbleibenden Sachverhalte erachtete der CHMP das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Rapinyl als positiv und den Antrag für Rapinyl sublinguale Tablette zu 50, 100, 200, 300, 400, 600 und 800 µg als genehmigungsfähig, vorausgesetzt, dass der Antragsteller die Änderungen des Textes der Produktinformation umsetzt und die in Anhang IV beschriebenen Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen erfüllt.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die vom Antragsteller vorgelegten Antworten, insbesondere die während des CHMP-Befassungsverfahrens vorgelegten klinischen Zusatzdaten, sind zufriedenstellend auf die Bedenken des CHMP eingegangen.
- Das Dosispektrum von Rapinyl und die Dosisproportionalität zwischen Actiq und Rapinyl wurden als fundiert erachtet.
- Unter der Voraussetzung, dass der Antragsteller die in Anhang IV beschriebenen Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt.
- Der CHMP erachtete das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rapinyl als positiv –

empfahl der CHMP die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Rapinyl und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind. Die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV aufgeführt.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTELS; ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapinyl 50 Mikrogramm Sublingualtableten und andere Bezeichnungen (siehe Anhang I)
[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Rapinyl 100 Mikrogramm Sublingualtableten
Rapinyl 200 Mikrogramm Sublingualtableten
Rapinyl 300 Mikrogramm Sublingualtableten
Rapinyl 400 Mikrogramm Sublingualtableten
Rapinyl 600 Mikrogramm Sublingualtableten
Rapinyl 800 Mikrogramm Sublingualtableten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sublingualtablette enthält

50 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
300 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Die 50 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße fünfeckige Tablette.

Die 100 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße runde Tablette.

Die 200 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße ovale Tablette.

Die 300 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße dreieckige Tablette.

Die 400 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße rautenförmige Tablette.

Die 600 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße „D“-förmige Tablette.

Die 800 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße kapselförmige Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Patienten, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden behandelt werden. Durchbruchschmerzen manifestieren sich als vorübergehende Exazerbation von chronischen Schmerzen, die ansonsten unter Kontrolle sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Rapinyl sollte nur bei Patienten angewendet werden, die als tolerant gegenüber ihrer Opioidtherapie wegen anhaltender Tumorschmerzen gelten. Patienten können als Opioid-tolerant betrachtet werden, wenn sie mindestens 60 mg orales Morphin pro Tag, 25 Mikrogramm transdermales Fentanyl pro Stunde oder eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids für mindestens eine Woche erhalten.

Rapinyl Sublingualtabletten sollten an der tiefsten Stelle direkt unter die Zunge gelegt werden,. Rapinyl Sublingualtabletten sollten nicht geschluckt werden. Die Tablette sollte sich vollständig unter der Zunge auflösen, ohne gekaut oder gelutscht zu werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nichts zu essen oder zu trinken, bevor sich die Sublingualtablette vollständig aufgelöst hat.

Patienten mit Mundtrockenheit können die Mundschleimhaut vor der Anwendung von Rapinyl mit Wasser befeuchten.

Dosistitration:

Die optimale Dosierung von Rapinyl wird durch eine individuelle aufsteigende Titration ermittelt. Für die Titrationsphase sind mehrere Dosen verfügbar. Die Anfangsdosis von Rapinyl sollte 100 Mikrogramm betragen und kann bei Bedarf durch die verfügbaren Dosisstärken hoch titriert werden.

Die 50 Mikrogramm Sublingualtablette kann als Zwischenschritt zur Dosisanpassung verwendet werden.

Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, bis eine geeignete Dosis erreicht ist, die eine ausreichende Analgesie für jede Durchbruchschmerzepisode bei akzeptablen Nebenwirkungen ermöglicht.

Die Umstellung von anderen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fentanyl auf Rapinyl darf aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsprofile nicht im Verhältnis 1:1 erfolgen. Bei einem Wechsel von einem anderen Fentanyl-haltigen Arzneimittel muss eine neue Dosistitration mit Rapinyl durchgeführt werden.

Zur Titration wird das nachfolgende Dosierungsschema empfohlen. Allerdings sollte der Arzt bei allen Patienten die klinische Situation, das Alter und vorhandene Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Bei allen Patienten muss die Therapie mit einer einzigen 100 Mikrogramm Sublingualtablette begonnen werden. Wird innerhalb von 15-30 Minuten nach der Anwendung einer einzelnen Sublingualtablette keine adäquate Analgesie erreicht, kann eine zweite 100 Mikrogramm Sublingualtablette angewendet werden. Wird mit zwei 100 Mikrogramm Sublingualtabletten keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht, sollte bei der nächsten Durchbruchschmerzepisode eine Erhöhung der Dosis auf die nächst höhere verfügbare Dosisstärke in Betracht gezogen werden. Eine weitere Erhöhung der Dosis sollte schrittweise erfolgen, bis eine adäquate Analgesie erreicht wird. In dieser Titrationsphase sollte immer zunächst eine einzelne Sublingualtablette gegeben werden, gefolgt von einer zusätzlichen zweiten Sublingualtablette bei unzureichender Analgesie nach 15-30 Minuten. Die Dosisstärke der zusätzlichen Sublingualtablette sollte bei Dosierungsstärken ab 400 Mikrogramm von 100 auf 200 Mikrogramm erhöht werden. Dieses Schema wird in der nachfolgenden Tabelle nochmals dargestellt. Bei jeder einzelnen Episode von Durchbruchschmerzen sollten während dieser Titrationsphase nicht mehr als zwei (2) Sublingualtabletten angewendet werden.

Dosisstärke (Mikrogramm) der ersten Sublingualtablette bei einer Durchbruchschmerzepisode	Dosisstärke (Mikrogramm) der zusätzlichen (zweiten) Sublingualtablette, die bei Bedarf 15-30 Minuten nach der ersten Tablette angewendet wird
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Falls mit einer höheren Dosisstärke eine ausreichende Analgesie erreicht wird, aber die auftretenden Nebenwirkungen nicht akzeptabel sind, kann eine dazwischen liegende Dosisstärke gegeben werden (gegebenenfalls unter Verwendung der 50 Mikrogramm oder 100 Mikrogramm Sublingualtabletten).

Dosierungen von mehr als 800 Mikrogramm wurden noch nicht in klinischen Studien untersucht.

Um das Risiko opioidbedingter Nebenwirkungen zu minimieren, und um die angemessene Dosis zu bestimmen, ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle der Patienten während der Titrationsphase unbedingt erforderlich.

Erhaltungstherapie:

Sobald eine geeignete Dosis gefunden wurde, die auch aus mehr als einer Sublingualtablette bestehen kann, sollten die Patienten auf dieser Dosisereinheit gehalten werden, und der Verbrauch sollte auf eine Höchstmenge von vier Dosiereinheiten Rapinyl pro Tag beschränkt werden.

Erneute Dosisanpassung:

Falls sich die Reaktion des Patienten auf die eingestellte Rapinyl-Dosis hinsichtlich Analgesie oder Nebenwirkungen deutlich verändert, muss die Dosis möglicherweise angepasst werden, damit eine optimale Dosierung weiterhin gewährleistet bleibt.

Wenn im Verlauf von mehr als vier aufeinander folgenden Tagen mehr als vier Durchbruchschmerzepisoden pro Tag auftreten, sollte die Dosis des zur Behandlung der chronischen Schmerzen verwendeten langwirksamen Opioids überprüft werden. Wird das langwirksame Opioid oder dessen Dosierung verändert, sollte auch die verwendete Rapinyl-Dosis gegebenenfalls überprüft und erneut titriert werden, um sicherzustellen, dass der Patient die optimale Dosis erhält.

Es ist zwingend erforderlich, dass jede erneute Dosisanpassung eines Analgetikums unter ärztlicher Aufsicht erfolgt.

Beendigung der Therapie:

Bei Patienten, die überhaupt keine Opioid-Therapie mehr benötigen, sollte die Dosis von Rapinyl bei der allmählichen Senkung der Opioid-Dosis berücksichtigt werden, um mögliche Entzugserscheinungen zu minimieren.

Bei Patienten, die wegen ihrer chronischen Schmerzen weiterhin ihre langfristige Opioid-Therapie bekommen, aber keine Behandlung der Durchbruchschmerzen mehr benötigen, kann die Therapie mit Rapinyl sofort abgebrochen werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Rapinyl darf bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht verwendet werden.

Anwendung bei älteren Patienten:

Die Dosistitration muss bei älteren Patienten mit besonderer Sorgfalt erfolgen, und die Patienten sollten insbesondere auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet werden.
Siehe Abschnitt 4.4.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollten während der Rapinyl-Titrationsphase sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet werden.
Siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Rapinyl ist bei Opioid-naiven Patienten aufgrund des Risikos lebensbedrohlicher Atemdepressionen kontraindiziert.

Schwerwiegende Atemdepression oder schwerwiegende obstruktive Lungenerkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten und ihre Betreuer müssen darauf hingewiesen werden, dass Rapinyl einen Wirkstoff in einer Dosierung enthält, die für Kinder tödlich sein kann, und dass die Tabletten daher unbedingt kindersicher aufbewahrt werden müssen.

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter einer Opioid-Therapie wie z.B. mit Rapinyl auftreten können, sollte Patienten und Betreuern die Wichtigkeit einer korrekten Anwendung von Rapinyl vollständig bewusst gemacht werden. Außerdem sollten sie über die zu ergreifenden Maßnahmen beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen in Kenntnis gesetzt werden.

Vor Beginn der Rapinyl-Therapie muss die zur Behandlung der Dauerschmerzen des Patienten verwendete langwirksame Opioidtherapie stabilisiert werden.

Bei wiederholter Gabe von Opioiden wie Fentanyl kann es zu Toleranzentwicklung sowie physischer und/oder psychischer Abhängigkeit kommen. Eine iatrogene Suchtentwicklung nach therapeutischer Anwendung von Opioiden ist jedoch selten.

Wie bei allen Opioiden besteht auch bei der Anwendung von Rapinyl das Risiko einer klinisch signifikanten Atemdepression. Während der Dosistitration mit Rapinyl sollte daher bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Krankheiten, die mit einer Anfälligkeit für Atemdepressionen einhergehen (wie z.B. Myasthenia gravis) mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden, um das Risiko einer zusätzlichen Atemdepression mit der Gefahr einer Lungeninsuffizienz zu vermeiden.

Rapinyl sollte bei Patienten, die auf die intrakraniellen Wirkungen einer Hyperkapnie besonders empfindlich reagieren können, wie beispielsweise Patienten mit Hinweisen auf einen erhöhten intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen, Koma oder Gehirntumoren, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Kopfverletzungen kann der klinische Verlauf durch den Einsatz von Opioiden verschleiert werden. In derartigen Fällen sollten Opioide nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Intravenös gegebenes Fentanyl kann Bradykardien hervorrufen. Bei Patienten mit Bradyarrhythmien sollte Rapinyl daher mit Vorsicht angewendet werden.

Daten aus Studien mit intravenös angewendetem Fentanyl deuten darauf hin, dass Fentanyl bei älteren Patienten langsamer eliminiert wird und die Eliminationshalbwertszeit länger ist. Daher können sie empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten sollten besonders sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin überwacht werden; gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden.

Rapinyl sollte bei Patienten mit gestörter Leber- oder Nierenfunktion vor allem in der Titrationsphase mit Vorsicht angewendet werden. Nach Gabe von Rapinyl kann durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung sowohl die Bioverfügbarkeit von Fentanyl erhöht als auch dessen systemische Clearance verringert werden, was zu einer Akkumulation und damit zu verstärkten und verlängerten Opioid-Wirkungen führen könnte.

Bei der Behandlung von Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie ist Vorsicht geboten.

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Rapinyl bei Patienten mit Wunden im Mund oder Mucositis vor. Bei diesen Patienten besteht das Risiko erhöhter systemischer Wirkstoffspiegel. Daher ist hier in der Titrationsphase besondere Vorsicht geboten.

Die Beendigung der Therapie mit Rapinyl sollte keine merklichen Auswirkungen haben. Mögliche Symptome beim Absetzen sind Angstzustände, Tremor, Schwitzen, Blässe, Übelkeit und Erbrechen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. CYP3A4 hemmende Arzneimittel wie Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder bestimmte Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) können die Bioverfügbarkeit von Fentanyl durch Verringerung der systemischen Clearance erhöhen, was verstärkte oder länger anhaltende Opioidwirkungen hervorrufen kann. Auch Grapefruit-Saft ist für seine CYP3A4 hemmende Wirkung bekannt. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl und CYP3A4-Hemmern Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung anderer, das ZNS beeinflussender Arzneimittel wie andere Morphinderivate (Analgetika und Antitussiva), Allgemeinanästhetika, Muskelrelaxanzien, sedierende Antidepressiva, sedierende H₁-Antihistaminika, Barbiturate, Anxiolytika (Benzodiazepine), Hypnotika, Psychopharmaka, Clonidin und verwandte Substanzen kann die ZNS dämpfende Wirkung verstärken. Atemdepression, Hypotonie und ausgeprägte Sedierung können auftreten.

Da Alkohol die sedierende Wirkung opioider Analgetika potenziert, wird die gleichzeitige Einnahme von alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln und Rapinyl nicht empfohlen.

Die Anwendung von Rapinyl bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer) erhalten haben wird nicht empfohlen, da Berichte über schwere und unvorhersehbare Verstärkungen der Wirkung opioider Analgetika durch MAO-Hemmer gemeldet wurden.

Die gleichzeitige Anwendung partieller Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Sie weisen eine hohe Affinität zu Opioidrezeptoren mit relativ niedriger intrinsischer Aktivität auf und antagonisieren daher teilweise die analgetische Wirkung von Fentanyl und können bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Sicherheit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine hinreichenden Daten vor. In Studien bei Tieren zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Fentanyl während einer Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies eindeutig notwendig ist.

Bei der Langzeitanwendung während der Schwangerschaft besteht das Risiko von Entzugserscheinungen beim Neugeborenen.

Von der Anwendung während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) wird abgeraten, da Fentanyl die Plazentaschranke passiert und beim Feten oder Neugeborenen zu einer Atemdepression führen kann.

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann eine Sedierung und Atemdepression beim Säugling auslösen. Daher sollte Fentanyl von stillenden Frauen nur verwendet werden, wenn der Nutzen einer Therapie das potentielle Risiko für Mutter und Kind deutlich übersteigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Fentanyl kann jedoch die geistigen oder physischen Fähigkeiten herabsetzen, die zur Ausübung potentiell gefährlicher Aufgaben (wie z.B. das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen) notwendig sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn Sie nach der Anwendung von Rapinyl Schwindel oder Schläfrigkeit spüren bzw. verschwommen oder doppelt sehen.

4.8 Nebenwirkungen

Die für Opioide typischen Nebenwirkungen sind auch bei Rapinyl zu erwarten; diese Opioid-Wirkungen verlieren häufig bei fortgesetzter Anwendung an Intensität. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Opioiden sind Atemdepression (bis hin zum Atemstillstand), Hypotonie und Schock. Andere häufig berichtete Nebenwirkungen sind u. a. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Kopfschmerzen, Somnolenz/Müdigkeit und Schwindel.

In klinischen Studien mit Patienten und Probanden, die Rapinyl einnahmen, wurden folgende Nebenwirkungen mit einem möglichen Zusammenhang zur Therapie, aufgelistet nach Organsystem und Häufigkeit, berichtet (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$). In jeder Gruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen

Häufig: Vasovagale Reaktion, Hypoästhesie, Parästhesie, Hyperakusis

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Atemdepression, Rhinitis, Pharyngitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Obstipation, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Pruritus

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie, Flush, Hitzewallungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit

Häufig: Asthenie, Irritationen an der Applikationsstelle

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Anorexie, Konzentrationsstörungen, Euphorie

Alle oben aufgeführten Nebenwirkungen traten bei Opioid-naiven Probanden nach der Gabe von Rapinyl auf. Bei Patienten (n=23), die mit Rapinyl behandelt wurden, traten nur Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auf.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit anderen Fentanyl-haltigen Arzneimitteln berichtet (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar))

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie, Tachykardie, Hypertonie

Sehr selten: Arrhythmien

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Myoklonien, Schlaflosigkeit, Geschmacksstörungen

Gelegentlich: Gangstörungen/Koordinationsstörungen, Schwindel, Amnesie, Sprachstörungen, Tremor

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Hypoventilation, Asthma, Dyspnoe

Sehr selten: Apnoe, Hämoptyse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Intestinale Obstruktion, Dysphagie, Mundulcera/Stomatitis, Zungenerkrankungen

Gelegentlich: Vergrößertes Abdomen, Flatulenz, Durst

Selten: Schluckauf

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung, Änderung der Häufigkeit des Wasserlassens

Sehr selten: Zytosasmus, Oligurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Unfallbedingte Verletzungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasodilatation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Verwirrtheit, Angstzustände, Nervosität, Denkstörungen, abnormale Träume

Gelegentlich: Agitation, Depersonalisierung, Affektlabilität

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosis Fentanyl sind bedingt durch seine pharmakologische Wirkung, wobei die Atemdepression (bis hin zum Atemstillstand) die schwerwiegendste Wirkung ist.

Zur unmittelbaren Behandlung einer Opioid-Überdosierung gehört die Entfernung von noch im Mund befindlichen Rapinyl Sublingualtabletten. Der Patient muss körperlich und verbal stimuliert, und seine Bewusstseinslage beurteilt werden. Eine Freihaltung der Luftwege sollte ermöglicht und erhalten werden. Falls notwendig sollte je nach Bedarf eine Kehlkopfmaske oder ein Endotracheal-Tubus gesetzt werden sowie eine Sauerstoffgabe und eine mechanische Ventilation begonnen werden. Auf normale Körpertemperatur und parenterale Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Zur Behandlung einer versehentlichen Überdosierung bei Opioid-naiven Patienten sollten je nach klinischer Indikation Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten gemäß der jeweiligen Fachinformation gegeben werden. Eine wiederholte Gabe des Opioid-Antagonisten kann erforderlich sein, wenn die Atemdepression länger andauert.

Bei der Gabe von Naloxon oder anderen Opioid-Antagonisten zur Behandlung einer Überdosierung bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit Opioiden ist Vorsicht geboten, da das Risiko besteht, ein akutes Entzugssymptom auszulösen.

Bei Auftreten einer schweren oder andauernden Hypotonie kann eine Hypovolämie die Ursache dafür sein. Diese sollte mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt werden.

Nach der Gabe von Fentanyl und anderen Opioiden kann ein die Atmung beeinträchtigender erhöhter Muskeltonus auftreten. Wenn dieser Fall auftritt, sollte er durch endotracheale Intubation, mechanische Beatmung sowie durch Gabe eines Opioid-Antagonisten und eines Muskelrelaxanzes behandelt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenylpiperidin-Derivate. ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein hochwirksames μ -Opioid-Analgetikum mit einem raschen Wirkeintritt und einer kurzen Wirkdauer. Als Analgetikum ist Fentanyl etwa 100-mal stärker wirksam als Morphin. Die sekundären Wirkungen von Fentanyl auf das Zentrale Nervensystem (ZNS), respiratorische- und gastrointestinale Funktionen sind typisch für Opioid-Analgetika und werden als Klasseneffekte angesehen.

Die analgetische Wirkung von Fentanyl ist abhängig vom Blutspiegel des Wirkstoffs. Bei Opioid-naiven Patienten treten die analgetischen Wirkungen bei Blutspiegeln von 0,3 bis 1,2 ng/ml auf, während Blutspiegel von 10-20 ng/ml zu einer chirurgischen Anästhesie und starker Atemdepression führen.

Bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen, die mit gleichbleibenden Dosen regelmäßig angewendeter Opiode wirksam eingestellt sind, konnte durch Rapinyl ab 15 Minuten nach der Anwendung eine signifikant stärkere Linderung der Durchbruchschmerzen verglichen mit Placebo sowie ein signifikant niedrigerer Verbrauch an analgetischer Bedarfsmedikation erreicht werden. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rapinyl wurde bei Patienten, die das Arzneimittel zu Beginn der Durchbruchschmerzepisode anwendeten, untersucht. Für die prophylaktische Anwendung von Rapinyl bei vorhersehbaren Schmerzepisoden liegen bislang keine Daten vor.

Wie alle μ -Rezeptor-Opioid-Analgetika verursacht Fentanyl eine dosisabhängige Atemdepression. Dieses Risiko ist bei Opioid-naiven Personen höher als bei Patienten mit starken Schmerzen oder bei Patienten unter chronischer Opioidtherapie, da hier eine Toleranzentwicklung gegenüber der Atemdepression und anderen sekundären Opioidwirkungen eintritt.

Während Opiode im Allgemeinen den Tonus der glatten Muskulatur des Harntrakts erhöhen, schwankt die Gesamtwirkung; wobei in manchen Fällen Harndrang, und in anderen Fällen Schwierigkeiten beim Harnlassen ausgelöst werden.

Opiode erhöhen den Tonus und vermindern die propulsiven Kontraktionen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts, wodurch sich die Durchgangszeit im Magen-Darm-Trakt verlängert, was möglicherweise für die obstipierende Wirkung von Fentanyl verantwortlich sein könnte.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Fentanyl ist stark lipophil und wird sehr rasch über die Mundschleimhaut und langsamer über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Gabe unterliegt Fentanyl einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber und dem Darm.

Rapinyl ist eine schnell freisetzende Sublingualtablette. Nach Anwendung von Rapinyl tritt eine rasche Resorption des Wirkstoffs Fentanyl über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten ein. Es gibt keine Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Rapinyl, sie wird aber auf etwa 70 % geschätzt. Die

durchschnittliche maximale Plasmakonzentration für Fentanyl liegt nach der Anwendung von Rapinyl (100 bis 800 Mikrogramm) zwischen 0,2 und 1,3 ng/ml und wird nach 22,5 bis 240 Minuten erreicht.

Fentanyl wird zu ca. 80 - 85 % an Plasmaproteine gebunden; überwiegend an α_1 -Glycoprotein und in geringerem Maße auch an Albumin und Lipoprotein. Das Verteilungsvolumen von Fentanyl im Steady-State beträgt 3–6 l/kg.

Fentanyl wird in der Leber vor allem über CYP3A4 zu einer Reihe von pharmakologisch inaktiven Metaboliten, u.a. zu Norfentanyl metabolisiert. Innerhalb von 72 Stunden nach intravenöser Gabe werden rund 75 % der Dosis vorwiegend in Form von Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Weniger als 10 % werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Etwa 9 % der Dosis wird, vornehmlich als Metaboliten, mit den Fäzes ausgeschieden. Die Gesamtplasma-Clearance von Fentanyl beträgt ca. 0,5 l/h/kg. Nach Gabe von Rapinyl beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Fentanyl ca. 7 Stunden (3 - 12,5 Stunden) und die terminale Halbwertszeit ca. 20 Stunden (11,5 - 25 Stunden).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rapinyl sind nachgewiesenermaßen im Dosisbereich von 100 bis 800 Mikrogramm proportional zur Dosis.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung kann die Serumkonzentrationen von Fentanyl erhöhen. Ältere, kachektische oder allgemein geschwächte Patienten können eine niedrigere Fentanyl-Clearance aufweisen, was zu einer längeren terminalen Halbwertszeit des Wirkstoffs führen kann. Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die nicht bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine reduzierte Fertilität und eine erhöhte Mortalität von Ratten-Feten gezeigt. Es gab allerdings keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Untersuchungen bei Bakterien und Nagetieren haben gezeigt, dass Fentanyl kein mutagenes Potential besitzt. Wie andere Opioide zeigte Fentanyl mutagene Effekte *in vitro* bei Säugetierzellen. Ein mutagenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung ist allerdings unwahrscheinlich, da diese Effekte nur durch sehr hohe Konzentrationen ausgelöst wurden.

Langzeitstudien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose / hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der original Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rapinyl Sublingualtabletten sind in einer OPA/PVC/Aluminium/Aluminium-Blisterpackung und einem Umkarton verpackt. Die Verpackung ist farblich entsprechend der jeweiligen Dosierungsstärke der Rapinyl Sublingualtabletten gekennzeichnet.

Packungsgrößen: Packungen mit 10 oder 30 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Abfallmaterialien sind sicher zu entsorgen. Patienten und Betreuer müssen darauf hingewiesen werden, nicht mehr benötigte Sublingualtabletten in die Apotheke zurückzubringen, wo sie entsprechend den nationalen und lokalen Anforderungen entsorgt werden müssen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapinyl 50 Mikrogramm Sublingualtabletten und andere Bezeichnungen (siehe Anhang I)

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Rapinyl 100 Mikrogramm Sublingualtabletten

Rapinyl 200 Mikrogramm Sublingualtabletten

Rapinyl 300 Mikrogramm Sublingualtabletten

Rapinyl 400 Mikrogramm Sublingualtabletten

Rapinyl 600 Mikrogramm Sublingualtabletten

Rapinyl 800 Mikrogramm Sublingualtabletten

Fentanyl

2. WIRKSTOFF

Jede Sublingualtablette enthält

50 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat))

200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat))

300 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat))

400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat))

600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat))

800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat))

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Sublingualtablette

10 Tabletten

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Sublinguale Anwendung

Zum Auflösen unter der Zunge.

Nicht schlucken.

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST
--

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Dieses Arzneimittel darf nur entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes angewendet werden. Die Anwendung dieses Arzneimittels kann für andere Personen ein ernsthaftes Gesundheitsrisiko darstellen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE
--

Nicht über 25°C lagern.

In der original Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Rapinyl sollte unter Verschluss aufbewahrt werden.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Nicht verbrauchte Arzneimittel sollten wenn möglich zur Apotheke zurückgebracht werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

ist national auszufüllen

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
--

[Ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Rapinyl 50 Mikrogramm
Rapinyl 100 Mikrogramm
Rapinyl 200 Mikrogramm
Rapinyl 300 Mikrogramm
Rapinyl 400 Mikrogramm
Rapinyl 600 Mikrogramm
Rapinyl 800 Mikrogramm

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapinyl 50 Mikrogramm Sublingualtabletten und andere Bezeichnungen (siehe Anhang I)

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Rapinyl 100 µg Sublingualtabletten

Rapinyl 200 µg Sublingualtabletten

Rapinyl 300 µg Sublingualtabletten

Rapinyl 400 µg Sublingualtabletten

Rapinyl 600 µg Sublingualtabletten

Rapinyl 800 µg Sublingualtabletten

Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

3. VERFALLSDATUM

Exp:

4. CHARGENNUMMER

Lot

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Rapinyl 50 Mikrogramm Sublingualtabletten und andere Bezeichnungen (siehe Anhang I)
[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Rapinyl 100 Mikrogramm Sublingualtabletten
Rapinyl 200 Mikrogramm Sublingualtabletten
Rapinyl 300 Mikrogramm Sublingualtabletten
Rapinyl 400 Mikrogramm Sublingualtabletten
Rapinyl 600 Mikrogramm Sublingualtabletten
Rapinyl 800 Mikrogramm Sublingualtabletten

Fentanyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Rapinyl und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Rapinyl beachten?
3. Wie ist Rapinyl anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rapinyl aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST RAPINYL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Rapinyl ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten bestimmt, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit starken Schmerzmitteln (sog. Opioiden) als Erhaltungstherapie behandelt werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich unsicher sind.

Durchbruchschmerzen treten plötzlich auf, obwohl Sie Ihre gewohnten Opioid-Schmerzmittel eingenommen haben.

Der Wirkstoff in Rapinyl Sublingualtabletten ist Fentanyl. Fentanyl gehört zu einer Gruppe von starken Schmerzmitteln, die als Opioide bezeichnet werden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON RAPINYL BEACHTEN?

Rapinyl darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile von Rapinyl sind.
- wenn Sie schwerwiegende Atemprobleme haben.

Vor Beginn der Behandlung mit Rapinyl müssen Sie bereits regelmäßig starke Schmerzmittel (sog. Opioide) zur Behandlung Ihrer chronischen Schmerzen verwendet haben. Andernfalls kann dieses Arzneimittel schwerwiegende Atembeschwerden hervorrufen (siehe Abschnitt 4 „Welche

Nebenwirkungen sind möglich?“). Falls Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Rapinyl ist erforderlich,

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung, wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben, oder in letzter Zeit hatten. Ihr Arzt wird dies bei der Auswahl der Dosierung berücksichtigen.

- Kopfverletzungen, da Rapinyl das Ausmaß der Verletzung verschleiern kann.
- Atembeschwerden oder Myasthenia gravis (eine durch Muskelschwäche charakterisierte Krankheit).
- Langsamer Herzschlag oder niedriger Blutdruck.
- Leber- oder Nierenerkrankungen, da in diesen Fällen eine vorsichtigere Anpassung der Dosis nötig sein kann.
- Gehirntumor und/oder erhöhter intrakranieller Druck (eine Erhöhung des Drucks im Gehirn, die starke Kopfschmerzen, Übelkeit und getrübbtes Sehen verursacht).
- Wunden im Mund oder Mundschleimhautentzündung (Schwellung und Rötung im Mund).

Informieren Sie Ihren Arzt oder Zahnarzt bei einer bevorstehenden Operation darüber, dass Sie Rapinyl anwenden.

Bei Anwendung von Rapinyl mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden (außer Ihren regelmäßig verordneten Opioid-Schmerzmitteln) bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Rapinyl verstärken:

- Bestimmte Antimykotika, wie beispielsweise Ketoconazol oder Itraconazol (zur Behandlung von Pilzkrankheiten).
- Bestimmte Antibiotika vom Makrolid-Typ, z.B. Erythromycin (zur Behandlung von Infektionen).
- Bestimmte antivirale Arzneimittel, sog. Proteaseinhibitoren, z.B. Ritonavir (zur Behandlung von Virusinfektionen).
- Arzneimittel die Alkohol enthalten.
- Monoaminoxidase- (MAO) Hemmer (zur Behandlung von schwerer Depression oder Parkinson-Krankheit). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese Arzneimittel innerhalb der letzten zwei Wochen eingenommen haben.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Rapinyl vermindern:

- Bestimmte starke Schmerzmittel, die z.B. Buprenorphin oder Pentazocin enthalten.

Rapinyl kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die schläfrig machen, einschließlich:

- Andere starke Schmerzmittel (Opiode, z.B. gegen Schmerzen oder Husten).
- Allgemeinanästhetika (zur Betäubung bei Operationen).
- Muskelrelaxanzien.
- Schlaftabletten.
- Arzneimittel zur Behandlung von
 - Depressionen,
 - Allergien,
 - Angststörungen und Psychosen.
- Arzneimittel mit dem Wirkstoff Clonidin (zur Behandlung von Bluthochdruck).

Bei Anwendung von Rapinyl zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Rapinyl kann manche Menschen benommen machen. Vermeiden Sie den Genuss von Alkohol ohne zuvor den Rat Ihres Arztes eingeholt zu haben, da Alkohol die Benommenheit noch weiter verstärken kann.

Trinken Sie während der Behandlung mit Rapinyl keinen Grapefruit-Saft, da dieser die Nebenwirkungen von Rapinyl verstärken kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Rapinyl darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn Ihr Arzt hat es Ihnen ausdrücklich verordnet.

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann starke Benommenheit und eine flache Atmung beim Säugling hervorrufen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat und verwenden Sie Rapinyl nicht während der Stillzeit, es sei denn Ihr Arzt hält es unter Abwägung von Nutzen und Risiken für unbedingt erforderlich.

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln während der Schwangerschaft und der Stillzeit Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Rapinyl kann Ihre geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigen, die zur Ausübung potentiell gefährlicher Aufgaben (z.B. Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen) erforderlich sind.

Wenn Sie während der Behandlung mit Rapinyl Schwindel, Schläfrigkeit oder verschwommenes Sehen bemerken, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

3. WIE IST RAPINYL ANZUWENDEN?

Vor der ersten Anwendung von Rapinyl wird Ihnen Ihr Arzt die richtige Anwendung von Rapinyl zur Behandlung Ihrer Durchbruchschmerzen erklären.

Wenden Sie Rapinyl stets genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt erklärt hat. Fragen Sie im Zweifelsfall nochmals bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Dieses Arzneimittel darf nur von Ihnen und entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes angewendet werden. Es darf von niemand anderem angewendet werden, da es für andere Personen ein ernstes Gesundheitsrisiko darstellen kann - insbesondere für Kinder.

Initialphase - Dosiseinstellung

Damit Rapinyl richtig wirken kann, muss Ihr Arzt herausfinden, welche Dosis Ihre Durchbruchschmerzen am besten lindern kann. Rapinyl Sublingualtabletten sind in mehreren Dosierungsstärken erhältlich. Es ist möglich, dass Sie verschiedene Stärken von Rapinyl Sublingualtabletten bei Ihren Durchbruchschmerzepisoden ausprobieren müssen, bevor die für Sie am besten geeignete Dosis gefunden wird. Ihr Arzt wird Ihnen dabei helfen und gemeinsam mit Ihnen die für Sie ideale Tablettenstärke finden.

Wenn eine Sublingualtablette keine ausreichende Schmerzlinderung bringt, kann Ihr Arzt Ihnen erlauben, zur Behandlung einer Durchbruchschmerzepisode zwei Sublingualtabletten zu verwenden. Nehmen Sie nur dann eine zweite Sublingualtablette, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat, da dies

sonst zu einer Überdosis führen kann. Ihr Arzt wird Sie darüber informieren, welche Dosierungsstärke Sie verwenden sollen.

Rapinyl unterscheidet sich von anderen Arzneimitteln, die Sie möglicherweise bereits zur Behandlung Ihrer Durchbruchschmerzen verwendet haben. **Verwenden Sie immer nur die Dosis von Rapinyl, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.** Die Dosierungsstärke kann sich von Dosierungen anderer, von Ihnen bereits zur Behandlung Ihrer Durchbruchschmerzen verwendeter Arzneimittel unterscheiden.

Erhaltungsphase – nachdem eine wirksame Dosierung gefunden wurde

Nachdem Sie mit Ihrem Arzt eine wirksame Dosis von Rapinyl Sublingualtabletten zur Kontrolle Ihrer Durchbruchschmerzen gefunden haben, sollten Sie diese Dosis höchstens viermal pro Tag verwenden. **Eine Dosis Rapinyl kann dabei aus mehr als einer Sublingualtablette bestehen.**

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Ihre Rapinyl-Dosis nicht ausreicht, um Ihre Durchbruchschmerzen zufriedenstellend zu behandeln, damit die Dosis von Ihrem Arzt eventuell angepasst werden kann.

Sie dürfen die Dosis von Rapinyl nicht ohne ärztliche Anweisung verändern.

Art der Anwendung

Rapinyl sollte sublingual angewendet werden. Das bedeutet, die Tablette wird unter die Zunge gelegt, wo sie sich rasch auflöst und der Wirkstoff Fentanyl über die Mundschleimhaut aufgenommen wird. Sobald der Wirkstoff Fentanyl aufgenommen wird, beginnt die schmerzlindernde Wirkung. Beim Auftreten einer Durchbruchschmerzepisode nehmen Sie bitte die von Ihrem Arzt verordnete Dosis wie folgt:

- Wenn Sie einen trockenen Mund haben, befeuchten Sie ihn mit einem Schluck Wasser. Spucken Sie das Wasser wieder aus, oder schlucken Sie es herunter.
- Nehmen Sie die Sublingualtablette(n) erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung.
- Ziehen Sie die Folie von der Oberseite einer Blisterschale ab und entnehmen Sie vorsichtig die Sublingualtablette. Versuchen Sie bitte nicht, die Rapinyl Sublingualtablette wie eine normale Tablette von unten durch die Folie zu drücken.
- Legen Sie die Tablette so tief wie möglich unter Ihre Zunge und lassen Sie sie sich komplett auflösen.
- Rapinyl löst sich rasch unter der Zunge auf, und der Wirkstoff wird dort schnell aufgenommen, um den Schmerz lindern zu können. Daher ist es wichtig, dass Sie die Tablette nicht lutschen, kauen oder hinunter schlucken!
- Bis sich die Tablette unter der Zunge komplett aufgelöst hat, sollten Sie nichts essen oder trinken.

Wenn Sie eine größere Menge Rapinyl angewendet haben, als Sie sollten

- Entfernen Sie noch vorhandene Tabletten aus dem Mund.
- Verständigen Sie Ihren Betreuer oder eine andere Person in Ihrem Haushalt über den Vorfall.
- Sie oder Ihre Betreuungsperson sollten sofort mit Ihrem Arzt, Apotheker oder örtlichen Krankenhaus besprechen, was unternommen werden muss.
- Halten Sie die betroffene Person wach, während Sie auf den Arzt warten, indem Sie sie ansprechen und gelegentlich schütteln.

Mögliche Symptome einer Überdosierung:

- Extreme Schläfrigkeit
- Langsame, flache Atmung

Rufen Sie bitte sofort den Notarzt, wenn diese Symptome auftreten.

Falls Sie vermuten, dass jemand versehentlich Rapinyl eingenommen hat, rufen Sie sofort den Notarzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rapinyl abbrechen

Sie sollten die Behandlung mit Rapinyl Sublingualtabletten nur auf Anweisung Ihres Arztes absetzen. Zur Behandlung Ihrer chronischen Schmerzen müssen Sie auch weiterhin Ihr gewohntes Opioid-Schmerzmittel nach Anweisung Ihres Arztes einnehmen.

Normalerweise sollte das Absetzen der Rapinyl-Behandlung keine merkliche Auswirkung haben. Mögliche Nebenwirkungen beim Absetzen sind Angstzustände, Zittern, Schwitzen, Blässe, Übelkeit und Erbrechen.

Wenn Sie Fragen bezüglich Ihrer Schmerzlinderung haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Falls Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Rapinyl Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie sich unwohl oder sehr schläfrig fühlen, oder Ihre Atmung langsam oder flacher wird, kontaktieren Sie oder Ihr Betreuer bitte unverzüglich Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus für notfallmäßige Hilfe (siehe auch Abschnitt 3 „Wenn Sie eine größere Menge Rapinyl angewendet haben, als Sie sollten“).

Sehr häufige Nebenwirkungen (treten bei mehr als 1 von 10 Behandelten auf):

- Übelkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit/Müdigkeit, Schwindel.

Häufige Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 von 100 Behandelten auf):

- Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit
- Depression, Konzentrationsstörungen, übersteigertes Wohlbefinden (Euphorie)
- Erhöhte Geräusch- und Lärmempfindlichkeit, verschwommenes Sehen oder Doppeltsehen
- Niedriger Blutdruck, Hautrötung/ Hitzegefühl, langsame flache Atmung, Schwächegefühl, Ohnmachtsgefühl, verringerte Berührungsempfindlichkeit, Taubheitsgefühl oder Kribbeln
- Laufende oder verstopfte Nase, Mundtrockenheit, Halsschmerzen, Juckreiz, Hautausschlag, Reizungen unter der Zunge

Andere bekannte Nebenwirkungen von Fentanyl-haltigen Arzneimitteln:

- Sehr häufige Nebenwirkungen (treten bei mehr als 1 von 10 Behandelten auf):
Übermäßiges Schwitzen
- Häufige Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 von 100 Behandelten auf):
Verwirrtheit, Angstgefühle oder Nervosität, Halluzinationen, Denkstörungen, Muskelzuckungen, Schlafstörungen, abnormale Träume, Zungen- oder

Geschmacksveränderungen, Erröten (Flush), wunde Stellen in der Mundschleimhaut/
Bläschenbildung, Verstopfung, Schluckbeschwerden, Unfallneigung

- Gelegentliche Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 von 1.000 Behandelten auf):
Ruhelosigkeit, Gleichgültigkeit, Stimmungsschwankungen, Zittern, Sprachstörungen,
Vergesslichkeit, Koordinationsstörungen, Schwindel, langsamer oder schneller Herzschlag,
hoher Blutdruck, Atembeschwerden, verlangsamte oder flache Atmung, Asthma, aufgeblähter
Bauch, Blähungen, Durst, Harnverhaltung, Änderung der Häufigkeit des Wasserlassens,
Unwohlsein
- Seltene Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 von 10.000 Behandelten auf):
Schluckauf
- Sehr seltene Nebenwirkungen (treten bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten auf):
Unregelmäßiger Herzschlag, Atemstillstand, Blutspucken, verminderte Urinmenge,
schmerzhafte Blasenkontraktionen.

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen
Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser
Gebrauchsinformation angegeben sind.**

5. WIE IST RAPINYL AUFZUBEWAHREN?

**Der in Rapinyl enthaltene schmerzstillende Wirkstoff ist sehr stark und könnte bei
versehentlicher Einnahme für ein Kind lebensbedrohlich sein. Rapinyl muss daher unbedingt
für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden!**

Sie dürfen Rapinyl nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C lagern.

In der original Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Rapinyl sollte unter Verschluss aufbewahrt werden.

Nicht mehr benötigte Sublingualtabletten sollten möglichst in die Apotheke zurückgebracht werden,
wo sie sicher entsorgt werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft
die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Rapinyl enthält

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Eine Sublingualtablette enthält:

50 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
300 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose / hochdisperses
Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Rapinyl aussieht und Inhalt der Packung

Rapinyl ist eine kleine weiße Sublingualtablette zur Anwendung unter der Zunge. Sie ist in verschiedenen Stärken und Formen erhältlich. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie passende Dosierungsstärke (Form) und Packungsgröße an Tabletten verschreiben.

Die 50-Mikrogramm-Tablette ist eine weiße fünfeckige Tablette.

Die 100-Mikrogramm-Tablette ist eine weiße runde Tablette.

Die 200-Mikrogramm-Tablette ist eine weiße ovale Tablette.

Die 300-Mikrogramm-Tablette ist eine weiße dreieckige Tablette.

Die 400-Mikrogramm-Tablette ist eine weiße rautenförmige Tablette.

Die 600-Mikrogramm-Tablette ist eine weiße „D“-förmige Tablette.

Die 800-Mikrogramm-Tablette ist eine weiße kapselförmige Tablette.

Rapinyl Sublingualtabletten sind in Packungen mit 10 oder 30 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

Hersteller:

<ist national auszufüllen>

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden, die vom Referenzmitgliedstaat koordiniert werden, stellen sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Antragsteller verpflichtet sich, der zuständigen nationalen Behörde des Referenzmitgliedstaates folgende Informationen vorzulegen:

- Analyse der zu 30 % und zu 50 % ansprechenden Patienten nach 10 und 15 Minuten für die Studie EN3267-005,
- Endergebnisse der Studien EN3267-005 und 3267-007, einschließlich der detaillierten Exposition der Patienten und einer vollständigen Sicherheitsanalyse.