

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΛΙΣΤΑ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ
ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος Μέλος</u>	<u>Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική Μορφή</u>	<u>Οδός Χορήγησης</u>
Αυστρία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Βέλγιο		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Κύπρος		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl ¹	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Τσεχία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση

¹ Αναμένεται έγκριση ονομασίας

Δανία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Εσθονία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Φινλανδία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl ²	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Γαλλία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Γερμανία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH	Rapinyl	50μg 100μg 200μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση

² Αναμένεται έγκριση ονομασίας

		Ηνωμένο Βασίλειο		300μg 400μg 600μg 800μg		
Ελλάδα		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Ουγγαρία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Ισλανδία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Ιρλανδία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση

Ιταλία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Λετονία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Λιθουανία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Λουξεμβούργο		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Νορβηγία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH	Rapinyl	50µg 100µg 200µg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση

³ Αναμένεται έγκριση ονομασίας

		Ηνωμένο Βασίλειο		300μg 400μg 600μg 800μg		
Πολωνία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Πορτογαλία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Σλοβακία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Σλοβενία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση

Ισπανία		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Υπογλώσσιο δισκίο	
Σουηδία	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ηνωμένο Βασίλειο	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Υπογλώσσιο δισκίο	Υπογλώσσια χρήση

⁴ Αναμένεται έγκριση ονομασίας

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ RAPINYL ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (βλ. Παράρτημα Ι)

Ο αιτών, η ProStrakan Ltd, υπέβαλε, μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας, αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Rapinyl, υπογλώσσιο δισκίο κιτρικού άλατος που περιέχει 50, 100, 200, 300, 400, 600 ή 800 μg φαιντανύλης. Η φαιντανύλη είναι ένα γνωστό, ευρείας χρήσης συνθετικό ισχυρό αναλγητικό οπιοειδές βραχείας διάρκειας δράσης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με έντονο πόνο. Το Rapinyl προορίζεται για τη θεραπεία παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οπιοειδή για την αντιμετώπιση του χρόνιου καρκινικού πόνου.

Η αίτηση βασίστηκε στα δεδομένα της βιβλιογραφίας για τη φαιντανύλη και, συμπληρωματικά, σε φαρμακοκινητικά δεδομένα για το Rapinyl καθώς και σε μια μελέτη σύγκρισης της βιοδιαθεσιμότητας του Rapinyl με τους τροχίσκους Actiq, μια εγκεκριμένη φαιντανύλη διαβληνογονικής χορήγησης κατά βούληση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μετά από τη θεραπεία με Rapinyl και η σύγκριση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του Rapinyl με το Actiq ήταν τα βασικά στοιχεία που ενσωματώθηκαν στα εκτεταμένα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εγκεκριμένων προϊόντων που περιέχουν φαιντανύλη. Για το λόγο αυτό, υποβλήθηκαν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Rapinyl. Ορισμένα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη έκριναν ότι η στρατηγική της ενσωμάτωσης των δεδομένων δεν μπορεί να θεωρηθεί ούτε αποδεκτή ούτε επαρκής και ότι η ταχεία διασπορά του δισκίου Rapinyl ενδέχεται να είναι ενδεικτική μεγαλύτερης C_{max} και βραχύτερου T_{max}. Κατά συνέπεια, κρίθηκε απαραίτητο να υποβληθούν πρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για την έγκριση του Rapinyl για τη διαχείριση του παροξυσμικού πόνου στον πληθυσμό-στόχο και η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP. Η CHMP κατάρτισε κατάλογο ερωτημάτων στα οποία πρέπει να απαντήσει ο αιτών.

Ο αιτών προέβη σε ανασκόπηση των γνωστών στοιχείων για τον καρκινικό παροξυσμικό πόνο, περιγράφοντας τις επί του παρόντος διαθέσιμες θεραπείες και τα δημοσιευμένα δεδομένα, καθώς και τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα άλλων προϊόντων που περιέχουν φαιντανύλη, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η φαιντανύλη αποτελεί ιδανικό αναλγητικό για τη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου. Το Rapinyl είναι ένα ταχέως διαλυόμενο υπογλώσσιο δισκίο σχεδιασμένο για την άμεση κατά τα προβλεπόμενα αποδέσμευση φαιντανύλης μέσω του βλεννογόνου του στόματος. Το εύρος περιεκτικότητας των δόσεων επιτρέπει εξατομικευμένη ανοδική τιτλοποίηση της δόσης, από τη συνιστώμενη δόση έναρξης έως τη δόση που προσφέρει αναλγησία με αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο αιτών περιέγραψε η φαρμακοκινητική εικόνα του Rapinyl επικεντρώνοντας στην ταχεία αποδέσμευση, τα αναμενόμενα φαρμακοκινητικά δεδομένα για το προτεινόμενο εύρος δόσεων, ενώ κατέδειξε επίσης ότι το Rapinyl επιτυγχάνει παρόμοιες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και παρόμοια φαρμακοκινητική εικόνα με το Actiq, τόσο στις χαμηλές όσο και στις υψηλές δόσεις.

Παρομοίως, ο αιτών υποστήριξε ότι η κλινική ασφάλεια των προϊόντων που περιέχουν φαιντανύλη είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και καλώς ανεκτή τόσο σε εθελοντές όσο και στον πληθυσμό-στόχο και ότι η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών συνάδει με το αντίστοιχο άλλων προϊόντων που περιέχουν φαιντανύλη, περιλαμβανομένων όσων χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου. Ο αιτών κατέθεσε δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της στρατηγικής της ενσωμάτωσης των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων και καταδεικνύουν ότι η φαιντανύλη που περιέχει το Rapinyl παρέχει αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο στον πληθυσμό-στόχο. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rapinyl επετεύχθη στατιστικά σημαντική μείωση της έντασης του πόνου σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σημαντικές κλινικές μειώσεις στην ένταση του πόνου εμφανίστηκαν σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Ο αιτών κατέληξε ότι το Rapinyl είναι ασφαλές και καλώς ανεκτό σε ασθενείς και ότι η εικόνα ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη είναι κατάλληλη.

Ο αιτών έκρινε επίσης ότι η στρατηγική ενσωμάτωσης των δεδομένων είναι κατάλληλη για την έγκριση του Rapinyl σε εύρος δόσης 100-800μg για τη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου των ασθενών δεδομένου ότι η φαιντανύλη που περιέχεται στο Rapinyl δεν υπερβαίνει όρια συγκέντρωσης στο πλάσμα που έχουν ήδη κριθεί ασφαλή και αποτελεσματικά. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα του

Rapinyl είναι ανάλογα της δόσης και προβλέψιμα τόσο με μία όσο και με πολλαπλές δόσεις και ότι, συνεπώς, αυτή η απλή και άμεση μορφή χορήγησης του σκευάσματος ικανοποιεί την ανάγκη για ένα προϊόν που ενδείκνυται για τη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο. Ο αιτών περιέγραψε επίσης το προτεινόμενο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, τις τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος και τα εκπαιδευτικά προγράμματα που απευθύνονται σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας, σε ασθενείς και στα άτομα που τους φροντίζουν, τα οποία προγράμματα θα εφαρμοστούν παράλληλα με την κυκλοφορία του προϊόντος. Ως εκ τούτου, ο αιτών πιστεύει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το Rapinyl είναι θετική και ότι το αποτέλεσμα οιαδήποτε περαιτέρω κλινικών δοκιμών για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Rapinyl είναι προβλεπόμενο και, κατά συνέπεια, περιττό. Επιπλέον, ο χορηγός παρείχε μια σειρά ανεξάρτητων εξαιρετικά θετικών αξιολογήσεων για τη σχέση οφέλους/κινδύνου από ειδικούς του τομέα της παρηγορητικής φροντίδας.

Η CHMP δεν αποδέχθηκε τους ισχυρισμούς του αιτούντα για τη σχέση δοσολογίας μεταξύ του Rapinyl και του Actiq και, κατά συνέπεια, δεν κατέληξε σε συμπέρασμα ως προς τη συγκρισιμότητα της συστημικής έκθεσης που επιτυγχάνεται με το Rapinyl και το Actiq. Η CHMP έκρινε επίσης ότι για να τεκμηριωθεί η εικόνα αποτελεσματικότητας/ασφάλειας του Rapinyl είναι απαραίτητο να αξιολογήσει την πλήρη έκθεση της ανάλυσης για τη συγκρισιμότητα του Rapinyl και του Actiq, καθώς τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν μπορούν να υποστηρίξουν την ομοιότητα αμφοτέρων των προϊόντων.

Η CHMP συμφώνησε ότι οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και η αποτελεσματικότητα της φαιτανύλης είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και γνωστές στο μοντέλο πόνου για τον παροξυσμικό πόνο. Λαμβανομένου υπόψη του στενού θεραπευτικού περιθωρίου της φαιτανύλης, η εικόνα αποτελεσματικότητας/ασφάλειας εξαρτάται άμεσα από τη συστημική έκθεση στο συγκεκριμένο φάρμακο και, κατά συνέπεια, η συγκρισιμότητα της συστημικής έκθεσης είναι βασική. Επιπλέον, η CHMP δεν πείστηκε από τους ισχυρισμούς του αιτούντος για τη βιοδιαθεσιμότητα της σύγκρισης της φαιτανύλης μεταξύ Rapinyl και Actiq και ζήτησε τεκμηριωμένη κατάδειξη ομοιότητας στη συστημική έκθεση. Η CHMP έκρινε ότι η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ανεκτικότητα στα οπιοειδή είναι καθησυχαστική και επεσήμανε τη δήλωση στην ΠΧΠ σχετικά με την τιτλοποίηση της δόσης. Ελήφθη επίσης υπόψη η ευλόγως χαμηλή διακύμανση των συγκεντρώσεων της φαιτανύλης στο πλάσμα ενός ίδιου ατόμου, περιλαμβανομένης της διακύμανσης που σχετίζεται με την πρόσληψη υγρών, τα στοματικά τραύματα, την ξηροστομία και τη βλεννογονίτιδα. Ωστόσο, η CHMP εξακολουθεί να θεωρεί ότι η ασφάλεια του Rapinyl χρήζει περαιτέρω διασαφήνισης, ειδικότερα σε ό,τι αφορά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, τη δόση των 800 μg και την τιτλοποίηση της δόσης.

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι ο αιτών παρείχε περιορισμένες πληροφορίες για τη θεραπεία των ασθενών (τιτλοποίηση για την επίτευξη αποτελεσματικής δόσης, πολλαπλή χορήγηση, χορήγηση της μέγιστης δόσης), γεγονός που δεν επιτρέπει την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Rapinyl σε κλινικό περιβάλλον αλλά και τον χαρακτηρισμό ενός ολοκληρωμένου από κλινική άποψη συσχετισμού διάρκειας και επίδρασης του φαρμάκου. Ως εκ τούτου, παρά το γεγονός ότι η CHMP κρίνει ότι το Rapinyl μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο, τα συνδυασμένα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά, φαρμακολογικά και κλινικά δεδομένα κρίθηκαν ανεπαρκή και, ως εκ τούτου, η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να παράσχει κλινική τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Rapinyl στις προτεινόμενες δοσολογίες, περιλαμβανομένης της υψηλότερης δόσης.

Ο αιτών παρουσίασε δεδομένα από μια μελέτη εξέτασης των φαρμακοκινητικών δεδομένων του Rapinyl σε 8 καρκινοπαθείς με ανεκτικότητα στα οπιοειδή, σύμφωνα με τα ευρήματα της οποίας οι φαρμακοκινητικές παράμετροι των ασθενών δεν διαφέρουν από τις αντίστοιχες παραμέτρους των υγιών εθελοντών και ότι οι φαρμακοκινητικές διακυμάνσεις ήταν παραπλήσιες. Ο αιτών ασχολήθηκε επίσης με την ξηροστομία και τη βλεννογονίτιδα και διατύπωσε τη γνώμη ότι καμία από αυτές δεν αναμενόταν να επηρεάσει σημαντικά τη διασπορά ή την απορρόφηση του υπογλώσσιου Rapinyl, αν και επεσήμανε ότι το Rapinyl δεν αναμενόταν να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή βλεννογονίτιδα.

Η CHMP αντιλαμβάνεται ότι δεν υπάρχουν λόγοι για τους οποίους η τιτλοποίηση μεμονωμένων δόσεων δεν θα έχει αποτέλεσμα για την πλειοψηφία των ασθενών, αλλά επισημαίνει εντούτοις ότι η υψηλότερη δόση δεν έχει μελετηθεί και εκτιμά ότι το μέγεθος της μελέτης (n=8) είναι πολύ μικρό για να εξαχθεί οιοδήποτε αξιόπιστο συμπέρασμα λόγω του περιορισμένου αριθμού παρατηρήσεων και της απουσίας στατιστικής ανάλυσης για τα διαθέσιμα δεδομένα. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι δεν καταδείχθηκε η συγκρισιμότητα των ασθενών με υγιείς εθελοντές.

Πόρισμα για τον κατάλογο ερωτημάτων

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι δεν παρουσιάστηκαν νέα δεδομένα από τον αιτούντα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και διαφώνησε με την άποψη του αιτούντος ότι δεν απαιτούνται περαιτέρω κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, επισημαίνοντας δε ότι η τεκμηρίωση βασίζεται εξ ολοκλήρου σε μια στρατηγική ενσωμάτωσης δεδομένων που στηρίζεται στην υπόθεση ότι η βιοδιαθεσιμότητα που επιτυγχάνεται με το Rapinyl είναι δύο φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη που επιτυγχάνεται με το Actiq στην ίδια μοριακή δόση. Η CHMP έκρινε ότι κάτι τέτοιο δεν καταδείχθηκε από τα υποβληθέντα δεδομένα εξαιτίας της αμφισβητούμενης αξιοπιστίας της μελέτης EN3267-001, δεδομένου ότι τα δεδομένα δεν επιτρέπουν την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας των δύο σκευασμάτων και επειδή η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε δεν μπορεί να επικυρωθεί. Επιπλέον, η CHMP έκρινε ότι τα κλινικά δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Rapinyl για τη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ολιγάριθμα και ότι δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα πόρισμα από την υποβληθείσα κλινική μελέτη. Επιπλέον, λόγω των περιορισμένων φαρμακοκινητικών δεδομένων που υπάρχουν για ασθενείς, τα εν λόγω δεδομένα δεν μπορούν να συγκριθούν με τα αντίστοιχα που προέρχονται από υγιείς εθελοντές. Ως εκ τούτου, η CHMP δεν είναι σε θέση να συμφωνήσει ότι η εικόνα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Rapinyl μπορεί να προβλεφθεί βάσει της υποβληθείσας τεκμηρίωσης. Συμπερασματικά, η CHMP ζήτησε πρόσθετα δεδομένα προς στήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Rapinyl (ανεξάρτητα από το Actiq) στη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου και κατάρτισε έναν κατάλογο εκκρεμούντων ζητημάτων.

Απαντήσεις στον κατάλογο εκκρεμούντων ζητημάτων και αξιολόγηση της CHMP

Ο αιτών απαντώντας στον κατάλογο εκκρεμούντων ζητημάτων υπέβαλε τις ενδιάμεσες αναλύσεις δύο εν εξελίξει κλινικών μελετών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας φάσης III (EN3267-005 και EN3267-007) που διενεργήθηκαν στις ΗΠΑ από την Endo. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν στηρίζονται σε κλινικά δεδομένα από 221 εθελοντές και 41 ασθενείς. Ο αιτών παρουσίασε επίσης δεδομένα σύμφωνα με τα οποία το Rapinyl πληροί το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (συνολική διαφορά έντασης πόνου από την αρχική τιμή έως την τιμή που επετεύχθη μετά από 30 λεπτά (SPID30)) και ότι τα αποτελέσματα ήταν από στατιστική άποψη εξόχως σημαντικά (p=0,0004). Επιπλέον, παρουσιάστηκαν ή κλινική εικόνα χρόνου-επίδρασης επαρκές για τα επεισόδια παροξυσμικού πόνου καθώς και σημαντικά κλινικά οφέλη για τους ασθενείς. Οι ασθενείς μπορούσαν να προσδιορίσουν την αποτελεσματική δόση του Rapinyl και να τη χρησιμοποιήσουν επιτυχώς για να ελέγξουν πολλαπλά επεισόδια παροξυσμικού πόνου. Ο αιτών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βέλτιστη δόση του Rapinyl παρέχει άμεση αναλγησία η οποία αντανακλά την εικόνα του καρκινικού παροξυσμικού πόνου. Ο αιτών έκρινε ότι ο ρυθμός και το εύρος απορρόφησης του Rapinyl είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα του Actiq και ότι η ομοιότητα στις φαρμακοκινητικές εικόνες τεκμηριώνεται κατά τη διάρκεια των 30 πρώτων λεπτών της φάσης ταχείας απορρόφησης. Επιπλέον, τα δεδομένα που προέκυψαν για το Rapinyl και τα σημαντικά πρόσθετα δεδομένα έκθεσης ασθενών με καρκίνο καταδεικνύουν ότι οι εθελοντές και οι ασθενείς έχουν παρόμοια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά, αναιρώντας την ανάγκη πρόσθετων μελετών σε υγιείς εθελοντές.

Ο αιτών έκρινε ότι το Rapinyl μπορεί να τιτλοποιηθεί επιτυχώς και να χορηγηθεί επανειλημμένως με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τη θεραπεία ασθενών με πολλαπλά επεισόδια παροξυσμικού πόνου. Υποβλήθηκαν επίσης ενδιάμεσα δεδομένα ασφάλειας από την EN3267-005 και την EN3267-007 που αντλήθηκαν τον Ιανουάριο του 2008 από τη βάση δεδομένων για την ασφάλεια και αφορούσαν αποκλειστικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μέχρι τότε σε καμία από τις μελέτες δεν υπήρξαν αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες να σχετίζονται με το Rapinyl. Καθώς η ασφάλεια της διαβλεννογονικής φαιντανύλης είναι επαρκώς τεκμηριωμένη, οιοδήποτε σχετικό

ζήτημα ασφάλειας θα είχε παρατηρηθεί και ταξινομηθεί εντός των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο αιτών επιχειρηματολόγησε επίσης υπέρ της δόσης 800μg και αναφέρθηκε επίσης στην ασφάλεια του Rapinyl όταν αυτό προστίθεται σε συνεχή θεραπεία αντιμετώπισης πόνου με οπιοειδή που περιέχουν ή δεν περιέχουν φαιντανύλη, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η διαβλεπνογονική χορήγηση φαιντανύλης παράγει σταθερά αποτελέσματα, ανεξαρτήτως του τύπου της αρχικής θεραπείας.

Συμπερασματικά, ο αιτών υποστήριξε ότι τα αποτελέσματα από τις μελέτες EN3267-005 και EN3267-007 επιβεβαιώνουν τα πορίσματα που βασίζονται στην αρχική στρατηγική ενσωμάτωσης των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων και καταδεικνύουν ότι το Rapinyl μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία πολλαπλών επεισοδίων καρκινικού παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς με ανεκτικότητα στα οπιοειδή. Ο αιτών πιστεύει ότι η αρχική στρατηγική ενσωμάτωσης των φαρμακοκινητικών δεδομένων σε συνδυασμό με τα σημαντικά δεδομένα επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν καταδεικνύουν ότι το Rapinyl έχει πράγματι θετική εικόνα σχέσης οφέλους/κινδύνου. Πάρα ταύτα, ο αιτών διατηρεί τη δέσμευσή του υπέρ του προτεινόμενου πλήρους σχεδίου διαχείρισης κινδύνου το οποίο θα τεθεί σε εφαρμογή.

Η CHMP έλαβε γνώση των δεδομένων που υποβλήθηκαν, σημειώνοντας και αξιολογώντας τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες EN3267-005 και EN3267-007. Η κύρια χρησιμότητα των αναφερθεισών ενδιάμεσων αναλύσεων συνίσταται στην ανίχνευση οιασδήποτε νέων ενδείξεων ασφάλειας και στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας σε σχέση με προηγούμενα ευρήματα. Η CHMP έκρινε ότι οι υποβληθείσες πληροφορίες συνηγορούν επαρκώς υπέρ του συμπεράσματος ότι τα δεδομένα από τις επαναλαμβανόμενες δόσεις μετά από τη χορήγηση Actiq και Rapinyl είναι παρόμοια και ότι η αναλογικότητα της δόσης μεταξύ του Actiq και του Rapinyl μπορεί, με βάση τα δεδομένα μιας δόσης, να θεωρηθεί ως τεκμηριωθείσα εν αναμονή περαιτέρω κλινικών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Η CHMP συμφώνησε επίσης ότι το προτεινόμενο εύρος δόσεων για το Rapinyl είναι επαρκώς τεκμηριωμένο και ότι δεν απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για την τιτλοποίηση της δόσης. Επιπλέον, υπάρχει επαρκής εμπειρία στη θεραπεία παροξυσμικού πόνου σε χρόνιους καρκινοπαθείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη σταθερή δόση ισχυρών οπιοειδών για την προϋπάρχουσα αναλγησία. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι το προτεινόμενο εύρος δόσεων του Rapinyl στηρίζεται από τα ενδιάμεσα δεδομένα, η CHMP ζήτησε πρόσθετα κλινικά δεδομένα τα οποία να καταδεικνύουν σαφώς την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια του Rapinyl. Η CHMP έκρινε ότι τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές έναντι ασθενών ήταν περιορισμένα, αν και συμφώνησε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν παραπέμπουν σε ανησυχητικές διαφορές.

Η CHMP έκρινε ότι, αν και τα δεδομένα αποτελεσματικότητας κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του Rapinyl έναντι του εικονικού φαρμάκου για την SPID 30, θα πρέπει ωστόσο στα πρωτεύοντα τελικά σημεία να περιλαμβάνονται η αξιολόγηση της διαφοράς έντασης πόνου με τη χρήση απλής κλίμακας και ο προσδιορισμός απόκρισης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το πρωταρχικό κριτήριο που επελέγη (SPID) και ο χρόνος που επελέγη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας (30 min) δεν φαίνονται να είναι τα κατάλληλα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας επεισοδίων παροξυσμικού πόνου, τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν μέση διάρκεια 30 λεπτά. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ο αιτών πρέπει να υποβάλει ανάλυση με το 30% και 50% των αποκρινόμενων σε 10 και 15 λεπτά προκειμένου να αξιολογηθεί καλύτερα η κλινική εικόνα χρόνου/επίδρασης. Επιπλέον, παρόλο που οι λόγοι τους οποίους παρέθεσε ο αιτών για την ανάλυση μόνο των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο παρόν στάδιο κρίνονται αποδεκτοί και η απουσία νέων σημαντικών ζητημάτων σχετικά με την ασφάλεια κρίθηκε καθησυχαστική από την CHMP, ο αιτών οφείλει εντούτοις να υποβάλει πλήρη ανάλυση ασφάλειας. Τέλος, η CHMP έκρινε ότι η βάση δεδομένων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Rapinyl στη θεραπεία καρκινοπαθών με παροξυσμικό πόνο είναι μάλλον ανεπαρκής και ζήτησε την υποβολή περαιτέρω αναλύσεων ασφάλειας, όπως λεπτομερής έκθεση των ασθενών στο Rapinyl, πλήρεις αναλύσεις ασφάλειας, λεπτομερείς αναφορές θανάτων.

Βάσει της εξέτασης των δεδομένων και των απαντήσεων που υποβλήθηκαν, η CHMP έκρινε ότι η αίτηση του Rapinyl μπορεί να γίνει αποδεκτή, υπό την προϋπόθεση ότι ο αιτών θα απαντήσει ικανοποιητικά στον κατάλογο με τα εκρεμούντα ζητήματα.

Απαντήσεις στα εκρεμούντα ζητήματα και αξιολόγηση της CHMP

Ο αιτών επιβεβαίωσε ότι τα δισκία που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες φάσης III, EN3267-005 και EN3267-007, που διενήργησε η Endo είναι ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοια με τα δισκία που βρίσκονται επί του παρόντος υπό εξέταση στην Ευρώπη και ότι η διαδικασία παρασκευής είναι η ίδια και πραγματοποιείται με τη χρήση κιτρικής φαιντανύλης από τον ίδιο προμηθευτή, με τις ίδιες προδιαγραφές. Αυτό επιτρέπει την προέκταση των πορισμάτων των συγκεκριμένων μελετών στο Rapinyl. Η CHMP συμφώνησε και θεώρησε ότι το ζήτημα επιλύθηκε.

Ο αιτών παρείχε περαιτέρω διασφαλίσεις για τη χρήση του Rapinyl σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα, βάσει των δημοσιεύσεων και των κατευθυντήριων γραμμών, συμπεραίνοντας ότι οι ασθενείς με ήπια/μέτρια βλεννογονίτιδα μπορούν να χρησιμοποιήσουν από το στόματος λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή, ενώ οι διαβλεννογονικές μορφές της φαιντανύλης δεν είναι κατάλληλες για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή βλεννογονίτιδα, όπου προτιμώνται άλλες οδοί χορήγησης αναλγησίας. Ο αιτών συμπεριέλαβε μια αναθεωρημένη προειδοποιητική δήλωση στο τμήμα 4.4 της ΠΧΠ, με την οποία συνιστά ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης σε ασθενείς με στοματικά τραύματα ή βλεννογονίτιδα. Ο αιτών περιέγραψε επίσης δεδομένα από το χρονικό σημείο (Ιανουάριος '08) κατά το οποίο αντλήθηκαν δεδομένα από τη βάση δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και έκρινε ότι οι πληροφορίες που προέκυψαν ήταν ευνοϊκές σε σύγκριση με τις τιμές του Effentora και του Actiq, παρά το γεγονός ότι ο χορηγός δεν γνωστοποίησε τον λόγο για τον οποίο οι ασθενείς αποχώρησαν. Επιπλέον, 15-20 λεπτά μετά από τη χορήγηση της θεραπείας, η στοματική κοιλότητα εξετάστηκε από τον κλινικό ιατρό ή τη νοσοκόμα για να ελεγχθεί τυχόν τοπικός ερεθισμός. Ως προς αυτό δεν αναφέρθηκαν μη φυσιολογικά αποτελέσματα και διαπιστώθηκε ότι τα δισκία ήταν καλώς ανεκτά τόσο μετά από μία δόση όσο και μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις. Η CHMP θεώρησε ότι ο αριθμός των ασθενών με επιτυχή τιτλοποίηση σε αποτελεσματική δόση είναι πολύ κοντά σε αυτήν που παρατηρήθηκε για το Actiq και το Effentora και έκρινε ότι καθώς το 97% των ασθενών που είχαν επιτυχή τιτλοποίηση σε αποτελεσματική δόση μπορούσαν να ολοκληρώσουν την τυχαιοποιημένη φάση της μελέτης, δεν υφίσταται συνεπώς κανένα ειδικό ζήτημα σχετικά με την ασφάλεια.

Ο αιτών αναφέρθηκε στην υποβληθείσα ανάλυση της συνολικής διαφοράς έντασης του πόνου για το Rapinyl σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στο χρονικό σημείο των 10 λεπτών στη μελέτη EN3267-005. Καθώς δεν διενεργήθηκε καμία ανάλυση για το 30% και 50% των ανταποκρινόμενων στα 10 και 15 λεπτά στην ενδιάμεση ανάλυση, η συγκεκριμένη ανάλυση ζητήθηκε από τον χορηγό στην τελική αναφορά της κλινικής μελέτης. Ελλείψει δεδομένων, ο αιτών παρείχε δεδομένα για την κατάδειξη του άμεσου συσχετισμού μεταξύ της ανάλυσης του 33% των αποκρινόμενων και της διαφοράς έντασης του πόνου και χρησιμοποίησε τα διαθέσιμα δεδομένα για τον πόνο και τις τιμές διαφοράς έντασης του πόνου για να εκτιμήσει τα ποσοστά απόκρισης στην ενεργή θεραπεία και στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε μικρότερα χρονικά σημεία. Αν και μη τεκμηριωμένα, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις παρεκβολές είναι ευνοϊκά σε σύγκριση με αυτά του Effentora και του Actiq. Συμπερασματικά, ο αιτών πιστεύει ότι η κατάδειξη στατιστικής σημαντικής βελτίωσης στη συνολική διαφορά έντασης του πόνου στα 10 και 15 λεπτά στην EN3267-005 είναι το κατάλληλο, από κλινική άποψη μέτρο για την πρόιμη αποτελεσματικότητα του Rapinyl και ότι η βελτίωση στη διαφορά έντασης πόνου αντικατοπτρίζεται άμεσα από τον αυξημένο ρυθμό απόκρισης. Ο αιτών παρουσίασε επίσης και συζήτησε διεξοδικά τα δεδομένα έκθεσης για τους 131 ασθενείς που τιτλοποίησαν επιτυχώς τη δόση στις μελέτες EN3267-005 και 007 και για τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 3 και 12 μηνών.

Ο αιτών συζήτησε τα δεδομένα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από τα ενδιάμεσα δεδομένα ασφάλειας που συλλέχθηκαν στις 18 Ιανουαρίου 2008 και έκρινε ότι τα νέα δεδομένα ασφάλειας συμπληρώνουν τη στρατηγική ενσωμάτωσης των φαρμακοκινητικών δεδομένων και συνάδουν με μια περαιτέρω επανεξέτασή τους για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν έως την 15^η Μαΐου '08. Ο αιτών περιέγραψε τις ενδείξεις των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και επεσήμανε ότι μόνο ένα περιστατικό αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ως

σχετικό με το υπό μελέτη φάρμακο. Ο αιτών συζήτησε επίσης τη διαφορά μεταξύ εθελοντών (που λάμβαναν για πρώτη φορά οπιοειδή) και του πληθυσμού ασθενών-στόχου (χρόνιοι χρήστες οπιοειδών), επισημαίνοντας ότι η εικόνα σχετιζόμενων επεισοδίων συνάδει με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία για την εικόνα ασφάλειας των προϊόντων που περιέχουν φαιντανύλη, καθώς και με την απουσία τάσεων στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που να σχετίζονται με τη δόση. Κατά τη διάρκεια των συγκεκριμένων μελετών φάσης III χορηγήθηκε μεγάλος αριθμός δόσεων του Rapinyl και χρησιμοποιήθηκαν υψηλές δόσεις του Rapinyl για μεγάλες χρονικές περιόδους χωρίς να προκύψει κανένας λόγος ανησυχίας για τη φύση και τη συχνότητα των αναφερόμενων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Για το λόγο αυτό, ο αιτών έκρινε ότι η εικόνα ασφάλειας του Rapinyl είναι κατάλληλο για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η CHMP υποδέχθηκε θετικά την απουσία ενδείξεων ασφάλειας που να σχετίζονται με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αλλά ζήτησε από τον αιτούντα να υποβάλλει ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Ο αιτών υπέβαλε λεπτομερείς εκθέσεις για όλους τους θανάτους που του κοινοποιήθηκαν και εξέτασε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατέληξαν σε θάνατο ασθενούς για να συμπεράνει ότι οι εν λόγω θάνατοι δεν θεωρήθηκαν από τους ερευνητές της μελέτης ότι είχαν σχέση με το υπό μελέτη φάρμακο. Ένας ασθενής αυτοκτόνησε αλλά, αν και είναι γνωστό ότι οι αυτοκτονικές σκέψεις είναι πολύ πιο διαδεδομένες στους καρκινοπαθείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ούτε η αυτοκτονία ούτε ο αυτοκτονικός ιδεασμός έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Actiq και το Fentora/Effentora και, δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοκινητικών εικόνων του Rapinyl και του Actiq, ο αιτών εκτιμά ότι πρόκειται για μεμονωμένο περιστατικό και άρα συμφωνεί με το συμπέρασμα του ερευνητή ότι δεν έχει σχέση με το φάρμακο. Η CHMP επανεξέτασε τις λεπτομερείς αναφορές των θανάτων και συμφώνησε με τα πορίσματα του αιτούντος. Ωστόσο, η επιτυχής απόπειρα αυτοκτονίας χρήζει προσοχής και επειδή η κατάθλιψη και οι διακυμάνσεις της διάθεσης αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που περιέχονται στην ΠΧΠ του Actiq, η CHMP έκρινε ότι τέτοιου είδους περιστατικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά και ζήτησε το ζήτημα να παρακολουθείται στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η CHMP υποδέχθηκε θετικά τις νέες ενδιάμεσες αναλύσεις των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το Rapinyl αλλά έκρινε ότι τα νέα δεδομένα πρέπει να χαρακτηριστούν ως προκαταρκτικά καθώς τα αποτελέσματα των ολοκληρωμένων δοκιμών δεν είναι ακόμη διαθέσιμα προς αξιολόγηση. Παρά το γεγονός ότι ο αριθμός των ασθενών που αναλύθηκε είναι μάλλον μικρός, είναι πλέον διαθέσιμες πληροφορίες για τη θεραπεία παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο σε εύρος δόσης από 100 μg έως 800 μg και δεν υπάρχουν νέες ενδείξεις σχετικά με την ασφάλεια. Το γεγονός αυτό υποστηρίζεται από τις γνωστές ιδιότητες της φαιντανύλης, τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα, την αναθεωρημένη έκδοση της ΠΧΠ στην οποία περιλαμβάνεται διατύπωση για την αυστηρά εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης και το προτεινόμενο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας καταδεικνύουν ότι το Rapinyl είναι στατιστικά διαφορετικό από το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου και τα συγκεκριμένα αποτελέσματα φαίνονται σημαντικά από κλινική άποψη. Για τον ρυθμό απόκρισης στα 10 και 15 λεπτά ο αιτών υπέβαλε τις τιμές της διαφοράς έντασης πόνου που προέκυψαν μέσω παρεκβολής. Ο εν λόγω υπολογισμός φαίνεται σωστός αλλά η ανάλυση απόκρισης πρέπει να υποβληθεί όταν θα είναι διαθέσιμη. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την έκθεση υποβλήθηκαν, όπως ζητήθηκε, και παρόλο που δεν πρόκειται για τα τελικά δεδομένα, η CHMP έκρινε ότι στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο η έκθεση στο Rapinyl είναι επαρκής. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που εκτέθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα τελικά αποτελέσματα των μελετών EN3267-005 και EN3267-007 πρέπει να υποβληθούν ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Από τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που υποβλήθηκαν, το Rapinyl φαίνεται να είναι συγκρίσιμο με άλλα προϊόντα που περιέχουν φαιντανύλη (Actiq και Effentora) για τη θεραπεία παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο.

Ωστόσο, λόγω του σχετικά μικρού αριθμού ασθενών που εκτέθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα, ζητήθηκε από τον αιτούντα να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα των μελετών EN3267-005 και EN3267-007 και όλα τα δεδομένα από την ανάλυση ασφάλειας για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Επιπλέον, η αυτοκτονικότητα πρέπει να παρακολουθείται, καθώς η κατάθλιψη και οι διακυμάνσεις της διάθεσης αποτελούν μέρος των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του Actiq.

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι ο αιτών απάντησε ικανοποιητικά στα ερωτήματα. Βάσει της επανεξέτασης των δεδομένων και των απαντήσεων του αιτούντα στον κατάλογο με τα σημαντικά ζητήματα και τα εναπομείναντα ζητήματα, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Rapinyl είναι θετική και ότι η αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας των υπογλώσσιων δισκίων Rapinyl 50, 100, 200, 300, 400, 600 και 800 μg μπορεί να τύχει έγκρισης, υπό την προϋπόθεση ότι ο αιτών θα υλοποιήσει τις τροποποιήσεις στο κείμενο των πληροφοριών του προϊόντος και θα εκπληρώσει τους όρους για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας που περιγράφονται στο Παράρτημα IV.

Εκτιμώντας ότι,

- οι απαντήσεις που έδωσε ο αιτών, ειδικότερα δε τα πρόσθετα κλινικά δεδομένα που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής της CHMP, απάντησαν ικανοποιητικά στις επιφυλάξεις της CHMP,
- το εύρος δόσης του Rapinyl και η αναλογικότητα της δόσης μεταξύ Actiq και Rapinyl κρίθηκαν τεκμηριωμένα
- και υπό την προϋπόθεση ότι ο αιτών θα εκπληρώσει τους όρους για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας που ορίζονται στο Παράρτημα IV
- η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Rapinyl είναι θετική

η CHMP εισηγήθηκε για το Rapinyl και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III. Οι όροι για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ορίζονται στο Παράρτημα IV.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapinyl και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) υπογλώσσια δισκία των 50 µg
[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Rapinyl υπογλώσσια δισκία των 100 µg
Rapinyl υπογλώσσια δισκία των 200 µg
Rapinyl υπογλώσσια δισκία των 300 µg
Rapinyl υπογλώσσια δισκία των 400 µg
Rapinyl υπογλώσσια δισκία των 600 µg
Rapinyl υπογλώσσια δισκία των 800 µg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 50 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

100 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
200 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
300 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
400 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
600 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
800 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υπογλώσσιο δισκίο

Το υπογλώσσιο δισκίο των 50 µg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα πεντάγωνου

Το υπογλώσσιο δισκίο των 100 µg είναι ένα λευκό στρογγυλό δισκίο

Το υπογλώσσιο δισκίο των 200 µg είναι ένα λευκό οβάλ δισκίο

Το υπογλώσσιο δισκίο των 300 µg είναι ένα λευκό τρίγωνο δισκίο

Το υπογλώσσιο δισκίο των 400 µg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα διαμαντιού

Το υπογλώσσιο δισκίο των 600 µg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα D

Το υπογλώσσιο δισκίο των 800 µg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα κάψουλας

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ανακούφιση του παροξυσμικού πόνου σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με οπιοειδή για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου που προκαλείται από τον καρκίνο. Ο παροξυσμικός πόνος είναι ο αιφνίδιος παροξυσμός του χρόνιου υποστρωματικού πόνου, ο οποίος ελέγχεται με διαφορετικό τρόπο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Rapinyl πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που κρίνονται ότι εμφανίζουν ανοχή στη θεραπεία με οπιοειδή, για την ανακούφιση του χρόνιου καρκινικού πόνου. Οι ασθενείς κρίνονται ότι έχουν ανοχή στη θεραπεία με οπιοειδή εάν λαμβάνουν τουλάχιστον 60 mg από του στόματος μορφίνη ημερησίως, 25 µg διαδερματικής φαιντανύλης σε ωριαία βάση ή ισοδύναμη δοσολογία αναλγητικών κάποιου άλλου οπιοειδούς για διάστημα μίας εβδομάδας ή και περισσότερο.

Τα υπογλώσσια δισκία Rapinyl πρέπει να τοποθετούνται κατευθείαν κάτω από τη γλώσσα στο πιο βαθύ σημείο. Τα υπογλώσσια δισκία Rapinyl δεν πρέπει να καταπίνονται, αλλά πρέπει να διαλύονται εντελώς στην υπογλώσσια κοιλότητα χωρίς να τα δαγκώνετε ή να τα πιπιλάτε. Συνιστάται στους ασθενείς να μην τρώνε ή πίνουν τίποτα έως ότου το υπογλώσσιο δισκίο διαλυθεί εντελώς.

Οι ασθενείς με ξηροστομία μπορούν να πιουν νερό για να υγράνουν τη στοματική βλεννογόνο πριν τη λήψη του Rapinyl.

Τιτλοποίηση δόσης:

Η βέλτιστη δόση του Rapinyl καθορίζεται με ανοδική τιτλοποίηση για κάθε ασθενή. *Διατίθενται αρκετές δόσεις για χρήση κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης δόσης.* Η αρχική δόση του Rapinyl πρέπει να είναι 100 µg, με ανοδική τιτλοποίηση, εάν κρίνεται αναγκαίο, από το εύρος των διαθέσιμων περιεκτικοτήτων.

Τα υπογλώσσια δισκία με περιεκτικότητα 50 µg μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενδιάμεσο βήμα τιτλοποίησης δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί η κατάλληλη δόση, δηλ. η δόση που παρέχει επαρκή αναλγησία με αποδεκτές ανεπιθύμητες αντιδράσεις για κάθε επεισόδιο παροξυσμικού πόνου.

Η μετάβαση από άλλα προϊόντα που περιέχουν φαιτανύλη στο Rapinyl δεν πρέπει να πραγματοποιηθεί με αναλογία 1:1, εξαιτίας των διαφορετικών προφίλ απορρόφησης. Εάν οι ασθενείς μεταβούν από κάποιο άλλο προϊόν που περιέχει φαιτανύλη, απαιτείται νέα τιτλοποίηση δόσης με το Rapinyl.

Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα συνιστάται για τιτλοποίηση, αν και σε κάθε περίπτωση ο ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη του την κλινική ανάγκη του ασθενή, την ηλικία του και τις συνυπάρχουσες νόσους.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με ένα υπογλώσσιο δισκίο των 100 µg. Εάν επαρκής αναλγησία δεν επιτευχθεί μέσα σε 15-30 λεπτά μετά τη χορήγηση ενός υπογλώσσιου δισκίου, μπορεί να χορηγηθεί ένα δεύτερο υπογλώσσιο δισκίο των 100 µg. Εάν δεν επιτευχθεί επαρκής ανακούφιση του πόνου με 2 υπογλώσσια δισκία των 100 µg, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης στην επόμενη υψηλότερη διαθέσιμη περιεκτικότητα για το επόμενο επεισόδιο παροξυσμικού πόνου. Η κλιμάκωση της δόσης πρέπει να συνεχίσει σταδιακά έως ότου επιτευχθεί επαρκής αναλγησία. Αυτή η τιτλοποίηση πρέπει να ακολουθεί την πορεία χορήγησης ενός υπογλώσσιου δισκίου και της μετέπειτα χορήγησης ενός συμπληρωματικού δεύτερου υπογλώσσιου δισκίου μετά από 15-30 λεπτά, εάν δεν επιτευχθεί επαρκής ανακούφιση του πόνου. Η περιεκτικότητα δόσης του συμπληρωματικού υπογλώσσιου δισκίου πρέπει να αυξηθεί από 100 - 200 µg σε δόσεις των 400 µg και υψηλότερες. Αυτό περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από (2) υπογλώσσια δισκία για κάθε μεμονωμένο επεισόδιο παροξυσμικού πόνου κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης τιτλοποίησης.

Περιεκτικότητα (µg) του πρώτου υπογλώσσιου δισκίου ανά επεισόδιο παροξυσμικού πόνου	Περιεκτικότητα (µg) συμπληρωματικού (δεύτερου) υπογλώσσιου δισκίου, το οποίο λαμβάνεται 15-30 λεπτά μετά το πρώτο δισκίο, εφόσον κριθεί αναγκαίο
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Εάν επιτευχθεί επαρκής αναλγησία στην υψηλότερη δόση, αλλά οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κρίνονται μη αποδεκτές, ενδέχεται να χορηγηθεί μία ενδιάμεση δόση (με υπογλώσσιο δισκίο των 50 ή 100 μg, εφόσον κριθεί αναγκαίο).

Δόσεις υψηλότερες των 800 μg δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με οπιοειδή και να προσδιοριστεί η κατάλληλη δόση, είναι αναγκαίο οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά από επαγγελματίες της υγείας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τιτλοποίησης.

Θεραπεία συντήρησης:

Μόλις καθοριστεί η κατάλληλη δόση, η οποία ενδέχεται να είναι περισσότερα από ένα δισκία, οι ασθενείς πρέπει να διατηρήσουν αυτήν τη δόση και να περιορίσουν την κατανάλωση σε τέσσερις το ανώτερο δόσεις Rapinyl ημερησίως.

Επαναπροσαρμογή δόσης:

Εάν η ανταπόκριση (αναλγησία ή ανεπιθύμητες αντιδράσεις) στην τιτλοποιημένη δόση του Rapinyl μεταβληθεί σημαντικά, ενδέχεται να είναι αναγκαία μία προσαρμογή της δόσης, προκειμένου να διασφαλιστεί η διατήρηση της βέλτιστης δόσης.

Εάν σημειωθούν περισσότερα από τέσσερα επεισόδια παροξυσμικού πόνου ημερησίως σε διάστημα μεγαλύτερο από τέσσερις διαδοχικές ημέρες, τότε η δόση οπιοειδών μακράς δράσης για την ανακούφιση του συνεχούς πόνου πρέπει να επανεξετάζεται. Εάν τα οπιοειδή μακράς δράσης ή η δόση των οπιοειδών μακράς διαρκείας μεταβληθεί, η δόση του Rapinyl πρέπει να επανεξεταστεί και να τιτλοποιηθεί εκ νέου, εφόσον κριθεί αναγκαίο, προκειμένου να διασφαλιστεί η διατήρηση της βέλτιστης δόσης.

Είναι αναγκαίο οποιαδήποτε εκ νέου τιτλοποίηση δόσης οποιουδήποτε αναλγητικού να παρακολουθείται από έναν επαγγελματία της υγείας.

Διακοπή θεραπείας:

Για τους ασθενείς που δε χρειάζονται πλέον θεραπεία με οπιοειδή, η δόση του Rapinyl πρέπει να ληφθεί υπόψη πριν πραγματοποιηθεί σταδιακή καθοδική τιτλοποίηση των οπιοειδών, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τα πιθανά συμπτώματα λόγω διακοπής λήψης του φαρμάκου.

Για τους ασθενείς που συνεχίζουν τη χρόνια θεραπεία με οπιοειδή για την ανακούφιση του συνεχούς πόνου, αλλά που δε χρειάζονται πλέον θεραπεία για την ανακούφιση του παροξυσμικού πόνου, η θεραπεία με Rapinyl συνήθως μπορεί να διακοπεί άμεσα.

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους:

Το Rapinyl **δεν πρέπει να λαμβάνεται από** ασθενείς κάτω των 18 ετών, εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η τιτλοποίηση δόσης πρέπει να πραγματοποιείται με εξαιρετική προσοχή και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα τοξικότητας στη φαιντανύλη (βλ. ενότητα 4,4).

Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα τοξικότητας στη φαιντανύλη κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης του Rapinyl (βλ. ενότητα 4,4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα

Η χορήγηση του Rapinyl αντενδείκνυται σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναχρησιμοποιήσει οπιοειδή, εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης αναπνευστικής καταστολής απειλητικής για τη ζωή.

Αναπνευστική καταστολή βαριάς μορφής ή αποφρακτική πνευμονοπάθεια βαριάς μορφής.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς και εκείνοι που τους φροντίζουν πρέπει να ενημερώνονται ότι το Rapinyl περιέχει μία δραστική ουσία σε ποσότητα που μπορεί να αποβεί μοιραία για ένα παιδί και ότι, συνεπώς, πρέπει να φυλάσσουν όλα τα δισκία σε μέρος που δεν φθάνουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

Εξαιτίας των πιθανών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να παρουσιαστούν κατά τη λήψη οπιοειδούς θεραπείας, όπως το Rapinyl, οι ασθενείς και αυτοί που τους φροντίζουν πρέπει να κατανοήσουν πλήρως τη σπουδαιότητα της σωστής λήψης του Rapinyl, καθώς επίσης και τι πρέπει να κάνουν στην περίπτωση που παρουσιαστούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με το Rapinyl, είναι σημαντικό να έχει σταθεροποιηθεί η θεραπεία του ασθενή με οπιοειδή μακράς δράσης που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του συνεχούς πόνου.

Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών, όπως η φαιντανύλη, ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή και φυσική και/ή ψυχολογική εξάρτηση. Η ιατρογενής εξάρτηση μετά τη θεραπευτική χρήση οπιοειδών είναι σπάνια.

Όπως με όλα τα οπιοειδή, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης κλινικά σημαντικής αναπνευστικής καταστολής που σχετίζεται με τη χρήση του Rapinyl. Πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή κατά την τιτλοποίηση δόσης του Rapinyl σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άλλη ιατρική πάθηση που προκαλεί προδιάθεση για αναπνευστική καταστολή (π.χ. βαρεία μυασθένεια), εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης περαιτέρω αναπνευστικής καταστολής, η οποία θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την αναπνευστική ανεπάρκεια.

Το Rapinyl πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε ενδοκρανιακά συμπτώματα υπερκαπνίας, όπως αυτά που αποτελούν ενδείξεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, μειωμένης συνείδησης, κώματος ή εγκεφαλικών όγκων. Για τους ασθενείς που έχουν υποστεί κρανιακούς τραυματισμούς, η κλινική πορεία ενδέχεται να σκιασθεί με τη χρήση οπιοειδών. Σε αυτήν την περίπτωση, τα οπιοειδή πρέπει να χορηγούνται μόνο εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη φαιντανύλη έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί βραδυκαρδία. Το Rapinyl πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με βραδυαρρυθμίες.

Στοιχεία από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης της φαιντανύλης υποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν μειωμένη κάθαρση, παρατεταμένη ημίσεια ζωή και μεγαλύτερη ευαισθησία στη δραστική ουσία σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι, καχεκτικοί ή εξασθενημένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για συμπτώματα τοξικότητας στη φαιντανύλη και, εάν κριθεί απαραίτητο, να μειωθεί η δόση.

Το Rapinyl πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, κυρίως κατά τη διάρκεια της φάσης της τιτλοποίησης. Η χρήση του Rapinyl σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να αύξει την βιοδιαθεσιμότητα της φαιντανύλης και να μειώσει τη συστηματική κάθαρση, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε συσσώρευση και αυξημένα, παρατεταμένα συμπτώματα οπιοειδών.

Πρέπει να δοθεί προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με υποογκαιμία και υπόταση.

Το Rapinyl δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πληγές στο στόμα ή βλεννογονίτιδα. Ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συστηματικής έκθεσης στο φάρμακο σε αυτούς τους ασθενείς και, συνεπώς, συνίσταται εξαιρετική προσοχή κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης δόσης.

Δεν πρέπει να υπάρχουν αξιοσημείωτα συμπτώματα κατά τη διακοπή της θεραπείας με Rapinyl. Ωστόσο πιθανά συμπτώματα διακοπής λήψης του φαρμάκου αποτελούν τα : άγχος, ρίγος, εφίδρωση, ωχρότητα, ναυτία και έμετος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η φαιτανύλη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4, όπως τα αντιβιοτικά μακρολίδης (π.χ. ερυθρομυκίνη), οι αντιμυκητιασικοί παράγοντες αζόλης (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) ή συγκεκριμένοι αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη) ενδέχεται να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της φαιτανύλης, μειώνοντας τη συστηματική της κάθαρση, ενδεχομένως ενισχύοντας ή παρατείνοντας τη δράση των οπιοειδών. Ο χυμός γκρέιπφρουτ είναι επίσης γνωστός για τις ιδιότητες αναστολής του CYP3A4. Συνεπώς, η φαιτανύλη πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με προσοχή, εάν χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς του CYP3A4.

Η συγχορήγηση με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος), όπως άλλα παράγωγα μορφίνης (αναλγητικά και αντιβηχικά), γενικά αναισθητικά, σκελετομυοχαλαρωτικά, ηρεμιστικά αντικαταθλιπτικά, ηρεμιστικά H1 αντισταμινικά, βαρβιτουρικά, αγχολυτικά (π.χ. βενζοδιαζεπίνες), υπνωτικά, αντιψυχωτικά, κλονιδίνη και σχετικές ουσίες ενδέχεται να προκαλέσουν αύξηση των κατασταλτικών δράσεων του ΚΝΣ. Ενδέχεται να παρουσιαστεί αναπνευστική καταστολή, υπόταση και σημαντική καταστολή.

Το αλκοόλ εντείνει τα κατασταλτικά αποτελέσματα των αναλγητικών με βάση τη μορφίνη και, συνεπώς, δε συνίσταται η συγχορήγηση αλκοολούχων ποτών ή φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλ με το Rapinyl.

Δε συνίσταται η χορήγηση του Rapinyl σε ασθενείς που έχουν λάβει αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO) εντός 14 ημερών, καθώς έχει αναφερθεί σοβαρή και απρόβλεπτη ενίσχυση από τους αναστολείς της MAO με οπιοειδή αναλγητικά.

Δε συνίσταται η συγχορήγηση μερικώς οπιοειδών αγωνιστών/ανταγωνιστών (π.χ. βουπρενορφίνη, ναλβουφίνη, πενταζοκίνη). Έχουν υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς οπιοειδών με σχετικά χαμηλή ενδογενή δραστηριότητα και, επομένως, μερικώς ανταγωνίζονται την αναλγητική δράση της φαιτανύλης και ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα στέρησης του φαρμάκου σε ασθενείς που παρουσιάζουν εξάρτηση από τα οπιοειδή.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια της φαιτανύλης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει προσδιοριστεί. Μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. ενότητα 5.3). Οι πιθανοί κίνδυνοι στους ανθρώπους είναι άγνωστοι. Η φαιτανύλη πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

Η μακροπρόθεσμη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης του φαρμάκου στο νεογνό.

Η φαιτανύλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του τοκετού (συμπεριλαμβανομένης της καισαρικής τομής), καθώς η φαιτανύλη διαπερνά τον πλακούντα και ενδέχεται να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο έμβρυο ή στο νεογνό.

Η φαιτανύλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή και αναπνευστική καταστολή στο μωρό που θηλάζει. Η φαιτανύλη πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο στην περίπτωση που τα οφέλη είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, η φαιντανύλη ενδέχεται να εξασθενήσει την πνευματική ή σωματική ικανότητα εκτέλεσης πιθανώς επικίνδυνων εργασιών, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα, εάν νοιώθουν ζαλάδα, υπνηλία ή παρουσιάσουν θολή όραση ή διπλωπία κατά τη λήψη του Rapinyl.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών είναι αναμενόμενες με το Rapinyl. Τείνουν να μειώνονται σε ένταση με τη συνεχή χρήση. Οι πιο σοβαρές πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση οπιοειδών είναι η αναπνευστική καταστολή (η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αναπνευστική ανακοπή), η υπόταση και η καταπληξία. Άλλες πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν τις: ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία, υπνηλία/κόπωση και ζάλη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες με το Rapinyl σε ασθενείς και εθελοντές, με υποψία αιτιολογικής σχέσης με τη θεραπεία, αναγράφονται ακολούθως βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας εμφάνισης (Πολύ συχνές $\geq 1/10$, Συχνές $\geq 1/100$, $< 1/100$). Σε κάθε ομάδα συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία

Συχνές: Αγγειοπνευμονογαστρική αντίδραση, υπαισθησία, παραισθησία, υπερακουσία

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: Διαταραχές όρασης

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Συχνές: Αναπνευστική καταστολή, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Ναυτία

Συχνές: Έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, στομαχικές ενοχλήσεις, δυσπεψία, ξηροστομία

Δερματικές διαταραχές και διαταραχές του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα, κνησμός

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Ορθοστατική υπόταση, ερυθρότητα, εξάψεις

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης

Πολύ συχνές: Κόπωση

Συχνές: Αδυναμία, ερεθισμός στο σημείο εφαρμογής

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: Κατάθλιψη, ανορεξία, διαταραχές συγκέντρωσης, ευφορία

Όλες οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από εθελοντές παρθένους σε οπιοειδή που έλαβαν το Rapinyl. Οι ασθενείς (n=23) που έλαβαν το Rapinyl παρουσίασαν μόνο ζάλη, ναυτία και έμετο.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με άλλα προϊόντα φαιντανύλης έχουν επίσης αναφερθεί (Πολύ συχνές $\geq 1/10$, Συχνές $\geq 1/100$, $< 1/10$, Όχι συχνές $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, Σπάνιες $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Καρδιακές διαταραχές

Ασυνήθεις: Βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, υπέρταση

Πολύ σπάνιες: Αρρυθμίες

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Συχνές: Μυοκλωνία, αϋπνία, διαταραχές της γεύσης

Ασυνήθεις: Μη φυσιολογικό βάδισμα/συντονισμός, ίλιγγος, αμνησία, διαταραχές ομιλίας, ρίγος

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Ασυνήθεις: Υποαερισμός, άσθμα, δύσπνοια

Πολύ σπάνιες: Άπνοια, αιμόπτυση

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: Γαστρεντερική απόφραξη, δυσφαγία, στοματικές άφθες/στοματίτιδα, γλωσσικές διαταραχές

Ασυνήθεις: Διογκωμένη κοιλία, μετεωρισμός, δίψα

Σπάνιες: Λόξιγκας

Νεφρικές διαταραχές και διαταραχές της ουροδόχου κύστης

Ασυνήθεις: Επίσχεση ούρων, μεταβολές στη συχνότητα ούρησης

Πολύ σπάνιες: σπασμός της ουροδόχου κύστης, ολιγουρία

Δερματικές διαταραχές και διαταραχές του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: Εφίδρωση

Τραυματισμοί, δηλητηριάσεις και διαδικαστικές επιπλοκές

Συχνές: Τυχαιοί τραυματισμοί

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Αγγειοδιαστολή

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Ασυνήθεις: Δυσφορία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: Ψευδαισθήσεις, σύγχυση, άγχος, νευρικότητα, μη φυσιολογική ροή σκέψης, μη φυσιολογικά όνειρα

Uncommon: Ταραχή, αποπροσωποποίηση, συναισθηματική ευθύνη

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας φαιντανύλης αποτελούν επέκταση της φαρμακολογικής της δράσης, με ως πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια την αναπνευστική καταστολή, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει αναπνευστική ανακοπή.

Η άμεση αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με οπιοειδή περιλαμβάνει αφαίρεση κάθε υπογλώσσιου δισκίου Rapinyl από το στόμα, σωματική και λεκτική διέγερση του ασθενή και αξιολόγηση του επιπέδου συνείδησης. Πρέπει να δημιουργήσετε και να διατηρήσετε έναν ανοικτό αεραγωγό. Εάν κριθεί αναγκαίο, πρέπει να εισαχθεί ένας στοματοφαρυγγικός σωλήνας ή καθετήρας διασωλήνωσης, να χορηγηθεί οξυγόνο και να ξεκινήσει μηχανικός αερισμός, όπως είναι κατάλληλο σε κάθε περίπτωση. Πρέπει να διατηρηθεί η σωστή θερμοκρασία σώματος και η παρεντερική πρόσληψη υγρών.

Για τη θεραπεία της τυχαίας υπερδοσολογίας σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναχρησιμοποιήσει οπιοειδή, πρέπει να χορηγείται ναλοξόνη ή κάποιος άλλος ανταγωνιστής των οπιοειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά και σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος. Ενδέχεται να είναι αναγκαία η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών, εάν η παραταθεί η διάρκεια της αναπνευστικής καταστολής.

Πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή κατά τη χορήγηση ναλοξόνης ή άλλων ανταγωνιστών των οπιοειδών για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οπιοειδή, εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης οξέος συνδρόμου απόσυρσης.

Εάν παρουσιαστεί σοβαρή ή συνεχής υπόταση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο υπογκαιμίας και η κατάσταση πρέπει να αντιμετωπιστεί με κατάλληλη θεραπεία παρεντερικής πρόσληψης υγρών.

Έχει αναφερθεί μυϊκή ακαμψία που παρεμποδίζει την αναπνοή κατά τη λήψη φαιντανύλης και άλλων οπιοειδών. Σε αυτήν την περίπτωση, ενδέχεται να χρειαστεί διασωλήνωση τραχείας, υποβοηθούμενος αερισμός και χορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών, καθώς επίσης και μυοχαλαρωτικών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Παράγωγα φαινυλοπιπεριδίνης. Κωδικός ATC: N02AB03

Η φαιντανύλη είναι ένα ισχυρό μ-οπιοειδές αναλγητικό ταχείας έναρξης της αναλγητικής της δράσης και μικρής διάρκειας δράσης. Η φαιντανύλη είναι περίπου κατά 100 φορές ισχυρότερη από τη μορφίνη ως αναλγητικό. Οι δευτερεύουσες ανεπιθύμητες ενέργειες της φαιντανύλης στο ΚΝΣ, στην αναπνευστική και γαστρεντερική λειτουργία είναι τυπικές των αναλγητικών οπιοειδών και θεωρούνται τυπικές για την κατηγορία.

Τα αναλγητικά αποτελέσματα της φαιντανύλης σχετίζονται με το επίπεδο της δραστικής ουσίας στο αίμα. Σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναχρησιμοποιήσει οπιοειδή, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις στον ορό της φαιντανύλης για αποτελεσματική αναλγησία κυμαίνονται από 0,3-1,2 ng/ml, ενώ επίπεδα της τάξης των 10-20 ng/ml στο αίμα δημιουργούν χειρουργική αναισθησία και βαθιά αναπνευστική καταστολή.

Σε ασθενείς με χρόνιο καρκινικό πόνο, οι οποίοι λαμβάνουν σταθερές δόσεις συντήρησης οπιοειδών, έχει αποδειχτεί ότι το Rapinyl προκαλεί σημαντικά καλύτερη ανακούφιση του παροξυσμικού πόνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο 15 λεπτά μετά τη χορήγηση, με σημαντικά μικρότερη αναγκαιότητα θεραπείας διάσωσης με αναλγητικά. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rapinyl έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο κατά την έναρξη ενός επεισοδίου παροξυσμικού πόνου. Δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες η προληπτική χρήση του Rapinyl για αναμενόμενα επεισόδια πόνου.

Η φαιντανύλη, όπως και όλοι οι υποδοχείς αγωνιστές των μ-οπιοειδών, προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναχρησιμοποιήσει οπιοειδή από ότι στους ασθενείς που εμφανίζουν εξαιρετικά έντονους πόνους ή που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με οπιοειδή. Η μακροπρόθεσμη θεραπεία με οπιοειδή συνήθως προκαλεί την ανάπτυξη ανοχής στις δευτερεύοντες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενώ γενικά τα οπιοειδή αυξάνουν τον τόνο του λείου μυός της ουροφόρου οδού, το άμεσο αποτέλεσμα τείνει να μεταβάλλεται: σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλεί επιτακτική ακράτεια, ενώ σε άλλες δυσκολία στην ούρηση.

Τα οπιοειδή αυξάνουν τον τόνο και μειώνουν τις προωθητικές συστολές του λείου μυός της γαστρεντερικής οδού, με αποτέλεσμα τον παρατεταμένο χρόνο γαστρεντερικής μεταφοράς, η οποία ενδέχεται να είναι υπεύθυνη για τη δυσκοιλιότητα που προκαλείται από τη φαιντανύλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαιντανύλη είναι ένα εξαιρετικά λιπόφιλο φάρμακο ταχείας απορρόφησης μέσω του στοματικού βλεννογόνου και λίγο πιο αργής μέσω της γαστρεντερικής οδού. Η από του στόματος χορηγούμενη φαιντανύλη επιφέρει έντονες ηπατικές και εντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρώτου σταδίου.

Το Rapinyl διατίθεται σε υπογλώσσιο δισκίο ταχείας διάλυσης. Ταχεία απορρόφηση της φαιντανύλης λαμβάνει χώρα στη διάρκεια των περίπου 30 λεπτών μετά τη χορήγηση του Rapinyl. *Η βιοδιαθεσιμότητα του Rapinyl δεν έχει μελετηθεί, αλλά εκτιμάται περίπου στο 70%.* Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της φαιντανύλης στο πλάσμα κυμαίνονται από 0,2-1,3 ng/ml (μετά τη χορήγηση 100-800 µg Rapinyl) και επιτυγχάνεται εντός 22,5 -240 λεπτών.

Περίπου το 80-85% της φαιντανύλης παρουσιάζει πρόσδεση από πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως την α1-γλυκοπρωτεΐνη και σε μικρότερο βαθμό τη λευκοματίνη και τη λιποπρωτεΐνη. Ο όγκος της διανομής της φαιντανύλης σε σταθερά επίπεδα είναι περίπου 3-6 l/kg.

Η φαιντανύλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4 σε έναν αριθμό φαρμακολογικά ανενεργών μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένης της νορφαιντανύλης. Μέσα σε 72 ώρες ενδοφλέβιας χορήγησης φαιντανύλης, περίπου το 75% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες, με το 10% ως αναλλοίωτο φάρμακο. Περίπου το 9% της δόσης αποβάλλεται με τα κόπρανα, κυρίως ως μεταβολίτες. Η συνολική κάθαρση πλάσματος της φαιντανύλης είναι περίπου 0,5 l/h/kg. Μετά τη χορήγηση του Rapinyl, η κύρια εξάλειψη ημίσειας ζωής της φαιντανύλης είναι περίπου 7 ώρες (κυμαίνεται από 3-12,5 ώρες) και η τελική ημίσεια ζωή είναι περίπου 20 ώρες (κυμαίνεται από 11,5-25 ώρες).

Η φαρμακοκινητική του Rapinyl έχει αποδειχτεί ότι είναι δοσοαναλογική στο δοσολογικό εύρος των 100-800 µg.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες

Οι διαταραχές της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας θα μπορούσαν να προκαλέσουν αύξηση στις συγκεντρώσεις ορού. Οι ηλικιωμένοι, οι καχεκτικοί ή οι γενικά εξουθενωμένοι ασθενείς ενδέχεται να σημειώσουν χαμηλότερη κάθαρση φαιντανύλης, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει μεγαλύτερη τελική ημίσεια ζωή για την ουσία (βλ. ενότητες 4,2 και 4,4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα δεδομένα φαρμακολογικών μελετών για την ασφάλεια και τα δεδομένα τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τους ανθρώπους, ο οποίος δεν έχει ήδη καλυφθεί από άλλες ενότητες του παρόντος ΠΧΠ. Σε μελέτες με ζώα έχει αποδειχτεί μειωμένη γονιμότητα και αυξημένη θνησιμότητα σε έμβρυα ποντικών. Ωστόσο, δεν έχουν σημειωθεί τερατογένεσεις.

Τα αποτελέσματα της δοκιμής μεταλλακτικότητας σε βακτήρια και τροφικά ήταν αρνητικά. Όπως και άλλα οπιοειδή, η φαιντανύλη παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες μετάλλαξης *in vitro* σε κύτταρα θηλαστικών. Είναι απίθανη η εμφάνιση μετάλλαξης με θεραπευτική χρήση, εφόσον οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν μόνο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Επικάλυψη μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης
Νατριούχος κροσκαρμελόζη
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Φυλάσσετε το στην αρχική του συσκευασία, προκειμένου να το προφυλάσσετε από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα υπογλώσσια δισκία Rapinyl συσκευάζονται σε κάρτες μπλίστερ OPA (ο-φθαλδιαλδεϋδης) / PVC / αλουμινίου, τα οποία συσκευάζονται σε ένα χαρτοκιβώτιο. Η συσκευασία έχει χρωματική κωδικοποίηση για κάθε περιεκτικότητα υπογλώσσων δισκίων Rapinyl.

Μέγεθος συσκευασίας: Συσκευασίες των 10 ή 30 υπογλώσσων δισκίων. Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασιών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Τα απόβλητα πρέπει να απορρίπτονται για λόγους ασφάλειας. Οι ασθενείς/φροντιστές πρέπει να ενθαρρύνονται να επιστρέφουν κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν στο Φαρμακείο, όπου πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
{Όνομα και διεύθυνση}
<{τηλ}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα Χαρτοκιβώτιου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapinyl και σχετικές ονομασίες (Βλ. Παράρτημα Ι) υπογλώσσια δισκία των 50 µg
[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Υπογλώσσια δισκία των 100 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 200 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 300 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 400 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 600 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 800 µg Rapinyl

Φαιντανύλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 50 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

100 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

200 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

300 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

400 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

600 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

800 µg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Υπογλώσσιο δισκίο

10 δισκία

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υπογλώσσια χρήση.

Πρέπει να διαλύεται κάτω από τη γλώσσα.

Δεν πρέπει να το καταπίνετε

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το παρόν προϊόν πρέπει να λαμβάνεται ΜΟΝΟ με συνταγή ιατρού. Εάν το προϊόν ληφθεί από κάποιο άλλο άτομο, ενδέχεται να αποτελέσει ΣΟΒΑΡΗ απειλή για την υγεία του.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: (μήνας/έτος)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική του συσκευασία, προκειμένου να το προφυλάσσετε από την υγρασία.

Συνίσταται να φυλάσσετε το Rapinyl σε μέρος που κλειδώνει

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Εάν είναι δυνατό, να δίνετε το τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν στο φαρμακοποιό σας, προκειμένου να το απορρίπτει με ασφάλεια.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλ}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: XXXX

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Συσκευασίες Τύπου Μπλίστερ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapinyl και σχετικές ονομασίες (Βλ. Παράρτημα Ι) υπογλώσσια δισκία των 50 µg

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Υπογλώσσια δισκία των 100 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 200 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 300 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 400 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 600 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 800 µg Rapinyl

Φαιντανύλη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

Rapinyl και σχετικές ονομασίες (Βλ. Παράρτημα Ι) **υπογλώσσια δισκία των 50 µg**
[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Υπογλώσσια δισκία των 100 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 200 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 300 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 400 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 600 µg Rapinyl

Υπογλώσσια δισκία των 800 µg Rapinyl

Φαιντανύλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Rapinyl και ποια η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το Rapinyl
3. Πώς να λάβετε το Rapinyl
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rapinyl
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ RAPINYL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Rapinyl αποτελεί θεραπεία για τα άτομα που **πρέπει ήδη να λαμβάνουν συστηματικά ισχυρά παυσίπονα (οπιοειδή)** για το συνεχή πόνο που προκαλείται από τον καρκίνο, αλλά πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία για τον παροξυσμικό πόνο. Εάν δεν είστε βέβαιος/-η, συζητήστε με τον ιατρό σας.

Ο παροξυσμικός πόνος είναι ο αιφνίδιος πόνος που παρουσιάζεται ακόμη και αν έχετε λάβει το σύνηθες οπιοειδές παυσίπονό σας .

Η δραστική ουσία στα υπογλώσσια δισκία Rapinyl είναι η φαιντανύλη. Η φαιντανύλη ανήκει σε μία ομάδα ισχυρών παυσίπων που ονομάζονται οπιοειδή.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΟ RAPINYL

Μη λαμβάνετε το Rapinyl

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη φαιντανύλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Rapinyl
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Rapinyl, **πρέπει να λαμβάνετε συστηματικά συνταγογραφούμενα ισχυρά παυσίπονα, τα οποία ονομάζονται οπιοειδή, για τον έλεγχο του συνεχούς σας πόνου.** Σε

αντίθετη περίπτωση, το παρόν φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα (βλ. ενότητα 4 – Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν δεν είστε βέβαιος/-η, συζητήστε με τον ιατρό σας.

Προσέχετε ιδιαίτερος κατά τη λήψη του Rapinyl

Ενημερώστε τον ιατρό σας πριν την έναρξη της θεραπείας, εάν έχετε πρόσφατα παρουσιάσει κάποιο από τα ακόλουθα, καθώς ο ιατρός σας θα χρειαστεί να τα λάβει υπόψη του, κατά τη συνταγογράφηση της δόσης σας:

- κρανιακό τραυματισμό, καθώς το Rapinyl ενδέχεται να συγκαλύψει την έκταση του τραυματισμού
- αναπνευστικά προβλήματα ή βαρεία μυασθένεια (μία πάθηση που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία)
- αργό καρδιακό ρυθμό ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ηπατική ή νεφρική νόσο, καθώς ενδέχεται ο ιατρός σας να χρειαστεί να προσαρμόσει με μεγαλύτερη προσοχή τη δόση σας
- εγκεφαλικό όγκο και/ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (αύξηση της πίεσης στον εγκέφαλο που προκαλεί σοβαρές κεφαλαλγίες, ναυτία και θολή όραση)
- στοματικές άφθες ή βλεννογονίτιδα (οίδημα και ερυθρότητα στο εσωτερικό του στόματος)

Κατά τη λήψη του Rapinyl, εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον ιατρό ή οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε το παρόν φάρμακο.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε τον ιατρό ή φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε ή έχετε πρόσφατα λάβει κάποιο άλλο φάρμακο (εκτός από το σύνηθες οπιοειδές παυσίπονο), συμπεριλαμβανομένων των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων.

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να εντείνουν τη δράση του Rapinyl:

- Ορισμένοι τύποι αντιμυκητιασικών φαρμάκων που περιέχουν, π.χ. κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων).
- Ορισμένοι τύποι αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων (τα οποία ονομάζονται μακρολίδες , περιέχουν, π.χ. ερυθρομυκίνη).
- Ορισμένοι τύποι αντιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ιούς (τα οποία ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης , περιέχουν, π.χ. ριτοναβίρη).
- Φάρμακα που περιέχουν αλκοόλη
- Φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης MAO, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βαριάς κατάθλιψης και τη νόσο Πάρκινσον.
Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε λάβει αυτόν τον τύπο φαρμάκων μέσα στις τελευταίες δύο εβδομάδες

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν τη δράση του Rapinyl:

- Ορισμένοι τύποι ισχυρών παυσίπονων που περιέχουν, π.χ. βουπρενορφίνη ή πενταζοκίνη

Το Rapinyl ενδέχεται να εντείνει τη δράση φαρμάκων που προκαλούν υπνηλία, συμπεριλαμβανομένων:

- άλλων **ισχυρών παυσίπονων** (φάρμακα τύπου οπιοειδών, π.χ. για την αντιμετώπιση του πόνου και του βήχα)
- γενικών αναισθητικών (που χρησιμοποιούνται για να σας προκαλέσουν υπνηλία κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων)
- μυοχαλαρωτικών
- υπνωτικών
- φαρμάκων που χορηγούνται για τη θεραπεία
 - ο της κατάθλιψης

- ο των αλλεργιών
- ο του άγχους και της ψύχωσης
- φαρμάκων που περιέχουν κλονιδίνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης).

Λήψη του Rapinyl με τροφές και ποτά

Το Rapinyl ενδέχεται να προκαλέσει σε ορισμένα άτομα υπνηλία. Μην καταναλώνετε αλκοόλ χωρίς να συμβουλευτείτε τον ιατρό σας, καθώς ενδέχεται να εντείνει το συναίσθημα υπνηλίας.

Μην καταναλώνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Rapinyl, καθώς ενδέχεται να εντείνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Rapinyl.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να λαμβάνετε το Rapinyl κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν σας το έχει επιτρέψει ο ιατρός σας.

Η φαιτανύλη περνά στο μητρικό γάλα και ενδέχεται να προκαλέσει εξαιρετική υπνηλία και επιφανειακή αναπνοή στο μωρό που θηλάζει. Συμβουλευτείτε τον ιατρό σας και μη λαμβάνετε το Rapinyl όσο θηλάζετε, εκτός εάν ο ιατρός σας κρίνει ότι τα οφέλη για εσάς είναι περισσότερα από τον κίνδυνο για το παιδί.

Συμβουλευτείτε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Rapinyl ενδέχεται να εξασθενήσει την πνευματική και/ή την σωματική σας ικανότητα να πραγματοποιείτε πιθανώς επικίνδυνες εργασίες, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων.

Εάν αισθάνεστε ζάλη, υπνηλία ή η όρασή σας είναι θολή όταν λαμβάνετε το Rapinyl, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΟ RAPINYL

Πριν λάβετε το Rapinyl για πρώτη φορά ο ιατρός σας θα σας εξηγήσει τον τρόπο χορήγησης του Rapinyl για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου σας.

Να λαμβάνετε πάντα το Rapinyl σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας. Εάν δεν είστε βέβαιος/-η, συζητήστε με τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το προϊόν αυτό πρέπει να λαμβάνεται ΜΟΝΟ από εσάς, σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας. Δεν πρέπει να ληφθεί από κάποιο άλλο άτομο, καθώς ενδέχεται να αποτελέσει ΣΟΒΑΡΗ απειλή για την υγεία του/της, κυρίως σε παιδιά.

Αρχική Φάση – Προσδιορισμός της καταλληλότερης δόσης

Προκειμένου το Rapinyl να είναι αποτελεσματικό, ο ιατρός σας πρέπει να προσδιορίσει την καταλληλότερη δόση για την αντιμετώπιση ενός επεισοδίου παροξυσμικού πόνου. Τα υπογλώσσια δισκία Rapinyl διατίθενται σε διαφορετικές περιεκτικότητες. Ενδέχεται να χρειαστεί να δοκιμάσετε διαφορετικές περιεκτικότητες των υπογλώσσων δισκίων Rapinyl σε αρκετά επεισόδια παροξυσμικού πόνου, προκειμένου να προσδιοριστεί η καταλληλότερη δόση. Σε αυτό θα σας βοηθήσει ο ιατρός σας, και θα συνεργασθεί μαζί σας ούτως ώστε να προσδιοριστεί η καλύτερη περιεκτικότητα δισκίων για εσάς.

Εάν δεν ανακουφίζεται επαρκώς ο πόνος σας με ένα δισκίο, ο ιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να λάβετε δύο δισκία για την αντιμετώπιση ενός επεισοδίου παροξυσμικού πόνου. Μη λάβετε δεύτερο δισκίο, εκτός εάν σας το ζητήσει ο ιατρός σας, καθώς ενδέχεται να προκληθεί υπερδοσολογία. Ο ιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την περιεκτικότητα των δισκίων που πρέπει να χρησιμοποιείτε.

Το Rapinyl είναι διαφορετικό από τα φάρμακα που ενδεχομένως έχετε συνηθίσει για την ανακούφιση του παροξυσμικού σας πόνου. **Πρέπει πάντα να λαμβάνεται τη δόση του Rapinyl που σας συνταγογραφεί ο ιατρός σας** – η δόση ενδέχεται να είναι διαφορετική από αυτή που έχετε λάβει με άλλα φάρμακα για την ανακούφιση του παροξυσμικού πόνου.

Φάση Συντήρησης – Μετά τον προσδιορισμό της καταλληλότερης δόσης

Μόλις εσείς και ο ιατρός σας προσδιορίσετε τη δόση των δισκίων Rapinyl που ελέγχει τον παροξυσμικό σας πόνο, δεν πρέπει να λαμβάνετε αυτήν τη δόση περισσότερες από τέσσερις φορές ημερησίως. **Μια δόση του Rapinyl ενδέχεται να αποτελείται από περισσότερα από ένα δισκία.**

Εάν πιστεύετε ότι με τη δόση του Rapinyl που λαμβάνετε δεν ελέγχεται ο παροξυσμικός σας πόνος ικανοποιητικά, ενημερώστε τον ιατρό σας, καθώς ενδέχεται να χρειάζεται να προσαρμόσει τη δόση σας.

Δεν πρέπει να αλλάζετε τη δόση του Rapinyl, εκτός εάν σας το ζητήσει ο ιατρός σας.

Λήψη του φαρμάκου

Το Rapinyl πρέπει να λαμβάνεται υπογλώσσια. Αυτό σημαίνει ότι το δισκίο πρέπει να τοποθετείται κάτω από τη γλώσσα, όπου διαλύεται ταχέως, προκειμένου να επιτραπεί στη φαιτανύλη να απορροφηθεί από το στοματικό βλεννογόνο. Μόλις απορροφηθεί, η φαιτανύλη ξεκινά να δρα για την ανακούφιση του πόνου.

Μόλις σημειωθεί ένα επεισόδιο παροξυσμικού πόνου, λάβετε τη δόση που σας έχει πει ο ιατρός σας ως εξής:

- Εάν το στόμα σας είναι ξηρό, πιείτε μία γουλιά νερό. Φτύστε ή καταπιείτε το νερό.
- Βγάλτε το/τα δισκίο/-α από τη συσκευασία του/τους λίγο πριν τη λήψη του/τους.
- Τραβήξτε πίσω το πάνω μέρος του καλύμματος σε μία κάρτα μπλίστερ και βγάλτε απαλά το δισκίο. Μην προσπαθήσετε να σπρώξετε τα υπογλώσσια δισκία Rapinyl μέσα από το κάλυμμα, όπως στα κοινά δισκία.
- Τοποθετήστε το δισκίο κάτω από τη γλώσσα σας όσο πιο μέσα μπορείτε και αφήστε το να διαλυθεί εντελώς.
- Το Rapinyl θα διαλυθεί ταχύτατα κάτω από τη γλώσσα σας και θα απορροφηθεί, προκειμένου να παρέχει ανακούφιση από τον πόνο. Συνεπώς, είναι σημαντικό να μην πιπιλάτε, μασάτε ή καταπίνετε το δισκίο.
- Δεν πρέπει να πιείτε ή να φάτε οτιδήποτε έως ότου το δισκίο διαλυθεί εντελώς κάτω από τη γλώσσα σας.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Rapinyl από την κανονική

- αφαιρέστε από το στόμα σας κάθε υπόλειμμα από τα δισκία
- ενημερώστε αυτόν που σας φροντίζει ή κάποιο άλλο άτομο στο σπίτι σας τι συνέβη

- εσείς ή αυτός που σας φροντίζει πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον ιατρό ή φαρμακοποιό σας ή το τοπικό νοσοκομείο και να ρωτήσετε τι πρέπει να κάνετε
- ενώ περιμένετε τον ιατρό, κρατήστε τον ασθενή ξύπνιο, μιλώντας ή κουνώντας τον/την ανά τακτά χρονικά διαστήματα

Στα συμπτώματα υπερδοσολογίας περιλαμβάνονται τα εξής:

- εξαιρετική υπνηλία
- αργή, επιφανειακή αναπνοή

Εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Εάν πιστεύετε ότι κάποιος έλαβε τυχαία το Rapinyl, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Rapinyl

Πρέπει να σταματήσετε τη λήψη των υπογλώσσων δισκίων Rapinyl όταν σας το πει ο ιατρός σας. Πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε τα συνήθη παυσίπονα οπιοειδή για το συνεχή πόνο, όπως συνιστάται από τον ιατρό σας.

Δεν πρέπει να υπάρχουν αξιοσημείωτα συμπτώματα κατά τη διακοπή της θεραπείας με Rapinyl. Ωστόσο πιθανά συμπτώματα διακοπής λήψης του φαρμάκου αποτελούν τα : άγχος, ρίγος, εφίδρωση, ωχρότητα, ναυτία και έμετος.

Ωστόσο, εάν ανησυχείτε σχετικά με την ανακούφιση του πόνου σας, πρέπει να συζητήσετε με τον ιατρό σας.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση του παρόντος προϊόντος, ρωτήστε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, το Rapinyl ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν συμβαίνουν σε όλους.

Εάν αρχίσετε να νοιώθετε ασυνήθιστη ή εξαιρετική υπνηλία ή εάν η αναπνοή σας γίνει αργή ή επιφανειακή, εσείς ή αυτός που σας φροντίζει πρέπει να επικοινωνήσει άμεσα με τον ιατρό σας ή το τοπικό νοσοκομείο για άμεση βοήθεια (βλ. επίσης της ενότητα 3 «Εάν λάβετε μεγαλύτερη ποσότητα Rapinyl από την προβλεπόμενη».)

Στις πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες) συμπεριλαμβάνονται τα εξής:

- ναυτία, κεφαλαλγία, υπνηλία/κόπωση, ζάλη.

Στις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 100) συμπεριλαμβάνονται τα εξής:

- έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι, τυμπανισμός, δυσπεψία, απώλεια όρεξης
- κατάθλιψη, δυσκολία συγκέντρωσης, υπερβολική αίσθηση ευφορίας
- αυξημένη ευαισθησία σε ήχους και θόρυβο, θολή ή διπλή όραση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, ερυθρότητα/εξάψεις, αργή επιφανειακή αναπνοή, αίσθηση αδυναμίας, αίσθηση λιποθυμίας, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αιμωδία ή μυρμηκίαση
- ρινόρροια ή μούκωμα στη μύτη, ξηροστομία, πονόλαιμος, κνησμός, εξάνθημα, ερεθισμός κάτω από τη γλώσσα

Στις άλλες γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα προϊόντα φαιντανύλης συμπεριλαμβάνονται:

- Στις πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες):
υπερβολική εφίδρωση
- Στις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 100):
σύγχυση, άγχος ή νευρικότητα, παραισθήσεις, μη φυσιολογική ροή σκέψης, μυϊκοί σπασμοί, δυσκολία στον ύπνο, παράξενα όνειρα, προβλήματα στη γλώσσα ή γεύσης, ερυθρότητα, στοματικά έλκη/φουσκάλες, απόφραξη του εντέρου, δυσκολία στην κατάποση, επιρρέπεια σε ατυχήματα
- Στις ασυνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000) συμπεριλαμβάνονται:
ανησυχία, κυκλοθυμία, τρέμουλο, δυσκολία στην ομιλία, αφηρημάδα, απώλεια συντονισμού, ίλιγγος, βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, υψηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια, αργή ή επιφανειακή αναπνοή, άσθμα, τυμπανισμός, μετεωρισμός, δίψα, δυσκοιλιότητα, αλλαγές στη συχνότητα που κάποιος πηγαίνει στην τουαλέτα, δυσφορία
- Στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 10.000) συμπεριλαμβάνονται:
λόξιγκας
- Στις πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000) συμπεριλαμβάνονται:
ασυνήθιστος καρδιακός ρυθμός, διακοπή αναπνοής, αίμα στο σάλιο, μείωση στην ποσότητα ούρων, επώδυνη συστολή της ουροδόχου κύστης

Εάν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει πολύ σοβαρή ή εάν παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναγράφεται στο παρόν φυλλάδιο, ενημερώστε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΕ ΤΟ RAPINYL

Το πανσίδονο Rapinyl είναι εξαιρετικά ισχυρό και θα μπορούσε να γίνει απειλητικό για τη ζωή, εάν ληφθεί τυχαία από ένα παιδί. Το Rapinyl πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Rapinyl μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική του συσκευασία, προκειμένου να το προστατεύετε από την υγρασία.

Συνίσταται να φυλάσσετε το Rapinyl σε μέρος που κλειδώνει

Εάν είναι δυνατό, να δίνετε το τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν στο φαρμακοποιό σας, προκειμένου να το απορρίπτει με ασφάλεια. Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Αυτά τα μέτρα βοηθούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Rapinyl

Η δραστική ουσία είναι η φαιντανύλη. Ένα υπογλώσσιο δισκίο περιέχει:

50 μg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
100 μg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
200 μg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
300 μg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
400 μg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
600 μg φαιντανύλης (ως κιτρικό)
800 μg φαιντανύλης (ως κιτρικό)

Τα άλλα συστατικά είναι τα εξής: μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος κροσκαρμελόζη και στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του Rapinyl και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Rapinyl είναι ένα μικρό λευκό υπογλώσσιο δισκίο που πρέπει να τοποθετείται κάτω από τη γλώσσα. Διατίθεται σε διαφορετικές περιεκτικότητες και σχήματα. Ο ιατρός σας θα συνταγογραφήσει την περιεκτικότητα (σχήμα) και τον αριθμό των δισκίων που είναι κατάλληλα για εσάς.

Το δισκίο των 50 μg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα πεντάγωνου.

Το δισκίο των 100 μg είναι ένα λευκό στρογγυλό δισκίο.

Το δισκίο των 200 μg είναι ένα λευκό οβάλ δισκίο.

Το δισκίο των 300 μg είναι ένα λευκό τρίγωνο δισκίο.

Το δισκίο των 400 μg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα διαμαντιού.

Το δισκίο των 600 μg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα D.

Το δισκίο των 800 μg είναι ένα λευκό δισκίο σε σχήμα κάψουλας.

Τα δισκία Rapinyl διατίθενται σε συσκευασίες των 10 ή 30 δισκίων.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασιών.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλ}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Παραγωγός:

Recip AB

Lagervagen 7

136 50 Haninge

Sweden

Τηλ: +46 8 6025200

Το παρόν φύλλο οδηγιών εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

Ο αιτών δεσμεύεται να υποβάλλει τις ακόλουθες πληροφορίες στις αρμόδιες εθνικές αρχές του κράτους μέλους αναφοράς:

- ο Ανάλυση του 30% και 50% των αποκρινόμενων στα 10 και 15 λεπτά για τη μελέτη EN-3267-005,
- ο Τα τελικά αποτελέσματα των μελετών EN3267-005 και 3267-007, περιλαμβανομένης της λεπτομερούς έκθεσης ασθενών και της ολοκληρωμένης ανάλυσης ασφάλειας.