

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐ, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett megnevezés) Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	Nyelvalatti alkalmazás
Belgium		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Ciprus		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Cseh Köztársaság		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás

¹ Név jóváhagyása függőben

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett megnevezés) Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Dánia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Észtország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Finnország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
France		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás

² Név jóváhagyása függőben

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett megnevezés) Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Németország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Görögország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Magyarország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Izland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett megnevezés) Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Írország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Olaszország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Lettország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Litvánia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás

³ Név jóváhagyása függőben

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett megnevezés) Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Luxemburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Norvégia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Lengyelország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Portugal		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett megnevezés) Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Szlovák Köztársaság		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Szlovénia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Spanyolország		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás
Svédország	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás

⁴ Név jóváhagyása függőben

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett megnevezés) Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Egyesült Királyság		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Egyesült Királyság	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Nyelvalatti tabletta	sublingualis alkalmazás

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A
BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A RAPINYL ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (lásd az I. mellékletet) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet a ProStrakan Ltd kérelmező nyújtotta be a decentralizált eljárás keretében a Rapinyl nyelv alatti tablettára vonatkozóan, amely citrát formájában 50, 100, 200, 300, 400, 600 vagy 800 µg fentanilt tartalmaz. A fentanil egy jól ismert és széles körben alkalmazott szintetikus, rövid hatástartamú, erős, opioid típusú fájdalomcsillapító, amelyet súlyos fájdalommal élő betegek kezelésére alkalmaznak. A Rapinyl a krónikus daganatos megbetegedésekből fakadó fájdalom miatt opioidterápia alatt álló betegeknél az áttöréses fájdalom kezelésére javallt.

A kérelmet a fentanilra vonatkozó szakirodalmi adatokra alapozták, amelyeket a Rapinylre vonatkozó farmakokinetikai adatokkal, valamint a Rapinyl biológiai hasznosulásának az Actiq nevű készítménnyel (szükség szerint alkalmazott, szájnyalkahártyán keresztül felszívódó, „nyalókához” hasonló kiszerelésű, engedélyezett fentanil-készítménnyel) történő összehasonlításával egészítettek ki. A Rapinyllel végzett kezelést követő farmakokinetikai jellemzést, valamint a Rapinyl és az Actiq farmakokinetikai összehasonlítását vették alapul az engedélyezett fentanil-készítmények klinikai hatásosságára és biztonságára vonatkozóan közzétett, nagy mennyiségű adat kiegészítésére. Így csupán korlátozott mennyiségű klinikai adat született a Rapinyl alkalmazását tekintve. Több érintett tagállam úgy vélte, hogy az áthidaló stratégia elfogadhatatlan és nem kielégítő, és a Rapinyl-tabletta gyors feloldódása esetleg magasabb C_{max} és rövidebb T_{max} értéket jelezhet. Következésképpen további hatásossági és biztonsági adatokat kértek a célpopulációban jelentkező áttöréses fájdalom kezelésére szánt Rapinyl engedélyezéséhez, és az eljárást a CHMP elé utalták. A CHMP kérdéslistát fogadott el, amelyre a kérelmezőnek válaszolnia kellett.

A kérelmező áttekintést adott a daganatos betegségekhez társuló áttöréses fájdalommal kapcsolatos jelenlegi ismeretekről, a jelenleg rendelkezésre álló kezelések leírásával, valamint a fentanil-készítményekre vonatkozóan közzétett adatokról és az elérhető biztonsági és hatásossági adatokról, azzal a következtetéssel, hogy a fentanil ideális fájdalomcsillapító az áttöréses fájdalom kezelésére. A Rapinyl gyorsan oldódó nyelv alatti tablettát úgy alakították ki, hogy gyorsan és kiszámíthatóan juttassa át a fentanilt a száj nyálkahártyáján. A többféle dóziserősség lehetővé teszi, hogy az ajánlott kezdőadaghoz képest egyénileg növeljék az adagot addig, amíg az elfogadható mellékhatások mellett fájdalomcsillapító hatást nem ér el. A kérelmező a Rapinyl farmakokinetikai profilját azáltal jellemezte, hogy igazolta a gyors bejuttatást, a kiszámítható farmakokinetikát a javasolt dózistartomány egészében, valamint kimutatta, hogy a Rapinyl mind a nagy, mind pedig a kis adagok esetében az Actiq-hoz hasonló plazmakoncentrációt és farmakokinetikai profilt mutat.

A kérelmező ehhez hasonlóan úgy vélte, hogy a fentanil-készítmények klinikai biztonságossága széles körben elismert, és ezeket az önkéntesek és a célpopuláció egyaránt jól tolerálja, a mellékhatások jellemzői pedig a többi fentanil-készítmény, ezen belül az áttöréses fájdalom kezelésére használt készítmények esetében megfigyeltekkel összhangban állnak. A kérelmező adatokat nyújtott be, amelyek alátámasztották a farmakokinetikai áthidaló stratégiát, és igazolták, hogy a fentanil Rapinylből történő bejutása hatásos fájdalomcsillapítást eredményez a célpopulációban. A fájdalom intenzitásában statisztikailag szignifikáns csökkenést értek el, és a fájdalom klinikailag jelentős csökkenése a placebohoz képest gyorsabban következett be a Rapinyllel kezelt betegeknél. A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a Rapinyl biztonságos és a betegek jól tolerálják, és a Rapinyl az említett javallatban megfelelő biztonsági profillal rendelkezik.

A kérelmező továbbá úgy vélte, hogy az alkalmazott áthidaló stratégia megfelelő a Rapinyl 100–800 µg-os dózistartományának engedélyezéséhez az áttöréses fájdalom kezelésére, mivel a Rapinyl a plazmakoncentráció már biztonságosnak és hatásosnak megállapított tartományán belül juttatja be a fentanilt. A Rapinyl farmakokinetikája a dózissal arányos, valamint az egyszeri és többszöri adagolás mellett is kiszámítható, ezért ez az egyszerűen és gyorsan beadható gyógyszerforma kielégíti a daganatos betegek áttöréses fájdalmának kezelésére javallott készítmény iránti, eddig nem teljesített igényt. A kérelmező ismertette továbbá a javasolt kockázatkezelési tervet, a termékinformáció módosításait, valamint az egészségügyi szakembereket, a betegeket és a gondozókat célzó, a termék

forgalomba hozatalakor elindítandó oktatási programokat is. A kérelmező ezért úgy gondolja, hogy a Rapinyl haszon/kockázat aránya kedvező, és a Rapinylra vonatkozó bármely további klinikai biztonsági és hatásossági vizsgálat kimenetele kiszámítható, így azokra nincs szükség. A szponzor emellett több független, a palliatív ellátás területének szakértői által készített, nagymértékben pozitív haszon/kockázat arányról beszámoló jelentést is benyújtott.

A CHMP nem értett egyet a kérelmező azon állításaival, amelyek a Rapinyl és az Actiq dózisösszefüggésére vonatkoztak, és ezért nem tudott következtetést levonni a Rapinyl és az Actiq esetében elért szisztémás expozíció összehasonlíthatóságáról. A CHMP úgy vélte továbbá, hogy a Rapinyl és az Actiq összehasonlíthatóságának elemzéséről szóló teljes jelentés értékelésére van szükség, mivel a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok nem tudták alátámasztani a két készítmény hasonlóságát. Ezért a Rapinyl hatásossági/biztonsági profilja nem határozható meg.

A CHMP egyetértett azzal, hogy a fentanil farmakodinámiai tulajdonságai és hatásossága széles körben ismert, és tudomásul vette az áttöréssel járó fájdalomra vonatkozó fájdalommodell. Figyelembe véve a fentanil szűk terápiás sávját, a hatásossági/biztonsági profil erősen függ a szisztémás expozíciójától, és ennek következtében a szisztémás expozíció összehasonlíthatósága döntő jelentőségű. A CHMP-t emellett nem győzte meg a kérelmező állítása a fentanil biológiai hasznosulásának a Rapinyl és az Actiq közötti összehasonlításáról, és a szisztémás expozíció hasonlóságának megbízható igazolását kérte. A CHMP megnyugtatónak találta a nemkívánatos események ritka előfordulását az opioid-toleráns betegeknél, és tudomásul vette az alkalmazási előírásban a dózisbeállításra vonatkozóan szereplő részt. Tudomásul vette a fentanil plazmakoncentrációjának viszonylag alacsony egyéni változását is, beleértve a folyadékbevitelhez, a szájszárazsághoz, a szájszárazsághoz és a nyálkahártya-gyulladásokhoz kapcsolódó változást is. A CHMP azonban továbbra is úgy véli, hogy a Rapinyl biztonságossága további tisztázást igényel, különösen az ismételt alkalmazás, a 800 µg-os adag és a dózisbeállítás tekintetében.

A CHMP következtetésképpen úgy vélte, hogy a kérelmező korlátozott információval szolgált a betegek kezeléséről (a hatásos adag elérését célzó beállítás, a többszöri alkalmazás, az akár a legnagyobb adaggal végzett kezelés), ami nem teszi lehetővé, hogy a Rapinyl hatásosságát és biztonságosságát klinikai beállításban értékeljék, és a készítmény klinikai szempontból jelentős, teljes körű idő/hatás profilját jellemezzék. Ezért – bár a CHMP úgy véli, hogy a Rapinylt alkalmazhatnák a daganatos betegek áttöréssel járó fájdalmának kezelésére – a rendelkezésre álló farmakokinetikai, farmakológiai és klinikai adatok összességét elégtelennek tekintette, és a CHMP arra kérte a kérelmezőt, hogy klinikai módszerekkel igazolja a javasolt adagokban alkalmazott Rapinyl hatásosságát és biztonságosságát, beleértve a legnagyobb adagot is.

A kérelmező egy olyan vizsgálat adatait nyújtotta be, amely a Rapinyl farmakokinetikáját 8 opioid-toleráns, daganatos betegnél tanulmányozta, és azt igazolta, hogy a betegeknél megfigyelt farmakokinetikai paraméterek nem tértek el az egészséges önkéntesek paramétereiről, és hasonló farmakokinetikai változékonyságot mutattak. A kérelmező foglalkozott a szájszárazság és a nyálkahártya-gyulladás kérdésével, és véleménye szerint várhatóan egyik sem befolyásolja szignifikáns mértékben a Rapinyl nyelv alatti tabletta feloldódását vagy felszívódását, ugyanakkor megjegyezte, hogy a Rapinylt súlyos nyálkahártya-gyulladásban szenvedő betegeknél várhatóan nem fogják alkalmazni.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy bár semmi nem indokolja azt a feltevést, hogy az egyéni dózisbeállítás a betegek zöménél nem fog működni, a CHMP megállapította, hogy a legnagyobb adagot nem vizsgálták, és a vizsgált populáció méretét (n = 8) túl kicsinek tartotta bármilyen megbízható következtetés levonásához, tekintettel a korlátozott számú megfigyelésre és a rendelkezésre álló adatok statisztikai elemzésének hiányára. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a betegek és az egészséges önkéntesek összehasonlíthatósága nem nyert igazolást.

Következtetés a kérdéslistáról

Következésképpen a CHMP megállapította, hogy az eljárás során a kérelmező semmilyen új adatot nem nyújtott be, ám nem értett egyet a kérelmező azon álláspontjával, miszerint nincs szükség további klinikai hatásossági és biztonsági adatokra, sőt, az indokolás kizárólag áthidaló stratégián alapul,

amely feltételezi, hogy a Rapinyllal elért biológiai hasznosulás kétszerese annak, amit az ugyanolyan moláris adagban alkalmazott Actiq révén érnek el. A CHMP úgy vélte, hogy ezt a benyújtott adatok az EN3267-001 számú vizsgálat megbízhatóságának kétséges volta miatt nem támasztották alá, mivel az adatok nem teszik lehetővé a két készítmény biológiai hasznosulásának értékelését, és mivel az összevont elemzés nem elfogadható. A CHMP ezenfelül úgy ítélte meg, hogy rendes körülmények között az áttöréssel járó fájdalom kezelésére alkalmazott Rapinyl hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai adatok hiányosak, és az ismertetett klinikai vizsgálat alapján semmilyen következtetés nem vonható le. Emellett, mivel a betegekről korlátozott farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre, ezek az adatok nem hasonlíthatók össze az egészséges önkéntesekről nyert adatokkal. A CHMP ezért nem tudott egyetérteni azzal, hogy a Rapinyl biztonsági és hatásossági profilja a benyújtott dokumentáció alapján megállapítható. A CHMP következtetésképpen további adatokat kért, amelyek (az Actiq-tól függetlenül) alátámasztják a Rapinyl hatásosságát és biztonságosságát az áttöréssel járó fájdalom kezelésében, és listát fogadott el a megoldatlan kérdésekről.

A megoldatlan kérdések listájára adott válaszok és a CHMP értékelése

A kérelmező a megoldatlan kérdések listájára adott válaszában 2 folyamatban lévő, III. fázisú biztonsági és hatásossági klinikai vizsgálat időközi elemzését tudta benyújtani (EN3267-005 és EN3267-007 számú vizsgálat), amelyeket az Egyesült Államokban az Endo nevű cég végez. A benyújtott adatok 221 önkéntes és 41 beteg klinikai adataira épülnek. A kérelmező olyan adatokat is benyújtott, amelyek alátámasztják, hogy a Rapinyl teljesíti az elsődleges hatásossági végpontot (a kiindulástól 30 perc elteltéig a fájdalom intenzitásában mért különbség összege (SPID30)), és az eredmények statisztikailag erősen szignifikánsak ($p = 0,0004$). Emellett igazolást nyert a klinikai szempontból jelentős, az áttöréssel járó fájdalommal járó epizódok megfelelő idő/hatás profil, valamint a betegekre gyakorolt számottevő klinikai haszon; a betegek meg tudták állapítani a Rapinyl hatásos adagját, és azt eredményesen alkalmazták az áttöréssel járó fájdalom többszöri epizódjainak kontrollálására. A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a Rapinyl optimális adagja a fájdalomcsillapító hatás gyors kialakulását biztosítja, ami megfelel a daganatos betegséggel járó áttöréssel járó fájdalom profiljának. A kérelmező úgy ítélte meg, hogy a felszívódás sebessége és mértéke a Rapinyl és az Actiq esetében hasonló, és az első 30 perces gyors felszívódási szakaszban megállapítható a farmakokinetikai profilok hasonlósága. Ezenfelül a Rapinylra vonatkozóan nyert adatok és a daganatos betegekhez vonatkozó, számottevő mennyiségű további expozíciós adatok azt igazolják, hogy a farmakokinetika az önkéntesek és a betegek esetében hasonló, ami szükségtelenné teszi, hogy egészséges önkénteseken további vizsgálatokat végezzenek. A kérelmező úgy vélte, hogy a Rapinyl adagja eredményesen beállítható, és a többszöri, áttöréssel járó fájdalommal járó epizódokat tapasztaló betegek kezelésére hatékonyan és biztonságosan adható ismétlődő jelleggel. Az EN3267-005 és EN3267-007 számú vizsgálatnak a biztonsági adatbázis 2008. januári, időközi állásán alapuló biztonsági adatait szintén benyújtották, amelyek kizárólag a súlyos mellékhatásokra vonatkoztak. Eddig az időpontig a súlyos mellékhatásokról szóló jelentések egyikét sem értékelték úgy, hogy bármely vizsgálatban a Rapinyllal állt volna összefüggésben. Mivel a nyálkahártyán keresztül alkalmazott fentanil biztonságossága kellően ismert, bármely jelentős biztonsági kérdést súlyos eseményként észrevételeztek volna. A kérelmező a 800 µg-os adag mellett is érvelt, és megtárgyalta a fentanilt vagy nem fentanilt alkalmazó, opioiddal végzett folyamatos fájdalomterápián felül adott Rapinyl biztonságosságát, és úgy vélte, hogy a fentanil nyálkahártyán keresztül történő alkalmazása az alapkezelés jellegétől függetlenül következetes eredményeket hoz.

A kérelmező következtetésképpen úgy ítélte meg, hogy az EN3267-005 és az EN3267-007 számú vizsgálat eredményei megerősítik az eredeti áthidaló stratégiára alapozott következtetéseket, és igazolják, hogy a Rapinyl biztonságosan és hatásosan alkalmazható az opioidtoleráns betegeknek daganatos betegség miatt jelentkező áttöréssel járó többszöri epizódok kezelésére. A kérelmező úgy gondolja, hogy az eredeti áthidaló stratégia a daganatos betegekhez vonatkozó, jelentős mennyiségű megerősítő hatásossági és biztonsági adattal együtt alátámasztja, hogy a Rapinyl valóban pozitív haszon/kockázat profillal rendelkezik. A kérelmező mindazonáltal továbbra is kötelezettséget vállal a javasolt, átfogó kockázatkezelési tervre nézve, amelyet be fog vezetni.

A CHMP méltányolta a benyújtott adatokat, és tudomásul vette és értékelte az EN3267-005 és EN3267-007 klinikai vizsgálatokból származó adatokat. A betervezett időközi elemzések fő haszna

az esetleges új biztonsági jelzések kimutatása, valamint az, hogy a korábbi megállapításokhoz viszonyítva a hatásosság összehasonlításaként szolgálnak. A CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott információ elegendő annak megállapításához, hogy az Actiq és a Rapinyl adagjainak ismételt alkalmazását követő adatok hasonlóak, és a további klinikai biztonsági és hatásossági adatok elérhetővé válásáig az Actiq és a Rapinyl hatásának dózisarányosságát az egyszeri beadásra vonatkozó adatok alapján megállapítottak tekintették. A CHMP azzal is egyetértett, hogy a Rapinyl javasolt dózistartományát kielégítően dokumentálták, és a dózisbeállításra vonatkozóan nincs szükség további hatásossági és biztonsági adatokra. Ezenfelül komoly tapasztalatok állnak rendelkezésre azon krónikus daganatos betegek áttörési fájdalmának kezelése terén, akiknél állandó adagban adott erős opioidokkal fájdalomcsillapító háttérkezelést végeznek. A CHMP azonban – noha az időközi adatok alátámasztják a Rapinylre nézve javasolt dózistartományt – további klinikai adatokat kért, amelyek világosan igazolják a Rapinyl hatásosságát/biztonságosságát. A CHMP úgy vélte, hogy az egészséges önkénteseket és betegeket összehasonlító farmakokinetikai adatok korlátozottak; egyetértett azonban azzal, hogy a rendelkezésre álló adatok nem jeleznek riasztó eltéréseket.

Ugyan a SPID30 értékre vonatkozó hatásossági adatok a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak a Rapinyl javára, a CHMP úgy ítélte meg, hogy az elsődleges végpontoknak ki kell terjedniük a fájdalom intenzitásában mutatkozó különbség egyszerű skálával végzett értékelésére, és meg kell határozni a reagáló betegeket. Ebben a vizsgálatban a kiválasztott elsődleges kritérium (SPID) és a hatásosság értékeléséhez kiválasztott időtartam (30 perc) nem tűnik megfelelőnek az áttörési fájdalommal járó epizódok kezelésében mutatkozó hatásosság értékeléséhez, mivel az ilyen epizódok időtartamának mediánja az ismereteink szerint 30 perc. A CHMP véleménye az volt, hogy a kérelmezőnek be kell nyújtania a 10 és 15 perc elteltével megfigyelt, 30%-os és 50%-os mértékben reagáló betegek százalékos arányának elemzését a klinikai szempontból jelentős idő/hatás profil jobb értékelése érdekében. Ezenfelül – noha a CHMP elfogadta a kérelmező arra vonatkozó indokolását, hogy ebben a szakaszban kizárólag a súlyos mellékhatásokat elemezte, továbbá megnyugtatónak találta, hogy nem merültek fel új lényeges biztonsági kérdések – a kérelmezőnek teljes körű biztonsági elemzést kell benyújtania. Végeterül a CHMP úgy ítélte meg, hogy az áttörési fájdalmat tapasztaló daganatos betegek kezelésére alkalmazott Rapinyl hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatbázis igen hiányos, és további biztonsági elemzések – a betegek Rapinyl-expozíciójának részletes leírása, teljes körű biztonsági elemzés, a halálesetek leírása – benyújtását kérte.

Az adatok és a válaszok áttekintése alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Rapinylre vonatkozó kérelem engedélyezhető, feltéve, hogy a kérelmező kielégítően válaszol a fennmaradó kérdések listájára.

A fennmaradó kérdések listájára adott válaszok és a CHMP értékelése

A kérelmező megerősítette, hogy az Endo III. fázisú, EN3267-005 és EN3267-007 számú vizsgálatában alkalmazott tabletták minőségi és mennyiségi szempontból azonosak az Európában jelenleg ellenőrzött tablettákkal, és a gyártási folyamat megegyezik, ugyanattól a beszállítótól származó fentanil-citrátot használ fel, azonos előírások szerint. Ez lehetővé teszi, hogy a vizsgálatok következtetéseit a Rapinylre extrapolálják. A CHMP egyetértett ezzel, és a kérdést megoldottnak tekintette.

A kérelmező közlemények és iránymutatások alapján további bizonyítékokkal szolgált a Rapinyl nyálkahártya-gyulladásban szenvedő betegeknél végzett alkalmazásáról, és arra a következtetésre jutott, hogy az enyhe/közepes mértékű nyálkahártya-gyulladásban szenvedő betegek használhatnak orális készítményeket, ám a fentanil nyálkahártyán keresztül alkalmazott formái nem alkalmasak a súlyos nyálkahártya-gyulladásban szenvedő betegek számára, ilyen esetben a fájdalomcsillapítók más alkalmazási útvonalaikat kell előnyben részesíteni. A kérelmező az alkalmazási előírás 4.4. pontjába felülvizsgált elővigyázatossági figyelmeztetést illesztett be, amely a beállítás során külön körülményekre int azoknál a betegeknél, akiknek a szájában sebek találhatók vagy nyálkahártya-gyulladásuk van. A kérelmező tovább részletezte a biztonsági adatbázis korábbi (2008. január) állása szerinti adatokat, és úgy ítélte meg, hogy az ebből kapott információ kedvező mértékben hasonlított az Effentorára és Actiq-ra vonatkozóan említett értékekhez, bár a betegek vizsgálatból való kiesésének okát a szponzor nem közölte. Emellett a klinikus vagy a nővér a helyi irritáció ellenőrzése érdekében a kezelés után 15–20 perccel megvizsgálta a szájüreget, rendellenes eredményeket nem azonosítottak, és

15–20 perccel megvizsgálta a szájüreget, rendellenes eredményeket nem azonosítottak, és a tablettákat az egyszeri és az ismételt alkalmazás után egyaránt jól tolerálták. A CHMP úgy vélte, hogy a hatásos adagra sikeresen beállított betegek száma megközelíti az Actiq és az Effentora esetében megfigyelt értéket, és megállapította, hogy mivel a hatásos adagra sikeresen beállított betegek 97%-a teljesítette a vizsgálat randomizációs szakaszát, semmilyen biztonsági kérdést nem azonosítottak.

A kérelmező hivatkozott a fájdalom intenzitásában mutatkozó különbségre (PID) vonatkozó, a Rapinyl és a placebót összehasonlító elemzésére, amelyet az EN3267-005 vizsgálatban a beadást követő 10. percre nézve végeztek. Mivel az időközi elemzésben nem végezték el a 10 és 15 perc elteltével 30%-os és 50%-os mértékben reagáló betegek elemzését, kérték, hogy a szponzor szerepeltesse ezt az elemzést a klinikai vizsgálat záró jelentésében. Az adatok hiányában a kérelmező olyan adatokat nyújtott be, amelyek közvetlen összefüggést igazoltak a 33%-os mértékben reagálók elemzése és a fájdalom intenzitásában mért különbség között, és a fájdalommal kapcsolatban jelenleg rendelkezésre álló adatokat és a fájdalom intenzitásában mért különbség értékeit arra használta fel, hogy a reagálók arányát az aktív vizsgálati szerrel és a placebóval kezelt csoportokban korábbi időpontokra nézve megbecsülje. Noha azokat nem hitelesítették, az extrapolációval nyert adatok kedvező mértékben hasonlítottak az Effentorára és az Actiq-ra vonatkozó adatokhoz. Következésképpen a kérelmező úgy gondolja, hogy az EN3267-005 vizsgálatban a fájdalom intenzitásában mért különbség 10. és 15. percben megfigyelt, statisztikailag szignifikáns javulásának igazolása a megfelelő, klinikai szempontból mérhető mércéje a Rapinyl korai hatásosságának, és a fájdalom intenzitásában mért különbség javulását közvetlenül tükrözi a kezelésre reagáló betegek arányának növekedése. A kérelmező az EN3267-005 és 007 számú vizsgálatban sikeresen beállított 131 betegre, valamint a 3 és 12 hónapos utókövetési időszakot teljesítő betegekre vonatkozó expozíciós adatokat is ismertette és részletesen megtárgyalta.

A kérelmező megtárgyalta a 2008. január 18-ig tartó időszakban a súlyos mellékhatásokról összegyűlt, korábban benyújtott adatkészletet, és úgy ítélte meg, hogy az új biztonsági adatok kiegészítették az áthidaló stratégiát, és összhangban voltak a 2008. május 15-ig a súlyos mellékhatásokról összegyűlt adatok további ellenőrzésével. A kérelmező ismertette a súlyos mellékhatásra utaló, megfigyelt jelzéseket, és megállapította, hogy a vizsgáló csupán egyetlen esetet értékelt úgy, hogy az a vizsgálati szerhez köthető. A kérelmező foglalkozott az (opioiddal korábban nem kezelt) önkéntesek és a megcélzott betegpopuláció (krónikus opioid-használók) közötti különbséggel, megállapítva, hogy a kapcsolódó események mintázata összhangban áll a fentanil-készítmények biztonsági profiljáról szóló, rendelkezésre álló szakirodalommal, és a mellékhatások előfordulása nem mutatott az adaggal összefüggő tendenciát. E III. fázisú vizsgálatokban nagyszámú Rapinyl-adagot adtak be, és a Rapinyl nagy adagjait hosszú időn keresztül alkalmazták anélkül, hogy a jelentett súlyos mellékhatások jellegével vagy gyakoriságával kapcsolatban bármilyen aggodalomra okot adó tényező merült volna fel. A kérelmező ezért úgy vélte, hogy a Rapinyl biztonsági profilja e javallatra nézve megfelelő. A CHMP megnyugtatónak találta, hogy a súlyos mellékhatásokkal kapcsolatban nem jelentettek biztonsági jelzéseket, de arra kérte a kérelmezőt, hogy a forgalomba hozatali engedély feltételeként nyújtson be teljes körű biztonsági elemzést.

A kérelmező a hozzá bejelentett halálesetek mindegyikéről eseteleírást nyújtott be, felülvizsgálta a halálos kimenetelű mellékhatásokat, és arra a következtetésre jutott, hogy a vizsgálók nem tekintették úgy, hogy ezek a halálesetek a vizsgálati szerhez lennének köthetők. Egy beteg öngyilkosságot követett el, mivel azonban ismert, hogy az öngyilkos gondolatok az átlagnépességhez képest gyakoribbak a daganatos betegek körében, az Actiq-kal és a Fentorával/Effentorával kapcsolatban sem az öngyilkosságot, sem az öngyilkos gondolatokat nem jelentették a kezeléshez kapcsolódó mellékhatásként, és a Rapinyl és az Actiq hasonló farmakokinetikai profilja alapján a kérelmező úgy gondolja, hogy ez szórványos esetnek minősül, ami összhangban áll a vizsgáló azon értékelésével, miszerint nem a kezeléshez kapcsolódott. A CHMP áttekintette a halálesetek leírását, és egyetértett a kérelmező következtetéseivel. Az öngyilkosság azonban figyelmet érdemel, és mivel a depresszió és a hangulatingadozás az Actiq alkalmazási előírásában szereplő mellékhatások közé tartozik, a CHMP úgy ítélte meg, hogy az ilyen jellegű eseményeket alaposabban figyelemmel kell kísérni, ezért kérte, hogy a kérdést a forgalomba hozatali követő farmakovigilancia keretében kövessék nyomon.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

A CHMP üdvözölte a Rapinylre vonatkozó hatásossági és biztonsági adatok új időközi elemzését, de úgy vélte, hogy az új adatokat előzetes adatoknak kell tekinteni, mivel a teljes körű vizsgálati eredmények még nem állnak rendelkezésre az értékeléshez. Annak ellenére, hogy az elemzésben szereplő betegek száma viszonylag alacsony, most már vannak elérhető információk a daganatos betegeknél az áttöréses fájdalom 100–800 µg-os dózistartománnyal végzett kezeléséről, és nem mutatkoztak új biztonsági jelzések. Ezt támasztották alá a fentanil ismert tulajdonságai, a benyújtott klinikai adatok, az alkalmazási előírás szigorú egyéni dózisbeállítást ajánló felülvizsgált változata, valamint a javasolt kockázatkezelési terv.

A hatásosságra vonatkozó adatok azt mutatják, hogy a Rapinyl statisztikailag különbözik a placebótól az áttöréses fájdalom kezelése terén, és ezek az eredmények klinikai szempontból lényegesnek tűnnek. A kérelmező benyújtotta a 10. és 15. percben a fájdalom intenzitásában mért különbségnek a reagáló betegek arányára történő extrapolációját. Ez a számítás elfogadhatónak tűnik, azonban a reagáló betegekre vonatkozóan elemzést kell benyújtani, amint rendelkezésre áll. Az expozícióval kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat a kérsnek megfelelően benyújtották, és bár az adatok nem véglegesek, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Rapinyl-expozíció egyelőre kielégítő. Mivel kevés beteget kezeltek hosszú időn keresztül, a forgalomba hozatali engedélyek feltételeként be kell nyújtani az EN3267-005 és az EN3267-007 számú vizsgálat végleges eredményeit. A benyújtott hatásossági és biztonsági adatok alapján úgy tűnik, hogy a Rapinyl a daganatos betegek áttöréses fájdalmának kezelésében más fentanil-tartalmú készítményekkel (Actiq és Effentora) összehasonlítható.

A hosszú időn át kezelt betegek igen kis száma miatt azonban a kérelmezőt arra kérték, hogy a forgalomba hozatali engedélyek feltételeként nyújtsa be az EN3267-005 és az EN3267-007 számú vizsgálat végleges eredményeit, valamint a súlyos mellékhatásokra vonatkozó teljes körű biztonsági elemzés adatait. Ezenfelül nyomon kell követni az öngyilkossági hajlamot, mivel a depresszió és a hangulatingadozás az Actiq-ra vonatkozóan jelentett mellékhatások közé tartozik.

Következtetesképpen a CHMP úgy ítélte meg, hogy a kérelmező megfelelően válaszolt a kérdésekre. Az adatok áttekintése, valamint a kérelmező által a megoldatlan kérdések listájára és a fennmaradó kérdések listájára adott válaszok alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Rapinyl haszon/kockázat aránya pozitív, illetve az 50, 100, 200, 300, 400, 600 és 800 µg-os Rapinyl nyelv alatti tablettára vonatkozó kérelem engedélyezhető, feltéve, hogy a kérelmező végrehajtja a termékinformáció szövegére vonatkozó módosításokat, és teljesíti a forgalomba hozatali engedélyre vonatkozóan a IV. mellékletben leírt feltételeket.

Mivel:

- a kérelmező által benyújtott válaszok, különösen a CHMP betérjesztési eljárása során benyújtott további klinikai adatok sikeresen eloszlatták a CHMP aggályait,
- a Rapinyl dózistartományát, valamint az Actiq és a Rapinyl dózisarányosságát megállapítottak tekintették,
- és feltéve, hogy a kérelmező teljesíti a forgalomba hozatali engedélyre nézve a IV. mellékletben felsorolt feltételeket,
- a CHMP a Rapinyl haszon/kockázat arányát kedvezőnek ítélte,

a CHMP javasolta az alkalmazási előírások módosítását és a forgalomba hozatali engedélyek kiadását, amelyek tekintetében a Rapinylre és kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és beteg tájékoztató a III. mellékletben szerepel. A forgalomba hozatali engedély feltételeinek felsorolása a IV. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rapinyl és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 50 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 100 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 200 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 300 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 400 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 600 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 800 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mikrogramm fentanil nyelvvalatti tablettánként (citrátsó formájában).

100 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
200 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
300 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
400 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
600 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
800 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Nyelvalatti tabletta.

50 mikrogramm nyelvvalatti tabletta: fehér, ötszög alakú tabletta.
100 mikrogramm nyelvvalatti tabletta: fehér és kerek tabletta.
200 mikrogramm nyelvvalatti tabletta: fehér, ovális alakú tabletta.
300 mikrogramm nyelvvalatti tabletta: fehér, háromszög alakú tabletta.
400 mikrogramm nyelvvalatti tabletta: fehér, rombusz alakú tabletta.
600 mikrogramm nyelvvalatti tabletta: fehér, „D” alakú tabletta.
800 mikrogramm nyelvvalatti tabletta: fehér, kapszula alakú tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Áttöréssel járó fájdalom kezelése krónikus daganatos fájdalom miatt opioid kezelésben részesülő, felnőtt betegek esetében.

Az áttöréssel járó fájdalom a máskülönben kontrollált, a háttérben meglévő, idült átmeneti fájdalom felerősödése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rapinyl-t csak olyan betegeknek szabad adni, akik az állandósult daganatos fájdalom opioid-terápiájával szemben már toleránsnak minősülnek. Azok a betegek tekinthetők az opioid-kezeléssel szemben toleránsnak, akik egy héten keresztül vagy még tovább legalább 60 mg/nap morfin-t kapnak szájon át, legalább 25 mikrogramm/óra fentanilt kapnak transzdermálisan vagy más opioidot kapnak ekvianalgetikus dózisban.

A Rapinyl nyelvvalatti tablettát közvetlenül a nyelv alá kell helyezni, a legmélyebb részre.

A Rapinyl nyelvvalatti tablettát nem szabad lenyelni, hanem hagyni kell teljesen feloldódni a sublingualis üregben, rágás vagy szopogatás nélkül. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a nyelvvalatti tabletta teljes feloldódásáig nem ehetnek-ihatnak semmit.

Szájszárazság esetén a szájnyalakártya vízzel megnedvesíthető a Rapinyl bevétele előtt.

Dózistitrlás:

A Rapinyl optimális adagját fokozatos dózisznöveléssel, betegenként egyedileg kell meghatározni. A dózistitrlás időszakában a tabletta többféle hatáserőssége áll rendelkezésre. A Rapinylt 100 mikrogramm kezdő adagban kell alkalmazni, majd azt a rendelkezése álló hatáserősségek felhasználásával szükség szerint növelni kell.

Az 50 mikrogrammos nyelvvalatti tabletta a dózistitrlás során köztes dózisznövelésre használható.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell a megfelelő dózis eléréséig, vagyis addig, amíg az egyes áttörésses fájdalomepizódok alkalmával - elfogadható mértékű mellékhatások mellett - elegendő fájdalomcsillapító hatást biztosít.

Az eltérő felszívódási jellemzők miatt tilos 1:1 arányban végezni a más fentanilt tartalmazó készítményekről a Rapinylre történő átállítást. A betegek más fentanil tartalmú készítményről történő átállításakor újra el kell végezni a Rapinylal a dózistitrlást.

Dózistitrláshoz a következő adagolási séma javasolt, azonban az orvosnak mindenkor szem előtt kell tartania a beteg klinikai szükségleteit, életkorát és kísérő betegségeit.

Minden betegnél egyetlen, 100 mikrogrammos nyelvvalatti tablettával kell elkezdenie a kezelést. Ha a tabletta egyszeri, nyelvvalatti adását követő 15-30 percen belül nem alakul ki megfelelő analgesia, akkor még egy, 100 mikrogrammos nyelvvalatti tabletta adható. Ha a két, 100 mikrogrammos nyelvvalatti tablettával elért fájdalomcsillapítás nem megfelelő, akkor a következő áttörésses fájdalomepizód kezelésekor megfontolandó a dózis növelése a következő, nagyobb hatáserősségig. A dózisznövelést lépcsőzetesen kell folytatni a megfelelő analgesia eléréséig. A titrlás során először mindig egy nyelvvalatti tablettát kell adni, és ha nem kielégítő a fájdalom csillapítása, akkor 15-30 perc elteltével – kiegészítésképpen – egy második tabletta adható. A 400 mikrogrammos vagy magasabb dózisszinten a kiegészítésként adott nyelvvalatti tabletta hatáserősségét 100-ról 200 mikrogrammra kell növelni. Mindezt a következő séma szemlélteti. A dózistitrlás szakaszában az egyes, áttörésses fájdalomepizódok alkalmával legfeljebb két (2) nyelvvalatti tabletta adható.

Az áttörésses fájdalomepizódoként adható első nyelvvalatti tabletta hatáserőssége (mikrogramm)	A szükség esetén, az első tabletta után 15-30 perccel alkalmazott kiegészítő (második) nyelvvalatti tabletta hatáserőssége (mikrogramm)
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	—

Ha a nagyobb dózis adása után megfelelő az analgesia, azonban a mellékhatások elfogadhatatlanok, köztes dózis adható (50 mikrogrammos vagy 100 mikrogrammos nyelvvalatti tabletta felhasználásával).

A 800 mikrogrammnál nagyobb adagokat nem értékelték klinikai vizsgálatok során.

Az opioid-függő mellékhatások kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése és a hatásos dózis meghatározása érdekében elengedhetetlen, hogy a betegek állapotát egészségügyi szakemberek gondosan ellenőrizzék a dózistitrlás folyamata során.

Fenntartó kezelés:

A megfelelő dózis beállítása után – ami egynél több tabletta is lehet – a betegeknek ezt az adagot kell adni és a gyógyszerfogyasztást naponta legfeljebb négy Rapinyl adagra kell korlátozni.

A dózis ismételt beállítása:

Ha a beállított Rapinyl dózisa adott válasz (analgesia vagy mellékhatások) nagymértékben megváltozik, szükségessé válhat az adag korrigálása az optimális adag fenntartásának biztosítása céljából.

Ha négynél több áttöréssel járó fájdalomepizód jelentkezik naponta, négy egymást követő napnál hosszabb időn keresztül, akkor az állandó fájdalom csillapítására adott, hosszú hatástartamú opioid adagját kell újraértékelni. A hosszú hatástartamú opioid megváltoztatása vagy adagjának módosítása után a Rapinyl adagját is szükség szerint újra kell értékelni, ill. újratitálni, hogy a beteg biztosan optimális adagot kapjon.

Elengedhetetlen, hogy a gyógyszeradag bármiféle újratitrlását minden fájdalomcsillapító esetében egészségügyi szakember felügyelje.

A kezelés abbahagyása:

A gyógyszermegvonás lehetséges hatásainak minimalása érdekében az opioid terápiára már nem szoruló betegeknél figyelembe kell venni a Rapinyl dózisát, mielőtt fokozatosan csökkentenék az opioid adagokat.

Azoknak a betegeknek az esetében, akik állandó fájdalom miatt tovább folytatják a krónikus opioid terápiát, azonban nem szorulnak többé áttöréssel járó fájdalom csillapítására, a Rapinyl általában azonnal elhagyható.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél:

A Rapinylt tilos 18 évesnél fiatalabb betegeknek adni, a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Alkalmazás időskorúaknál:

A dózistitrlást különösen körültekintően kell elvégezni, és a betegeken gondosan figyelni kell a fentanil-toxicitás tüneteit (lásd 4.4 pont).

Alkalmazása vese- vagy májkárosodásban szenvedőknél:

Vese- vagy májműködési zavar esetén a betegeken gondosan figyelni kell a fentanil-toxicitás tüneteit a Rapinyl dózistitrlása során (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Rapinyl alkalmazása ellenjavallt opioidokkal még nem kezelt betegeknél, mert életveszélyes légzésdepresszió kockázata áll fenn.

Súlyos légzésdepresszió, vagy súlyos, obstruktív tüdőbetegségek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegeket és gondozóikat feltétlenül tájékoztatni kell arról, hogy a Rapinyl olyan mennyiségben tartalmaz egy hatóanyagot, ami végzetes lehet a gyermek számára, ezért a tabletták gyermekektől elzárva tartandók.

Az opioidok (pl. Rapinyl) szedése során esetleg előforduló, potenciálisan súlyos mellékhatások miatt a betegeket és gondozóikat teljes körűen tájékoztatni kell a Rapinyl előírás szerinti szedésének fontosságáról, továbbá a túladagolási tünetek jelentkezésekor szükséges teendőkről.

Fontos, hogy a beteg tartósan fennálló fájdalmának csillapítására adott, hosszú távú opioid-kezelést stabilizálják a Rapinyl terápia elkezdése előtt.

Opioidok (pl. fentanil) ismételt adása során tolerancia, továbbá fizikai és/vagy pszichés függőség alakulhat ki. Az opioidok terápiás alkalmazását követően ritka az iatrogén addikció.

Mint minden opioid esetében, a Rapinyl alkalmazásakor is fennáll a klinikai szempontból jelentős légzésdepresszió kockázata. Különösen körültekintően kell eljárni, ha a Rapinyl dózistitrálását idült, obstruktív tüdőbetegségben vagy más, légzésdepresszióra hajlamosító kórképekben (pl. myasthenia gravis) szenvedő betegeken végzik, mert fennáll a további légzésdepresszió kockázata, ami légzési elégtelenség kialakulásához vezethet.

A Rapinyl csak rendkívül körültekintően adható olyan betegeknek, akik különösen érzékenyen reagálhatnak a hyperkapnia intracranialis hatásaira – például azoknak, akiken koponyaűri nyomásfokozódás vagy tudatzavar, ill. kóma vagy agydaganat tünetei mutatkoznak. Fejsérülést elszenvedett betegek esetében az opioidok elfedhetik a klinikai tüneteket. Ilyen esetben opioidok csak akkor adhatók, ha ez feltétlenül szükséges.

Megállapították, hogy az intravénásan adott fentanil bradycardiát okoz. A Rapinylt körültekintően kell alkalmazni bradyarrhythmias betegekben.

Az intravénásan adott fentanilt értékelő vizsgálatok adatai alapján, idős betegek esetében kisebb lehet a clearance, hosszabb a felezési idő és ezek a betegek érzékenyebbek lehetnek a hatóanyagra, mint a fiatalabb betegek. Idős, cachexiás, vagy leromlott állapotú betegeken gondosan figyelni kell a fentanil-toxicitás tüneteit és szükség esetén csökkenteni kell a dózist.

A Rapinylt körültekintően kell adni károsodott máj- vagy veseműködésű betegeknek, legfőképpen a dózistitrálás során. A Rapinyl máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél megnövelheti a fentanil biohasznosulását és csökkentheti annak szisztémás clearance-ét – ez kumulációhoz, továbbá fokozott és elhúzódó opioid-hatáshoz vezethet.

Hypovolaemiás és hypotoniás betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni.

A Rapinylt nem tanulmányozták szájüregi sérülést elszenvedett vagy mucositis betegekben. Ezeknél a betegeknél fennáll a fokozott szisztémás gyógyszer-expozíció kockázata, ezért a dózistitrálás során nagyobb körültekintés javasolt.

A Rapinyl kezelés abbahagyásakor – elvileg – nem jelentkeznek érzékelhető hatások; mindazonáltal felléphetnek az elvonás lehetséges tünetei: szorongás, remegés, verejtékezés, sápadtság, hányinger és hányás.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A fentanilt a CYP3A4 metabolizálja. A CYP3A4 aktivitását gátló gyógyszerek, pl. makrolid antibiotikumok (pl. eritromicin), azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itraconazol), vagy bizonyos proteáz-gátlók (pl. ritonavir) a szisztémás clearance csökkentésével fokozhatják a fentanil biohasznosulását és emiatt fokozódhatnak vagy elhúzódóvá válhatnak az opioid hatások. A grapefruitlé szintén a CYP3A4 ismert inhibitora. Ennél fogva, a fentanilt körültekintően kell alkalmazni, ha CYP3A4 gátlókkal adják együtt.

Más, a központi idegrendszer működését gátló szerekkel történő együttes alkalmazása, mint a morfin-származékok (fájdalom- és köhögéscsillapítók), általános anesztetikumok, izomrelaxánsok, szedatív hatású antidepresszánsok, szedatív hatású H₁-antihisztaminok, barbiturátok, anxiolytikumok (pl. benzodiazepinek), altatók, antipszichotikumok, klonidin és rokon vegyületek fokozhatják a központi idegrendszeri depresszív hatást. Légzésdepresszió, hypotonia, és mély szedáció alakulhat ki.

Az alkohol fokozza a morfin-alapú fájdalomcsillapítók szedatív hatásait, ennél fogva nem ajánlatos a Rapinyllal egyidejűleg alkoholos italokat fogyasztani vagy alkoholt tartalmazó gyógyszereket szedni.

A Rapinyl alkalmazása nem javallt olyan betegek esetében, akik a megelőző 14 napban monoaminoxidáz (MAO) gátlókat kaptak, mert a MAO-gátlók hatásainak súlyos és kiszámíthatatlan potenciálról számoltak be opioid fájdalomcsillapítók adása után.

A részleges opioid-agonisták/-antagonisták (pl. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) egyidejű alkalmazása nem ajánlott. Ezeknek nagy az affinitása az opioid-receptorokhoz, és viszonylag alacsony az intrinszik aktivitásuk, ezért részben antagonizálják a fentanil fájdalomcsillapító hatását és elvonási tüneteket válthatnak ki opioid-függő betegeknél.

4.6 Terhesség és szoptatás

A fentanil biztonságossága terhesség alatt nem megállapított. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A fentanilt csak akkor szabad a terhesség ideje alatt adni, ha ez egyértelműen szükséges.

A terhesség ideje alatt végzett hosszan tartó kezelés elvonási tüneteket idézhet elő az újszülöttnél.

Nem szabad fentanilt adni a vajúadás és a szülés során (a császármetszést is beleértve), mert a fentanil átjut a placentán, és légzésdepressziót okozhat a magzatban, ill. az újszülöttnél.

A fentanil kiválasztódik az anyatejbe, szedációt és légzésdepressziót okozhat a szoptatott csecsemőnél. Szoptató anyáknak csak akkor szabad fentanilt adni, ha ennek előnyei meghaladják az anyát és a gyermeket fenyegető, lehetséges kockázatot.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Mindazonáltal, a fentanil károsíthatja a potenciálisan balesetveszélyes tevékenységekhez (pl. járművezetés, gépkezelés) szükséges szellemi vagy fizikai képességeket. Tanácsolni kell a betegeknél, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket, ha szédülést vagy álmoságot, ill. homályos vagy kettős látást tapasztalnak a Rapinyl szedése során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az opioidok jellegzetes mellékhatásaira kell számítani a Rapinyl alkalmazásakor; gyakori, hogy ezek intenzitása csökken a folyamatos alkalmazás során. Az opioidok alkalmazásával kapcsolatos legsúlyosabb lehetséges mellékhatások a légzésdepresszió (ami légzésleálláshoz vezethet), vérnyomáscsökkenés és sokk. További, nagyon gyakran bejelentett mellékhatások: hányinger, hányás, székrekedés, fejfájás, aluszékonyság/kimerültség, és szédülés.

A Rapinylrel kezelt betegeken és önkénteseken elvégzett klinikai vizsgálatok során az alkalmazott kezeléssel feltételezett összefüggésben álló mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra szervrendszerek és gyakoriság (nagyon gyakori $\square$ 1/10, gyakori $\square$ 1/100 – $<1/100$) szerint. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Szédülés, aluszékonyság, fejfájás.

Gyakori: Vasovagális reakció, hypaesthesia, paraesthesia, hyperacusis.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: Látászavar.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori: Légzésdepresszió, rhinitis, pharyngitis.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Hányinger.

Gyakori: Hányás, hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, gyomorpanaszok, emésztési panaszok, szájszárazság.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: Bőrkiütés, viszketés.

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: Orthostaticus hypotonia, kipirulás, hőhullám.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: Kimerültség.

Gyakori: Gyengeség, irritáció az alkalmazás helyén.

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: Depresszió, étvágytalanság, összpontosítási zavar, eufória.

Az összes, fentiekben felsorolt mellékhatást opioidokkal még nem kezelt önkénteseken észlelték Rapinyl adása után. A csupán Rapinylrel kezelt betegeken (n=23) szédülés, hányinger és hányás jelentkezett.

A következő, más fentanil-készítmények alkalmazása során észlelt mellékhatásokról számoltak be (nagyon gyakori $\square 1/10$; gyakori $\square 1/100 - <1/10$; nem gyakori $\square 1/1000 - <1/100$; ritka $\square 1/10\,000 - <1/1000$; nagyon ritka $<1/10\,000$; nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)):

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Bradycardia, tachycardia, hypertonia.

Nagyon ritka: Szívritmuszavarok.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Myoclonus, álmatlanság, ízérzés-zavarok.

Nem gyakori: Járás-/koordináció-zavar, vertigo, emlékezetkiesés, beszédzavarok, remegés.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hypoventilatio, asthma, dyspnoe.

Nagyon ritka: Apnoe, haemoptoe.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Gyomor-bél elzáródás, dysphagia, szájüregi fekélyek/stomatitis, nyelv rendellenességei.

Nem gyakori: Has megnagyobbodása, bélgáz képződés, szomjúságérzés.

Ritka: Csuklás.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: Vizeletretenció, a vizeletürítés gyakoriságának megváltozása.

Nagyon ritka: Húgyhólyag-görcs, oliguria.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Verejtékezés.

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

Gyakori: Baleseti sérülések.

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: Értágulat.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: Rossz közérzet.

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: Hallucinációk, zavartság, szorongás, idegesség, abnormális gondolkodás, kóros álmok.

Nem gyakori: Izgatottság, deperszonalizáció, emocionális labilitás.

4.9 Túladagolás

Túladagolás tüneteként a fentanil felfokozott farmakológiai hatásai jelentkeznek; közülük a leg súlyosabbak a légzésdepresszió, ami légzésleálláshoz vezethet.

Az opioid túladagolás kezelésekor azonnali teendő a szájüregben maradt Rapinyl nyelv alatti tabletták eltávolítása, a beteg fizikai és verbális serkentése, valamint a tudatállapot szintjének felmérése. Biztosítani kell, majd fenn kell tartani a légutak átjárhatóságát. Szükség esetén oropharyngeális vagy endotracheális tubust kell bevezetni, majd – szükség szerint – oxigént adni és gépi lélegeztetést végezni. Fenn kell tartani a megfelelő testhőmérsékletet és parenterális folyadékbevitelt.

Ha opioiddal még nem kezelt egyénen következik be túladagolás, akkor naloxont vagy más opioid-antagonistát kell adni (ha ez klinikai szempontból indokolt), a szerek Alkalmazási előírásaiban foglaltaknak megfelelően. Elhúzódó légzésdepresszió esetén az opioid-antagonista ismételt adására lehet szükség.

Fenntartó opioid-kezelésben részesülő betegeken bekövetkezett túladagolás kezelésekor körültekintően kell alkalmazni a naloxont és más opioid-antagonistákat, mert ez akut elvonási tünetegyüttes előidézésének kockázatával jár.

Súlyos vagy elhúzódó hypotonia esetén hypovolaemia lehetőségét is számításba kell venni; ez az állapotot szakszerű parenterális folyadékterápiával kell kezelni.

A légzést akadályozó izommerevségről számoltak be fentanil és más opioidok alkalmazása során. Ebben a helyzetben, endotracheális intubálásra, légzéstámogatásra, opioid-antagonisták és izomrelaxánsok adására lehet szükség.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: fenilpiperidin származékok. ATC kód: N02AB03

A fentanil erős hatású, μ -opioid fájdalomcsillapító, ami rövid időn belül jelentkező és rövid ideig tartó analgesiát idéz elő. A fentanil fájdalomcsillapító hatása kb. 100-szor erősebb a morfinénál. A fentanil másodlagos, a központi idegrendszer, a légzőszervek és a tápcsatorna működésére kifejtett hatásai az opioid-fájdalomcsillapítók jellegzetes hatásainak felelnek meg és mint ilyenek, a teljes gyógyszercsoportra jellemzőek.

A fentanil fájdalomcsillapító hatása függ a szérumkoncentrációtól; opioiddal még nem kezelt betegek esetében a fentanil legalacsonyabb, fájdalomcsillapító hatást kiváltó szérumszintje 0,3-1,2 ng/ml, míg a 10-20 ng/ml-es vérszint műtéti anesztéziát és mély légzésdepressziót idéz elő.

Krónikus daganatos fájdalom miatt opioidok állandó, fenntartó dózisaival kezelt betegeken, 15 perccel a gyógyszeradás után a Rapinyl a placebónál szignifikánsan nagyobb mértékben enyhítette az áttörési fájdalmat, ill. szignifikánsan mérsékelte a betegek fájdalomcsillapítás iránti igényét. A Rapinyl biztonságosságát és hatásosságát a gyógyszert az áttörési fájdalom kezdetekor beszedő betegeken értékelték. A Rapinyl preemptív, vagyis előre jelezhető fájdalomepizódok kezelésére való alkalmazását nem tanulmányozták a klinikai vizsgálatok során.

A fentanil az összes többi μ -opioid receptor agonistához hasonlóan dózisfüggő légzésdepressziót idéz elő. Ennek kockázata nagyobb opioiddal még nem kezelt egyének esetében, mint súlyos fájdalmat elszenvedő, vagy idült opioid kezelésben részesülő betegek esetében. Hosszú távú kezelés során rendszerint tolerancia alakul ki az opioidok másodlagos hatásaival szemben.

Az opioidok általában fokozzák a húgyúti simaizomzat tónusát, melynek hatása változó, egyeseken sürgető vizelési ingeret idéz elő, másokon vizelési nehézségeket okoz.

Az opioidok fokozzák a tápcsatornai simaizomzat tónusát és csökkentik a perisztaltikát. Ennek következtében meghosszabbodik a gasztrointesztinális tranzit-idő; ez lehet a felelős a fentanil székrekedést előidéző hatásaért.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fentanil erősen lipofil gyógyszer, rendkívül gyorsan szívódik fel a szájnyálkahártyáról és lassabban a tápcsatornából. A szájon át adott fentanil first-pass metabolizmuson megy keresztül a májban és a bélben.

A Rapinyl gyorsan oldódó nyelvatti tabletta. A Rapinyl tabletta alkalmazása után a fentanil gyorsan, kb. 30 perc alatt felszívódik. Biohasznosulását nem vizsgálták, azonban becslés szerint kb. 70%. A fentanil átlagos maximális plazmaszintje átlagosan 0,2-1,3 ng/ml (100-800 mikrogramm Rapinyl adása után), ami 22,5-240 percen belül alakul ki.

A fentanil kb. 80-85%-a plazmafehérjékhez – elsősorban alfa-1-glikoproteinhez, kisebb mértékben albuminhoz és lipoproteinhez – kötődik. A fentanil steady state eloszlási térfogata kb. 3-6 l/kg.

A fentanilt elsősorban a CYP3A4 metabolizálja számos, farmakológiailag inaktív metabolittá, többek között norfentanillé. Fentanil intravénás adása után, 72 órán belül a dózis 75%-a ürül a vizelettel javarészt metabolitok formájában; a változatlan fentanil részaránya kisebb 10%-nál. A dózis kb. 9%-a mutatható ki a székletben, zömmel metabolitokként. A fentanil teljes plazmaclearance-e kb. 0,5 l/óra/kg. Rapinyl adása után a fentanil fő eliminációs felezési ideje kb. 7 óra (tartomány: 3-12,5 óra), a terminális felezési idő kb. 20 óra (tartomány: 11,5-25 óra).

A Rapinil farmakokinetikája a 100-800 mikrogramm tartományban bizonyítottan dózisarányos.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

A máj- vagy a veseműködés károsodása a szérumszint emelkedését okozhatja. Az idős, cachexiás, vagy leromlott állapotú betegek fentanil-clearance-e alacsonyabb lehet, és emiatt meghosszabbodhat a vegyület terminális felezési ideje (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A farmakológiai biztonságossági és ismételt dózistoxicitási adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre – az Alkalmazási előírás más pontjaiban már ismertetetteket leszámítva. Az állatkísérletek során csökkent fertilitást és patkányban a magzatok fokozott elhullását mutatták ki. Mindazonáltal, teratogén hatásokat nem bizonyítottak.

A baktériumokon és rágsálókon elvégzett mutagenitási tesztek negatív eredménnyel zárultak. Más opioidokhoz hasonlóan a fentanil is mutagén hatásának bizonyult *in vitro*, emlőssejtekben. A terápias

alkalmazás során aligha fenyeget a mutagenitás kockázata, hiszen mutagén hatások csak rendkívül nagy koncentráció esetén jelentkeztek.

Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Szilikátos mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Rapinyl nyelválatti tablettát OPA/PVC/alumínium/alumínium buborékfóliába és kartondobozba csomagolják. A csomagolás színekkel a Rapinyl nyelválatti tabletta egyes hatáserősségeinek megfelelően.

Kiszerelés: 10 vagy 30 nyelválatti tabletta. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A hulladékanyagokat biztonságosan kell megsemmisíteni. A betegeket/gondozókat arra kell ösztönözni, hogy a fel nem használt gyógyszereket vigyék vissza a gyógyszertárba, ahol azokat az országos és a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki.]

{Neve és címe}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A kartondoboz feliratai

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rapinyl és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 50 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Rapinyl 100 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 200 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 300 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 400 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 600 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
Rapinyl 800 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

fentanil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mikrogramm fentanil nyelvvalatti tablettánként (citrátsó formájában).

100 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
200 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
300 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
400 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
600 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
800 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Nyelvalatti tabletta.

10 tabletta
30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nyelv alatti alkalmazásra.
A nyelv alatt kell feloldani.
Ne nyelje le!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ez a készítmény KIZÁRÓLAG az előírt módon alkalmazható. Ha bárki más alkalmazza, azzal SÚLYOSAN veszélyeztetheti az egészségét.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: (év. hónap)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Rapinylt ajánlatos egy zárható helyen tárolni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A felhasználatlan gyógyszert lehetőség szerint juttassa vissza gyógyszerészének.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: XXXX

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborékfólia csomagolás

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rapinyl és egyéb járulékos elnevezések 50 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 100 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 200 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 300 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 400 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 600 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 800 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

fentanil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: (év. hónap)

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Rapinyl és egyéb járulékos elnevezések 50 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 100 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 200 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 300 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 400 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 600 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

Rapinyl 800 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

fentanil

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rapinyl és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rapinyl szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rapinylt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rapinylt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A RAPINYL ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Rapinyl olyan betegek kezelésére alkalmas, akik állandó daganatos fájdalom miatt **már úgyis rendszeresen szednek erős hatású fájdalomcsillapítót (opioidot)**, azonban áttöréses fájdalmaik kezelést igényelnek. Ha kételye van, beszélje meg orvosával.

Az áttöréses fájdalom hirtelen jelentkezik annak ellenére, hogy bevette, illetve alkalmazta szokásos, opioid-típusú fájdalomcsillapító gyógyszerét.

A Rapinyl nyelvvalatti tabletta hatóanyaga a fentanil. A fentanil az erős hatású fájdalomcsillapító gyógyszerek, az ún. opioidok csoportjába tartozik.

2. TUDNIVALÓK A RAPINYL SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Rapinylt

- ha allergiás (túlérzékeny) fentanilra vagy a Rapinyl bármely egyéb összetevőjére;
- ha súlyos légzőszavarai vannak.

A Rapinyl-kezelés elkezdésének **előfeltétele**, hogy Ön **állandó fájdalma csillapítása érdekében rendszeresen szedjen, vagy alkalmazzon erős hatású fájdalomcsillapítót, ún. opioidot**. Ha Ön még nem szedett ilyet, akkor ez a gyógyszer súlyos légzési zavarokat okozhat (lásd 4. Lehetséges mellékhatások címmel). Ha nem biztos ebben, kérje orvosa tanácsát.

A Rapinyl fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A kezelés előtt tájékoztassa orvosát, ha a következők bármelyike Önre is érvényes (vagy a közelmúltban érvényes volt), mert orvosának ezeket figyelembe kell vennie a gyógyszeradag előírásakor:

- fejsérülés – a Rapinyl elfedheti a sérülés súlyosságának tüneteit;
- légzési problémák, vagy miaszténia grávisz (izomgyengeséggel járó betegség);
- lassú szívverés vagy alacsony vérnyomás;
- máj- vagy vesebetegség – ezekben orvosának körültekintőbben kell beállítania a gyógyszeradagot;
- agydaganat és/vagy koponyaűri nyomásfokozódás (a nyomás fokozódása az agyban súlyos fejfájást, hányingert, és homályos látást okoz);
- szájüregi sérülés vagy nyálkahártya-gyulladás (a szájnyálkahártya duzzanata és vérbősége);

Ha a Rapinyl szedésének ideje alatt műtetre kerül, tájékoztassa az orvost vagy fogorvost, hogy Ön ezt a gyógyszert szedi.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről (a rendszeresen szedett opioid fájdalomcsillapítókon kívül), beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A következő gyógyszerek fokozhatják a Rapinyl hatásait:

- A gomba elleni szerek bizonyos típusai (pl. ketokonazol vagy itrakonazol – gombafertőzések kezelésére használatos szerek).
- A fertőzések kezelésére használatos antibiotikumok bizonyos típusai (ún. makrolidek, pl. az eritromicin).
- Vírusfertőzések kezelésére használatos vírus elleni szerek bizonyos típusai (ún. proteáz-gátlók, pl. a ritonavir).
- Alkohol tartalmú gyógyszerek.
- Monoamino-oxidáz (MAO) gátlók – ezek a gyógyszerek súlyos depresszió és Parkinson-kór kezelésére használatosak. Tájékoztassa orvosát arról, ha a megelőző 2 héten belül szedett ilyen típusú gyógyszert.

A következő gyógyszerek csökkenthetik a Rapinyl hatásait:

- Erős fájdalomcsillapítók bizonyos típusai, amik pl. buprenorfint vagy pentazocint tartalmaznak.

A Rapinyl fokozhatja a következő gyógyszerek álmoságot okozó hatását:

- más erős hatású fájdalomcsillapítók (opioid típusú gyógyszerek, pl. fájdalom- és köhögéscsillapítók)
- általános érzéstelenítőszer (műtéteken használatos altatószerek)
- izomlazítók
- altatók
- a következő kórképek gyógyszerei:
 - depresszió
 - allergia
 - szorongás és pszichózis
- klonidint tartalmazó gyógyszerek (magas vérnyomás kezelésére használatosak).

A Rapinyl egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Rapinyl egyeseknél álmoságot idézhet elő. Ne fogyasszon alkoholt anélkül, hogy ezt megbeszélne orvosával, mert az alkohol hatására a szokásosnál álmosabbnak érezheti magát.

A Rapinyl szedésének ideje alatt ne igyon grapefruitlevet, mert ez fokozhatja a Rapinyl mellékhatásait.

Terhesség és szoptatás

A terhesség ideje alatt tilos Rapinylt szednie, kivéve, ha ezt orvosa kifejezetten előírta Önnek.

A fentanil bejut az anyatejbe és rendkívül erős álmoságot illetve felületes légzést okozhat a szoptatott csecsemőnél. Kérje orvosa tanácsát, és ne szedjen Rapinylt a szoptatás ideje alatt, kivéve, ha orvosa megítélése szerint ennek előnyei az Ön számára meghaladják a gyermeket fenyegető kockázatot.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha terhes vagy szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rapinyl károsíthatja a balesetveszély lehetőségét hordozó tevékenységekhez (pl. járművezetés, gépkezelés) szükséges szellemi és/vagy testi képességeket.

Ha a Rapinyl szedése során szédül, álmosnak érzi magát, vagy homályos a látása, ne vezessen és gépeket se kezeljen.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A RAPINYLT?

Mielőtt első alkalommal venne be Rapinyl tablettát, orvosa elmagyarázza Önnek, hogy miként kell szednie ezt a gyógyszert, hogy az hatásosan csillapítsa áttöréses fájdalmát.

A Rapinylt mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a készítmény KIZÁRÓLAG az orvos útmutatásainak megfelelően alkalmazható. Ha bárki más – legfőképpen, ha gyermek – alkalmazza, azzal SÚLYOSAN veszélyeztetheti az egészségét.

Kezdeti fázis – a legmegfelelőbb adag meghatározása

A Rapinyl-kezelés sikere érdekében orvosának meg kell határoznia az egyes áttöréses fájdalomepizódok kezelésére legmegfelelőbb adagot. A Rapinyl nyelvvalatti tabletta különböző hatáserősségekben kapható. Előfordulhat, hogy a legmegfelelőbb gyógyszeradag meghatározásához számos áttöréses fájdalomepizód során kell kipróbálnia a Rapinyl nyelvvalatti tabletta különböző hatáserősségeit. Ebben orvosa a segítségére lesz, és Önnel együttműködve határozza meg a tabletta Ön számára ideális hatáserősségét.

Ha egyetlen tabletta nem csillapítja megfelelően a fájdalmat, orvosa előírhatja, hogy két tablettát vegyen be egyazon áttöréses fájdalomepizód kezelésére. A második tablettát csak akkor vegye be, ha ezt orvosa tanácsolja Önnek, máskülönben ez túlادagoláshoz vezethet. Orvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy a tabletta melyik hatáserősségét szedje.

A Rapinyl különbözik a többi gyógyszertől, amit áttöréses fájdalomra kezelésére ez idáig esetleg szedett. **Elengedhetetlen, hogy a Rapinylt mindig az orvosa által előírt adagban szedje** – ez különbözhet más, áttöréses fájdalomra korábban szedett gyógyszereinek adagjától.

Fenntartó fázis – a legmegfelelőbb gyógyszeradag beállítása után

Miután orvosával közösen meghatározták a Rapinyl tabletta áttöréses fájdalmat csillapító adagját, ezt kell szednie – naponta legfeljebb négyszer. **A Rapinyl egyszeri adagja egynél több tablettából is állhat.**

Ha úgy véli, hogy a Rapinyl Ön által szedett adagja nem csillapítja kielégítően áttöréses fájdalmát, forduljon orvosához, mert a gyógyszeradag módosítására lehet szükség.

Tilos megváltoztatnia a Rapinyl dózisát, kivéve, ha erre orvosa utasította.

A gyógyszer bevétele

A Rapinylt nyelv alatt kell alkalmazni. Ez azt jelenti, hogy a tablettát a nyelv alá kell helyezni, ahol az rövid idő alatt feloldódik, hogy a fentanil felszívódhasson a szájüreg nyálkahártyáján keresztül. A felszívódott fentanil hatni kezd, hogy csillapítsa a fájdalmat.

Áttörésszerű fájdalom jelentkezésekor a következőképpen vegye be az orvos által javasolt adagot:

- Ha kiszáradt a szája, nedvesítse meg egy korty vízzel. Köpje ki vagy nyelje le a vizet.
- Csak közvetlenül felhasználás előtt vegye ki a tablettá(ka)t a buborékfólia csomagolásból.
- Húzza hátra az egyik buborék fedőfóliájának tépőfület és óvatosan vegye ki a tablettát. Ne próbálja a hagyományos tablettákhoz hasonlóan átréselni a Rapinyl nyelvvalatti tablettát a fedőfólián.
- Helyezze a nyelve alá a tablettát olyan hátra, amennyire csak tudja, és hagyja teljesen feloldódni.
- A nyelv alá helyezett Rapinyl gyorsan feloldódik, hatóanyaga felszívódik, hogy csillapítsa a fájdalmat. Ennél fogva fontos, hogy ne szopogassa, ne rágja szét, és ne nyelje le a tablettát.
- Nem szabad innia vagy ennie, amíg a tablettát teljesen fel nem oldódott a nyelve alatt.

Ha az előírtnál több Rapinylt vett be

- Vegye ki a szájüregéből az esetleg bent maradt tablettákat.
- Tájékoztassa gondozóját vagy más, a környezetében lévő személyt a történetéről.
- Önnek vagy gondozójának azonnal orvoshoz, gyógyszerészhez, vagy a helyi kórházhoz kell fordulnia és tanácsot kérnie a teendőkről.
- Miközben az orvosra várnak, tartsa ébren a beteget úgy, hogy beszél hozzá, vagy időnként megrázza.

A túladagolás tünetei, többek között:

- rendkívül erős álmoság
- lassú, felületes légzés

Ha ezek jelentkeznek, azonnal hívjon mentőt.

Ha úgy véli, hogy valaki véletlenül vett be Rapinyl tablettát, azonnal hívjon mentőt.

Ha idő előtt abbahagyja a Rapinyl szedését

Csak orvosa tanácsára hagyja abba a Rapinyl nyelvvalatti tabletták szedését. Az állandó fájdalom enyhítésére szolgáló opioid fájdalomcsillapító szedését/alkalmazását mindaddig folytatnia kell, amíg orvosa ezt tanácsolja Önnek.

A Rapinyl-kezelés abbahagyásakor – elvileg – nem jelentkeznek érzékelhető hatások; mindazonáltal felléphetnek az elvonás lehetséges tünetei: szorongás, remegés, verejtékezés, sápadtság, hányinger és hányás.

Ha bármi aggasztja fájdalmai enyhítésével kapcsolatban, kérje orvosa tanácsát.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Rapinyl is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha szokatlan vagy rendkívül erős álmoság jelentkezik, netán a légzése lelassul és felületessé válik, Önnek vagy gondozójának azonnal sürgős segítséget kell kérnie kezelőorvosától vagy a helyi kórháztól (lásd még a 3. pontban, „Ha az előírtnál több Rapinylt vett be” címmel).

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egynél jelentkező) mellékhatások:

- hányinger, fejfájás, álmoság/fáradtság, szédülés.

Gyakori (100 beteg közül 1-10-nél jelentkező) mellékhatások:

- hányás, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás, felfúvódás-érzés, emésztési zavar, étvágytalanság
- nyomott kedélyállapot, koncentráció-zavar, felfokozott jó közérzet
- hangok és zajok iránti fokozott érzékenység, homályos vagy kettős látás
- alacsony vérnyomás, kipirulás/forróság érzés, lassú és felületes légzés, gyengeség érzés, ájulás érzés, csökkent tapintásérzés, zsibbadtság vagy bizsergés
- orrfolyás vagy orrdugulás, szájszárazság, torokfájás, bőrvizketés, bőrkiütés, nyelv alatti irritáció.

További ismert, fentanil készítményekkel kapcsolatos mellékhatások:

- Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egynél jelentkező) mellékhatások: túlzott verejtékezés
- Gyakori (100 beteg közül 1-10-nél jelentkező) mellékhatások: zavarodottság érzés, szorongás-idegesség érzés, hallucinációk, kóros gondolkodás, izomrángás, alvászavar, szokatlan álmok, nyelv vagy ízlelési problémák, kipirulás, szájnyalvakahártya fekély/hólyag, bélelzáródás, nehezített nyelés, baleseti sérülés nagyobb esélye
- Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10-nél jelentkező) mellékhatások: nyugtalanság érzés, a testi vagy szellemi folyamatoktól való tartós vagy vissztérő elkülönültség érzése, kedélyhullámzások, remegés, nehezített beszéd, feledékenység, a mozgások összerendezettségének megszűnése, forgó jellegű szédülés, lassú vagy szapora szívverés, magas vérnyomás, nehézlégzés, lassú vagy felületes légzés, asztma, puffadás, bélgázok, szomjúságérzés, székrekedés, a vizeletürítés gyakoriságának megváltozása, rossz közérzet.
- Ritka (10 000 beteg közül 1-10-nél jelentkező) mellékhatások: csuklás.
- Nagyon ritka (10 000 beteg közül 1-nél kevesebb betegen jelentkező) mellékhatások: rendszertelen szívverés, légzésleállás, vérköpés, csökkent vizeletmennyiség, a húgyhólyag fájdalmas összehúzódása.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A RAPINYLT TÁROLNI?

A fájdalomcsillapító Rapinyl rendkívül erős hatású gyógyszer, gyermek általi véletlen bevétele életveszélyt idézhet elő. A Rapinyl gyermekek elől elzárva tartandó.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP.:) után ne szedje a Rapinylt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Rapinylt ajánlatos egy zárható helyen tárolni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Rapinyl nyelválatti tabletta

A készítmény hatóanyaga: fentanil.

Egy nyelválatti tabletta tartalmaz:

50 mikrogramm fentanilt (citrátsó formájában)
100 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
200 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
300 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
400 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
600 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)
800 mikrogramm fentanil (citrátsó formájában)

Egyéb összetevők: mannit, szilikátos mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz nátrium, és magnézium-sztearát.

Milyen a Rapinyl készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Rapinyl apró, fehér nyelválatti tabletta, amit a nyelv alá kell helyezni. Különböző hatáserősségekben és alakban kerül forgalomba. Orvosa előírja az Ön számára megfelelő hatáserősségű (alakú) tablettát és azok számát.

Az 50 mikrogramm nyelválatti tabletta fehér, ötszög alakú.

A 100 mikrogramm nyelválatti tabletta fehér és kerek.

A 200 mikrogramm nyelválatti tabletta fehér, ovális alakú.

A 300 mikrogramm nyelválatti tabletta fehér, háromszög alakú.

A 400 mikrogramm nyelválatti tabletta fehér, rombusz alakú.

A 600 mikrogramm nyelválatti tabletta fehér, „D” alakú.

A 800 mikrogramm nyelválatti tabletta fehér, kapszula alakú.

A Rapinyl 10 vagy 30 tablettát tartalmazó kartonban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

Gyártó:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Svédország

Telefon: +46 8 6025200

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK BEN FOGLALT FELTÉTELEK

A referencia tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítsék az alábbi feltételeket:

A kérelmező kötelezettséget vállal arra, hogy a referencia tagállam nemzeti illetékes hatóságának benyújtja az alábbi információkat:

- A 10. és a 15. percben a kezelésre 30%-os és 50%-os mértékben reagáló betegek arányának elemzése az EN-3267-005 számú vizsgálatban,
- Az EN3267-005 és 3267-007 számú vizsgálat végleges eredményei, beleértve a betegek expozíciójának részletezését és a teljes körű biztonsági elemzést.