

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI,
DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI, DEL TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Belgio		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Cipro		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl ¹	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

¹ Nome in attesa di approvazione

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Repubblica Ceca		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Danimarca		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Estonia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Finlandia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl ²	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Francia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

² Nome in attesa di approvazione

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Grecia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Ungheria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Irlanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Islanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Italia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl ³	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Lettonia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

³ Nome in attesa di approvazione

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lituania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Lussemburgo		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Norvegia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Polonia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Repubblica Slovacca		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Slovenia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Spagna		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl ⁴	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale
Svezia	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito		Abstral	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

⁴ Nome in attesa di approvazione

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regno Unito	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Compresa sublinguale	Uso sublinguale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI RAPINYL E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (cfr. allegato I)

Il richiedente ProStrakan Ltd ha presentato, tramite procedura decentrata, una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per Rapinyl, una compressa sublinguale contenente 50, 100, 200, 300, 400, 600 o 800 µg di fentanyl citrato. Il fentanyl è un potente analgesico oppioide di sintesi a breve durata d'azione, noto e diffuso, usato nel trattamento dei pazienti con dolore grave. Rapinyl è destinato al trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti trattati con oppioidi per dolore cronico oncologico.

La richiesta si basava sui dati di letteratura del fentanyl, integrati con dati sulla farmacocinetica di Rapinyl e con un confronto sulla biodisponibilità di Rapinyl e di Actiq pastiglie, un prodotto autorizzato a base di fentanyl transmucosale da somministrare al bisogno. La caratterizzazione farmacocinetica a seguito di trattamento con Rapinyl e i confronti della farmacocinetica di Rapinyl e Actiq sono stati utilizzati come base per creare un ponte (*bridging*) con l'ampia mole di dati clinici pubblicati sull'efficacia e la sicurezza dei prodotti autorizzati a base di fentanyl. Sono pertanto limitati i dati clinici prodotti sull'uso di Rapinyl. Alcuni Stati membri interessati hanno ritenuto che tale approccio di *bridging* non fosse né accettabile né sufficiente e che il rapido discioglimento della compressa di Rapinyl potesse essere indice di un Cmax più alto e di un Tmax più breve. Pertanto sono stati richiesti ulteriori dati sull'efficacia e la sicurezza onde poter autorizzare Rapinyl per la gestione del dolore episodico intenso nella popolazione bersaglio e la procedura è stata deferita al CHMP. Il CHMP ha adottato un Elenco di domande (LoQ) a cui il richiedente doveva rispondere.

Il richiedente ha fornito una rassegna delle attuali conoscenze sul dolore episodico intenso (BTP) oncologico, che descrive il trattamento attualmente disponibile, nonché i dati pubblicati e i dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia di altri prodotti a base di fentanyl, concludendo che il fentanyl è un analgesico ideale per il trattamento del dolore episodico intenso. Rapinyl è una compressa sublinguale a discioglimento rapido studiata per rilasciare il fentanyl in modo rapido e prevedibile attraverso la mucosa orale. La varietà di concentrazioni disponibili consente di personalizzare in modo crescente la dose, partendo dalla dose iniziale raccomandata per arrivare alla dose di equilibrio tra effetto analgesico ed effetti collaterali accettabili. Il richiedente ha tracciato il profilo farmacocinetico di Rapinyl dimostrandone la rapida erogazione, una farmacocinetica prevedibile nel range di dosaggio proposto e mostrando anche che Rapinyl riesce ad ottenere concentrazioni plasmatiche e profili farmacocinetici simili a quelli di Actiq, a dosaggi sia ridotti che elevati.

In modo analogo il richiedente ha ritenuto che la sicurezza clinica dei prodotti a base di fentanyl fosse ben consolidata e ben tollerata sia nei volontari sia nella popolazione bersaglio e che il pattern degli effetti collaterali fosse coerente con quello di altri prodotti a base di fentanyl, compresi quelli usati nel trattamento del BTP. Il richiedente ha fornito dati a sostegno della strategia di *bridging* della farmacocinetica e che dimostrano che l'erogazione del fentanyl contenuto in Rapinyl produce un reale alleviamento del dolore nella popolazione bersaglio. È stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore e si sono avute riduzioni clinicamente importanti del dolore più rapidamente nei pazienti trattati con Rapinyl rispetto al placebo. Il richiedente ha concluso che Rapinyl è sicuro e ben tollerato dai pazienti e che è caratterizzato da un profilo di sicurezza adeguato per questa indicazione.

Il richiedente ha inoltre considerato appropriata l'attuale strategia di *bridging* per l'approvazione di Rapinyl nel range di dosaggio 100-800 µg per il trattamento del BTP nei pazienti in quanto Rapinyl eroga il fentanyl con concentrazioni plasmatiche che rientrano in un range già riconosciuto come sicuro ed efficace. Il comportamento farmacocinetico di Rapinyl è proporzionale alla dose e prevedibile, a dose unica o multipla, e pertanto tale formulazione semplice e rapida da somministrare risponde all'esigenza, finora non ancora soddisfatta, di un prodotto indicato nel trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti oncologici. Il richiedente ha inoltre descritto il proposto piano di gestione del rischio, le modifiche alle informazioni sul prodotto e il programma di formazione rivolto ai sanitari, ai pazienti e a chi li assiste che verrà introdotto al momento del lancio del prodotto. Il

richiedente ritiene pertanto che il rapporto rischi/benefici di Rapinyl sia favorevole e che gli esiti di eventuali ulteriori studi clinici sulla sicurezza e l'efficacia di Rapinyl siano prevedibili e pertanto superflui. Inoltre lo sponsor ha presentato una serie di giudizi indipendenti formulati da specialisti di cure palliative che sono sorprendentemente favorevoli in termini di rischi/benefici.

Il CHMP non ha concordato sull'esistenza di una relazione tra le dosi di Rapinyl e Actiq e pertanto non ha potuto concludere a favore di una confrontabilità dell'esposizione sistemica ottenuta con Rapinyl e Actiq. Il CHMP ha inoltre ritenuto necessario valutare la relazione completa dell'analisi della confrontabilità tra Rapinyl e Actiq, dato che i dati farmacocinetici a disposizione non erano in grado di suffragare la similarità dei due prodotti. Non è stato pertanto possibile determinare il profilo di efficacia/sicurezza di Rapinyl.

Il CHMP ha convenuto sul fatto che le proprietà farmacodinamiche e l'efficacia di fentanyl siano ben consolidate e ha preso atto del modello del dolore del BTP. Considerando il ristretto margine terapeutico del fentanyl, il profilo di efficacia/sicurezza dipende strettamente dall'esposizione sistemica al farmaco e pertanto la comparabilità dell'esposizione sistemica è di fondamentale importanza. Inoltre non convince il CHMP la tesi del richiedente di una biodisponibilità del fentanyl paragonabile tra Rapinyl e Actiq, che richiede una solida dimostrazione di similarità dell'esposizione sistemica. Il CHMP ha ritenuto rassicurante la bassa incidenza dello spettro dei possibili effetti avversi nei pazienti tolleranti agli oppioidi e ha preso atto del testo, contenuto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, sulla titolazione della dose. Il CHMP ha inoltre preso atto della variazione intraindividuale ragionevolmente contenuta delle concentrazioni plasmatiche del fentanyl, nella quale rientrano le variazioni collegate all'assunzione di liquidi, a lesioni della cavità orale, xerostomia (secchezza delle fauci) e mucosite. Il CHMP continua tuttavia a ritenere che la sicurezza di Rapinyl necessiti di ulteriori chiarimenti, in particolare sulle somministrazioni ripetute, sulla dose da 800 µg e sulla titolazione della dose.

In conclusione, il CHMP ha ritenuto che il richiedente abbia fornito informazioni limitate sul trattamento del paziente (titolazione per la determinazione della dose efficace, somministrazioni multiple, somministrazione fino al raggiungimento del dosaggio massimo) che hanno impedito una valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Rapinyl in un contesto clinico e la caratterizzazione del completo profilo tempo-effetto del farmaco rilevante ai fini clinici. Pertanto, sebbene il CHMP ritenga che Rapinyl potrebbe essere usato nel trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti oncologici, ha ritenuto insufficiente il complesso dei dati farmacocinetici, farmacologici e clinici e ha pertanto invitato il richiedente a fornire una dimostrazione clinica dell'efficacia e della sicurezza di Rapinyl ai dosaggi proposti, compreso quello più elevato.

Il richiedente ha fornito i dati di uno studio sulla farmacocinetica di Rapinyl in 8 pazienti oncologici tolleranti agli oppioidi, che ha dimostrato che i parametri farmacocinetici misurati nei pazienti non erano dissimili da quelli dei volontari sani, con una variabilità farmacocinetica simile. Il richiedente ha inoltre affrontato le questioni della xerostomia e della mucosite e ha espresso il parere che nessuna di queste due condizioni potesse prevedibilmente incidere sul discioglimento o l'assorbimento sublinguale di Rapinyl, pur osservando che Rapinyl non era previsto per l'uso nei pazienti con mucosite grave.

Il CHMP, pur ritenendo che non vi siano motivi per temere che la titolazione individualizzata della dose possa non funzionare per la maggior parte dei pazienti, ha osservato che la dose massima non era stata studiata e ha ritenuto lo studio di dimensioni troppo ridotte (n=8) per consentire qualsiasi conclusione affidabile a causa del numero limitato di osservazioni e della mancanza di un'analisi statistica dei dati disponibili. Il CHMP ha pertanto concluso che non era stata dimostrata la confrontabilità dei pazienti con i volontari sani.

Conclusioni sull'Elenco di domande

In conclusione, il CHMP ha preso atto che il richiedente non aveva presentato alcun dato nuovo durante la procedura e non ha accettato l'asserzione del richiedente secondo la quale non sarebbero necessari ulteriori dati clinici sull'efficacia e la sicurezza, cosicché la giustificazione poggia

interamente su una strategia di *bridging* che assume che la biodisponibilità ottenuta con Rapinyl sia doppia rispetto a quella ottenuta con Actiq alla stessa dose molare. Il CHMP ha ritenuto che ciò non fosse dimostrato dai dati forniti a causa della dubbia affidabilità dello studio EN3267-001, poiché i dati non consentono una valutazione della biodisponibilità delle due formulazioni e poiché l'analisi aggregata non può essere condivisa. Inoltre il CHMP ha ritenuto che i dati clinici forniti sull'efficacia e la sicurezza di Rapinyl nel trattamento del BTP in condizioni normali siano insufficienti e che non fosse possibile trarre conclusioni sulla base dello studio clinico fornito. Per di più i dati farmacocinetici ottenuti nei pazienti sono limitati e ciò non consente un confronto con i dati ottenuti nei volontari sani. Pertanto il CHMP non ha potuto accettare che il profilo di sicurezza ed efficacia di Rapinyl possa essere stimato in base alla documentazione fornita. In conclusione, il CHMP ha chiesto ulteriori dati a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di Rapinyl (indipendentemente da Actiq) nel trattamento del BTP e ha adottato un Elenco di questioni non risolte.

Risposte all'Elenco di questioni non risolte e valutazione del CHMP

Il richiedente ha potuto allegare, alla risposta all'Elenco di questioni non risolte, le analisi provvisorie di due studi clinici di fase III, ancora in corso, sulla sicurezza e l'efficacia (EN3267-005 e EN3267-007) condotti negli Stati Uniti dalla Endo. I dati presentati si basano sui dati clinici di 221 volontari e di 41 pazienti. Il richiedente ha inoltre fornito dati che dimostrano che Rapinyl ha soddisfatto l'endpoint primario di efficacia (somma della differenza dell'intensità del dolore dal basale a 30 minuti (SPID30)) e che i risultati erano, statisticamente, altamente significativi ($p=0,0004$). Inoltre, sono stati dimostrati un profilo tempo-effetto clinicamente rilevante per un episodio di dolore episodico intenso e benefici clinici significativi per i pazienti; i pazienti sono stati in grado di determinare la dose efficace di Rapinyl e di usarla con successo per controllare episodi multipli di dolore episodico intenso. Il richiedente ha concluso che la dose ottimale di Rapinyl produce un'insorgenza rapida dell'analgesia che è speculare al profilo del dolore oncologico intenso. Il richiedente ha ritenuto che la velocità e il livello di assorbimento di Rapinyl e Actiq siano simili e che sia associata l'analogia tra i profili farmacocinetici nella prima fase (30 minuti) di assorbimento rapido. Inoltre i dati prodotti per Rapinyl e il consistente corpus degli ulteriori dati sull'esposizione dei pazienti oncologici dimostrano che in volontari e pazienti si ha una farmacocinetica simile, con ciò negando la necessità di ulteriori studi su volontari sani.

Il richiedente ha ritenuto che Rapinyl possa essere titolato con successo e ripetutamente somministrato in modo efficace e sicuro ai pazienti con episodi multipli di dolore episodico intenso. Sono stati inoltre forniti i dati sulla sicurezza degli studi EN3267-005 e EN3267-007 in base ad un cut-off provvisorio a gennaio 2008 della base di dati sulla sicurezza comprendente solo gli eventi avversi gravi (SAE). Fino a quella data non erano giunte, da nessuno dei due studi, segnalazioni di SAE valutati come correlati a Rapinyl. Dato che la sicurezza del fentanyl transmucosale è ben descritta, eventuali questioni di sicurezza di rilievo sarebbero state notate come eventi avversi. Il richiedente ha inoltre difeso la dose da 800 µg e ha illustrato la sicurezza di Rapinyl sovrapposto ad una terapia antalgica continua a base di fentanyl o di altro oppioide, giudicando che l'erogazione transmucosale del fentanyl produceva risultati costanti, a prescindere dal tipo di terapia al basale.

In conclusione, il richiedente ha ritenuto che i risultati degli studi EN3267-005 ed EN3267-007 confermino le conclusioni basate sulla strategia di *bridging* originaria e dimostrino che Rapinyl può essere usato in modo sicuro ed efficace per il trattamento di episodi multipli di dolore episodico intenso oncologico nei pazienti con tolleranza agli oppioidi. Il richiedente ritiene che l'originaria strategia di *bridging* unitamente al corpus significativo di dati forniti che confermano l'efficacia e la sicurezza nei pazienti oncologici dimostri che Rapinyl ha senza dubbio un profilo rischi/benefici favorevole. Purtroppo il richiedente ribadisce l'impegno per il proposto piano completo di gestione del rischio che verrà messo in atto.

Il CHMP ha riconosciuto i dati presentati, prendendo atto e valutando i dati degli studi clinici EN3267-005 e EN3267-007. Il principale impiego delle richiamate analisi provvisorie è per l'individuazione di eventuali nuovi segnali di sicurezza e per il confronto dell'efficacia in rapporto alle risultanze precedenti. Il CHMP ha ritenuto che le informazioni presentate fossero sufficienti per concludere che i dati sulla ripetizione della dose dopo somministrazione di Actiq e Rapinyl sono simili

e la proporzionalità delle dosi tra Actiq e Rapinyl è stata ritenuta stabilita attraverso i dati sulla monosomministrazione, in attesa di ulteriori dati clinici sulla sicurezza e l'efficacia. Il CHMP ha inoltre concordato sul fatto che il range delle dosi proposto per Rapinyl sia sufficientemente documentato e che non siano necessari ulteriori dati sull'efficacia e la sicurezza della titolazione della dose. Inoltre esiste una consistente esperienza nel trattamento del BTP nei pazienti con cancro cronico che già ottengono un livello stabile di analgesia continua tramite oppioidi a forte azione. Tuttavia, sebbene i dati provvisori supportino il range di dosaggio proposto per Rapinyl, il CHMP ha chiesto ulteriori dati clinici che dimostrino in modo chiaro l'efficacia e la sicurezza di Rapinyl. Il CHMP ha ritenuto che i dati farmacocinetici dei volontari sani rispetto ai pazienti siano limitati, riconoscendo tuttavia che i dati disponibili non indicano differenze allarmanti.

Il CHMP ha ritenuto che, mentre i dati sull'efficacia mostravano una differenza statisticamente significativa a favore di Rapinyl rispetto al placebo su SPID 30, gli endpoint primari debbano comprendere la valutazione della differenza dell'intensità del dolore secondo una scala semplice e per definire i responder. In questo studio il criterio primario scelto (SPID) e l'arco temporale scelto per valutare l'efficacia (30 minuti) non sembrano adatti per valutare l'efficacia di un trattamento negli episodi di BTP, che notoriamente presentano una durata media di 30 minuti. Il CHMP era del parere che il richiedente dovesse fornire un'analisi delle percentuali di responder del 30% e 50% dopo 10 e 15 minuti al fine di valutare meglio il profilo tempo-effetto clinicamente rilevante. Inoltre, pur condividendo le motivazioni fornite dal richiedente per un'analisi, in questa fase, limitata ai soli SAE e pur ritenendo rassicurante l'assenza di nuovi problemi di sicurezza importanti, il CHMP ha ritenuto che il richiedente debba fornire un'analisi completa della sicurezza. Infine il CHMP ha ritenuto che la base di dati sull'efficacia e la sicurezza di Rapinyl nel trattamento dei pazienti oncologici con BTP non sia soddisfacente e ha chiesto che siano fornite ulteriori analisi sulla sicurezza: analisi dettagliata dell'esposizione dei pazienti a Rapinyl, analisi completa della sicurezza, relazioni sui decessi.

In base al riesame dei dati e delle risposte, il CHMP ha ritenuto approvabile la domanda per Rapinyl, a condizione che il richiedente risponda in modo soddisfacente all'Elenco delle questioni rimanenti.

Risposte all'Elenco delle questioni rimanenti e valutazione del CHMP

Il richiedente ha confermato che le compresse usate negli studi Endo di fase III, EN3267-005 e EN3267-007, sono qualitativamente e quantitativamente identiche alle compresse attualmente oggetto di riesame in Europa e che il processo di fabbricazione è lo stesso e impiega fentanyl citrato proveniente dallo stesso fornitore e con specifiche identiche. Ciò consente di estrapolare da questi studi le conclusioni per Rapinyl. Il CHMP si è detto d'accordo e ha considerato risolta la questione.

Il richiedente ha fornito, sulla base di pubblicazioni e linee guida, ulteriori assicurazioni sull'uso di Rapinyl nei pazienti con mucosite, concludendo che i pazienti con mucosite lieve/moderata possono usare la formulazione orale, mentre le formulazioni transmucosali di fentanyl non sono adatte per i pazienti con mucosite grave, per i quali sono preferibili altre vie per la somministrazione di analgesici. Il richiedente ha aggiornato il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto con un'avvertenza riveduta in cui si raccomanda di esercitare una maggiore cautela durante la titolazione dei pazienti con lesioni della cavità orale o mucosite. Il richiedente ha inoltre descritto i dati dal momento del cut-off di sicurezza (gennaio 2008) e ha ritenuto che i dati ottenuti presentassero un vantaggio rispetto ai valori citati per Effentora e Actiq, sebbene il motivo per l'abbandono (*dropout*) dei pazienti non sia stato indicato dallo sponsor. Inoltre la cavità orale è stata ispezionata dal medico o da un infermiere 15-20 minuti dopo il trattamento per rilevare un'eventuale irritazione locale; non sono stati osservati risultati anormali e le compresse sono risultate ben tollerate dopo le somministrazioni singole e ripetute. Il CHMP ha ritenuto che il numero di pazienti per i quali si era pervenuti ad una corretta titolazione della dose efficace sia prossimo al valore rilevato sia per Actiq che per Effentora e ha osservato che, dato che il 97% dei pazienti con corretta titolazione della dose efficace ha potuto portare a termine la fase di randomizzazione dello studio, non sono stati individuati particolari problemi di sicurezza.

Il richiedente ha richiamato l'analisi fornita sulla differenza dell'intensità del dolore (PID) per Rapinyl in confronto al placebo rispetto al punto temporale dei 10 minuti dello studio EN3267-005. Sebbene

nell'analisi provvisoria non sia stata effettuata un'analisi delle percentuali di responder del 30% e 50% ai minuti 10 e 15, tale analisi è stata chiesta allo sponsor nella relazione finale sullo studio clinico. In mancanza di tali dati, il richiedente ha fornito dati che dimostravano una correlazione diretta tra l'analisi del 33% di responder e PID e ha usato i dati attualmente disponibili sul dolore e i valori PID per stimare le percentuali di responder tra il trattamento attivo e il placebo in corrispondenza di punti temporali precedenti. Sebbene non convalidati, i risultati ottenuti tramite estrapolazione hanno mostrato un vantaggio rispetto a Effentora e Actiq. In conclusione, il richiedente ritiene che la dimostrazione di un miglioramento statisticamente significativo nella PID a 10 e 15 minuti nello studio EN3267-005 rappresenti la misura idonea e clinicamente rilevante della precoce efficacia di Rapinyl e che un miglioramento della PID si rifletta direttamente in un aumento della percentuale dei responder. Il richiedente ha inoltre presentato e ampiamente discusso i dati sull'esposizione per i 131 pazienti con riuscita titolazione degli studi EN3267-005 e 007 e per i pazienti che avevano completato i follow-up dei 3 e dei 12 mesi.

Il richiedente ha illustrato il set di dati, già fornito in precedenza, sui SAE fino al cut-off di sicurezza del 18 gennaio 2008 e ha ritenuto che i nuovi dati sulla sicurezza integrassero la strategia di *bridging* e fossero in linea con una successiva revisione dei dati sui SAE che arriva al 15 maggio 2008. Il richiedente ha descritto i segnali dei SAE osservati notando che un solo caso era stato giudicato dall'investigatore come collegato al farmaco di studio. Il richiedente ha inoltre illustrato la differenza tra volontari (non pretrattati con oppioidi) e la popolazione di pazienti bersaglio (facenti un uso cronico di oppioidi), osservando che il pattern degli eventi collegati era coerente con la letteratura disponibile sul profilo di sicurezza dei prodotti contenenti fentanyl e l'assenza di tendenze dose-correlate nell'incidenza degli eventi avversi. Durante questi studi di fase III è stato somministrato un numero elevato di dosi di Rapinyl e sono state somministrate dosi elevate di Rapinyl per periodi prolungati senza che vi fossero motivi di preoccupazione per la natura e la frequenza dei SAE segnalati. Pertanto il richiedente ha ritenuto che il profilo di sicurezza di Rapinyl fosse appropriato per questa indicazione. Il CHMP è stato rassicurato dall'assenza di segnalazioni in merito a segnali per la sicurezza collegati ai SAE ma ha tuttavia chiesto al richiedente di presentare un'analisi completa della sicurezza quale condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il richiedente ha fornito le relazioni complete su tutti i decessi notificatigli e ha esaminato gli eventi avversi esitati nel decesso, concludendo che gli investigatori dello studio non avevano considerato tali decessi collegati al farmaco di studio. In un paziente si è avuto un tentativo, riuscito, di suicidio, tuttavia sebbene l'ideazione suicidaria sia notoriamente più comune nei pazienti oncologici rispetto alla popolazione generale, non sono stati segnalati come eventi avversi associati ad Actiq o a Fentora/Effentora né suicidi né ideazioni suicidarie e, in base al profilo farmacocinetico simile di Rapinyl e Actiq, il richiedente ritiene che quello indicato fosse un caso sporadico, coerentemente con la valutazione dell'investigatore di evento non correlato. Il CHMP ha esaminato le relazioni sui decessi e ha accettato le conclusioni del richiedente. Tuttavia il tentativo riuscito di suicidio merita attenzione, e siccome depressione e labilità dell'umore sono eventi avversi elencati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Actiq, il CHMP ha ritenuto che tali tipi di eventi vadano attentamente monitorati e ha chiesto di continuare a seguire la questione nel quadro della farmacovigilanza post-commercializzazione.

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Il CHMP ha accolto con favore le nuove analisi provvisorie dei dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rapinyl, ritenendo tuttavia che i nuovi dati vadano considerati come preliminari, dato che i risultati completi dei trial non sono ancora disponibili per una valutazione. Sebbene il numero di pazienti analizzati sia piuttosto basso, oggi sono disponibili informazioni sul trattamento del BTP nei pazienti oncologici a dosi variabili da 100 a 800 µg senza che siano emerse nuove segnalazioni sulla sicurezza. Tali informazioni sono suffragate dalle proprietà note del fentanyl, dai dati clinici presentati, dalla versione riveduta del riassunto delle caratteristiche del prodotto in cui si raccomanda una rigorosa titolazione individualizzata della dose e dal piano di gestione del rischio proposto.

I dati sull'efficacia indicano che Rapinyl è statisticamente diverso dal placebo nel trattamento del BTP e tali risultati appaiono clinicamente rilevanti. Il richiedente ha fornito un'estrapolazione della PID dei minuti 10 e 15 alle percentuali dei responder. Tale calcolo sembra ragionevole, tuttavia l'analisi dei responder dovrà essere fornita una volta disponibile. I dati a disposizione sull'esposizione sono stati forniti come da richiesta e, sebbene non siano quelli definitivi, il CHMP ha ritenuto al momento sufficiente l'esposizione a Rapinyl. A causa del basso numero di pazienti esposti per un lungo periodo, è necessario fornire i risultati finali degli studi EN3267-005 e EN3267-007 come condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio. In base ai dati forniti sull'efficacia e la sicurezza, Rapinyl appare paragonabile ad altri prodotti a base di fentanyl (Actiq e Effentora) nel trattamento del BTP nei pazienti oncologici.

Tuttavia, a causa del ridottissimo numero di pazienti esposti per un lungo periodo, è stato chiesto al richiedente di fornire i risultati finali degli studi EN3267-005 e EN3267-007 e i dati completi sull'analisi della sicurezza per i SAE quali condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre va monitorata la propensione suicida, dato che depressione e labilità dell'umore rientrano tra gli eventi avversi per Actiq.

In conclusione il CHMP ha ritenuto che il richiedente abbia risposto alle domande in modo soddisfacente. In base all'esame dei dati e alle risposte del richiedente all'elenco delle questioni non risolte e delle questioni rimanenti, il CHMP ha ritenuto favorevole il rapporto rischi/benefici e pertanto ha approvato la domanda di autorizzazione per Rapinyl compresse sublinguali da 50, 100, 200, 300, 400, 600 e 800 µg, a condizione che il richiedente apporti le modifiche testuali delle informazioni sul prodotto e ottemperi alle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio descritte nell'allegato IV.

Considerato che:

- il richiedente, in particolare con gli ulteriori dati clinici presentati nel corso della procedura di deferimento al CHMP, ha risposto in modo soddisfacente alle riserve del CHMP,
- la gamma delle dosi di Rapinyl e la proporzionalità delle dosi tra Actiq e Rapinyl sono stati considerati confermati
- e che, a condizione che il richiedente soddisfi le condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio elencate nell'allegato IV,
- il CHMP ha ritenuto favorevole il rapporto rischi/benefici,

il CHMP ha raccomandato la modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono contenuti nell'allegato III, per Rapinyl e denominazioni associate (vedi allegato I). Le condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio sono elencate nell'allegato IV.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapinyl e denominazioni associate (vedere Allegato I) compresse sublinguali da 50 microgrammi
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Rapinyl compresse sublinguali da 100 microgrammi
Rapinyl compresse sublinguali da 200 microgrammi
Rapinyl compresse sublinguali da 300 microgrammi
Rapinyl compresse sublinguali da 400 microgrammi
Rapinyl compresse sublinguali da 600 microgrammi
Rapinyl compresse sublinguali da 800 microgrammi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa sublinguale contiene 50 microgrammi di fentanil (come citrato)

100 microgrammi di fentanil (come citrato)
200 microgrammi di fentanil (come citrato)
300 microgrammi di fentanil (come citrato)
400 microgrammi di fentanil (come citrato)
600 microgrammi di fentanil (come citrato)
800 microgrammi di fentanil (come citrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

La compressa sublinguale da 50 microgrammi è di colore bianco e di forma pentagonale

La compressa sublinguale da 100 microgrammi è di colore bianco e di forma rotonda

La compressa sublinguale da 200 microgrammi è di colore bianco e di forma ovale

La compressa sublinguale da 300 microgrammi è di colore bianco e di forma triangolare

La compressa sublinguale da 400 microgrammi è di colore bianco e di forma romboidale

La compressa sublinguale da 600 microgrammi è di colore bianco e a forma di "D"

La compressa sublinguale da 800 microgrammi è di colore bianco e a forma di capsula

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gestione del dolore episodico intenso nei pazienti adulti mediante terapia a base di oppiacei per il dolore cronico da cancro. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore cronico persistente diversamente controllato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Rapinyl deve essere somministrato esclusivamente a pazienti considerati tolleranti alla terapia a base di oppiacei per il dolore persistente da cancro. I pazienti si possono considerare tolleranti agli oppiacei se assumono almeno 60 mg di morfina per via orale al giorno, 25 microgrammi di fentanil transdermico all'ora o se hanno assunto una dose equianalgesica di un altro oppiaceo per almeno una settimana.

Le compresse sublinguali di Rapinyl si devono somministrare direttamente sotto la lingua, nella parte più profonda. Le compresse sublinguali di Rapinyl non si devono ingerire, ma le si deve lasciare dissolvere completamente nella cavità sublinguale, senza masticarle né succhiarle. Informare i pazienti di non mangiare né bere fino a completo dissolvimento della compressa.

Nei pazienti con secchezza delle fauci si può utilizzare acqua per inumidire la mucosa prima di assumere Rapinyl.

Titolazione della dose

La dose ottimale di Rapinyl sarà determinata per ogni singolo paziente mediante aumento graduale della dose. Sono disponibili diversi dosaggi da utilizzare durante la fase di titolazione. La dose iniziale di Rapinyl deve essere pari a 100 microgrammi, aumentando la dose secondo necessità nel range dei dosaggi disponibili.

La compressa sublinguale con dosaggio da 50 microgrammi può essere utilizzata in una fase di titolazione intermedia.

I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio fino al raggiungimento della dose adeguata, cioè quella dose che, per ciascuna manifestazione di dolore episodico intenso, offra una adeguata analgesia con effetti indesiderati accettabili.

Il passaggio da altri prodotti contenenti fentanil a Rapinyl non deve avvenire secondo un rapporto 1:1, a causa dei diversi profili di assorbimento. Se i pazienti passano da un altro prodotto contenente fentanil, è richiesta una nuova titolazione con Rapinyl.

Per la titolazione è raccomandato il seguente schema terapeutico, sebbene in tutti i casi il medico debba tener presente le necessità cliniche del paziente, l'età e la malattia concomitante.

Tutti i pazienti devono iniziare la terapia assumendo una sola compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione di una singola compressa sublinguale non si ottiene una adeguata analgesia, è possibile somministrare una seconda compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se si ottiene un inadeguato effetto antidolorifico con 2 compresse sublinguali da 100 microgrammi, per la successiva manifestazione di dolore episodico intenso si deve valutare l'assunzione di una compressa di dosaggio immediatamente superiore. L'aggiustamento della dose deve proseguire in maniera graduale fino al raggiungimento di una adeguata analgesia. Questa titolazione procederà con la somministrazione di una singola compressa sublinguale e la somministrazione di una seconda compressa sublinguale supplementare dopo 15-30 minuti, se l'effetto antidolorifico ottenuto risulta inadeguato. Il dosaggio relativo alla compressa sublinguale supplementare deve essere portato da 100 a 200 microgrammi a dosi di 400 microgrammi e oltre, come illustrato nello schema seguente. Durante questa fase di titolazione, non somministrare più di due (2) compresse sublinguali per un singolo episodio di dolore episodico intenso.

Dosaggio (microgrammi) della prima compressa sublinguale per episodio di dolore episodico intenso	Dosaggio (microgrammi) della compressa sublinguale supplementare (seconda) da assumere 15-30 minuti dopo la prima compressa, se richiesto
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Se si ottiene un'adeguata analgesia alla dose più alta, ma gli effetti indesiderati si considerano inaccettabili, si può somministrare una dose intermedia (usando la compressa sublinguale da 50 o da 100 microgrammi, secondo necessità).

Dosi superiori a 800 microgrammi non sono state valutate negli studi clinici.

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse correlate agli oppiacei e di identificare la dose idonea, è assolutamente necessario un attento monitoraggio dei pazienti da parte degli operatori sanitari durante il processo di titolazione.

Terapia di mantenimento

Una volta stabilita una dose idonea, che può consistere anche in più compresse, i pazienti devono rimanere su questa dose, e devono limitare il consumo a un massimo di quattro dosi di Rapinyl al giorno.

Modifiche agli aggiustamenti di dose

Se la risposta (analgesia o reazioni avverse) alla dose titolata di Rapinyl cambia in maniera evidente, può essere necessario un aggiustamento per assicurare il mantenimento di una dose ottimale.

Se si verificano più di quattro episodi di dolore episodico intenso al giorno per un periodo superiore a quattro giorni consecutivi, deve essere nuovamente valutata la dose dell'oppiaceo a lunga durata d'azione usata per il dolore persistente. Se l'oppiaceo a lunga durata d'azione o la sua dose vengono modificati, il dosaggio di Rapinyl deve essere rivalutato e nuovamente titolato, per assicurare che sia ottimale per il paziente.

È assolutamente necessario che un'eventuale nuova titolazione di dose dell'analgescico sia monitorata da un operatore sanitario.

Sospensione della terapia

Per i pazienti che non richiedano un'ulteriore terapia con oppiacei, si deve tenere in considerazione la dose di Rapinyl prima di una riduzione graduale della titolazione degli oppiacei, onde ridurre al minimo i possibili effetti da astinenza.

Nei pazienti che continuano ad assumere la terapia cronica a base di oppiacei per il dolore persistente, ma non richiedono più il trattamento per il dolore episodico intenso, la terapia con Rapinyl può essere di solito interrotta immediatamente.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Rapinyl non si deve usare nei pazienti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Uso nei pazienti anziani

L'approccio alla titolazione della dose deve avvenire con particolare cautela e i pazienti vanno posti sotto attenta osservazione per rilevare eventuali segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei pazienti con insufficienza renale ed epatica

I pazienti che presentano disfunzione epatica o renale devono essere sottoposti ad attenta osservazione durante la titolazione della dose di Rapinyl per rilevare l'eventuale comparsa di segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di Rapinyl è controindicato nei pazienti naïve al trattamento con oppiacei, in quanto è presente pericolo di depressione respiratoria con rischio di vita.

Grave depressione respiratoria o gravi malattie polmonari ostruttive.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti e coloro che li assistono devono essere informati circa la presenza nel Rapinyl di una sostanza attiva in quantità tale da essere fatale per un bambino e quindi sulla necessità che tutte le compresse vengano tenute fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

A causa degli effetti indesiderati potenzialmente gravi che si possono verificare quando si assume una terapia con un oppiaceo quale il Rapinyl, i pazienti e coloro che li assistono devono essere informati dell'importanza di una corretta assunzione del Rapinyl e di quale azione intraprendere in caso di sintomi da sovradosaggio.

Prima di iniziare la terapia con Rapinyl, è importante che si sia stabilizzato il trattamento con oppiacei a lunga durata di azione per il controllo del dolore persistente.

In caso di somministrazione ripetuta di oppiacei, quali il fentanil, è possibile che si sviluppino assuefazione e dipendenza fisica e/o psicologica. La dipendenza iatrogena in seguito ad uso terapeutico degli oppiacei è rara.

Come per tutti gli oppiacei, l'uso del Rapinyl è associato a rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa. Si deve usare particolare cautela durante la titolazione della dose di Rapinyl in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o altre patologie che predispongono a depressione respiratoria (ad es. miastenia gravis) a causa del rischio di ulteriore depressione respiratoria, che potrebbe causare insufficienza respiratoria.

Rapinyl deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti particolarmente suscettibili agli effetti intracranici della ipercapnia, ovvero in coloro nei quali appare evidente un aumento della pressione intracranica, uno stato di coscienza alterato, coma o tumori cerebrali. In pazienti con lesioni alla testa, il decorso clinico potrebbe essere occultato dall'uso di oppiacei. In tale evenienza, occorre usare gli oppiacei solo in caso di assoluta necessità.

È stato dimostrato che il fentanil per via endovenosa può causare bradicardia. Rapinyl deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con bradiaritmie.

I dati provenienti da studi relativi all'uso endovenoso del fentanil indicano che i pazienti anziani possono mostrare ridotta clearance ed emivita prolungata e possono essere più sensibili alla sostanza attiva rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani, cachettici o debilitati, devono essere tenuti sotto attenta osservazione per manifestazioni di tossicità da fentanil e, se necessario, le dosi devono essere ridotte.

Rapinyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica o renale, specialmente durante la fase di titolazione. L'uso di Rapinyl in pazienti con insufficienza epatica o renale può aumentare la biodisponibilità di fentanil e ridurre la clearance sistemica, con conseguente accumulo e aumento o prolungamento degli effetti oppiacei.

Si deve prestare attenzione nel trattamento di pazienti con ipovolemia e ipotensione.

Rapinyl non è stato studiato in pazienti con lesioni orali o mucosite. In tali pazienti può esistere il rischio di una maggiore esposizione sistemica del farmaco e quindi si raccomanda una particolare cautela durante la titolazione.

Non dovrebbero insorgere evidenti effetti causati dalla cessazione del trattamento con Rapinyl, ma possibili sintomi di astinenza sono ansia, tremore, sudorazione, pallore, nausea e vomito.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fentanil è metabolizzato da CYP3A4. I farmaci che inibiscono l'attività CYP3A4, quali gli antibiotici macrolidi (ad es. l'eritromicina), gli agenti antifungini azolici (ad es. chetoconazolo, itraconazolo) o alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) possono aumentare la biodisponibilità di

fentanil, riducendone la clearance sistemica e intensificando o prolungando potenzialmente gli effetti oppiacei. Anche il succo di pompelmo è un noto inibitore di CYP3A4. Il fentanil deve quindi essere somministrato con cautela nei pazienti che in concomitanza assumono inibitori di CYP3A4.

L'uso concomitante di altri depressori del sistema nervoso centrale, quali altri derivati della morfina (analgesici e antitussivi), anestetici generali, rilassanti muscolo-scheletrici, antidepressivi sedativi, antistaminici H1 sedativi, barbiturici, ansiolitici (ad es. benzodiazepine), ipnotici, antipsicotici, clonidina e sostanze correlate possono produrre un aumento dell'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale. Possono verificarsi depressione respiratoria, ipotensione e sedazione profonda.

L'alcol potenzia gli effetti sedativi degli analgesici a base di morfina, pertanto con Rapinyl non è raccomandata la somministrazione concomitante di bevande alcoliche o di prodotti medicinali contenenti alcol.

Rapinyl non è raccomandato nei pazienti che hanno assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) negli ultimi 14 giorni, in quanto è stato segnalato un potenziamento severo e imprevedibile da parte degli inibitori di MAO con analgesici oppiacei.

Non è raccomandato l'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppiacei (ad es. buprenorfina, nalbupina, pentazocina). Essi possiedono alta affinità con i recettori degli oppiacei e un'attività intrinseca relativamente bassa e quindi, in parte, antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi di astinenza nei pazienti dipendenti da oppiacei.

4.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza del fentanil in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il fentanil non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Il trattamento a lungo termine durante la gravidanza può causare sintomi di astinenza nei neonati.

Il fentanil non si deve usare durante il travaglio e il parto (compreso il taglio cesareo) in quanto il farmaco attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto o nel neonato.

Il fentanil è escreto nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Il fentanil deve essere usato dalle donne in allattamento solo se i benefici superano i rischi potenziali per la madre e il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, il fentanil può condizionare la capacità fisica o mentale di eseguire attività potenzialmente pericolose, quali guidare o utilizzare macchinari. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare né utilizzare macchinari in caso di vertigini o sonnolenza o se si verificasse offuscamento o sdoppiamento della vista durante l'assunzione di Rapinyl.

4.8 Effetti indesiderati

Con Rapinyl sono prevedibili effetti indesiderati tipici degli oppiacei; essi tendono a ridursi di intensità con l'uso prolungato. Le potenziali reazioni avverse più gravi associate all'uso degli oppiacei sono depressione respiratoria (che potrebbe causare arresto respiratorio), ipotensione e shock. Altre reazioni avverse comunemente riportate includono: nausea, vomito, costipazione, cefalea, sonnolenza/affaticamento e capogiri.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici con Rapinyl in pazienti e volontari, con sospetta relazione con il trattamento, sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza (molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: vertigini, sonnolenza, cefalea

Comune: reazione vaso-vagale, ipoestesia, parestesia, iperacusia

Patologie dell'occhio

Comune: visione anormale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: depressione respiratoria, rinite, faringite

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: vomito, dolore addominale, diarrea, costipazione, fastidio allo stomaco, dispepsia, bocca secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, prurito

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica, rossore, vampate

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: astenia, irritazione nella sede di applicazione

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, anoressia, difficoltà di concentrazione, euforia

Tutte le suddette reazioni avverse sono state segnalate nei volontari naïve agli oppiacei ai quali è stato somministrato Rapinyl. I pazienti (n=23) trattati con Rapinyl hanno avuto solo vertigini, nausea e vomito.

Sono inoltre state segnalate le seguenti reazioni avverse associate ad altri prodotti a base di fentanil (molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; molto raro $< 1/10.000$; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)):

Patologie cardiache

Non comune: bradicardia, tachicardia, ipertensione

Molto raro: aritmie

Patologie del sistema nervoso

Comune: mioclono, insonnia, alterazioni del gusto

Non comune: andatura/coordinazione anomala, vertigini, amnesia, disturbi del linguaggio, tremori

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: ipoventilazione, asma, dispnea,

Molto raro: apnea, emottisi

Patologie gastrointestinali

Comune: occlusione gastrointestinale, disfagia, ulcere orali/stomatite, disturbi alla lingua

Non comune: gonfiore addominale, flatulenza, sete

Raro: singhiozzo

Patologie renali e urinarie

Non comune: ritenzione urinaria, modifiche della frequenza urinaria

Molto raro: spasmo vescicale, oliguria

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: sudorazione

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: lesioni accidentali

Patologie vascolari

Comune: vasodilatazione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: malessere

Disturbi psichiatrici

Comune: allucinazioni, confusione, ansia, nervosismo, alterazioni del pensiero, sogni anomali

Non comune: agitazione, depersonalizzazione, labilità emotiva

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio da fentanil sono una intensificazione delle sue azioni farmacologiche, l'effetto più grave delle quali è la depressione respiratoria, che può causare arresto respiratorio.

La gestione immediata del sovradosaggio da oppiacei include la rimozione dalla bocca di eventuali compresse sublinguali di Rapinyl residue, la stimolazione fisica e verbale del paziente e la valutazione del livello di coscienza. Si deve stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree. Se necessario inserire una via respiratoria orofaringea o un tubo endotracheale, somministrare ossigeno e iniziare la ventilazione meccanica, secondo necessità. Mantenere adeguata temperatura corporea e somministrazione di fluido per via parenterale.

Per il trattamento del sovradosaggio accidentale in individui naïve agli oppiacei, si devono usare naloxone o altri antagonisti degli oppiacei, così come indicato da un punto di vista clinico e sulla base del relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. La somministrazione ripetuta di antagonisti degli oppiacei può essere necessaria se la durata della depressione respiratoria si prolunga.

Si deve prestare attenzione all'uso del naloxone o di altri antagonisti degli oppiacei per trattare il sovradosaggio nei pazienti sotto terapia con oppiacei, in quanto esiste rischio di incorrere nella sindrome di astinenza acuta.

Nel caso in cui si verifichi grave o persistente ipotensione, valutare l'ipovolemia e il problema deve essere gestito con idonea terapia mediante fluido per via parenterale.

Con il fentanil e altri oppiacei è stata segnalata rigidità muscolare che interferisce con la respirazione. In questa situazione, può risultare necessaria l'intubazione endotracheale, la ventilazione assistita e la somministrazione di antagonisti di oppiacei e di miorellassanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati della fenilpiperidina. Codice ATC: N02AB03

Il fentanil è un potente analgesico μ -oppiaceo, con rapida insorgenza di analgesia e breve durata d'azione. Come analgesico, il fentanil è all'incirca 100 volte più potente della morfina. Gli effetti secondari del fentanil sul sistema nervoso centrale (SNC) e sulla funzione respiratoria e gastro-intestinale sono tipici degli analgesici oppiacei e sono considerati effetti di classe.

Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai livelli ematici della sostanza attiva; nei pazienti naïve agli oppiacei, minime concentrazioni sieriche analgesiche efficaci di fentanil sono comprese tra 0,3 e 1,2 ng/ml, mentre i livelli nel sangue di 10-20 ng/ml producono anestesia chirurgica e profonda depressione respiratoria.

In pazienti con dolore cronico da cancro con dosi di oppiacei di mantenimento stabili, è stato dimostrato che Rapinyl induce un effetto antidolorifico significativamente superiore per il dolore episodico intenso rispetto a placebo da 15 minuti dalla somministrazione in poi, con necessità significativamente inferiore di terapia analgesica "al bisogno". La sicurezza e l'efficacia di Rapinyl sono state valutate in pazienti che assumevano il farmaco all'insorgenza del dolore episodico intenso. Un uso preventivo di Rapinyl per prevenire episodi di dolore prevedibili non è stato indagato negli studi clinici.

Il fentanil, come tutti gli agonisti del recettore degli μ -oppiacei, produce depressione respiratoria dose dipendente. Questo rischio è maggiore nei soggetti naïve agli oppiacei che nei pazienti che hanno avuto grave dolore o che ricevono terapia cronica a base di oppiacei. Il trattamento a lungo termine con oppiacei di solito causa assuefazione ai loro effetti secondari.

Mentre gli oppiacei in genere aumentano il tono della muscolatura liscia del tratto urinario, l'effetto finale tende ad essere variabile, in alcuni casi producendo urgenza minzionale, in altri, difficoltà di minzione.

Gli oppiacei aumentano il tono e riducono le contrazioni propulsive della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, causando il prolungamento del tempo di transito gastrointestinale, la qual cosa può essere alla base dell'effetto costipante del fentanil.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fentanil è un farmaco altamente lipofilo, assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa orale e più lentamente attraverso il tratto gastrointestinale. Il fentanil somministrato per via orale comporta pronunciati effetti di primo passaggio epatico e intestinale.

Rapinyl è una formulazione in compresse sublinguali a rapido dissolvimento. Il rapido assorbimento del fentanil si verifica nell'arco di circa 30 minuti dalla somministrazione di Rapinyl. La biodisponibilità di Rapinyl non è stata studiata ma si ritiene che sia circa del 70%. Le concentrazioni plasmatiche massime medie del fentanil vanno da 0,2 a 1,3 ng/ml (dopo la somministrazione di 100-800 μ g di Rapinyl) e si raggiungono entro 22,5-240 minuti.

Circa l'80-85% del fentanil si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all' α 1-glicoproteina e in misura minore ad albumina e lipoproteina. Il volume di distribuzione del fentanil allo steady-state è di circa 3-6 l/kg.

Il fentanil è principalmente metabolizzato via CYP3A4 in diversi metaboliti farmacologicamente inattivi, compreso il norfentanil. Entro 72 ore dalla somministrazione di fentanil per via endovenosa, circa il 75% della dose viene escreta nelle urine, principalmente come metaboliti, con meno del 10% come farmaco inalterato. Circa il 9% della dose è presente nelle feci, principalmente come metaboliti.

La clearance totale plasmatica di fentanil è circa 0,5 l/h/kg. Dopo la somministrazione di Rapinyl, l'emivita di eliminazione primaria di fentanil è pari a circa 7 ore (range 3-12,5 ore) e l'emivita terminale è pari a circa 20 ore (range 11,5-25 ore).

La farmacocinetica di Rapinyl è risultata proporzionale alla dose, nel range di dosi compreso tra 100 e 800 µg.

Farmacocinetica in gruppi speciali

Una funzione epatica o renale insufficiente può causare un aumento delle concentrazioni sieriche. Pazienti anziani, cachettici o in genere debilitati possono avere una clearance del fentanil inferiore, che potrebbe causare un'emivita finale più prolungata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di farmacologia sulla sicurezza e sulla tossicità di dosi ripetute non rivelano un particolare pericolo per gli esseri umani, che non sia già contemplato in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità nei feti dei ratti. Gli effetti teratogenici, tuttavia, non sono stati dimostrati.

I test di mutagenesi nei batteri e nei roditori hanno ottenuto risultati negativi. Come altri oppiacei, il fentanil ha mostrato effetti mutageni *in vitro* sulle cellule di mammiferi. Un rischio mutageno con l'uso terapeutico sembra improbabile, poiché gli effetti sono stati indotti solo a concentrazioni molto alte.

Non sono stati condotti studi a lungo termine sulla carcinogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina silicizzata
Sodio Croscarmellosso
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sublinguali di Rapinyl sono confezionate in blister di OPA/PVC/alluminio/ alluminio contenuti in una confezione esterna di cartone. La confezione di ciascun dosaggio di compresse sublinguali di Rapinyl è codificata secondo un particolare colore identificativo.

Dimensioni della confezione: confezioni da 10 o da 30 compresse sublinguali. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I materiali di rifiuto devono essere smaltiti in maniera sicura. I pazienti e coloro che li assistono devono essere esortati a restituire eventuale prodotto non utilizzato alla farmacia, dove deve essere smaltito sulla base delle normative nazionali e locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Etichetta della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapinyl e denominazioni associate (vedere Allegato I) compresse sublinguali da 50 microgrammi

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali

Rapinyl compresse sublinguali da 100 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 200 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 300 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 400 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 600 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 800 microgrammi

Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa sublinguale contiene 50 microgrammi di fentanil (come citrato)

100 microgrammi di fentanil (citrato)

200 microgrammi di fentanil (citrato)

300 microgrammi di fentanil (citrato)

400 microgrammi di fentanil (citrato)

600 microgrammi di fentanil (citrato)

800 microgrammi di fentanil (citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa sublinguale

10 compresse

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sublinguale.

Da dissolvere sotto la lingua.

Non ingerire

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere Rapinyl fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo prodotto deve essere utilizzato SOLO nel modo prescritto. Se il prodotto dovesse essere utilizzato da persona diversa da colui al quale è stato prescritto, potrebbe rappresentare un rischio GRAVE per la sua salute

8. DATA DI SCADENZA

SCAD: (mese/anno)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

Si raccomanda di conservare Rapinyl in un luogo protetto e chiuso a chiave

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato deve essere consegnato, se possibile, al farmacista.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lot: XXXX

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapinyl e denominazioni associate (vedere Allegato I) compresse sublinguali da 50 µg

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Rapinyl 100 µg compresse sublinguali

Rapinyl 200 µg compresse sublinguali

Rapinyl 300 µg compresse sublinguali

Rapinyl 400 µg compresse sublinguali

Rapinyl 600 µg compresse sublinguali

Rapinyl 800 µg compresse sublinguali

Fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Rapinyl e denominazioni associate (vedere Allegato I) **compresse sublinguali da 50 microgrammi**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Rapinyl compresse sublinguali da 100 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 200 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 300 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 400 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 600 microgrammi

Rapinyl compresse sublinguali da 800 microgrammi

Fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Rapinyl e a che cosa serve
2. Prima di prendere Rapinyl
3. Come prendere Rapinyl
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rapinyl
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È RAPINYL E A CHE COSA SERVE

Rapinyl è un trattamento destinato a persone **che già devono assumere regolarmente potenti medicinali antidolorifici (oppiacei)** per il dolore persistente da cancro, ma che richiedono un trattamento per il dolore episodico intenso. Se ha dei dubbi consulti il medico.

Il dolore episodico intenso è un dolore che si verifica improvvisamente, anche se lei ha già assunto il consueto medicinale oppiaceo antidolorifico.

Il principio attivo presente nelle compresse sublinguali di Rapinyl è il fentanil. Il fentanil appartiene a un gruppo di potenti medicinali antidolorifici denominati oppiacei.

2. PRIMA DI PRENDERE RAPINYL

Non prenda Rapinyl

- se è allergico (ipersensibile) al fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Rapinyl
- se ha gravi problemi respiratori

Prima di iniziare il trattamento con Rapinyl, **deve aver preso o usato regolarmente un forte medicinale antidolorifico prescritto, denominato oppiaceo, per controllare il del dolore persistente.** In caso contrario, questo medicinale potrebbe causare gravi difficoltà respiratorie (vedere il paragrafo 4 – Possibili effetti indesiderati). Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Faccia particolare attenzione con Rapinyl

Informi il medico prima del trattamento se ha o ha avuto di recente uno dei seguenti eventi, in quanto il medico dovrà tener conto di questi nella prescrizione della dose:

- una lesione alla testa, in quanto Rapinyl potrebbe nascondere l'entità della lesione
- problemi respiratori o miastenia gravis (condizione caratterizzata da debolezza muscolare)
- frequenza cardiaca bassa o pressione del sangue bassa
- malattia renale o epatica, in quanto questa può richiedere al medico un più attento aggiustamento della dose
- tumore del cervello e/o aumento della pressione intracranica (aumento della pressione nel cervello che causa grave mal di testa, sensazione di malessere e offuscamento della vista)
- ferite nella bocca o mucosite (gonfiore e arrossamento all'interno della bocca)

Durante il trattamento con Rapinyl, se è in procinto di essere sottoposto/a a un intervento chirurgico, informi il medico o il dentista che sta assumendo questo medicinale.

Assunzione di Rapinyl con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (diverso dal consueto medicinale oppiaceo antidolorifico), anche se tale medicinale è ottenibile senza prescrizione medica.

I seguenti medicinali possono intensificare gli effetti di Rapinyl:

- alcuni tipi di agenti antifungini contenenti ad es. chetoconazolo o itraconazolo (usati per trattare le infezioni da funghi);
- alcuni tipi di medicinali antibiotici usati per trattare infezioni (denominati macrolidi, contenenti ad es. eritromicina);
- alcuni tipi di medicinali antivirali usati per trattare infezioni causate da virus (denominati inibitori della proteasi, contenenti ad es. ritonavir);
- medicinali contenenti alcol;
- medicinali denominati inibitori della monoamineossidasi (MAO), che si usano per grave depressione e morbo di Parkinson; informi il medico se ha preso questo tipo di medicinale nelle ultime due settimane.

I seguenti medicinali possono ridurre gli effetti di Rapinyl:

- alcuni tipi di forti antidolorifici contenenti ad es. buprenorfina o pentazocina.

Rapinyl può intensificare l'effetto di medicinali che causano sonnolenza, quali:

- altri potenti **medicinali antidolorifici** (medicinali di tipo oppiaceo, ad es. per dolore e tosse)
- anestetici generali (utilizzati per addormentare durante le operazioni)
- rilassanti muscolari
- sonniferi
- medicinali usati per trattare
 - depressione
 - allergie
 - ansia e psicosi
- medicinali contenenti clonidina (usati per trattare la pressione del sangue alta).

Assunzione di Rapinyl con cibi e bevande

In talune persone Rapinyl può causare sonnolenza. Non assuma alcol senza consultare il medico, in quanto potrebbe causarle maggiore sonnolenza del solito.

Non beva succo di pompelmo se le è stato prescritto il trattamento con Rapinyl, in quanto può aumentare gli effetti collaterali di Rapinyl.

Gravidanza e allattamento

Non usi Rapinyl durante la gravidanza, a meno che non le se sia stato esplicitamente detto dal medico.

Il fentanil passa nel latte materno e può causare estrema sonnolenza e difficoltà respiratorie al bambino allattato. Consulti il medico e non usi Rapinyl durante l'allattamento, a meno che il medico non valuti che i benefici che ne riceve siano maggiori dei rischi per il bambino.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Rapinyl può condizionare la sua capacità fisica o mentale di eseguire attività potenzialmente pericolose, quali guidare o utilizzare macchinari.

Se sente capogiri, sonnolenza o vista offuscata quando prende Rapinyl, non guidi né usi macchinari.

3. COME PRENDERE RAPINYL

Prima di prendere Rapinyl per la prima volta, il medico le spiegherà come va assunto per trattare con efficacia il del dolore episodico intenso.

Prenda sempre Rapinyl seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Questo prodotto deve essere utilizzato SOLO da lei, sulla base delle istruzioni fornite dal medico. Non deve essere utilizzato da nessun altro in quanto può rappresentare un GRAVE rischio per la sua salute, specialmente per i bambini.

Fase iniziale – trovare la dose più idonea

Perché Rapinyl funzioni, il medico deve identificare la dose più idonea per il trattamento di un singolo episodio di dolore episodico intenso. Le compresse sublinguali di Rapinyl sono disponibili in una gamma di dosaggi. È possibile che debba provare diversi dosaggi di compresse sublinguali di Rapinyl nel corso di diverse manifestazioni di dolore episodico intenso per trovare la dose più idonea. Il medico la aiuterà a trovare il dosaggio migliore da utilizzare.

Se non ottiene adeguato sollievo dal dolore da una sola compressa, il medico potrà chiederle di prendere due compresse per trattare una manifestazione di dolore episodico intenso. Non prenda una seconda compressa, a meno che il medico non le dica che può farlo, in quanto potrebbe incorrere in un sovradosaggio. Il medico le consiglierà quale dosaggio di compressa assumere.

Rapinyl è diverso da altri medicinali che può aver usato per trattare il dolore episodico intenso. **Deve sempre usare la dose di Rapinyl prescritta dal medico** – questa può essere una dose differente da quella che ha usato con altri medicinali per il dolore episodico intenso.

Fase di mantenimento – una volta trovata la dose più idonea

Una volta che lei e il del medico avete trovato una dose di compresse di Rapinyl in grado di controllare il del dolore episodico intenso, deve prendere questa dose non più di quattro volte al giorno. **Una dose di Rapinyl può consistere in più di una compressa.**

Se ritiene che la dose di Rapinyl che sta usando non controlli in modo soddisfacente il del dolore episodico intenso, ne informi il medico, in quanto è possibile che egli debba aggiustare la sua dose.

Non deve modificare la dose di Rapinyl, a meno che ciò non le sia stato indicato dal medico.

Assunzione del medicinale

Rapinyl deve essere utilizzato per via sublinguale. Ciò significa che la compressa si deve porre sotto la lingua, dove si dissolve rapidamente, in modo tale che il fentanil possa essere assorbito attraverso il rivestimento interno della bocca. Una volta assorbito, il fentanil inizia ad agire per svolgere la sua azione antidolorifica.

Quando ha un episodio di dolore episodico intenso, prenda la dose indicata dal medico, nel modo seguente:

- se la sua bocca è asciutta, prenda un sorso d'acqua per inumidirla. Sputi o ingoi l'acqua;
- rimuova una o più compresse dalla confezione blister immediatamente prima di assumerle;
- tiri via la linguetta dello strato di alluminio superiore di un blister e rimuova delicatamente la compressa; non cerchi di premere le compresse sublinguali di Rapinyl attraverso lo strato superiore di alluminio, come una normale compressa;
- collocare la compressa sotto la lingua nel punto più profondo possibile e lasciarla sciogliere completamente;
- Rapinyl si dissolverà rapidamente sotto la lingua e sarà assorbito per svolgere la sua azione antidolorifica. Quindi è importante che non succhi, mastichi né ingoi la compressa;
- non beva né mangi nulla, finché la compressa non si sia completamente dissolta sotto la lingua.

Se prende più Rapinyl di quanto deve

- rimuova eventuali compresse dalla bocca
- informi la persona che la assiste o chiunque altro si trovi in casa di ciò che è accaduto
- lei o la persona che la assiste deve immediatamente contattare il medico, il farmacista o l'ospedale locale e discutere su quale azione intraprendere
- in attesa del medico, la persona deve essere mantenuta sveglia parlandole o scuotendola continuamente

I sintomi di un sovradosaggio includono:

- estrema sonnolenza
- rallentamento e difficoltà di respirazione

In tale evenienza, richieda immediatamente un trattamento medico di emergenza.

Se ritiene che qualcuno abbia assunto Rapinyl accidentalmente, richieda immediatamente un trattamento medico di emergenza.

Se interrompe il trattamento con Rapinyl

Interrompa il trattamento con le compresse sublinguali Rapinyl solo su indicazione del medico. Continui a prendere/usare il del medicinale antidolorifico oppiaceo consueto per il dolore persistente, così come indicato dal del medico.

Non dovrebbero esistere evidenti effetti in seguito alla cessazione del trattamento con Rapinyl, ma possibili sintomi di astinenza sono ansia, tremore, sudorazione, pallore, nausea e vomito.

Tuttavia, se è preoccupato/a circa il sollievo dal del dolore, ne parli con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Rapinyl, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Rapinyl può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se inizia a sentirsi insolitamente o estremamente assonnato/a o in caso di respirazione rallentata o difficoltosa, lei o la persona che la assiste deve immediatamente contattare il medico o l'ospedale locale per un intervento medico di emergenza (vedere anche il paragrafo 3 “Se prende più Rapinyl di quanto deve”).

Effetti indesiderati molto comuni (che riguardano più di 1 utilizzatore su 10) includono:

- nausea, mal di testa, sonnolenza/stanchezza, capogiri.

Effetti indesiderati comuni (che riguardano da 1 a 10 utilizzatori su 100) includono:

- vomito, diarrea, costipazione, mal di stomaco, sensazione di gonfiore, indigestione, perdita di appetito
- depressione, difficoltà di concentrazione, eccessiva sensazione di benessere
- maggiore sensibilità a suoni e rumori, offuscamento o sdoppiamento della vista
- pressione del sangue bassa, rossore/sensazione di caldo, respirazione lenta e difficoltosa, sensazione di debolezza, sensazione di svenimento, ridotta sensibilità al tatto, intorpidimento o formicolio
- naso gocciolante od otturato, bocca secca, mal di gola, prurito, eruzione cutanea, irritazione sotto la lingua

Altri effetti indesiderati noti associati ai prodotti a base di fentanil includono:

- effetti indesiderati molto comuni (che riguardano più di 1 utilizzatore su 10): sudorazione eccessiva
- effetti indesiderati comuni (che riguardano da 1 a 10 utilizzatori su 100): sensazione di confusione, ansia o nervosismo, allucinazioni, alterazioni del pensiero, contrazioni muscolari, difficoltà ad addormentarsi, sogni insoliti, problemi alla lingua o al gusto, flushing, ulcere/vesciche nella bocca, blocco intestinale, difficoltà a deglutire, predisposizione agli incidenti
- effetti indesiderati non comuni (che riguardano da 1 a 10 utilizzatori su 1.000): irrequietudine, indifferenza, sbalzi d'umore, tremore, difficoltà di linguaggio, problemi di memoria, perdita di coordinazione, vertigini, battito cardiaco rallentato o accelerato, pressione arteriosa alta, difficoltà di respirazione, respirazione rallentata o difficoltosa, asma, gonfiore, flatulenza (gas intestinali), sete, difficoltà di evacuazione, modifiche alla frequenza di evacuazione, malessere
- effetti indesiderati rari (che riguardano da 1 a 10 utilizzatori su 10.000): singhiozzo
- effetti indesiderati molto rari (che riguardano meno di 1 utilizzatore su 10.000): battito cardiaco irregolare, blocco della respirazione, sangue nella saliva, riduzione della quantità di urina, dolorosa contrazione della vescica

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE RAPINYL

Il medicinale antidolorifico presente in Rapinyl è molto forte e potrebbe essere pericoloso per la vita se assunto accidentalmente da un bambino. Tenere Rapinyl fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Rapinyl dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Si raccomanda di conservare Rapinyl in un luogo di conservazione protetto e chiuso a chiave.

Eventuale prodotto non utilizzato deve essere consegnato, se possibile, al farmacista per lo smaltimento sicuro. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Rapinyl

Il principio attivo è fentanil. Una compressa sublinguale contiene: 50 microgrammi di fentanil (citrato)

100 microgrammi di fentanil (citrato)

200 microgrammi di fentanil (citrato)

300 microgrammi di fentanil (citrato)

400 microgrammi di fentanil (citrato)

600 microgrammi di fentanil (citrato)

800 microgrammi di fentanil (citrato)

Gli eccipienti sono mannitolo (E421), cellulosa microcristallina silicizzata, sodio croscarmellosso e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Rapinyl e contenuto della confezione

Rapinyl è una piccola compressa bianca sublinguale, da inserire sotto la lingua. Viene fornito in una gamma di diversi dosaggi e forme. Il medico le prescriverà il dosaggio (la forma) e il numero di compresse adatti a lei.

La compressa da 50 microgrammi è di colore bianco e di forma pentagonale

La compressa da 100 microgrammi è di colore bianco e di forma rotonda

La compressa da 200 microgrammi è di colore bianco e di forma ovale

La compressa da 300 microgrammi è di colore bianco e di forma triangolare

La compressa da 400 microgrammi è di colore bianco e di forma pentagonale

La compressa da 600 microgrammi è di colore bianco e a forma di "D"

La compressa da 800 microgrammi è di colore bianco e a forma di capsula

Le compresse di Rapinyl sono disponibili in scatole da 10 o 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Produttore:
Recip AB
Lagervägen 7
136 50 Haninge
Svezia
Tel.: +46 8 6025200

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le competenti autorità nazionali, coordinate dallo Stato membro di riferimento, assicurano che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottemperi alle seguenti condizioni:

il richiedente si impegna a fornire le seguenti informazioni all'autorità nazionale competente dello Stato membro di riferimento:

- analisi delle percentuali dei responder del 30% e 50% dopo 10 e 15 minuti per lo studio EN-3267-005,
- risultati finali degli studi EN3267-005 e 3267-007, con analisi dettagliata dell'esposizione dei pazienti e analisi completa della sicurezza.