

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMAS, VAISTŲ FORMA, STIPRUMAS, VARTOJIMO BŪDAS,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Naudojimo būdas</u>
Austrija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Belgija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Kipras		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu

¹ Laukiama pavadinimo patvirtinimo

<u>Valstybē narē</u>	<u>Registravimo liudijimo turētojas</u>	<u>Pareiškējas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Naudojimo būdas</u>
Čekijos Respublika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Danija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Estija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Suomija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu

² Laukiama pavadinimo patvirtinimo

<u>Valstybē narē</u>	<u>Registravimo liudijimo turētojas</u>	<u>Pareiškējas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Naudojimo būdas</u>
Prancūzija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Vokietija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Graikija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Vengrija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu

<u>Valstybē narē</u>	<u>Registravimo liudijimo turētojas</u>	<u>Pareiškējas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Naudojimo būdas</u>
Islandija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Airija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Italija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu
Latvija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinē Karalystē	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinē tabletē	Vartoti po liežuviu

³ Laukiama pavadinimo patvirtinimo

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Naudojimo būdas</u>
Lietuva		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Liuksemburgas		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Norvegija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Lenkija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Naudojimo būdas</u>
Portugalija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Slovakijos Respublika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Slovėnija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Ispanija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu

⁴ Laukiama pavadinimo patvirtinimo

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Naudojimo būdas</u>
Švedija	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu
Jungtinė Karalystė		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Jungtinė Karalystė	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Poliežuvinė tabletė	Vartoti po liežuviu

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ
PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

RAPINYL IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA (žiūrėti I priedą)

Pareiškėjas „ProStrakan Ltd“ pagal decentralizuotą procedūrą pateikė prašymą suteikti Rapinyl, poliežuvinės tabletės, kurios sudėtyje yra 50, 100, 200, 300, 400, 600 arba 800 µg fentanilio citrato forma, rinkodaros teisę. Fentanilis yra gerai žinomas ir plačiai naudojamas sintetinis trumpo veikimo stiprus opioidinis analgetikas, naudojamas stiprų skausmą kenčiantiems pacientams gydyti. Rapinyl skirtas gydyti nekontroliuojamo skausmo priepuolius pacientams, vartojantiems opioidus vėžio sukeltam lėtiniam skausmui malšinti.

Prašymas buvo pagrįstas literatūros duomenimis apie fentanilį, papildytais Rapinyl farmakokinetiniais duomenimis ir Rapinyl bioprieinamumo palyginimu su Actiq tabletėmis, patvirtintu per gleivinę pagal poreikį skiriamo fentanilio forma. Farmakokinetinis apibūdinimas po gydymo Rapinyl ir farmakokinetinis Rapinyl palyginimas su Actiq buvo naudojami kaip pagrindas apjungiant gausius publikuotus sankcionuotų fentanilio preparatų duomenis apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą. Apie Rapinyl vartojimą buvo pateikta mažai klinikinių duomenų. Keletas susijusių valstybių narių pareiškė nuomonę, kad ryšio strategija buvo nepriimtina ir nepakankama ir kad greitas Rapinyl tabletės ištirpimas galėtų reikšti didesnę C_{max} ir trumpesnį T_{max}. Todėl reikėjo papildomų veiksmingumo ir saugumo duomenų patvirtinti Rapinyl tinkamumui nekontroliuojamo skausmo priepuoliams gydyti tikslinėje populiacijoje ir pagal procedūrą šis klausimas buvo perduotas svarstyti CHMP. CHMP parengė pareiškėjui skirtą klausimų sąrašą.

Pareiškėjas pateikė turimų žinių apie nekontroliuojamo vėžinio skausmo priepuolius (BTP – angl. *breakthrough pain*) apžvalgą, kurioje apibūdintas šiuo metu taikomas gydymas, ir publikuotus duomenis bei turimus fentanilio preparatų saugumo ir veiksmingumo duomenis, o kartu – savo išvadą, kad fentanilis yra idealus analgetikas skausmui gydyti. Rapinyl yra greitai irstanti poliežuvinė tabletė, sukurta taip, kad greitai ir nuspėjamai absorbuotųsi per burnos gleivinę. Dozių stiprumo įvairovė leidžia individualiai titruoti nuo rekomenduojamos pradinės dozės iki analgetinės dozės su priimtinu nepageidaujamu poveikiu. Pareiškėjas apibūdino Rapinyl farmakologinį poveikį pademonstruodamas greitą absorbciją, nustatomą farmakokinetiką pagal pasiūlytų dozių diapazoną ir įrodydamas, kad Rapinyl pasiekia tokią pat koncentraciją plazmoje ir farmakokinetines savybes kaip ir Actiq, kai skiriamas tiek mažomis, tiek didelėmis dozėmis.

Panašiai pareiškėjas teigė, kad fentanilio preparatų klinikinis saugumas yra tinkamai įrodytas, fentanilio preparatai gerai toleruojami ir savanorių, ir tikslinės populiacijos, o šalutiniai reiškiniai dažniausi panašūs į kitų fentanilio produktų, įskaitant vėžio sukeltam skausmui gydyti naudojamus vaistinius preparatus. Pareiškėjas pateikė duomenų, patvirtinančių farmakokinetinio ryšio strategiją ir parodančių, kad fentanilio iš Rapinyl pasisavinimas lemia veiksmingą skausmo malšinimą tikslinei populiacijai. Buvo pasiektas statistiškai reikšmingas skausmo intensyvumo sumažėjimas ir kliniškai svarbus skausmo sumažėjimas, greičiau pasireiškęs pacientams, gydytiems Rapinyl nei placebo vartojusiems pacientams. Pareiškėjas padarė išvadą, kad Rapinyl yra saugus ir gerai toleruojamas pacientų, kai skiriamas pagal šią indikaciją.

Pareiškėjas toliau laikėsi nuomonės, kad esama ryšio strategija yra tinkama patvirtinti Rapinyl BTP gydyti 100–800 µg dozėmis, nes Rapinyl esančio fentanilio koncentracijos plazmoje ribų saugumas ir veiksmingumas jau įrodytas. Rapinyl farmakokinetika yra proporcinga dozei ir nuspėjama, kai dozuojaama po vieną ar kelias tabletes, todėl ši paprasta ir greitai skiriama forma tinka vėžiu sergančių pacientų nekontroliuojamo skausmo priepuoliams gydyti. Pareiškėjas taip pat apibūdino pasiūlytą rizikos valdymo planą, preparato informacijos pakeitimus ir sveikatos priežiūros specialistų, pacientų ir slaugytojų mokymo programą, kuri bus pristatyta produktą pateikiant į rinką. Pareiškėjas tiki, kad Rapinyl naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, būsimų klinikinių saugumo ir veiksmingumo Rapinyl tyrimų išdavos nuspėjamos ir todėl nereikalingos. Be to, rėmėjas pateikė eilę paliatyviojo gydymo ekspertų nepriklausomų, daugiausiai teigiamų nuomonių apie naudos ir rizikos santykį.

CHMP nepritarė pareiškėjo tvirtinimams dėl Rapinyl ir Actiq dozės ryšio ir todėl negali priėti prie išvados dėl sisteminio poveikio, gauto su Rapinyl ir Actiq, palyginamumo. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad būtina įvertinti visą analizės ataskaitą apie Rapinyl ir Actiq palyginamumą, nes turimi farmakokinetikos duomenys negali patvirtinti preparatų panašumo. Todėl Rapinyl veiksmingumo ir saugumo įvertinti negalima.

CHMP sutiko, kad fentanilio farmakodinaminės savybės ir veiksmingumas gerai įrodyti, ir atkreipė dėmesį į BTP skausmo modelį. Turint omeny siauras fentanilio terapines ribas, veiksmingumas ir saugumas glaudžiai susiję su šio vaisto sisteminiu poveikiu, dėl to sisteminio poveikio palyginamumas yra lemiamas. Dar daugiau, CHMP neįtikino pareiškėjo tvirtinimas dėl fentanilio bioprieinamumo palyginimo tarp Rapinyl ir Actiq, dėl to reikia tvirtų sisteminio poveikio panašumo įrodymų. CHMP teigiamai įvertino nedidelį opioidus toleruojančių pacientų nepageidaujamo poveikio atvejų dažnį ir atkreipė dėmesį į SPC teiginį apie dozės titravimą. Taip pat buvo atkreiptas dėmesys į patikimai mažą individualų fentanilio koncentracijos plazmoje svyravimą, įskaitant svyravimą, susijusį su skysčių suvartojimu, burnos žaizdomis, kserostomija (burnos sausumu) ir mukozitu. Tačiau CHMP ir toliau laikėsi nuomonės, kad Rapinyl saugumą reikia tirti toliau, ypač dėl pakartotinio skyrimo, 800 µg dozės ir dozės titravimo.

Apibendrinamas CHMP laikėsi nuomonės, kad pareiškėjas pateikė nepakankamai informacijos apie pacientų gydymą (titravimą iki veiksmingos dozės, daugkartinį skyrimą, didžiausių dozių skyrimą), dėl ko nebuvo galima įvertinti Rapinyl veiksmingumo ir saugumo klinikinėje praktikoje ir vaisto viso kliniškai svarbaus poveikio trukmės apibūdinimo. Todėl, nors CHMP mano, kad Rapinyl būtų galima skirti vėžiu sergančių pacientų nekontroliuojamo skausmo priepuoliams gydyti, turimi farmakokinetiniai, farmakologiniai ir klinikiniai duomenys yra nepakankami, ir CHMP paprašė pareiškėjo pateikti Rapinyl pasiūlytų dozių, įskaitant didžiausią, klinikinių veiksmingumo ir saugumo įrodymų.

Pareiškėjas pateikė tyrimo, kuriame buvo tirta Rapinyl farmakokinetika su 8 opioidus toleruojančiais vėžiu sergančiais pacientais, duomenis, kuriuose įrodyta, kad pacientų farmakokinetiniai parametrai nesiskyrė nuo sveikų savanorių ir farmakokinetinis svyravimas buvo panašus. Pareiškėjas taip pat aptarė kserostomiją ir mukozitą ir pareiškė nemanantis, kad kažkas gali turėti didelės įtakos poliežuvinio Rapinyl išsijungimo ar absorbcijos savybėms, tačiau atkreipė dėmesį, kad Rapinyl neplanuojama skirti sunkiu mukozitu sergantiems pacientams.

CHMP nurodė, kad nors kol kas nėra priežasčių įtarti, jog individualizuotas dozės titravimas gali neturėti poveikio didžiajai pacientų daliai, vis dėlto CHMP pažymėjo, kad nebuvo atlikta didžiausios dozės tyrimo ir tyrimo imtis (n=8) yra per maža, kad būtų galima daryti patikimas išvadas, nes stebėjimų skaičius yra ribotas ir nebuvo parengta turimų duomenų statistinė analizė. Todėl CHMP nusprendė, kad pacientų palyginamumas su sveikais savanoriais įrodytas nebuvo.

Išvada dėl klausimų sąrašo

CHMP pažymėjo, kad pareiškėjas per procedūrą nepateikė naujų duomenų, ir nesutiko su pareiškėjo požiūriu, kad daugiau klinikinio saugumo ir veiksmingumo duomenų nereikia, o pagrindimas visiškai priklauso nuo ryšių strategijos, pagal kurią Rapinyl gautas bioprieinamumas yra du kartus didesnis nei gautasis su Actiq, esant tai pačiai molinei dozei. CHMP nuomone, tai neįrodyta pateiktais duomenimis dėl keliančio abejonių EN3267-001 tyrimo patikimumo, nes duomenys neleidžia vertinti dviejų formų bioprieinamumo, todėl negalima patvirtinti suvestinės analizės. Dar daugiau, CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikti Rapinyl veiksmingumo ir saugumo klinikiniai duomenys apie BTP gydymą įprastomis sąlygomis yra nepakankami ir kad pagal pateiktus tyrimus išvadų daryti negalima. Be to, kadangi farmakokinetiniai duomenys apie pacientus riboti, jų negalima lyginti su gautaisiais iš sveikų savanorių. Todėl CHMP negalėjo sutikti, kad galima vertinti Rapinyl saugumą ir veiksmingumą pagal pateiktus dokumentus. Galiausiai CHMP paprašė papildomų duomenų, patvirtinančių Rapinyl veiksmingumą ir saugumą (nepriklausomai nuo Actiq) gydant BTP, ir parengė neišspręstų problemų sąrašą.

Veiksmai dėl neišspręstų problemų ir CHMP vertinimas

Pareiškęjas, imdamasis veiksmų dėl neišspręstų problemų sąrašo, pateikė 2 vykstančių III fazės saugumo ir veiksmingumo klinikinių tyrimų (EN3267-005 ir EN3267-007), kuriuos atlieka Endo, JAV, terapines analizes. Pateikti 221 savanorio ir 41 paciento klinikiniai duomenys. Pareiškęjas taip pat pateikė duomenis, rodančius, kad Rapinyl atitinka pirminius vertinimo kriterijus (skausmo intensyvumo skirtumo po 30 min. nuo pradinio lygio suma (SPID 30) ir kad rezultatai statistiškai buvo labai patikimi ($p=0,0004$). Be to, buvo parodyta kliniškai svarbi laiko ir poveikio savybė, priskirta nekontroliuojamo skausmo priepuolio epizodui, ir reikšminga klinikinė nauda pacientams; pacientai galėjo nustatyti veiksmingą Rapinyl dozę ir ją sėkmingai naudoti daugeliui skausmo priepuolio epizodų kontroliuoti. Pareiškęjas padarė išvadą, kad optimali Rapinyl dozė suteikia greitą nuskausminimo pradžią, kuri atspindi nekontroliuojamo vėžinio skausmo priepuolio pobūdį. Pareiškęjas laikėsi nuomonės, kad Rapinyl absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs į Actiq ir kad farmakokinetikos panašumas per greitosios absorbcijos fazės pirmąsias 30 minučių yra įrodytas. Dar daugiau, Rapinyl sukurti duomenys ir svarbūs papildomi vėžiu sergančių pacientų poveikio duomenys rodo, kad savanorių ir pacientų farmakokinetika yra panaši, taigi paneigia papildomų tyrimų su sveikais savanoriais poreikį.

Pareiškęjo manymu, Rapinyl galima sėkmingai titruoti ir skirti pakartotinai, siekiant veiksmingai ir saugiai gydyti pacientus, patiriančius daugybę nekontroliuojamo skausmo priepuolių. 2008 m. sausio mėn. taip pat buvo pateikti EN3267-005 ir EN3267-007 tyrimų saugumo duomenys, remiantis tarpine saugumo duomenų bazės dalimi, apimančia tik sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejus. Iki šiol pranešimų apie sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejus, susijusius su Rapinyl, jokiam tyrimo nebuvo. Kadangi transmukozinio fentanilio saugumas yra gerai apibūdintas, bet kokios saugumo problemos būtų vertinamos kaip sunkus nepageidaujamas poveikis. Pareiškęjas taip pat gynė 800 µg dozę ir aptarinėjo Rapinyl saugumą, kai jis skiriamas nuolat gydyti skausmui kartu su fentaniliu ar kitu opioidu, ne fentaniliu, ir laikėsi nuomonės, kad transmukozinis fentanilis nuolat duoda rezultatų, nepriklausomai nuo pagrindinio gydymo rūšies.

Apibendrinamas pareiškęjas nurodė, kad EN3267-005 ir EN3267-007 tyrimų rezultatai patvirtina išvadą, pagrįstas pradine ryšio strategija, ir įrodo, kad Rapinyl galima saugiai ir veiksmingai naudoti opioidus toleruojančių pacientų pakartotiniams nekontroliuojamo vėžinio skausmo priepuolių epizodams gydyti. Pareiškęjas tiki, jog pradinio ryšio strategija ir reikšminga patvirtinamųjų veiksmingumo ir saugumo duomenų apie vėžiu sergančius pacientus dalis įrodo, kad Rapinyl iš tiesų pasižymi teigiamu naudos ir rizikos santykiu. Vis dėlto, pareiškęjas ir toliau privalo pateikti pasiūlytą visapusio rizikos valdymo planą ir ketina jį įvykdyti.

CHMP susipažino su pateiktais duomenimis, atkreipė dėmesį ir įvertino EN3267-005 ir EN3267-007 klinikinių tyrimų duomenis. Pagrindinis nurodytos tarpinės analizės tikslas – naujų saugumo signalų nustatymas ir veiksmingumo palyginimas su ankstesniais duomenimis. CHMP manymu, pateiktos informacijos pakako padaryti išvadas, kad Actiq ir Rapinyl pakartotinės dozės duomenys yra panašūs, ir Actiq ir Rapinyl dozės proporcingumas buvo laikomas įrodytu pagal vienos dozės duomenis, tačiau laukiama kitų klinikinio saugumo ir veiksmingumo duomenų. CHMP taip pat sutiko, kad pasiūlytos Rapinyl dozių ribos pakankamai dokumentuotos ir kad daugiau dozės titravimo veiksmingumo bei saugumo duomenų nereikia. Be to, yra pakankamai gydymo BTP lėtiniu vėžiu sergančių pacientus, jau gaunančius stabilų pagrindinio analgetiko, stipraus opioido, dozę, patirties. Tačiau nors tarpiniai duomenys patvirtina pasiūlytas Rapinyl dozės ribas, CHMP paprašė papildomų klinikinių duomenų, kurie aiškiai įrodytų Rapinyl veiksmingumą ir saugumą. CHMP farmakokinetinius sveikų savanorių duomenis, palyginti su pacientais, laikė ribotais, tačiau sutiko, kad jie nerodo nerimą keliančių skirtumų.

Tuo tarpu veiksmingumo duomenys, CHMP nuomone, įrodė statistiškai patikimus skirtumus Rapinyl naudai, palyginti su placebo SPID 30. CHMP manymu, pirminiai vertinimo kriterijai turėtų apimti skausmo intensyvumo skirtumų vertinimą paprasta skale ir apibūdinti pacientą, patyrusį atsaką. Šiame tyrimo pirminiai pasirinkti kriterijai (SPID) ir pasirinktas laikas veiksmingumui vertinti (30 min.) netinkami vertinti BTP epizodų, kurie, kaip žinoma, vidutiniškai trunka 30 minučių, gydymo veiksmingumui. CHMP nuomone, pareiškęjas turėtų pateikti 30 % ir 50 % atsako po 10 ir 15 minučių

analizę, kad būtų galima geriau įvertinti kliniškai svarbaus trukmės ir poveikio santykį. Nors pareiškėjo pateikti argumentai dėl sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejų analizės priimti ir naujų svarbių saugumo duomenų, kuriuos galėtų įvertinti CHMP, nėra, pareiškėjas turėtų pateikti išsamią saugumo analizę. CHMP laikėsi nuomonės, kad Rapinyl veiksmingumo ir saugumo duomenų bazė apie vėžiu sergančių pacientų BTP gydymą yra gana menka, ir paprašė pateikti daugiau saugumo analizių: išsamų pacientų, vartojančių Rapinyl, apibūdinimą, išsamią saugumo analizę, mirčių tyrimus.

Remdamasis duomenų ir atsakymų apžvalga, CHMP prašymą suteikti Rapinyl rinkodaros teisę laikė patvirtintu su sąlyga, kad pareiškėjas išspręs likusius sąrašo klausimus.

Atsakas į likusių problemų sąrašą ir CHMP vertinimas

Pareiškėjas patvirtino, kad Endo III fazės tyrimuose, EN3267-005 ir EN3267-007, naudotos tabletės yra kokybiškai ir kiekybiškai identiškos tabletėms, šiuo metu tikrinamoms Europoje, ir kad gamybos procesas yra toks pats, o identišκών specifikacijų fentanilio citratas gaunamas iš to paties tiekėjo. Tai leidžia ekstrapoliuoti šių tyrimų išvadas. CHMP sutiko ir problemą laikė išspręsta.

Pareiškėjas pateikė daugiau įtikinančios, publikacijomis ir rekomendacijomis pagrįstos informacijos apie Rapinyl naudojimą pacientams, sergantiems mukozitu, gydyti ir padarė išvadą, kad pacientai, sergantys lengvu ir vidutinio sunkumo mukozitu, gali vartoti geriamąjį vaistą, bet transmukozinės fentanilio formos netinkamos pacientams, sergantiems sunkiu mukozitu, jei jiems tinka kiti analgetikai. Pareiškėjas įtraukė persvarstytą išpėjamąjį teiginį į SPC 4.4 skyrių ir rekomendavo imtis ypatingų atsargumo priemonių titruojant vaistą pacientams, turintiems burnos žaizdų ar sergantiems mukozitu. Pareiškėjas dar apibūdino saugumo ribinių reikšmių (2008 m. sausio mėn.) laiko duomenis ir priejo prie išvados, kad gautoji informacija palankiai palygino Effentora ir Actiq nustatytas reikšmes, nors pacientų atmetimo priežasties rėmėjas nepateikė. Be to, burnos ertmę gydytojas ar slaugytoja tikrino 15–20 minučių po gydymo, siekdami patikrinti, ar nėra vietinio sudirginimo; pakitimų nustatyta nebuvo, o tabletės buvo gerai toleruojamos ir po vienkartinės, ir po kartotinės dozės. CHMP manymu, pacientų, sėkmingai titruotų iki veiksmingos dozės, skaičius yra artimas skaičiui, nustatytam ir gydant Actiq, ir Effentora. 97 % pacientų, kuriems vaistas buvo sėkmingai titruotas iki veiksmingos dozės, galėjo baigti tyrimo randomizacijos fazę ir nebuvo nustatyta didesnių saugumo problemų.

Pareiškėjas nurodė Rapinyl skausmo intensyvumo skirtumo (PID – angl. pain intensity difference), palyginti su placebo po 10 minučių laikotarpio EN3267-005 tyrime, pateiktą analizę. Kadangi tarpinėje analizėje nebuvo išnagrinėtas 30 % ir 50 % atsakas 10 ir 15 minutę, buvo paprašyta rėmėjo pateikti šią analizę klinikinio tyrimo ataskaitoje. Nesant duomenų, pareiškėjas pateikė informaciją, įrodančią tiesioginį ryšį tarp 33 % atsako analizės ir PID, ir panaudojo šiuo metu turimus skausmo duomenis ir PID reikšmes, kad būtų galima įvertinti atsako dažnius tarp aktyvaus gydymo ir gydymo placebo grupių ankstesniais laiko tarpais. Kol kas nepatvirtinti iš ekstrapoliacijos gauti rezultatai yra geresni nei Effentora ir Actiq. Taigi pareiškėjas tiki, kad statistiškai patikimo PID 10 ir 15 minutę pagerėjimo įrodymas EN3267-005 tyrime yra tinkamas, kliniškai svarbus Rapinyl ankstyvo veiksmingumo kriterijus ir kad PID pagerėjimas tiesiogiai atspindi atsako dažnio padidėjimą. Pareiškėjas taip pat pateikė ir plačiai aptarė 131 paciento, kuriems buvo sėkmingai titruota dozė EN3267-005 ir 007, ir pacientų, užbaigusių 3 ir 12 mėnesių stebėjimo periodus, poveikio duomenis.

Pareiškėjas aptarė anksčiau pateiktus sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejų duomenis iki 2008 m. sausio 18 d. saugumo ribinės reikšmės ir laikėsi nuomonės, kad nauji saugumo duomenys papildė ryšio strategiją ir atitiko kitų sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejų duomenų iki 2008 m. gegužės 15 d. apžvalgą. Pareiškėjas apibūdino nustatytus sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejus ir pažymėjo, kad tik vienas atvejis tyrėjo buvo įvertintas kaip susijęs su tyrimo vaistu. Pareiškėjas taip pat aptarė skirtumus tarp savanorių (negavusių opioidų) ir tikslinės pacientų populiacijos (nuolatinių opioidų vartotojų) ir atkreipė dėmesį, kad susijusių įvykių pobūdis buvo toks, kaip nurodyta literatūroje apie fentanilio preparatų saugumą, o su doze susijusių nepageidaujamo poveikio tendencijų nebuvo. III fazės tyrimuose buvo skiriamas didelis kiekis Rapinyl dozių, didelės Rapinyl dozės buvo vartojamos ilgą laiką ir jokio pagrindo susirūpinti dėl sunkaus nepageidaujamo poveikio pobūdžio ir dažnio nebuvo. Todėl pareiškėjas Rapinyl saugumą laikė tinkamu šiai indikacijai. CHMP įtikino tai,

kad nebuvo saugumo signalų, susijusių su sunkiu nepageidaujamu poveikiu, tačiau paprašė pareiškėjo pateikti išsamią saugumo analizę kaip registracijos sąlygą.

Pareiškėjas pateikė visų mirčių, apie kurias jam buvo pranešta, atvejų apibūdinimą, patikrino visus atvejus ir padarė išvadą, kad šios mirtys tyrimo tyrėjo nelaikomos susijusiomis su tiriamuoju vaistu. Vienas pacientas nusižudė, tačiau žinoma, kad suicidiniai ketinimai yra dažnesni tarp vėžiu sergančių pacientų nei bendroje populiacijoje. Nei savižudybė, nei ketinimas nusižudyti nebuvo laikomas nepageidaujamu poveikiu, susijusiu su Actiq ir Fentora bei Effentora, tad remdamasis panašia Rapinyl bei Actiq farmakokinetika pareiškėjas tiki, kad tai buvo atsitiktinis atvejis, atitinkantis tyrėjo vertinimą kaip nesusijusį. CHMP išnagrinėjo mirčių apibūdinimą ir sutiko su pareiškėjo išvadomis. Tačiau į suicidinius mėginimus, CHMP manymu, reikia atkreipti dėmesį. Kadangi depresija ir nuotaikos svyravimai yra nepageidaujamas poveikis, paminėtas Actiq SPC, CHMP laikėsi nuomonės, kad šio tipo įvykius reikia atidžiai stebėti, ir paprašė šią problemą stebėti po pateikimo į rinką farmakologinio budrumo laikotarpiu.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS

CHMP priėmė naujas Rapinyl tarpines veiksmingumo ir saugumo duomenų analizes, tačiau laikėsi nuomonės, kad naujus duomenis reikia laikyti preliminariais, nes užbaigto tyrimo rezultatų vertinti dar negalima. Net jei analizuojamų pacientų skaičius gana mažas, dabar yra informacijos apie vėžiu sergančių pacientų BTP gydymą 100 µg–800 µg dozėmis, o naujų signalų dėl saugumo nebuvo. Tai patvirtino žinomos fentanilio savybės, pateikti klinikiniai duomenys, persvarstyta SPC versija, kurioje rekomenduojama griežtai individualiai titruoti dozę, bei pateiktas rizikos valdymo planas.

Veiksmingumo duomenys rodo, kad Rapinyl statistiškai skiriasi nuo placebo gydant BTP ir šie rezultatai atrodo kliniškai susiję. Pareiškėjas pateikė PID 10 ir 15 minutę ekstrapoliavimą į atsako dažnius. Šis skaičiavimas atrodo patikimas, tačiau reikėtų pateikti atsako analizę, kai ji bus atlikta. Buvo pateikti turimi duomenys apie poveikį, kaip prašyta, net jei duomenys nėra galutiniai, ir CHMP laikėsi nuomonės, kad Rapinyl poveikis tuo laiko momentu yra pakankamas. Dėl mažo pacientų, gydytų ilgą laiką, skaičiaus, galutinius EN3267-005 ir EN3267-007 tyrimų rezultatus reikėtų pateikti kaip registracijos sąlygą. Iš pateiktų veiksmingumo ir saugumo duomenų Rapinyl atrodo palyginamas su kitais preparatais, kurių sudėtyje yra fentanilio (Actiq ir Effentora), skirtais gydyti vėžiu sergančių pacientų BTP.

Tačiau dėl gana mažo pacientų, gydytų ilgą laiką, skaičiaus pareiškėjo buvo paprašyta galutinius EN3267-005 ir EN3267-007 tyrimų rezultatus ir išsamius saugumo analizės apie sunkų nepageidaujamą poveikį duomenis pateikti kaip registracijos sąlygą. Be to, reikia tirti savižudybes, nes depresija ir nuotaikų kaita yra nustatyto Actiq nepageidaujamo poveikio dalis.

Vis dėlto CHMP laikėsi nuomonės, kad pareiškėjas tinkamai atsakė į klausimus. Remdamasis patikrintais duomenimis ir atsakymais į neišspręstų problemų sąrašo klausimus, CHMP priėjo prie nuomonės, jog Rapinyl naudos ir rizikos santykis yra teigiamas ir prašymas suteikti Rapinyl 50, 100, 200, 300, 400, 600 ir 800 µg poliežuvinį tablečių rinkodaros teisę yra tvirtintinas, turint omeny, kad pareiškėjas atliko preparato informacijos teksto pakeitimus ir įvykdė IV priede nurodytas registracijos sąlygas.

Kadangi

- pareiškėjo pateikti atsakymai, ypač per CHMP kreipimosi procedūrą pateikti papildomi klinikiniai duomenys, sėkmingai išsklaidė CHMP susirūpinimą,
- Rapinyl dozių ribos ir Actiq ir Rapinyl dozių proporcingumas buvo laikomi įrodytais,
- pareiškėjas įvykdė registracijos sąlygas, išvardytas IV priede,

- CHMP Rapinyl naudos ir rizikos santykį laikė teigiamu,

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santrauką ir suteikti Rapinyl ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede, rinkodaros teisę. Rinkodaros teisės sąlygos išvardytos IV priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapinyl ir susiję pavadinimai (žr. I priedą stiprumas), 50 mikrogramų poliežuvinės tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Rapinyl 100 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 200 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 300 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 400 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 600 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 800 mikrogramų poliežuvinės tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 50 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)

100 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
200 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
300 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
400 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
600 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)
800 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Poliežuvinė tabletė

50 mikrogramų poliežuvinė tabletė yra balta penkiakampė tabletė
100 mikrogramų poliežuvinė tabletė yra balta apvali tabletė
200 mikrogramų poliežuvinė tabletė yra balta ovalo formos tabletė
300 mikrogramų poliežuvinė tabletė yra balta trikampio formos tabletė
400 mikrogramų poliežuvinė tabletė yra balta deimanto formos tabletė
600 mikrogramų poliežuvinė tabletė yra balta „D“ formos tabletė
800 mikrogramų poliežuvinė tabletė yra balta kapsulės formos tabletė

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Skausmo proveržių slopinimui suaugusiems pacientams, kuriems skiriama opioidų terapija nuo lėtinių vėžinių skausmų. Skausmo proveržis yra laikinas būklės pablogėjimas, nepaisant kitų lėtinio skausmo slopinimo būdų taikymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rapinyl gali būti skiriamas tik tiems pacientams, kurie toleruoja opioidų terapiją nuo nuolatinių vėžinių skausmų. Opioidų terapiją toleruojantys pacientai yra pacientai, kuriems skiriama ne mažiau, kaip 60 mg peroralinio morfino per dieną, 25 mikrogramai transderminio fentanilio per valandą arba ekvivalentinė kitų opioidų dozė, skiriama savaitę ar ilgiau.

Rapinyl poliežuvinės tabletės turi būti dedamos tiesiai po liežuviu, ties žemiausia liežuvio dalimi (šaknimi). Rapinyl poliežuvinės tabletės neturi būti praryjamos – jos turi visiškai ištirpti ertmėje po liežuviu jų nekramtant ir nečiulpiant. Pacientus būtina informuoti, kad jie nieko nevalgytų ir negertų tol, kol neištirps poliežuvinė tabletė.

Jei pacientui džiūna burna, galima naudoti vandenį tam, kad prieš administruojant Rapinyl būtų sudrėkinta burnos gleivinė.

Dozės titravimas

Optimali Rapinyl dozė turi būti nustatoma didinant titravimą kiekvienam individualiam pacientui. Dozės titravimo etapo metu turi būti paruoštos kelios dozės. Pradinė Rapinyl dozė turi būti 100 mikrogramų, jei reikia, titravimas turi būti didinamas tam, kad būtų pasiekta reikiamo dozės stiprumo.

50 mikrogramų stiprumo poliežuvinė tabletė gali būti naudojama tarpiniam dozės titravimo etapui.

Pacientus būtina rūpestingai stebėti tol, kol pasiekama reikiama dozė, t.y. tol, kol pasiekiamas adekvatus analgetinis poveikis su priimtinais šalutiniais reiškiniais kiekvieno skausmo priepuolio metu.

Perėjimas nuo kitų fentanilio sudėtyje turinčių produktų prie Rapinyl, neturi būti 1:1 santykių dėl skirtingų absorbcijos profilių. Jei pacientai pereina nuo kito produkto, kurio sudėtyje yra fentanilio, būtinas naujas Rapinyl dozės titravimas.

Rekomenduojamas šis dozės režimas titravimui, nors visais atvejais gydytojas turi atsižvelgti į klinikinę paciento būklę, paciento amžių ir lydinčias ligas.

Terapija visiems pacientams turi būti pradama viena 100 mikrogramų poliežuvinė tabletė. Jei analgetinis poveikis per 15-30 minučių po vienos poliežuvinės tabletės administravimo būtų nepakankamas, galima skirti antrą 100 mikrogramų poliežuvinę tabletę. Jei po 2 x 100 mikrogramų poliežuvinių tablečių skausmą malšinantis poveikis nepakankamas, kito skausmo priepuolio atveju rekomenduojama skirti stipresnę dozę. Dozės didinimas turi būti atliekamas palaipsniui tol, kol pasiekiamas adekvatus analgezijos laipsnis. Šis titravimas turi būti atliekamas administruojant vieną poliežuvinę tabletę, o jei skausmo malšinamasis poveikis po 15-30 minučių nepakankamas – administruojant antrą poliežuvinę tabletę. Dozės stiprumas papildomoms poliežuvinėms tabletėms turi būti didinamas nuo 100 iki 200 mikrogramų 400 mikrogramų ir didesnėms dozėms. Šis principas iliustruotas žemiau pateiktoje lentelėje. Šio titravimo etape vieno skausmo priepuolio metu galima skirti ne daugiau, nei dvi (2) poliežuvinės tabletės.

Pirmosios poliežuvinės tabletės stiprumas (mikrogramais) skausmo priepuolio malšinimui	Papildomos (antrosios) poliežuvinės tabletės stiprumas (mikrogramais), kuri skiriama, jei to reikia, praėjus 15-30 minučių po pirmosios tabletės skyrimo
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Jei skiriant didesnę dozę pasiekiamas adekvatus analgetinis poveikis, tačiau šalutiniai reiškiniai sunkiai toleruojami, gali būti skiriama tarpinė dozė (atitinkamai skiriant 50 mikrogramų arba 100 mikrogramų poliežuvinę tabletę).

Dozės virš 800 mikrogramų klinikiniuose tyrimuose tirtos nebuvo.

Tam, kad būtų minimalizuota su opioidais susijusių šalutinių reakcijų tikimybė ir būtų nustatyta tinkama dozė, būtina, kad pacientus nuolatos stebėtų sveikatos priežiūros profesionalai titravimo proceso metu.

Palaikymo terapija:

Nustačius tinkamą dozę, kuri gali būti daugiau, nei viena tabletė, pacientams turi būti ta dozė palaikoma ir galima maksimaliai skirti keturias tokias Rapinyl dozes per parą.

Dozės koregavimas:

Jei atsakas (analgeziya ar šalutiniai reiškiniai) titruotai Rapinyl dozei žymiai pasikeičia, gali reikėti koreguoti dozę tam, kad būtų užtikrintas optimalus dozavimas.

Jei pacientą ištinka daugiau nei keturi skausmo priepuoliai per parą ilgiau, nei keturių parų laikotarpį, tokiu atveju būtina iš naujo įvertinti ilgalaikio poveikio skausmą malšinančio opioido dozę. Jei keičiamas ilgalaikio poveikio opioidas arba jei keičiama ilgalaikio poveikio opioido dozė, Rapinyl dozė turi būti įvertinta iš naujo ir pertitruota tam, kad būtų užtikrintas pacientui skiriamos dozės optimalumas.

Būtina, kad bet kokio analgetiko dozės pertitravimo metu pacientas būtų nuolatos stebimas sveikatos priežiūros profesionalo.

Terapijos nutraukimas:

Pacientams, kuriems nebereikia opioidinės terapijos, Rapinyl dozė turi būti įvertinta prieš palaipsnišką opioidų titravimo mažinimą tam, kad būtų minimalizuoti galimi šalutiniai reiškiniai, susiję su terapijos nutraukimu.

Pacientams, kuriems tęsiama chroniškų skausmų opioidinė terapija, tačiau kuriems nebereikia skausmo priepuolių terapijos, Rapinyl terapija gali būti nutraukta iš karto.

Skyrimas vaikams ir paaugliams:

Rapinyl draudžiama skirti vaikams iki 18 metų, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Skyrimas pagyvenusiems pacientams:

Dozės titravimas turi būti atliekamas itin rūpestingai, o pagyvenusius pacientus būtina atidžiai stebėti dėl toksiškumo fentaniliui požymių (žr. 4.4 skyrių).

Skyrimas pacientams su inkstų ir kepenų nepakankamumu

Pacientai su inkstų ar kepenų disfunkcija turi būti rūpestingai stebimi dėl toksiškumo fentaniliui požymių Rapinyl titravimo etapo metu (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Rapinyl kontraindikuojamas pacientams, kuriems nebuvo iki tol skiriama opioidų dėl galimų gyvybei pavojingų kvėpavimo slopinimo reiškinių.

Esant rimtiems kvėpavimo sistemos sutrikimams arba rimtai plaučių obstrukcijos būklei.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai ir juos prižiūrintys asmenys turi būti informuoti, kad Rapinyl sudėtyje yra veikliosios medžiagos, kuri gali būti mirtina vaikui, todėl visas tabletes būtina laikyti vaikams nematomoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Dėl galimų stiprių šalutinių reiškinių, kurie gali atsirasti terapijos opioidais, tokiais, kaip Rapinyl, metu, tiek pacientai, tiek juos prižiūrintys asmenys turi pilnai suvokti teisingo Rapinyl administravimo svarbą ir žinoti, kokių veiksmų būtina imtis perdozavimo atveju.

Prieš skiriant Rapinyl terapiją svarbu, kad būtų stabilizuotas paciento, kurio chroniškai skausmai kontroliuoti, gydymas.

Pakartotinio opioidų, tokių, kaip fentanilis, administravimo atveju, gali pagerėti toleravimas ir fizinė ir/arba atsirasti fiziologinė priklausomybė. Jatrogeninės priklausomybės, išsivysčiusios po opioidinės terapijos, atvejai yra reti.

Kaip ir su kitais opioidais, yra tikimybė dėl kliniškai reikšmingos respiracinės depresijos atsiradimo administruojant Rapinyl. Būtina imtis ypatingo atsargumo priemonių Rapinyl dozės titravimo metu pacientams, sergantiems chroniškais obstrukcinėmis kvėpavimo takų ligomis ar esant kitoms medicininėms sąlygoms, kada pacientas yra linkęs į kvėpavimo takų sutrikimus (pavyzdžiui, myasthenia gravis), nes galimi tolesni kvėpavimo sistemos sutrikimai gali būti mirtini.

Rapinyl turi būti administruojamas imantis ypatingų atsargumo priemonių pacientams, kuriems galimi intrakranialinės hiperkapnijos efektai, tokie, kurie pasireiškia padidėjusio intrakranialinio spaudimo požymiais, sąmonės susilpnėjimu, koma ar susiję su galvos augliais. Galvos traumą patyrusiems pacientams, klinikinis kursas gali būti maskuojamas skiriant opioidus. Tokiu atveju, opioidai turi būti skiriami tik tada, kai tai absoliučiai būtina.

Nustatyta, kad intraveninis fentanilis sukelia bradikardiją. Pacientams su bradiaritmijomis Rapinyl turi būti skiriamas imantis atsargumo priemonių.

Pagal intraveninio fentanilio administravimo tyrimų duomenis nustatyta, kad pagyvenusiems pacientams preparato pašalinimas iš organizmo trunka ilgiau, pusamžis yra ilgesnis, o pagyvenę pacientai yra jautresni veikliajai medžiagai nei jaunesni pacientai. Pagyvenę, prastos fizinės būklės arba fiziškai išsekinti pacientai turi būti rūpestingai stebimi dėl fentanilio toksiškumo ženklų, o dozė, jei reikia, turi būti sumažinta.

Rapinyl turi būti administruojamas imantis atsargumo priemonių pacientams su kepenų ar inkstų disfunkcija, ypač titravimo etapo metu. Rapinyl skyrimas pacientams su kepenų arba inkstų nepakankamumu gali padidinti biologinį fentanilio pasisavinimą ir sumažinti sistematinį pašalinimą iš organizmo, dėl ko gali kauptis veiklioji medžiaga ar padidėti jos kiekis organizme bei padidėti opioidinis poveikis.

Būtina imtis atsargumo priemonių gydant pacientus, sergančius hipovolemija ir hipotenzija.

Rapinyl nebuvo ištirtas pacientams su burnos žaizdomis arba mukozitu. Tokiems pacientams yra sisteminio vaisto poveikio rizika, todėl rekomenduojamos papildomos atsargumo priemonės dozės titravimo metu.

Netūrėtų būti ryškiai pastebimų efektų po gydymo Rapinyl nutraukimo, bet galimi terapijos nutraukimo simptomai gali būti nervingumas, tremoras, prakaitavimas, pykinimas ir vėmimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Fentanil metabolizuoja CYP3A4. Vaistai, kurie slopina CYP3A4 veiklą, tokie, kaip makrolidiniai antibiotikai (pavyzdžiui, eritromicinas), azoliniai antigrybeliniai agentai (pavyzdžiui, ketokonazolis, itrakonazolis) ar tam tikri proteazės inhibitoriai (pavyzdžiui, ritonaviras), gali padidinti fentanilio biologinį pasisavinimą sumažindami jo sistematinį pašalinimą iš organizmo, taip pat gali padidinti arba prailginti opioidinius poveikius. Greipfrutų sultys taip pat veikia kaip CYP3A4 inhibitorius. Todėl Fentanil pacientams turi būti administruojamas imantis atsargumo priemonių jei administruojamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais.

Kartu skiriant kitų CNS depresantų, tokių, kaip kiti morfino derivatai (analgetikai ir antitusyvai), bendrieji anestetikai, skeleto raumenų relaksantai, sedatyviniai antidepresantai, sedatyviniai H1 antihistaminai, barbituratai, anksiolitikai (t.y. benzodiazepinai), migdomieji vaistai, antipsichotikai, klonidinais ir susijusios medžiagos, gali sukelti padidėjusį CNS depresantų poveikį. Galima kvėpavimo depresija, hipotenzija bei gilus mieguistumas.

Alkoholis didina morfino pagrindo analgetikų migdomąjį poveikį, todėl nerekomenduojamas alkoholinių gėrimų ir kitų medicininių produktų, kurių sudėtyje yra alkoholio, administravimas kartu su Rapinyl.

Rapinyl nerekomenduojamas skirti pacientams 14 dienų laikotarpyje, kuriems buvo skirti monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriai, nes buvo nustatyti rimti ir nuspėjami MAO inhibitorių sukeliama potenciacijos atvejai kartu su opioidiniais analgetikais.

Nerekomenduojama kartu naudoti dalinių opioidinių agonistų/antagonistų (pavyzdžiui, buprenorfino, nalbufino, pentazocino). Jei pasižymi dideliu afiniškumu opioidiniams receptoriams su santykinai žemu vidiniu aktyvumu ir todėl dalinai antagonizuoja analgetinį fentanilio poveikį bei gali sukelti terapijos nutraukimo simptomus opioidams priklausomybę turintiems pacientams.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Fentanilio saugumas nėštumo laikotarpiu nėra nustatytas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Fentanil gali būti skiriamas nėštumo metu tik tada, kai tai yra akivaizdžiai būtina.

Ilgalaikis gydymas nėštumo metu gali sukelti abstinencijos simptomus naujagimiui.

Fentanil neturi būti skiriamas priešgimdyviniu laikotarpiu ir gimdymo metu (įskaitant Cezario pjūvį), nes fentanilis pereina placentą ir gali sukelti vaisiaus arba naujagimio kvėpavimo sistemos slopinimą.

Fentanilis išsiskiria į motinos pieną ir gali sukelti mieguistumą bei kvėpavimo sistemos slopinimą krūtimi maitinamam vaikui. Fentanilis gali būti skiriamas krūtimi maitinančioms moterims tik tokiais atvejais, kada vaisto teikiamas poveikis akivaizdžiai reikalingesnis atsižvelgiant į riziką, kurią vaistas gali sukelti motinai ir vaikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

Tačiau fentanilis gali turėti neigiamos įtakos protiniam ar fiziniam gebėjimui atlikti potencialiai pavojingas užduotis, tokias, kaip mechanizmų vairavimas ar valdymas. Pacientams turi būti nerekomenduojama vairuoti ar valdyti mechanizmus jei jie jaučia svaigulį ar mieguistumą, jei liejasi ar dvejinasi matomas vaizdas dėl Rapinyl vartojimo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Skiriant Rapinyl atsiranda tipiniai opioidų sukeliama nepageidaujami reiškiniai; tęsiant vartojimą šių reiškinių intensyvumas mažėja. Rimčiausi galimi opioidų sukeliama nepageidaujami reiškiniai yra kvėpavimo sistemos slopinimo reiškiniai (kurie gali sukelti ir kvėpavimo takų blokadą, hipotenziją ir šoką). Kiti labai dažni nepageidaujami reiškiniai yra tokie, kaip: pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, galvos skausmai, mieguistumas/nuovargis ir galvos svaigimas.

Nepageidaujamos reakcijos atlikus klinikinius tyrimus skiriant Rapinyl pacientams ir savanoriams su numanomu gydymo poreikiu, pateiktos žemiau esančiame sąrašė pagal sisteminės organų klases ir reiškinių dažnumą (labai dažni $\geq 1/10$; dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Svaigulys, mieguistumas, galvos skausmai

Dažni: Vazovagalinė reakcija, hipoestezija, parestezija, hiperakuzija

Akių sutrikimai

Dažni: Matymo pablogėjimas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: Kvėpavimo sistemos slopinimas, rinitas, faringitas

Virškinamo trakto sutrikimai

Labai dažni: Pykinimas

Dažni: Vėmimas, pilvo skausmai, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas, dispepsija, burnos džiūvimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Bėrimas, niežėjimas

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: Ortostatinė hipotenzija, veido raudonavimas, karščio bangos

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Nuovargis

Dažni: Astenija, administravimo vietos sudirginimas

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, anoreksija, nesusikoncentravimas, euforija

Visi aukščiau nurodyti nepageidaujami reiškiniai nustatyti opioidų negavusiems savanoriams, kuriems buvo skiriamas Rapinyl. Pacientai (n=23), kurie buvo gydomi Rapinyl, skundėsi tik galvos svaigimu, pykinimu ir vėmimu.

Šie nepageidaujami reiškiniai taip pat buvo nustatyti skiriant kitus fentanilio produktus (labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)):

Širdies sutrikimai

Nedažni: Bradikardija, tachikardija, hipertenzija

Labai reti: Aritmijos

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: Mioklonas, insomnija, skonio pojūčių sutrikimai

Nedažni: Eisenos/koordinacijos sutrikimai, galvos svaigulys, amnezija, kalbos sutrikimai, tremoras

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Hipoventiliacija, astma, dispnėja

Labai reti: Apnėja, hemoptizė

Virškinamo trakto sutrikimai

Dažni: Virškinamojo trakto okliuzijos, disfagija, burnos gleivinės opos/stomatitas, liežuvio išoriniai pakitimai

Nedažni: Pilvo pūtimas, dujų kaupimasis, troškulys

Reti: Žagsėjimas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: Šlapimo užlaikymas, šlapinimosi dažnumo pokyčiai

Labai reti: šlapimo pūslės spazmai, oligurija

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: Prakaitavimas

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Dažni: Netyčiniai susižalojimai

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: Vazodilacija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Nedažni: Nerimo būklė

Psichikos sutrikimai

Dažni: Haliucinacijos, sumišimas, nerimas, nervingumas, anomalus mąstymas, anomalūs sapnai

Nedažni: Dirglumas, depersonalizacija, nuotaikų kaita

4.9 Perdozavimas

Fentanilio perdozavimo simptomai yra jo farmakologinio poveikio padidėjimas, kada rimčiausias poveikis būna kvėpavimo apsunkinimas, kas gali sukelti kvėpavimo takų blokadą.

Opioidų perdozavimo atveju pirmiausia iš paciento burnos reikia išimti joje esančias poliežuvinės Rapinyl tabletes, būtina fizinė ir verbalinė paciento stimuliacija ir paciento sąmoningumo būklės įvertinimas. Būtina užtikrinti, kad pacientas galėtų kvėpuoti. Jei reikia, į paciento kvėpavimo takus turi būti įdėtas orofaringalinis arba endotrachėjinis vamzdelis, būtina pajungti deguonies įrangą ar mechaninės ventiliacijos įrangą. Būtina palaikyti adekvačią temperatūrą ir parenteralinį skysčių gavimą.

Netyčinio perdozavimo opioidų anksčiau negavusiems asmenims atveju, naloksonas ar kitas opioidų antagonistas turi būti skiriamas taip, kaip tai kliniškai indikuojama ir nurodyta atitinkamo produkto charakteristikų santraukoje. Pakartotinai opioidų antagonistai gali būti skiriami tais atvejais, kada kvėpavimo apsunkinimas tęsiasi ilgesnį laikotarpį.

Būtina imtis atsargumo priemonių skiriant naloksoną ar kitą opioidų antagonistą perdozavimo atveju, nes tai yra susiję su ūmių vaisto nutraukimo simptomų atsiradimo rizika.

Ūmios ar nuolatinės hipotenzijos atveju, būtina numatyti hipovolemiją, o būklė turi būti stabilizuojama ir palaikoma parenteralinių skysčių terapija.

Administruojant fentanilį ar kitus opioidus, buvo nustatyti kvėpavimo komplikavimo dėl raumenų sukietėjimo atvejai. Esant tokiai situacijai, rekomenduotina endotrachėjinė intubacija, kvėpavimo takų ventiliacija, opioidų antagonistų ir raumenų relaksantų administravimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Fenilpiperidino dariniai. ATC kodas: N02AB03

Fentanilis yra stipraus poveikio μ -opioidinis analgetikas, pasižymintis greitu analgetiniu poveikiu ir trumpu veikimo laikotarpiu. Fentanilio analgetinis poveikis yra apie 100 kartų stipresnis nei morfino. Antrinis fentanilio poveikis centrinei nervų sistemai (CNS), respiracinei ir gantrointestininei

funkcijoms yra tipiškas opioidinių analgetikų poveikiui ir yra priskiriamas klasei būdingiems poveikiams.

Analgetinis fentanilio poveikis yra susijęs su veikliosios medžiagos kiekiu kraujyje; pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skiriama opioidų, minimali efektyvioji analgetinė fentanilio koncentracija serume yra 0,3-1,2 ng/ml, o 10-20 ng/ml kiekis kraujyje sukelia chirurginę anesteziją ir žymų kvėpavimo slopinimą.

Chroniškus vėžinius skausmus patiriantiems pacientams, kuriems skiriamos stabiliai palaikomos opioidų dozės, Rapinyl žymiai ir labai efektyviai slopina skausmus lyginant su placebo – poveikis jaučiamas praėjus 15 minučių po administravimo, poreikis kitai analgetinei terapijai žymiai sumažėja. Rapinyl saugumas ir efektyvumas buvo vertinamas pacientams skiriant vaistą pačioje skausmų priepuolio epizodo pradžioje. Rapinyl poveikis prieš numatomus skausmo epizodus ir iki skausmo epizodų klinikiniais tyrimais nebuvo tiriamas.

Fentanilis, kaip ir kiti μ -opioidinių receptorių agonistai, sukelia nuo dozės priklausantį kvėpavimo apsunkinimą. Ši rizika opioidais negydytiems pacientams yra didesnė lyginant su pacientais, kurie patiria didelius skausmus ar kuriems skiriama terapija opioidais nuo chroniškų skausmų. Ilgalaikio gydymo opioidais metu išsivysto antrinių vaisto poveikių toleravimas.

Nors opioidai dažniausiai padidina šlapinimosi trakto lygiųjų raumenų toną, bendrasis poveikis gali būti įvairus – kai kuriais atvejais sukeliamas šlapinimosi padažnėjimas, kai kuriais atvejais sukeliami sunkumai šlapinantis.

Opioidai didina lygiųjų raumenų toną ir mažina stumiamuosius susitraukimus, dėl ko pailgėja gastrointestininė pereigos trukmė, kuri gali būti susijusi su fentanilio poveikiu vidurių užkietėjimui.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fentanilis yra didelio lipofiliškumo ir yra labai greitai absorbuojamas per burnos gleivinę ir lėčiau per gastrointestininį traktą. Peroraliai skiriamas fentanilis sukelia ryškius hepatinius ir pirmojo tuštinimosi efektus.

Rapinyl tabletės greitai ištirpsta po liežuvio. Greita fentanilio absorbcija įvyksta per 30 minučių po Rapinyl administravimo. Biologinis Rapinyl prieinamumas nebuvo tirtas, tačiau yra apskaičiuota, kad jis yra apie 70%. Vidurkinis maksimalus fentanilio koncentracijos plazmoje kiekis yra nuo 0,2 iki 1,3 ng/ml (skiriant nuo 100 iki 800 μ g Rapinyl) ir yra pasiekiamas per 22,5 - 240 minučių.

Apie 80-85% fentanilio suriša plazmos proteinai, daugiausiai α 1-glikoproteinas ir kiek mažiau – albuminas ir lipoproteinas. Fentanilio distribucijos tūris stabilioje būklėje yra apie 3-6 l/kg.

Fentanilis pirmiausia metabolizuojamas per CYP3A4 į įvairius farmakologiškai neaktyvius metabolitus, įskaitant norfentanilį. Per 72 valandas po fentanilio administravimo intraveniškai, apie 75% dozės išsiskiria į šlapimą, daugiausiai kaip metabolitai, mažiau, kaip 10% lieka kaip nepakitęs vaistas. Apie 9% dozės pašalinama per išmatas, daugiausia kaip metabolitai. Pilnas fentanilio pašalinimas iš plazmos yra apie 0,5 l/h/kg. Po Rapinyl administravimo pagrindinis Fentanilio eliminavimo pusamžis yra apie 7 valandas (trukmės diapazonas yra 3-12,5 valandos), o galutinis pusamžis yra apie 20 valandų (diapazonas 11,5-25 valandos).

Nustatyta, kad Rapinyl farmakokinetika yra proporcinga dozei, kada dozė yra nuo 100 iki 800 μ g.

Farmakokinetika specialiose grupėse

Kepenų funkcijos ar inkstų funkcijos nepakankamumas gali sukelti koncentracijų padidėjimą serume. Fentanilio pašalinimas iš pagyvenusių, nualintos būklės ar negalią turinčių pacientų organizmo gali būti lėtesnis, kas gali būti ilgesnio galutinio junginių pašalinimo pusamžio priežastimi (žr. skyrius 4.2 ir 4.4).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagal farmakologinės saugos ir dozės kartojimo toksiškumo duomenis nebuvo nustatyta jokio ypatingo pavojaus žmonėms, kuris neaprašytas šiame SPC. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu buvo nustatytas sumažėjęs vaisingumas ir padidėjęs žiurkių vaisiaus mirtingumas. Teratogeninių poveikių kol kas nebuvo nustatyta.

Mutageniškumo bandymų su bakterijomis ir su graužikais rezultatai neigiami. Fentanilis, kaip ir kiti opioidai, pasižymi mutageniniais poveikiais *in vitro* žinduolių ląstelėms. Mutageninė rizika naudojant terapijos tikslais nėra tikėtina, nes mutageniniai efektai atsiranda tik esant labai didelėms koncentracijoms.

Ilgalaikiai kancerogeniškumo tyrimai atlikti nebuvo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mannitol (E421)
Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė
Natrio kroskarmelozė
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje blisteriuose tam, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Rapinyl poliežuvinės tabletės pakuojamos OPA/PVC/aluminio/aluminio blisterius, kurie dedami į išorinę kartoninę pakuotę. Pakuotės koduojamos spalvomis pagal Rapinyl poliežuvinių tablečių stiprumą.

Pakuotės dydis: Pakuotės po 10 arba po 30 poliežuvinių tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Atliekos turi būti pašalinamos saugiai. Pacientams/slaugytojams turi būti rekomenduojama grąžinti nepanaudotą produktą gamintojui, kuris produktą utilizuos pagal nacionalinius ir vietos reikalavimus.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

<[Pildyti savo šalies kalba]>

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

<[Pildyti savo šalies kalba]>

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<[Pildyti savo šalies kalba]>

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapinyl ir susiję pavadinimai (žr. I priedą stiprumas), 50 mikrogramų poliežuvinės tabletės
<[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]>

Rapinyl 100 mikrogramų poliežuvinės tabletės

Rapinyl 200 mikrogramų poliežuvinės tabletės

Rapinyl 300 mikrogramų poliežuvinės tabletės

Rapinyl 400 mikrogramų poliežuvinės tabletės

Rapinyl 600 mikrogramų poliežuvinės tabletės

Rapinyl 800 mikrogramų poliežuvinės tabletės

Fentanilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 50 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)

100 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

200 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

300 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

400 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

600 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

800 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Poliežuvinė tabletė

10 tablečių

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti po liežuviu

Turi ištirpti po liežuviu.

Nepraryti

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE
--

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Produktas turi būti vartojamas TIK taip, kaip nurodyta. Jei produktą vartotų kitas asmuo, produktas gali sukelti RIMTĄ pavojų sveikatai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: (mėnuo/metai)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje blisteriuose tam, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Rekomenduojama Rapinyl laikyti užrakintą

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Jei įmanoma, nepanaudotas produktas turi būti atiduotas savo vaistininkui.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

<[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]>

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas.:}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

<[Pildyti savo šalies kalba]>

13. SERIJOS NUMERIS

Serija: XXXX

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

<[Pildyti savo šalies kalba]>

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

<[Pildyti savo šalies kalba]>

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

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

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**Blisteriai****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rapinyl ir susiję pavadinimai (žr. I priedą stiprumas), 50 µg poliežuvinės tabletės

[Žr. I priedą <(pildyti savo šalies kalba)]

Rapinyl 100 µg poliežuvinės tabletės

Rapinyl 200 µg poliežuvinės tabletės

Rapinyl 300 µg poliežuvinės tabletės

Rapinyl 400 µg poliežuvinės tabletės

Rapinyl 600 µg poliežuvinės tabletės

Rapinyl 800 µg poliežuvinės tabletės

Fentanilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Rapinyl ir susiję pavadinimai (žr. I priedą stiprumas), **50 mikrogramų poliežuvinės tabletės**
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Rapinyl 100 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 200 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 300 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 400 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 600 mikrogramų poliežuvinės tabletės
Rapinyl 800 mikrogramų poliežuvinės tabletės

Fentanilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Rapinyl ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rapinyl
3. Kaip vartoti Rapinyl
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rapinyl
6. Kita informacija

1. KAS YRA RAPINYL IR KAM JIS VARTOJAMAS

Rapinyl skirtas žmonėms, kurie **privalo nuolatos vartoti kitus stiprius skausmą malšinančius vaistus (opiooidus)** ir kurie kenčia vėžio sukeltus skausmus, tačiau kuriems reikia pagalbos skausmo priepuolių atvejais. Jei kiltų neaiškumų, pasikalbėkite su savo gydytoju.

Skausmo priepuoliai – tai stiprūs staiga atsirandantys skausmai, kurie atsiranda nepaisant to, ar vartojate (ar vartojote) kitus opiooidinius skausmą malšinančius vaistus.

Veiklioji medžiaga poliežuvinėse Rapinyl tabletėse yra fentanilis. Fentanilis priskiriamas stiprių skausmą malšinančių vaistų grupei, kurie vadinami opiooidais.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT RAPINYL

Rapinyl vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) fentaniliui arba bet kuriai pagalbinei Rapinyl medžiagai
- jei turite rimtų kvėpavimo problemų

Prieš pradėdami vartoti Rapinyl, **jums prieš tai turėjo būti reguliariai skiriama arba prieš tai turėjote reguliariai vartoti stiprius skausmą malšinančius vaistus, vadinamus opiooidais, nuolatinių skausmų kontrolei.** Jei tokių vaistų iki tol nevartojote, šis vaistas gali sukelti rimtų kvėpavimo problemų (žr. 4 skyrių – „Galimi šalutiniai poveikiai“). Jei kiltų neaiškumų, pasikalbėkite su savo gydytoju.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Praneškite savo gydytojui prieš gydymo vaistu pradžią jei turite ar neseniai turėjote žemiau nurodytų problemų, nes jūsų gydytojas privalo į jas atsižvelgti nustatydamas jums skiriamo vaisto dozę:

- galvos traumą, nes Rapinyl gali slopinti galvos traumos simptomus
- jei turite kvėpavimo problemų ar sergate *myasthenia gravis* (būklė, kuri apibūdinama raumenų silpnumu)
- jūsų širdies ritmas lėtas arba žemas kraujospūdis
- sirgote ar sergate kepenų ar inkstų ligomis, nes tokiu atveju jūsų gydytojui reikės išsamiau išnagrinėti dozės skyrimą
- turite smegenų auglį ir/arba padidėjusį spaudimą kaukolės viduje (padidėjęs spaudimas smegenyse, kuris sukelia stiprius galvos skausmus, pykinimą ar regos sutrikimus)
- turite žaizdų burnoje arba sergate mukozitu (patinusi ir paraudusi jūsų burnos gleivinė)

Jei vartojate Rapinyl ir jei jums ketinama daryti chirurginę operaciją, informuokite savo gydytoją ar odontologą, kad vartojate šį vaistą.

Kitų vaistų vartojimas

Informuokite savo gydytoją ar vaistininką jei vartojate ar neseniai vartojote bet kokius kitus vaistus (kitus vaistus, nei reguliariai vartojami skausmą malšinantis opioidai), įskaitant bereceptinius vaistus.

Šie vaistai gali sustiprinti Rapinyl poveikį:

- Tam tikri priešgrybeliniai vaistai, kurių sudėtyje tokių medžiagų, kaip, pavyzdžiui, ketokonazolis arba itraconazolis (kurie skirti grybelinėms infekcijoms gydyti).
- Tam tikri antibiotikinių vaistų tipai, kurie skirti infekcijoms gydyti (vadinami makrolidais, kurių sudėtyje yra tokių medžiagų, kaip, pavyzdžiui, eritromicino).
- Tam tikri antivirusinių vaistų tipai virusų sukeliamoms infekcijoms gydyti (vadinami proteazės inhibitoriais, kurių sudėtyje yra tokių medžiagų, kaip ritonaviras).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra alkoholio
- Vaistai, kurie vadinami monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais, skiriami sunkios depresijos ir Parkinsono ligos gydymui. Praneškite savo gydytojui jei per paskutines dvi savaites vartotoje nurodytus vaistus.

Šie vaistai gali susilpninti Rapinyl poveikį:

- Tam tikri stiprūs skausmą malšinantis vaistai, kurių sudėtyje yra tokių medžiagų, kaip, pavyzdžiui, buprenorfinas arba pentazocinas

Rapinyl gali padidinti tam tikrų vaistų poveikį ir dėl to galite jausti mieguistumą, įskaitant:

- kitus **stiprius skausmą malšinančius vaistus** (opioidų tipo vaistus, pavyzdžiui, vaistus nuo skausmo ar kosulio)
- bendruosius anestetikus (kuriais ligonis užmigdomas prieš operaciją)
- raumenis atpalaiduojančius vaistus
- migdomuosius vaistus
- vaistus, kurie skirti gydyti
 - depresiją
 - alergijas
 - nerimą ir psichozes
- vaistai, kurių sudėtyje yra klonidino (skiriami aukšto kraujospūdžio gydymui).

Rapinyl vartojimas su maisto ir gėrimais

Rapinyl kai kuriems žmonėms gali sukelti mieguistumą. Nevartokite alkoholio prieš tai nepasikonsultavę su gydytoju, nes dėl vaisto ir alkoholio sąveikos galite pajusti didesnę nei įprastai mieguistumą.

Negerkite greipfrutų sulčių gydymo Rapinyl vaistu metu, nes tai gali padidinti šalutinius Rapinyl sukeltus poveikius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Rapinyl nėštumo metu, išskyrus atvejus, jei šį vaistą vartoti jums nurodytų gydytojas.

Fentanilis išsiskiria į motinos pieną ir gali sukelti itin didelį krūtimi maitinamo vaiko mieguistumą bei kvėpavimo sutrikimus. Pasikonsultuokite su savo gydytoju ir nevartokite Rapinyl maitinimo krūtimi metu, išskyrus atvejus, jei jūsų gydytojas nuspręstų, kad vaisto poveikis yra svarbesnis, nei jo sukeliama rizika jūsų vaikui.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Rapinyl gali turėti neigiamos įtakos protiniam ir/arba fiziniam gebėjimui atlikti potencialiai pavojingas užduotis, tokias, kaip mechanizmų vairavimas ar valdymas.

Jei jaučiate galvos svaigimą, mieguistumą ar regos pablogėjimą vartodami Rapinyl, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

3. KAIP VARTOTI RAPINYL

Prieš vartojant Rapinyl pirmą kartą, Jūsų gydytojas paaiškins Jums kaip vartoti Rapinyl, kad vaistas efektyviai jums padėtų skausmo priepuolių atveju.

Rapinyl visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šį produktą vartokite TIK pagal jūsų gydytojo pateiktas instrukcijas. Draudžiama, kad vaistą vartotų kiti, nes šis vaistas gali sukelti RIMTĄ pavojų kitų žmonių sveikatai, ypač vaikų sveikatai.

Pirminis etapas – tinkamiausios dozės nustatymas

Tam, kad Rapinyl veiktų gerai, jūsų gydytojui reikia nustatyti jums tinkamiausią dozę, kuri turi būti skiriama skausmo priepuolio metu. Rapinyl poliežuvinės tabletės yra įvairaus stiprumo. Jums gali tekti pabandyti kelių stiprumų Rapinyl poliežuvinės tabletes per kelis skausmo priepuolius, kad būtų nustatyta tinkamiausia dozė. Jūsų gydytojas jums padės tai padaryti ir bus siekiama, kad būtų nustatyta tinkamiausios dozės tabletės.

Jei skausmo malšinimo poveikis suvartojus vieną tabletę būtų nepakankamas, jūsų gydytojas gali skirti dvi tabletes. Jokiais būdais nevartokite antrosios tabletės, jei taip jums nenurodė jūsų gydytojas, nes galite perdozuoti vaisto. Jūsų gydytojas jums patars kokio stiprumo tabletes vartoti.

Rapinyl vaistai skiriasi nuo kitų vaistų, kurie skiriami skausmo priepuoliams malšinti. **Visada vartokite tik tokią Rapinyl dozę, kurią jums skyrė jūsų gydytojas** – šio vaisto dozė gali skirtis nuo kitų jūsų vartotų vaistų dozių, kurie skirti skausmo priepuoliams malšinti.

Palaikomasis etapas – etapas, kada nustatyta tinkamiausia dozė

Kai jūs ir jūsų gydytojas nustatysite tinkamiausią Rapinyl tablečių, kurios kontroliuoja skausmo priepuolius, dozę, tokią dozę galima vartoti ne daugiau, kaip keturis kartus per parą. **Rapinyl dozę gali sudaryti daugiau nei viena tabletė.**

Jei manote, kad jums nustatyta ir jūsų vartojama Rapinyl dozė pakankamai nenumalšina skausmo priepuolių, apie tai praneškite savo gydytojui, kuris pakoreguos dozę.

Nekeiskite dozės pats – Rapinyl dozę gali pakeisti tik gydytojas.

Vaisto vartojimas

Rapinyl tabletes reikia dėti po liežuviu. Tai reiškia, kad tabletę turi būti dedama po liežuviu, kur ji greitai ištirpsta tam, kad fentanilis būtų absorbuotas jūsų burnos. Absorbuotas fentanilis pradeda malšinti skausmą.

Skausmo priepuolio atveju, vartokite gydytojo skirtą dozę taip:

- Jei jūsų burna išdžiūvusi, išgerkite gurkšnį vandens, kad ją sudrėkintumėte. Išspjaukite arba prarykite vandenį.
- Tabletę (-es) iš blisterio išimkite tik prieš vartojimą.
- Nulupkite foliją nuo blisterio apačios ir atsargiai išimkite tabletę. Nespauskite Rapinyl poliežuvinių tablečių iš blisterio viršaus, kaip išspaudžiate kitų vaistų tabletes – nuplėškite foliją iš apačios.
- Įdėkite tabletę po liežuviu kiek įmanoma giliau ir palaukite, kol ji visiškai ištirps.
- Rapinyl tabletę greitai ištirps po liežuviu ir jos turinys bus absorbuotas skausmo numalšinimui. Todėl labai svarbu, kad nečiulptumėte, nekramtytumėte ir nenurytumėte tabletės.
- Nieko negerkite ir nieko nevalgykite tol, kol tabletę visiškai neištirps po liežuviu.

Pavartojus per didelę Rapinyl dozę

- iš burnos išsiimkite visas tabletes
- praneškite savo slaugytojui ar kitam atsakingas asmeniui apie tai, kas atsitiko
- jūs ar jūsų slaugytojas turi nedelsiant susisiekti su jūsų gydytoju, vaistininku ar vietos ligonine ir suderinti tolimesnius veiksmus
- laukdami gydytojo ar pagalbos, stenkitės neužmigti, jus slaugantis asmuo turi kalbėti su jumis, o jums pradėjus snausti, privalo jus pažadinti papurtydamas

Perdozavimo požymiai:

- itin didelis mieguistumas
- lėtas, negilus kvėpavimas

Šių požymių atveju – kuo skubiau kreipkitės medicininės pagalbos.

Jei Rapinyl netyčia suvartotų kitas žmogus, kuo skubiau kreipkitės medicininės pagalbos.

Nustojus vartoti Rapinyl

Nebevartoti Rapinyl poliežuvinių tablečių galima tik tada, kai taip nurodo jūsų gydytojas. Jūs privalote tęsti savo įprastų opioidinių skausmą malšinančių vaistų vartojimą/naudojimą pagal gydytojo rekomendacijas.

Netūrėtų būti ryškiai pastebimų efektų po Rapinyl vartojimo nutraukimo, bet tam tikri vaisto vartojimo nutraukimo simptomai, tokie, kaip nervingumas, drebulys, prakaitavimas, pykinimas ir vėmimas gali atsirasti.

Tačiau, jei turite nors kokių klausimų dėl savo skausmų malšinimo, pasikalbėkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Rapinyl, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei pajustumėte neįprastą ar itin didelį mieguistumą arba jei jūsų kvėpavimas sulėtėtų ir taptų nebegilus, jūs arba jūsų slaugytojas turi nedelsiant susisiekti su gydytoju ar vietos ligonine ir iškviešti skubią pagalbą (taip pat žr. skyrių 3 „Jei suvartotumėte per didelį Rapinyl kiekį“).

Labai dažni šalutiniai poveikiai (kurie atsiranda daugiau nei 1 žmogui iš 10) yra:

- pykinimas, galvos skausmai, mieguistumas/nuovargis, galvos svaigimas.

Dažni šalutiniai poveikiai (kurie atsiranda 1 - 10 žmonių iš 100) yra:

- vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skausmai pilve, pilvo pūtimas, sutrikęs virškinimas, apetito praradimas
- depresija, sunkumai susikoncentruojant, per geros savijautos pojūtis
- padidėjęs jautrumas garsui ir triukšmui, vaizdo susilieėjimas ar dvejinimasis
- žemas kraujospūdis, raudonavimas/karščio bangos, lėtas negilus kvėpavimas, silpnumas, alpimas, sumažėjęs jautrumas prisilietimui, galūnių tirpimas ir perštėjimas
- sloga arba užsikimšusi nosis, burnos džiūvimas, gerklės skausmas, odos niežėjimas, odos bėrimas, dirginimas po liežuviu

Kiti žinomi šalutiniai poveikiai, siejami su fentanilio produktų naudojimu yra:

- Labai dažni šalutiniai poveikiai (kurie atsiranda daugiau nei 1 žmogui iš 10) yra: per didelis prakaitavimas
- Dažni šalutiniai poveikiai (kurie atsiranda 1 - 10 žmonių iš 100) yra: sumišimo jausmas, nerimas ir nervavimasis, haliucinacijos, keistas mąstymas, raumenų dilgčiojimas, problemos užmiegant, keisti sapnai, liežuvių ar skonio pojūčių problemos, karščio mušimas, burnos gleivinės opos/pūslių, virškinamojo trakto užsiblokavimas, sunkumas ryjant, išsiblaškymas
- Nedažni šalutiniai poveikiai (kurie atsiranda 1 - 10 žmonių iš 1000) yra: nerimastinga būseną, vienišumo jausmas, nuotaikų kaita, drebulys, sunkumas kalbant, užmaršumas, koordinacijos praradimas, galvos sukimasis, lėtas ar greitas širdies ritmas, didelis kraujo spaudimas, sunkumas kvėpuoti, lėtas ar negilus kvėpavimas, astma, pilvo pūtimas, dujų kaupimasis, troškulys, problemos atliekant tualetą, tualetą reikalaujant atlikimo dažnumo pasikeitimas, šleikštulys
- Reti šalutiniai poveikiai (kurie atsiranda 1 - 10 žmonių iš 10000) yra: žagsėjimas
- Labai reti šalutiniai poveikiai (kurie atsiranda daugiau nei 1 žmogui iš 10 000) yra: netolygus širdies ritmas, kvėpavimo sustojimas, kraujas seilėse, padidėjęs šlapimo kiekis, skausmingas šlapimo pūslės susitraukimas

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI RAPINYL

Skausmą malšinantis vaistas Rapinyl yra labai stipraus poveikio ir gali sukelti mirtiną pavojų tiems, kas jo pavartotų netyčia, ypač vaikams. Rapinyl turi būti laikomas vaikams nepasiekiamoje ir nematomoje vietoje.

Ant dėžutės po (Tinka iki/EXP) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Rapinyl vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo blisteriuose tam, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Rekomenduojama Rapinyl laikyti užrakintoje vietoje.

Nepanaudotas produktas, jei įmanoma, turi būti atiduotas vaistininkui, kuris jį saugiai sunaikins. Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Rapinyl sudėtis yra

Veiklioji medžiaga yra fentanilis. Vienoje poliežuvinėje tabletėje yra:
50 mikrogramų fentanilio (citrato pavidalu)

100 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

200 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

300 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

400 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

600 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

800 mikrogramų fentanilio (kaip citrato)

Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė, natrio kroskarmelozė ir magnio stearatas.

Rapinyl išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rapinyl – mažos poliežuvinės tabletės. Jos yra įvairaus stiprumo, todėl yra skirtingų formų. Jūsų gydytojas jums skirs atitinkamo stiprumo (formos) tabletes ir atitinkamą jų skaičių.

50 mikrogramų tabletė yra balta penkiakampė tabletė

100 mikrogramų tabletė yra balta apvali tabletė

200 mikrogramų tabletė yra balta ovalo formos tabletė

300 mikrogramų tabletė yra balta trikampio formos tabletė

400 mikrogramų tabletė yra balta deimanto formos tabletė

600 mikrogramų tabletė yra balta „D“ formos tabletė

800 mikrogramų tabletė yra balta kapsulės tabletė

Rapinyl tabletės pakuojamos į 10 arba 30 tablečių dėžutes.

Ne visų dydžių pakuotėmis gali būti prekiaujama.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas:

Rinkodaros teisės turėtojas:

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

Gamintojas:

Recip AB

Lagervägen 7
136 50 Haninge
Švedija
tel.: +46 8 6025200

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MM/YYYY}.

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

Atsakingos valstybinės institucijos, koordinuojamos referencinės valstybės narės, užtikrins, kad rinkodaros teisės turėtojas išpildytų šias sąlygas:

Pareiškėjas įsipareigoja referencinės valstybės narės valstybinėms įgaliotoms įstaigoms pateikti šią informaciją:

- 30 % ir 50 % atsako 10 ir 15 minutę dažnių EN-3267-005 tyrime analizę,
- EN3267-005 ir 3267-007 tyrimų galutinius rezultatus, įskaitant išsamią poveikio pacientams analizę ir nuodugnią saugumo analizę.