

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJIET, L-GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI, IL-QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANTI U D-DETENTUR TA'
L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
L-Awstrija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
Il-Belġju		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
Ċipru		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien

¹ Isem Approvat Pendent

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Sug</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Ir-Repubblika Ċeka		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
Id-Danimarka		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
L-Estonja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
Il-Finlandja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien

² Isem Approvat Pendenti

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Sug</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Franza		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
Il-Ġermanja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
Il-Greċja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
L-Ungerija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Sug</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Iżlanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
L-Irlanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
L-Italja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien

³ Isem Approvat Pendenti

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Sug</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Latvija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
Il-Litwanja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
Il-Lussemburgu		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien
In-Norveġja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taħt l-ilsien	Uzu għal taħt l-ilsien

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Sug</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Polonja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
Il-Portugall		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
Ir-Repubblika Slovakka		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Sug</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Is-Slovenja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
L-Ispanja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien
L-Iżvezja	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien

⁴ Isem Approvat Pendenti

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Ir-Renju Unit		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ir-Renju Unit	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Pillola għal taht l-ilsien	Uzu għal taht l-ilsien

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJI
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT TA'
INFORMAZZJONI PPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' RAPINYL U TA' L-ISMIIJIET ASSOĊJATI (ara l-Anness I)

L-applikant, ProStrakan Ltd, issottometta applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq permezz tal-Proċedura Deċentralizzata għal Rapinyl, pillola għal taht l-ilsien li fiha 50, 100, 200, 300, 400, 600 jew 800 µg fentanyl, bħala ċitrat (*citrate*). Fentanyl huwa analgeżiku oppjojdi ta' sintezi qawwi b'tul ta' azzjoni qasir, li huwa magħruf sewwa u jintuża b'mod komuni fit-trattament ta' pazjenti b'uġiġi gravi. Rapinyl huwa maħsub għat-trattament ta' wġiġi episodiku (*breakthrough*) qawwi fil-pazjenti ttrattati bl-oppjojdi għall-uġiġi kroniku tal-kanċer.

L-applikazzjoni kienet ibbażata fuq tagħrif mil-letteratura dwar fentanyl, supplimentat b'tagħrif farmakokinetiku dwar Rapinyl u tqabbil tal-bijodisponibilità ta' Rapinyl mal-mustardina mediċinali Actiq, fentanyl awtorizzat li jingħata minn ġol-mukuża meta mitlub. Il-karatterizzazzjoni farmakokinetika wara trattament b'Rapinyl u t-tqabbil farmakokinetiku ta' Rapinyl kontra Actiq intużaw bħala bażi ta' biex jinholoq pont (*bridging*) għat-tagħrif estensiv ippubblikat fir-rigward ta' l-effikaċja klinika u t-tagħrif dwar is-sigurtà għal prodotti awtorizzati ta' fentanyl. Għalhekk, gie ġġenerat biss tagħrif kliniku limitat dwar l-użu ta' Rapinyl. Għadd ta' Stati Membri Konċernati hassew li l-istrategija ta' *bridging* kienet inaċċettabbli u mhux suffiċjenti u t-tahlil mghagġel tal-pillola Rapinyl jista' jkun indikattiv ta' Cmax oghla u Tmax iqsar. Minhabba f'hekk, kienet meħtieġa iżjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja għall-approvazzjoni ta' Rapinyl għat-trattament ta' wġiġi penetranti fil-popolazzjoni fil-mira u l-proċedura kienet riferuta lis-CHMP. Is-CHMP adotta Lista ta' Mistoqsijiet (LoQ) li kellhom jiġu indirizzati mill-Aplikant.

L-applikant ipprova harsa generali ta' l-għarfien attwali dwar l-uġiġi episodiku qawwi tal-kanċer (BTP), fejn iddeskriva t-trattament li teżisti bħalissa, u t-tagħrif ippubblikat u t-tagħrif disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja għal prodotti oħra li fihom fentanyl, u kkonkluda li fentanyl huwa analgeżiku ideali għat-trattament ta' l-uġiġi episodiku. Rapinyl huwa pillola għal taht l-ilsien li tinhall malajr imfassla sabiex twassal malajr u b'mod li jista' jiġi mbassar fentanyl minn ġol-mukuża orali. Il-varjetà ta' dożaġġi disponibbli tippermetti titrazzjoni personalizzata li tizdied mid-doża inizjali rakkomandata għal doża li tipprovi serħan mill-uġiġi b'effetti sekondarji aċċettabbli. L-applikant ikkaratterizza l-profil farmakokinetiku ta' Rapinyl billi weraw twassil rapidu, PK prevedibbli fuq il-varjetà ta' dożaġġi proposta u billi weraw wkoll li Rapinyl jikseb konċentrazzjonijiet fil-plażma u profili farmakokinetiċi simili għal Actiq kemm b'doži baxxi kif ukoll għolja.

Bl-istess mod, l-applikant ikkunsidra s-sigurtà klinika tal-prodotti li fihom fentanyl bħala stabbilita u ttollerata sewwa kemm fil-voluntiera kif ukoll fil-popolazzjoni fil-mira u li l-mudell ta' l-effetti sekondarji kien konsistenti ma' prodotti oħra li fihom fentanyl, fosthom daww użati għat-trattament tal-BTP. L-applikant ipprova informazzjoni li ssostni l-istrategija ta' *bridging* farmakokinetiku u weraw li t-twassil ta' fentanyl minn Rapinyl jipprovi serħan reali mill-uġiġi fil-popolazzjoni fil-mira. Inkiseb tnaqqis statistiku sinifikanti fl-intensità ta' l-uġiġi u kien hemm tnaqqis kliniku importanti aktar malajr fil-pazjenti ttrattati b'Rapinyl meta mqabbel mal-placebo. L-applikant ikkonkluda li Rapinyl huwa sigur u ttollerat sewwa fil-pazjenti, bi profil tas-sigurtà xieraq ta' Rapinyl għal din l-indikazzjoni.

L-Aplikant ikkunsidra wkoll l-istrategija attwali ta' *bridging* bħala adatta għall-approvazzjoni ta' Rapinyl fuq il-medda ta' dożaġġi ta' 100-800µg għat-trattament tal-BTP fil-pazjenti billi Rapinyl iwassal fentanyl f'medda ta' konċentrazzjoni fil-plażma li diġà kienet stabbilita bħala mingħajr periklu u effikaċi. L-imġiba farmakokinetika ta' Rapinyl hija proporzjonali għad-doża u prevedibbli b'doża waħda jew diversi u għalhekk din il-formulazzjoni li tingħata malajr tissodisfa hteġa mhix milhuqa għal prodott indikat għat-trattament ta' wġiġi episodiku qawwi f'pazjenti morda bil-kanċer. L-applikant iddeskriva wkoll il-Pjan propost għall-Gestjoni tar-Riskju, l-emendi fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott u l-programm ta' tagħlim immirat lejn il-professjonisti, il-pazjenti u daww li jieħdu hsiebhom li għandu jiġi introdott fit-tneġġja tal-prodott. L-applikant għalhekk jemmen li l-benefiċċju/riskju ta' Rapinyl huwa wieħed pożittiv u li r-riżultati ta' kwalunkwe studju oħra dwar l-effikaċja u s-sigurtà klinika huma prevedibbli u għalhekk, mhux meħtieġa. Barra minn hekk, l-isponsor ipprova numru ta' opinjonijiet indipendenti pożittivi ħafna dwar il-benefiċċju/riskju minn esperti fil-kura palljattiva.

Is-CHMP ma aċċettax l-argumenti ta' l-Applikant dwar ir-relazzjoni tad-dożi bejn Rapinyl u Actiq u għalhekk ma setax jikkonkludi dwar il-komparabilità ta' l-esponiment sistemiku miksub b'Rapinyl u Actiq. Is-CHMP hass ukoll li kien meħtieġ li jevalwa r-rapport shiħ ta' l-analiżi dwar il-komparabilità ta' Rapinyl u Actiq, billi l-informazzjoni farmakokinetika disponibbli ma kinitx issostni x-xebh taż-żewġ prodotti. Għaldaqstant, l-effikaċja/profil tas-sigurtà ta' Rapinyl ma setghux jiġu stabbiliti.

Is-CHMP qabel li l-karatteristiċi farmakodinamiċi u l-effikaċja ta' fentanyl huma stabbiliti sewwa u nnota l-mudell ta' wġiħ fil-BTP. Minhabba l-marginu terapewtiku dejjaq ta' fentanyl, il-profil ta' l-effikaċja/sigurtà huwa dipendenti hafna fuq l-esponiment sistemiku għal din il-medicina u għalhekk il-komparabilità ta' l-esponiment sistemiku hija ta' importanza fundamentali. Barra minn hekk, is-CHMP ma kienx konvint mill-affermazzjoni ta' bijodisponibilità li għamel l-applikant dwar il-paragun ta' fentanyl bejn Rapinyl u Actiq, u talab dimostrazzjoni b'saħħitha tax-xebh f'esponiment sistemiku. Is-CHMP ikkunsidra l-inċidenza baxxa ta' l-ispettru avvers f'pazjenti li jittolleraw l-oppjojdi bħala rassikuranti u nnota d-dikjarazzjoni fl-SPC dwar it-titrazzjoni tad-doża. Għet innotata wkoll il-varjazzjoni raġonevolment baxxa fil-konċentrazzjonijiet ta' fentanyl fil-plażma ta' l-istess individwu, fosthom varjazzjoni relatata mat-tehid tal-fluwidi, feriti fil-halq, kserostomija (halq xott) u mukożite. Madankollu, is-CHMP xorta jhoss li s-sigurtà ta' Rapinyl teħtieġ iżjed kjarifika, b'mod partikolari fir-rigward ta' l-għoti ripetut, id-doża ta' 800 µg u t-titrazzjoni tad-doża.

Fl-aħħar nett, is-CHMP hass li l-applikant ipprova informazzjoni limitata dwar it-trattament tal-pazjent (titrazzjoni lejn doża effiċjenti, iżjed minn għoti wiehed, għoti sa l-akbar doża) li impedit evalwazzjoni ta' l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rapinyl fl-ambjent kliniku u karatterizzazzjoni tal-profil kliniku rilevanti shiħ ta' l-effett tal-medicina mal-hin. Għaldaqstant, għalkemm is-CHMP iqis li Rapinyl jista' jintuza għat-trattament ta' wġiħ qawwi f'pazjenti morda bil-kanċer, l-informazzjoni farmakokinetika, farmakoloġika u klinika disponibbli ma kinitx meqjusa bħala suffiċjenti u s-CHMP talab lill-Applikant sabiex jipprova dimostrazzjoni klinika ta' l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rapinyl bid-dożi proposti, inkluża l-akbar waħda.

L-applikant ipprova informazzjoni minn studju li investiga l-farmakokinetika ta' Rapinyl fi 8 pazjenti morda bil-kanċer tolleranti għall-oppjojdi, li wera li l-parametri farmakokinetiċi fil-pazjenti ma kinux differenti minn dawk f'voluntiera b'saħħithom, b'varjabilità farmakokinetika simili. L-applikant iddiskuta wkoll il-kserostomija u l-mukożite u kien ta' l-opinjoni li l-ebda waħda ma kienet mistennija li taffettwa b'mod sinifikanti t-taħlil jew l-assorbiment ta' Rapinyl taħt l-ilsien, għalkemm innota li Rapinyl ma kienx mistenni li ser jintuza f'pazjenti li jkollhom mukożite akuta.

Is-CHMP hass li filwaqt li ma kien hemm ebda raġuni biex wiehed jissuspetta li t-titrazzjoni personalizzata tad-doża ma kinitx ser taħdem għall-maġġoranza tal-pazjenti, huwa nnota li l-akbar doża ma kinitx għet studjata u qies id-daqs ta' l-istudju (n=8) bħala żgħir wisq biex wiehed ikun jista' joħroġ xi konkluzjonijiet affidabbli minhabba n-numru limitat ta' osservazzjonijiet u n-nuqqas ta' analiżi statistika mill-informazzjoni disponibbli. Is-CHMP għalhekk ikkonkluda li l-komparabilità tal-pazjenti mal-voluntiera b'saħħithom ma għetx murija.

Konkluzjoni dwar il-LoQ

Bħala konkluzjoni, is-CHMP innota li ma ngħatat ebda informazzjoni ġdida mill-applikant waqt il-proċedura iżda ma qabilx mal-pożizzjoni ta' l-applikant li ma kinitx meħtieġa iżjed informazzjoni dwar l-effikaċja u s-sigurtà klinika, fil-fatt il-ġustifikazzjoni tibbaża kompletament fuq strateġija ta' *bridging* li tassumi li l-bijodisponibilità miksuba b'Rapinyl hija darbtejn oghla minn dik miksuba b'Actiq bl-istess doża molari. Is-CHMP hass li dan ma ntweriex mill-informazzjoni pprovduta minhabba d-dubju ta' l-affidabilità ta' l-istudju EN3267-001, minhabba li l-informazzjoni ma tippermettix l-evalwazzjoni tal-bijodisponibilità taż-żewġ formulazzjonijiet, u minhabba li l-analiżi miġbura ma tistax tiġi aċċettata. Barra minn hekk, is-CHMP hass li l-informazzjoni klinika pprovduta dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rapinyl fit-trattament ta' BTP taħt kundizzjonijiet normali kienet skarsa u li ma setgħet tinhareġ l-ebda konkluzjoni mill-istudju kliniku pprovdut. Barra dan, minhabba li teżisti informazzjoni farmakokinetika limitata fil-pazjenti, din l-informazzjoni ma tistax titqabbel ma' dik miksuba minn voluntiera b'saħħithom. Għalhekk, is-CHMP ma setax jaqbel li l-profil tas-sigurtà u l-effikaċja ta'

Rapinyl seta' jiġi antiċipat mid-dokumentazzjoni pprovduta. Fl-ahharnett, is-CHMP talab iżjed informazzjoni li ssostni l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rapinyl (indipendentement minn Actiq) fit-trattament tal-BTP u adotta Lista ta' Kwistjonijiet Pendenti (LoI).

Twegħibiet għal-LoI u għall-valutazzjoni tas-CHMP

Fit-twegħiba għal-LoI, l-applikant seta' jipprovdi l-analizijiet provvizorji minn 2 studji kliniċi ta' Fazi III li għaddejjin dwar is-sigurtà u l-effikaċja (EN3267-005 u EN3267-007), imwettqa fl-Istati Uniti minn Endo. L-informazzjoni sottomessa tibni fuq tagħrif kliniku minn 221 voluntier u 41 pazjent. L-applikant ipprova wkoll informazzjoni li turi li Rapinyl lahaq l-*endpoint* primarju ta' l-effikaċja (Total tad-Differenza fil-Qawwa ta' l-Uġigh mil-linja bażi sa 30 minuta (SPID30)) u li r-riżultati kienu statistikament sinifikanti ferm ($p=0.0004$). Barra minn hekk, intwerew profil klinikament sinifikanti ta' l-effett mal-hin għal episodju ta' wġigh qawwi u benefiċċji kliniċi sinifikanti għall-pazjenti; il-pazjenti setgħu jidentifikaw doża effikaċi ta' Rapinyl u jużawha b'suċċess biex jikkontrollaw diversi episodji ta' wġigh qawwi. L-applikant ikkonkluda li doża ottimali ta' Rapinyl tippovdi bidu malajr ta' serhan mill-uġigh li jirrifletti l-profil ta' l-uġigh qawwi tal-kanċer. L-applikant ikkunsidra r-rata u l-livell ta' assorbiment bħala simili għal Rapinyl u Actiq u li x-xebh fil-profil farmakokinetiċi matul l-ewwel fażi ta' 30 minuta ta' assorbiment rapidu hija stabbilita. Barra minn hekk, l-informazzjoni ġġenerata għal Rapinyl u l-informazzjoni addizzjonali konsiderevoli dwar l-esponiment tal-pazjenti morda bil-kanċer turi li l-voluntiera u l-pazjenti għandhom farmakokinetika simili, u hekk xejnet il-htieġa għal iżjed studji fuq voluntiera b'saħħithom.

L-applikant ikkunsidra li Rapinyl jista' jiġi titrat b'suċċess u jingħata ripetutament b'mod effikaċi u mingħajr periklu biex jiġu ttrattati pazjenti b'episodji multipli ta' wġigh episodiku qawwi. Kienet ipprovduta wkoll informazzjoni dwar is-sigurtà minn EN3267-005 u EN3267-007 li kienet ibbażata fuq qtugħ provvizorju tad-dejtabejż dwar is-sigurtà f'Jannar 2008, li kienet tinkludi biss episodji avversi gravi (SAEs). Sal-lum ma kien hemm ebda rapport ta' xi SAEs valutati bħala relatati ma' Rapinyl xi wiehed mill-istudji. Billi s-sigurtà ta' fentanyl minn ġol-mukuża hija deskritta tajjeb, kwalunkwe kwistjoni rilevanti tas-sigurtà kienet tiġi osservata bħala episodju gravi. L-applikant iddefenda wkoll id-doża ta' 800ug u ddiskuta s-sigurtà ta' Rapinyl meta jingħata fuq terapija analġeżika kontinwa abbażi ta' fentanyl jew ta' oppjojdi ieħor u qies li t-twassil ta' fentanyl minn ġol-mukuża jipproduċi riżultati konsistenti, indipendentement mit-tip ta' terapija bażi.

Fl-ahhar nett, l-applikant ikkunsidra li r-riżultati mill-istudji EN3267-005 u EN3267-007 jikkonfermaw ir-riżultati bbażati fuq l-istrategija oriġinali ta' *bridging* u juru li Rapinyl jista' jintuża b'mod effikaċi u mingħajr periklu biex jittratta episodji multipli ta' wġigh episodiku tal-kanċer f'pazjenti li jittolleraw l-oppjojdi. L-applikant jemmen li l-istrategija oriġinali ta' *bridging* flimkien mal-korp sinifikanti ta' informazzjoni ta' konferma li giet ipprovduta dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti morda bil-kanċer juru li Rapinyl tassew għandu profil ta' benefiċċju-riskju pożittiv. Minkejja dan, l-applikant jishaq fuq l-impenn għall-pjan komprensiv propost għall-ġestjoni tar-riskju li għandu jiġi implimentat.

Is-CHMP irrikonoxxa l-informazzjoni pprezentata, billi nnota u vvaluta l-informazzjoni mill-istudji kliniċi EN3267-005 u EN3267-007. L-użu prinċipali ta' l-analizijiet provvizorji riferuti huwa fir-rilevament ta' kwalunkwe sinjal ġdid tas-sigurtà u bħala tqabbil ta' l-effikaċja ma' riżultati preċedenti. Is-CHMP ikkunsidra li l-informazzjoni pprovduta kienet suffiċjenti biex wiehed jikkonkludi li t-tagħrif dwar doži ripetuti ta' Actiq u Rapinyl kien simili, u li l-proporzjonalità tad-doża bejn Actiq u Rapinyl kienet ikkunsidrata bħala stabbilita mill-informazzjoni dwar doża waħda, sakemm tohroġ aktar informazzjoni dwar l-effikaċja u s-sigurtà klinika. Is-CHMP qabel ukoll li l-medda ta' dożaġġi proposta għal Rapinyl hija dokumentata b'mod suffiċjenti u li m'hemmx bżonn ta' iżjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja fir-rigward tat-titrazzjoni tad-doża. Barra minn hekk, teżisti esperjenza konsiderevoli fit-trattament tal-BTP fil-pazjenti b'kanċer kroniku li diġà jkunu qegħdin jirċievu livell stabbli ta' analġeżija kontinwa permezz ta' oppjojdi b'azzjoni qawwija. Madankollu, għalkemm l-informazzjoni provvizorja ssostni l-medda ta' dożaġġi proposta għal Rapinyl, is-CHMP talab informazzjoni klinika addizzjonali li turi b'mod ċar l-effikaċja/sigurtà ta' Rapinyl. Is-CHMP ikkunsidra li l-informazzjoni farmakokinetika minn voluntiera b'saħħithom vs. il-pazjenti hija limitata; madankollu huwa qabel li l-informazzjoni disponibbli ma tindikax differenzi allarmanti.

Is-CHMP ikkunsidra li filwaqt li l-informazzjoni dwar l-effikaċja wriet differenza statistika sinifikanti favur Rapinyl meta mqabbel mal-placebo fuq SPID 30, huwa hass li l-*endpoints* primarji għandhom jinkludu l-valutazzjoni tad-differenza fil-qawwa ta' l-wġigh permezz ta' skala sempliċi u li jiġi identifikat min iwieġeb. F'dan l-istudju, il-kriterji prinċipali magħzula (SPID) u l-hin magħżul għall-valutazzjoni ta' l-effikaċja (30 minuta) ma jidhrux adegwati biex tiġi valutata l-effikaċja ta' trattament fuq episodji ta' BTP, li huma magħrufa li jipprezentaw tul medju ta' 30 minuta. Is-CHMP kien ta' l-opinjoni li l-applikant għandu jipprovdi analiżi tal-perċentwali ta' dawk li rrispondew 30% u 50% wara 10 u 15-il minuta sabiex ikun iwwalutat aħjar il-profil kliniku sinifikanti ta' l-effett mal-hin. Barra minn hekk, filwaqt li r-raġunijiet mogħtija mill-applikant biex f'dan l-istudju jiġu analizzati biss is-SAEs huma aċċettati, u n-nuqqas ta' kwistjonijiet importanti għodda tas-sigurtà kien ikkunsidrat bħala rassikuranti mils-CHMP, l-applikant għandu jipprovdi analiżi shiħa dwar is-sigurtà. Fl-aħħar nett, is-CHMP hass li d-dejtabejż dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapinyl fil-trattament ta' pazjenti morda bil-kanċer b'BTP hija pjuttost fqira u talab biex jiġu pprovduti aktar analiżijiet dwar is-sigurtà: esponiment dettaljat tal-pazjenti għal Rapinyl, analiżi shiħa tas-sigurtà, deskrizzjoni ta' l-imwiet.

Fuq il-bażi ta' l-eżami mill-ġdid ta' l-informazzjoni u t-tweġibiet, is-CHMP ikkunsidra li l-applikazzjoni għal Rapinyl tista' tiġi approvata, bil-kundizzjoni li l-applikant jindirizza l-Lista tal-Kwistjonijiet li Fadal b'mod sodisfaċenti.

Tweġibiet għall-Kwistjonijiet li Fadal u għall-valutazzjoni tas-CHMP

L-applikant ikkonferma li l-pilloli użati fl-istudji ta' Fażi III ta' Endo, EN3267-005 u EN3267-007, huma kwalitattivament u kwantitattivament identiċi għall-pilloli li attwalment qegħdin jiġu eżaminati fl-Ewropa u li l-proċess tal-produzzjoni huwa l-istess billi juża fentanyl ċitrat mill-istess fornitur, bi speċifikazzjonijiet identiċi. Dan jippermetti li l-konkluzjonijiet minn dawn l-istudji jiġu estrapolati għal Rapinyl. Is-CHMP qabel u kkunsidra l-kwistjoni bħala solvuta.

L-applikant ipprova iżjed assigurazzjonijiet dwar l-użu ta' Rapinyl f'pazjenti li jkollhom mukożite, ibbażati fuq pubblikazzjonijiet u linji gwida, li kkonkludew li pazjenti li jkollhom mukożite hafifa/moderata jistgħu jużaw medikazzjoni orali, filwaqt li forum transmukożali ta' fentanyl mhumieħ adatti biex jintużaw f'pazjenti li jkollhom mukożite akuta fejn huwa preferibbli li jintużaw metodi oħra għall-ġhoti ta' l-analġeżiċi. L-applikant aġġorna s-sezzjoni 4.4 ta' l-SPC bi twissija ta' kawtela, li fiha rrakkomanda iżjed kawtela waqt it-titrazzjoni ta' pazjenti li jkollhom feriti f'halqhom jew mukożite. L-applikant spjega iżjed fid-dettall informazzjoni dwar il-hin tal-qtugħ il-linja tas-sigurtà (Jannar 08) u kkunsidra li l-informazzjoni derivata kienet tikkumpara sewwa mal-valuri kkwotati għal Effentora u Actiq, għalkemm ir-raġuni għat-tluq tal-pazjenti ma nġhatatx mill-isponsor. Barra minn hekk, il-kavità orali giet eżaminata mit-tabib jew l-infermier 15-20 minuta wara t-trattament biex jikkontrollaw jekk hemmx irritazzjoni orali, ma kien identifikat ebda riżultat anomal u l-pilloli kienu tollerati sewwa kemm wara doża waħda kif ukoll wara doži ripetuti. Is-CHMP ikkunsidra li n-numru ta' pazjenti li kienu qegħdin jittitraw b'suċċess għal doża effikaċi kien qrib dak osservat kemm għal Actiq kif ukoll għal Effentora u osserva li billi 97% tal-pazjenti li kienu qegħdin jittitraw b'suċċess għal doża effikaċi kienu kapaċi jtemmu l-fażi ta' randomizzazzjoni ta' l-istudju, ma kienu identifikati l-ebda kwistjoni partikolari ta' sigurtà.

L-applikant irrefera għall-analiżi pprovduta dwar is-Differenza fl-Intensità ta' l-Uġigh (PID) għal Rapinyl imqabbel ma' placebo mill-punt temporali ta' 10 minuti fl-istudju EN3267-005. Filwaqt li ma saret l-ebda analiżi ta' dawk li rrispondew 30% u 50% wara 10 u 15-il minuta fl-analiżi provvizorja, din l-analiżi ntalbet mill-isponsor fir-rapport finali ta' l-istudju kliniku. Fl-assenza ta' l-informazzjoni, l-applikant ipprova informazzjoni li turi korrelazzjoni diretta bejn l-analiżi ta' 33% ta' dawk li rrispondew u l-PID, u uża l-informazzjoni attwalment disponibbli dwar l-uġigh u l-valuri PID biex jikkalkula r-rati ta' dawk li wieġbu bejn it-trattament attiv u placebo f'punti temporali aktar kmieni. Filwaqt li ma kinx iwwalidati, ir-riżultati miksuba mill-estrapolazzjonijiet ikkomparaw sewwa ma' Effentora u Actiq. Fl-aħħar nett, l-applikant jemmen li l-wiri ta' titjib statistiku sinifikanti fil-PID wara 10 u 15-il minuta fl-istudju EN3267-005 huwa l-kejl adatt, klinikament rilevanti ta' l-effikaċja bikrija ta' Rapinyl, u li titjib fil-PID huwa direttament rifless fir-rata ta' dawk li rrispondew. L-applikant ipprezenta wkoll u ddiskuta b'mod estensiv informazzjoni dwar l-esponiment għall-131 pazjent li

ddożaw b'suċċess fl-istudji EN3267-005 u 007 u għall-pazjenti li temmew il-perjodi ta' segwitu ta' 3 u 12-il xahar.

L-applikant iddiskuta d-*dataset* ipprovdut qabel ta' SAE sal-qtugħ il-linja tas-sigurtà tat-18 ta' Jannar 2008 u hass li l-informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà ssupplimentat l-istrategija ta' *bridging* u kienet konformi ma' eżami mill-ġdid ieħor ta' l-informazzjoni dwar is-SAE sal-15 ta' Mejju 2008. L-applikant iddeskriva s-sinjali osservati ta' SAE u nnota li każ wiehed biss kien evalwat bħala marbut mal-medicina ta' l-istudju mill-investigatur. L-applikant iddiskuta wkoll id-differenza bejn il-voluntiera (qatt ma ħadu oppjojdi qabel) u l-popolazzjoni tal-pazjenti fil-mira (utenti kroniċi ta' l-oppjojdi), fejn innota li l-mudell ta' l-episodji relatati kien konsistenti mal-letteratura disponibbli dwar il-profil tas-sigurtà tal-prodotti li fihom fentanyl u n-nuqqas ta' xejriet relatati mad-doża fl-inċidenza ta' episodji avversi. Matul dawn l-istudji ta' Fazi III ngħataw numru kbir ta' doži ta' Rapinyl u ntużaw doži għoljin ta' Rapinyl għal perjodi twal ta' għoti mingħajr ebda raġuni għal tħassib dwar in-natura u l-frekwenza tas-SAEs irrappurtati. Għaldaqstant l-applikant ikkunsidra l-profil tas-sigurtà ta' Rapinyl bħala adatt għal din l-indikazzjoni. Is-CHMP kien rassigurat min-nuqqas ta' sinjali tas-sigurtà relatati mas-SAEs iżda talab lill-Aplikant sabiex jissottometti analiżi shiha tas-sigurtà bħala kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq.

L-applikant ipprova d-deskrizzjonijiet tal-każ għall-imwiet kollha nnotifikati lill-applikant u eżamina mill-ġdid l-episodji avversi b'eżitu ta' mewt, u kkonkluda li dawn l-imwiet ma kinux ikkunsidrati bħala relatati mal-medicina ta' l-istudju mill-investigaturi ta' l-istudju. Pazjent wiehed kellu attentat ta' suwiċidju li rnexxa iżda filwaqt li l-ħsibijiet dwar suwiċidju huma magħrufa li huma iżjed komuni fil-pazjenti morda bil-kanċer milli fil-popolazzjoni ġenerali, la s-suwiċidju u lanqas il-ħsibijiet dwar suwiċidju ma ġew irrappurtati bħala episodji avversi assoċjati ma' Actiq jew ma' Fentora/Effentora u fuq il-bażi tal-profil farmakokinetiku simili ta' Rapinyl u Actiq, l-applikant jemmen li dan kien każ sporadiku, konsistenti mal-valutazzjoni ta' l-investigatur bħala li mhuwiex relatat. Is-CHMP eżamina mill-ġdid id-deskrizzjonijiet ta' l-imwiet u qabel mal-konkluzjonijiet ta' l-applikant. Madankollu, l-attentat ta' suwiċidju li rnexxa jeħtieġ jingħata attenzjoni, u minħabba li d-depressjoni u t-tibdil fil-burdata huma episodji avversi elenkati fl-SPC ta' Actiq, is-CHMP hass li dawn it-tipi ta' episodji għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u talab sabiex il-kwistjoni tiġi segwita fil-Farmakovigilanza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq.

RAĠUNIJET GĦALL-EMENDA TAS-SOMMARJI TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTI U L-FULJETT TA' TAGHRIF

Is-CHMP laqa' b'sodisfazzjon l-analiżijiet provviżorji godda ta' l-informazzjoni dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rapinyl, iżda hass li l-informazzjoni ġdida trid titqies bħala informazzjoni preliminari, billi r-risultati shah tal-provi għandhom mhumieħ disponibbli għall-valutazzjoni. Minkejja li n-numru ta' pazjenti analizzati huwa pjuttost baxx, issa teżisti informazzjoni dwar it-trattament tal-BTP f'pazjenti morda bil-kanċer f'medda ta' dożaġġi minn 100 µg sa 800 µg u ma kien hemm ebda sinjal ġdid tas-sigurtà. Dan kien sostnut mill-karatteristiċi magħrufa ta' fentanyl, l-informazzjoni klinika sottomessa, il-verżjoni riveduta ta' l-SPC li tirrakkomanda titrazzjoni strettament individwali tad-doża, u l-Pjan propost għall-Ġestjoni tar-Riskju.

L-informazzjoni dwar l-effikaċja turi li Rapinyl huwa statistikament differenti mill-placebo fit-trattament tal-BTP u dawn ir-risultati jidheru klinikament rilevanti. L-applikant ipprova estrapolazzjoni tal-PID wara 10 u 15-il minuta għar-rati ta' dawk li rrispondew. Dan il-kalkolu jidher raġonevoli, madankollu, għandha tiġi pprovduta analiżi ta' dawk li rrispondew meta tkun disponibbli. L-informazzjoni disponibbli dwar l-esponiment ingħatat kif mitlub u anki jekk l-informazzjoni mhijiex dik definittiva, is-CHMP hass li l-esponiment għal Rapinyl huwa suffiċjenti f'dan il-hin. Minħabba n-numru baxx ta' pazjenti esposti għal hin twil, ir-risultati finali ta' l-istudji EN3267-005 u EN3267-007 għandhom jiġu pprovduti bħala kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet tat-Tqegħid tal-prodott fis-Suq. Mill-informazzjoni pprovduta dwar is-sigurtà u l-effikaċja, Rapinyl jidher li huwa komparabbli ma' prodotti oħra li fihom fentanyl (Actiq u Effentora) għat-trattament tal-BTP f'pazjenti morda bil-kanċer.

Madankollu, minhabba n-numru pjuttost baxx ta' pazjenti esposti għal hin twil, l-applikant intalab jipprovdni r-rizultati finali ta' l-istudji EN3267-005 u EN3267-007 u l-informazzjoni shiha dwar l-analizi tas-sigurtà fir-rigward tas-SAEs bħala kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid tal-prodott fis-Suq. Barra minn hekk, għandha tiġi mmonitorjata l-possibilità ta' suwiċidju, billi d-depressjoni u t-tibdil fil-burdata huma parti mill-episodji avversi rrappurtati għal Actiq.

Fl-aħħar nett, is-CHMP hass li l-applikant kien wieġeb il-mistoqsijiet b'mod adegwat. Fuq il-bażi ta' l-eżami mill-ġdid ta' l-informazzjoni u fuq it-tweġibiet ta' l-applikant għal-lista ta' kwistjonijiet pendent u għall-kwistjonijiet li fadal, is-CHMP ikkunsidra r-relazzjoni tal-benefiċċju/riskju ta' Rapinyl bħala wahda pożittiva u li l-applikazzjoni għal Rapinyl pillola għal taht l-ilsien 50, 100, 200, 300, 400, 600 u 800 µg tista' tiġi approvata, bil-kundizzjoni li l-applikant jimplimenta l-emendi magħmula fit-test ta' l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott u jissodisfa l-kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid tal-prodott fis-Suq kif deskritt fl-Anness IV.

Billi

- ir-risposti pprovduti mill-applikant, b'mod partikolari l-informazzjoni klinika addizzjonali pprezentata waqt il-proċedura ta' referenza tas-CHMP, indirizzaw b'suċċess it-thassib tas-CHMP,
- il-medda tad-dożi ta' Rapinyl u l-proporzjonalità tad-dożi bejn Actiq u Rapinyl kienet ikkunsidrata bħala stabbilita
- u bil-kundizzjoni li l-applikant jissodisfa l-kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni tat-Tqegħid tal-prodott fis-Suq kif elenkati fl-Anness IV
- is-CHMP ikkunsidra l-benefiċċju/riskju ta' Rapinyl bħala pożittiv

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-ġoti ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq li għalihom is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketti u l-fuljett ta' tagħrif huma pprezentati fl-Anness III għal Rapinyl u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I). Il-kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni tat-Tqegħid tal-prodott fis-Suq huma elenkati fl-Anness IV.

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapinyl u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien
[Ara Anness I - biex jimtela mill-pajjiż partikolari]

Rapinyl 100 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien
Rapinyl 200 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien
Rapinyl 300 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien
Rapinyl 400 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien
Rapinyl 600 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien
Rapinyl 800 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola għal taħt l-ilsien fiha 50 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)
100 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)
200 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)
300 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)
400 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)
600 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)
800 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola għal taħt l-ilsien

Il-pillola għal taħt l-ilsien ta' 50 mikrogramma hi pillola bajda f'għamla ta' pentagonu
Il-pillola għal taħt l-ilsien ta' 100 mikrogramma hi pillola bajda u tonda.
Il-pillola għal taħt l-ilsien ta' 200 mikrogramma hi pillola bajda f'forma ovali
Il-pillola għal taħt l-ilsien ta' 300 mikrogramma hi pillola bajda f'forma triangolari
Il-pillola għal taħt l-ilsien ta' 400 mikrogramma hi pillola bajda f'forma ta' djamant
Il-pillola għal taħt l-ilsien ta' 600 mikrogramma hi pillola bajda f'forma ta' D
Il-pillola għal taħt l-ilsien ta' 800 mikrogramm hi pillola bajda f'forma ta' kapsula

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

It-treġġja ta' uġiġh li jisfonda f'pazjenti adulti li jużaw terapija opjojdi għal uġiġh minn kanċer kroniku. L-uġiġh sfondat huwa tharriex għaddien ta' uġiġh kroniku li ġeneralment ikun fl-isfond.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rapinyl għandu jingħata biss lil pazjenti li huma kkonsidrati tolleranti għat-terapija tagħhom ta' opjojdi għal uġiġh persistenti mill-kanċer. Il-pazjenti għandhom ikunu kkonsidrati li huma tolleranti jekk jiehdu ta' lanqas 60 mg ta' morfina orali kuljum, 25 mikrogramm fentanyl minn ġol-ġilda kull siegħa, jew doża analġezika ekwivalenti oħra ta' opjojdi għal ġimġha jew aktar.

Il-pilloli għal taħt l-ilsien Rapinyl għandhom jingħataw direttament taħt l-ilsien fl-aktar parti profonda. Il-pilloli għal taħt l-ilsien Rapinyl m'għandhomx jinbelgħu, imma għandhom jithallew jinħallu fil-kavità ta' taħt l-ilsien mingħajr ma jimtagħdu jew jintreddgħu. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex la jieklu u lanqas jixorbu sakemm il-pillola għal taħt l-ilsien tkun inhallet kollha.

Pazjenti li għandhom ħalqhom xott jistgħu jiehdu l-ilma biex isir niedi il-mukosa tal-ħalq qabel ma jiehdu Rapinyl.

Tittrazzjoni tad-doża:

L-aħjar doża ta' Rapinyl għandha tiġi stabilita b'tittrazzjoni 'l fuq, fuq bażi individwali għal kull pazjent. Diversi dozi huma disponibbli għal użu waqt il-fażi ta' tittrazzjoni tad-doża. Id-doża inizjali ta' Rapinyl użata għandha tkun ta' 100 mikrogramma, b'tittrazzjoni 'l fuq kif mehtieg permezz tal-medet ta' qawwiet ta' dozi disponibbli.

Il-qawwa tal-pillola ta' taħt l-ilsien ta' 50 mikrogramma tista' tintuża bħala pass intermedju ta' tittrazzjoni tad-doża.

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati bir-reqqa sakemm id-doża xierqa tintlaħaq, i.e. dik li tipprovdi analġesja adattata b'reazzjonijiet avversi aċċettabbli għal kull episodju ta' uġigh li jisfonda.

It-taqlib minn prodotti oħra li fihom fentanyl għal Rapinyl m'għandux isehh fuq proporzjon ta' 1:1 minhabba l-profilu ta' assorbiment differenti. Jekk pazjenti jinqelbu minn prodott ieħor li fih fentanyl huwa mehtieg li għal Rapinyl ikun hemm tittrazzjoni għal doża għdida.

Ir-regimen għad-doża li ġej huwa rakkomandat għal tittrazzjoni, għalkemm it-tabib għandu jqies il-htigijiet kliniċi tal-pazjent, l-età u l-mard konkomittanti f'kull każ.

Il-pazjenti kollha għandhom jibdew b'terapija ta' pillola waħda għal taħt l-ilsien ta' 100 mikrogramma. Jekk analġesja adegwata ma tintlaħaqx fi żmien 15-30 minuta wara l-ghoti ta' pillola waħda għal taħt l-ilsien, tista' tingħata t-tieni pillola għal taħt l-ilsien ta' 100 mikrogramma. Jekk ma jkunx hemm serħan mill-uġigh adegwat b'2 pilloli ta' 100 mikrogramma għal taħt l-ilsien, għandu jiġi kkonsidrat li għandu jkun hemm żieda fid-doża għall-episodju li jmiss ta' uġigh sfondat. Iż-żieda fid-doża għandu jkompli fi stadji sakemm tintlaħaq analġesja adegwata. Din it-tittrazzjoni għandha ssegwi l-kors ta' l-ghoti ta' doża ta' pillola waħda għal taħt l-ilsien, bl-ghoti tat-tieni pillola supplimentali ta' taħt l-ilsien wara 15-30 minuta, jekk ma jkunx hemm serħan mill-uġigh. Il-qawwa tad-doża għandha tiżdied minn 100 sa 200 mikrogramma f'dozi ta' 400 mikrogramma u oghla. Dan hu illustrat fl-iskeda t'hawn taħt. Mhux aktar minn żewġ (2) pilloli għal taħt l-ilsien għandhom jingħataw għal episodju wiehed ta' uġigh sfondat waqt din il-fażi ta' tittrazzjoni.

Qawwa (mikrogrammi) ta' l-ewwel pillola għal taħt l-ilsien għal kull episodju ta' uġigh sfondat	Qawwa (mikrogrammi) (tat-tieni) pillola supplimentali li trid tittiehed 15-30 minuta wara l-ewwel pillola, jekk mehtieg
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Jekk analġesja xierqa tintlaħaq fid-doża oghla, imma effetti mhux xierqa huma kkonsidrati li mhumie x aċċettabbli, tista' tingħata doża intermedja (bl-ghoti ta' pillola ta' 50 mikrogramma jew 100 mikrogramma meta jixraq) .

Dozi oghla minn 800 mikrogramma ma ġewx evalwati fi studji kliniċi.

Sabiex wiehed jimminimizza r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma opjojdi u sabiex wiehed jidentifika d-doża xierqa, huwa imperattiv li l-pazjenti jiġu monitorati mill-qrib minn professjonisti tas-saħħa waqt il-proċess ta' tittrazzjoni.

Terapija ta' manteniment:

Ġaladarba doża xierqa giet stabilità, li tista' tkun ta' aktar minn pillola waħda, il-pazjenti għandhom jinżammu fuq din id-doża u għandhom jirristringu l-konsum għal massimu ta' erba' doži ta' Rapinyl kuljum.

Aġġustament mill-ġdid tad-doża:

Jekk ir-rispons (analġesja jew reazzjonijiet avversi għad-doża tittrata ta' Rapinyl tinbidel b'mod notevoli, jista' jkun hemm bżonn t'aġġustament għad-doża sabiex jiġi żgurat li l-aħjar doża tibqa' tinżamm. Jekk aktar minn erba' episodji ta' uġiġh sfondat huma esperjenzati kuljum fuq perijodu ta' aktar minn erbat ijiem konsekuttivi, id-doża għal opjojdi użata minhabba uġiġh persistenti li jaġixxi fuq perijodu ta' żmien twil għandha tiġi evalwat mill-ġdid. Jekk l-opjojdi li jaġixxi għal perijodu ta' żmien twil jew id-doża ta' l-opjojdi li taġixxi fuq perijodu ta' żmien twil tinbidel, id-doża ta' Rapinyl għandha tiġi evalwata mill-ġdid u tittrata mill-ġdid kif mehtieg sabiex il-pazjent ikun fuq l-aħjar doża.

Huwa imperattiv li kull tittrazzjoni ta' doża mill-ġdid tiġi monitorata minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

It-twaqqif tat-terapija:

Għal pazjenti li ma jinhteġux aktar terapija ta' opjojdi, id-doża ta' Rapinyl għandha tittiehed konsiderazzjoni qabel ma jkun hemm tnaqqis gradwali 'l isfel ta' opjojdi sabiex jitnaqqsu kemm jista' l-effetti possibbli wara l-waqfien.

F'pazjenti li jkomplu bit-terapija kronika ta' opjojdi tagħhom minhabba uġiġh persistenti imma ma jinhteġux aktar trattament għal uġiġh sfondat, it-terapija b'Rapinyl tista' ġeneralment titwaqqaf minnufih.

Użu fi tfal u addoloxenti:

Rapinyl m'għandux jintuża f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

Użu f'pazjenti anzjani

It-titrazzjoni tad-doża trid issir b'attenzjoni partikolari u l-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità minn fentanyl (ara sezzjoni 4.4).

Użu f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi u fil-fwied

Pazjenti li għandhom funzjoni indebolita tal-kliewi jew tal-fwied għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità minn fentanyl waqt il-fażi ta' tittrazzjoni ta' Rapinyl (ara sezzjoni 4.4).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

L-użu ta' Rapinyl huwa kontra-indikat f'pazjenti iġenwi li qegħdin fuq opjojdi minhabba r-riskju ta' dipressjoni respiratorja li tista' tkun ta' periklu għal hajja.

Kundizzjonijiet ta' dipressjoni respiratorja severa jew impediment sever fil-pulmuni.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti u min jiehu hsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet li Rapinyl fih sustanza attiva f'ammont li fit-tfal jista' jwassal għal mewt, u għalhekk il-pilloli kollha għandhom jinżammu fejn ma jintlahqux jew ma jidhrux mit-tfal.

Minhabba l-possibilità li jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa serji meta ttiehed it-terapija opjojdi bħal Rapinyl, il-pazjenti u min jiehu hsiebhom għandhom ikunu konxji dwar l-importanza li Rapinyl jittiehed sew u x'azzjoni għandha tittiehed jekk is-sintomi ta' doża eċċessiva jseħħu.

Qabel it-terapija b'Rapinyl tiġi mibdija, huwa importanti li t-trattament opjojdi fit-tul tal-pazjent li tinghata sabiex jiġi kontrollat l-uġiġh persistenti ikun ġie stabilizzat.

Ma' l-ghoti ripetut ta' opjojdi bhal fentanyl, tista' tiżviluppa tolleranza u d-dipendenza fiżika u/jew psikoloġika. Vizzju iġatroġeniku wara l-użu terapewtiku ta' opjojdi huwa rari.

B'mod komuni ma' l-opjojdi kollha, hemm riskju sinifikanti kliniku ta' dipressjoni respiratorja assoċjata ma' l-użu ta' Rapinyl. Attenzjoni partikolari għandha tiġi eżerċitata waqt tittrazzjoni tad-doża f'pazjenti li għandhom mard pulmonari ostruttiv kroniku jew kundizzjonijiet mediċi li jippredisponuhom għal dipressjoni respiratorja (eż. majastenja gravis) minhabba r-riskju akbar ta' dipressjoni respiratorja, li jista' jwassal għal falliment respiratorju.

Rapinyl għandu jinghata biss b'attenzjoni estrema lil pazjenti li huma partikolarment suxxetibbli għall-effetti intrakranjali ta' iperkapnija, bhal dawk li juru evidenza ta' pressjoni intrakranjali mgħollija, koxjenza mnaqqsa, koma jew tumuri tal-moħħ. F'pazjenti b'leżjonijiet fir-ras, il-kors kliniku jista' jiġi mmaskrat bl-użu ta' opjojdi. F'każ bhal dan, l-opjojdi għandhom jintużaw biss jekk assolutament meħtieġa.

Fentanyl ġol-vina intwera li jikkaguna bradikardja. Rapinyl għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'bradiaritmiji.

Dejta minn studji dwar fentanyl li ngħata ġol-vina jissuġerixxu li pazjenti anzjani jista' jkollhom rata ta' tneħħija mnaqqsa, half-life mtawwla u jistgħu jkunu aktar sensitivi għas-sustanza attiva minn pazjenti iżgħar. Pazjenti anzjani, kaċċetki jew debilitati għandhom ikunu osservati b'reqqa għal sinjali ta' tossiċità ta' fentanyl u d-doża għandha tiġi mnaqqsa jekk hemm bżonn.

Rapinyl għandu jiġi mogħti b'kawtela lil pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi, speċjalment waqt il-fażi ta' tittrazzjoni. L-użu ta' Rapinyl f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi jista' jżid il-bijodisponibilità ta' fentanyl u jnaqqas it-tneħħija sistemika tiegħu, li jista' jwassal għal akkumulazzjoni u żieda u effetti opjojdi mdewwma.

Għandha tinghata attenzjoni meta pazjenti jiġu ttrattati għall-ipovolemja u ipotensjoni.

Rapinyl ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom leżjonijiet tal-halq jew mukosite. Jista' jkun hemm riskju għal żieda fl-espożizzjoni sistemika tal-medicina f'pazjenti bhal dawn u għalhekk huwa rakkomandat li jkun hemm aktar kawtela waqt it-tittrazzjoni tad-doża.

M'għandux ikun hemm effetti notevoli mat-twaqqif tat-trattament b'Rapinyl, imma jista' jkun hemm sintomi bhal ansjetà, roġħda, toġhrieq, sfurija, tqallih u remettar.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Fentanyl jiġi metabolizzat b'CYP3A4. Mediċini li jimpedixxu l-attività ta' CYP3A4 bhall-antibijotiċi makrolidi (eż. erythromycin), sustanzi ta' kontra l-moffa azole (eż. ketoconazole, itraconazole) jew ċertu impedituri tal-protease (eż. ritonavir) jistgħu jżidu l-bijodisponibilità ta' fentanyl billi jnaqqsu t-tneħħija sistemika, u b'hekk jistgħu jharrxu jew idewmu l-effetti opjojdi. Il-meraq tal-grejpfrut huwa magħruf li jimpedixxi CYP3A4. Għalhekk fentanyl għandu jinghata lil pazjenti b'kawtela jekk ikun qed jinghata flimkien ma' impedituri CYP3A4.

L-użu konkomitanti ta' sedattivi tas-SNC, bhal derivati tal-morfina (analġesiċi u antitussivi), loppju generali, rilassaturi tal-muskoli skelettriċi, medicina sedattiva kontra d-dipressjoni, sedattivi antihistamiċi H1, barbiturati, anksjolitiċi (ie. benzodiazepines), ipnotiċi, antipsikotiċi, clonidine u sustanzi relatati jistgħu jżidu l-effetti sedattivi tas-SNC. Jista' jkun hemm dipressjoni respiratorja, pressjoni baxxa u sedazzjoni profonda.

L-alkohol iħarrax l-effetti sedattivi ta' analġesiċi li jkunu bażati fuq il-morfina, għalhekk l-ghoti konkomitanti ta' xorb alkoholiku jew prodotti mediċinali li fihom l-alkohol ma' Rapinyl mhux rakkomandat.

Rapinyl mhux rakkomandat biex jintuża f'pazjenti li rċevew impedituri ta' monoamine oxidase (MAO) fi żmien 14-il jum minhabba li tħarrix sever u imprevedibbli b'impedituri MAO gie rapportat b'analġesiċi opjojdi.

L-użu fl-istess hin ta' agonisti/antagonisti parzjali ta' opjojdi (eż. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) mhux rakkomandat. Dawn għandhom affinità għolja għal riċettaturi ta' opjojdi b'attività intrinsika relattivament baxxa u għalhekk jantagonizzaw l-effett analġesiku parzjali ta' fentanyl u jistgħu jissensittizzaw is-sintomi ta' waqfien f'pazjenti dipendenti fuq opjojdi.

4.6 Tqala u effetti fuq il-halib tas-sider

Is-sigurtà ta' fentanyl fit-tqala ma gietx stabilita. Studji fuq bhejjem urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Fentanyl għandu jintuża biss waqt it-tqala meta tassew ikun hemm bżonn ċar għalih.

Trattament fuq perijodu ta' żmien twil waqt it-tqala jista' jikkawża sintomi ta' waqfien fuq it-tarbija li għadha kif twieldet.

Fentanyl m'għandux jiintuża waqt il-hlas u t-twelid (li jinkludi b'ċesarja) peress li fentanyl jaqsam is-sekonda u jista' jikkawża dipressjoni respiratorja fil-fetu jew fit-tarbija li għadha kif titwieled.

Fentanyl jiġi eliminat fil-halib ta' l-omm u jista' jikkawża sedazzjoni u dipressjoni respiratorja fit-tarbija mreda. Fentanyl għandu jintuża minn nisa li qed iredgħu kemm-il darba l-benefiċċji miksubin huma ta' riskji potenzjali nqas kemm għall-omm u t-tarbija biss.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Madankollu, fentanyl jista' jfixxkel il-abilita mentali jew fiżiċi biex jitwettqu doveri potenzjalment perikolużi bħal sewqan u thaddim ta' magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew iħadmu magni jekk iħossuhom sturduti jew mhedla jew jesperjenzaw vista' mċajpra jew vista' doppja waqt li jkunu fuq Rapinyl.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti mhux mixtieqa komuni għal opjojdi għandhom ikunu mistennija b'Rapinyl; dawn għandhom tendenza li jonqsu mill-intensità jekk jibqgħu jintużaw. L-aktar reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma' l-użu ta' opjojdi huma dipressjoni respiratorja (li tista' twassal għal waqfien respiratorju), pressjoni baxxa u xokk. Reazzjonijiet avversi ohra rapportati b'mod komuni ħafna jinkludu: tqalligh, remettar, stitikezza, ugiġh ta' ras, hedla/gheja u sturdament.

Reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi b'Rapinyl f'pazjenti u volontieri, b'relazzjoni suspettata għat-trattament, huma elenkati hawn isfel skond is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza (komuni ħafna $\geq 1/10$; komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Sturdament, hedla, ugiġh ta' ras

Komuni: Reazzjoni vażovagali, ipoestesja, paraestesja, iperakusi

Disturbi fl-ghajnejn

Komuni: Vista abnormali

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni: Dipressjoni respiratorja, rinite, faringite

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: Tqalligh

Komuni: Remettar, uġigh addominali, dijarea, stitikezza, stonku mdardar, dispepsja, ħalq xott

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni: Raxx, ħakk

Disturbi vaskulari

Komuni: Ipotensjoni ortostatika, fwawar, fwawar shan

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Komuni hafna: Gheja

Komuni: Astenja, irritazzjoni fis-sit ta' applikazzjoni

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Dipressjoni, anoreksja, konċentrazzjoni indebolita, ewforja

Ir-reazzjonijiet avversi kollha t'hawn fuq kienu rapportati f'voluntieri iġenwi li qeghdin fuq opjojdi li ngħataw permezz ta' Rapinyl. Pazjenti (n=23) trattati b'Rapinyl biss hassew nġhas, tqalligh u remettar.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu assoċjati ma' prodotti oħra ta' fentanyl li wkoll ġew rapportati (komuni hafna $\geq 1/10$; komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$; mhux komuni $\geq 1/1000$ sa $< 1/100$; rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$; rari hafna $< 1/10,000$; mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)):

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: Bradikardja, takikardja, pressjoni għolja

Rari hafna: Arritmiji

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Majoklonus, nuqqas ta' rqaq, disturbi fit-togħma

Mhux komuni: Pass/koordinazzjoni mhux normalit, vertigoni, amnesija, disturbi fit-taħdit, roġħda

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: Ipoventilazzjoni, aźma, dispnea,

Rari hafna: Apnea, emoptisi

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: okklużjoni gastro-intestinali, disfaġja, ulċeri tal-ħalq/stomatite, disturbi fl-ilsien

Mhux komuni: Addome minfuħ, gass, għatx

Rari: Sulluzzu

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni: Żamma awrinarja, bidla fil-frekwenza meta tghaddi awrina

Rari hafna: spażmu fil-bużżieqa awrinarja, oligurja

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni hafna: Tagħriq

Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura

Komuni: korrimenti aċċidentali

Disturbi vaskulari

Komuni: Twessiegh tal-važi tad-demmm

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux komuni: Thossok ma tiflahx

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Alluċinazzjonijiet, konfużjoni, ansjetà, nervożità, ħsibijiet mhux normali, ħolm mhux normali

Mhux komuni: Aġitazzjoni, depersonalizzazzjoni, vulnerabilità emozzjonali

4.9 Doża eċċessiva

Is-sintomi ta' doża eċċessiva ta' fentanyl huma estensjoni ta' l-azzjonijiet farmakoloġiċi tiegħu, bl-aktar effetti serju jkun dipressjoni respiratorja li jista' jwassal għal arrest respiratorju.

It-treġġja ta' doża eċċessiva ta' opjojdi fil-perijodu immedjat jinkludi t-tneħħija ta' pilloli għal taħt l-ilsien li jkun għad fadal mill-ħalq, stimulazzjoni fiżika u verbali tal-pazjent u stima tal-livell ta' koxjenza. Passaġġ minn fejn tgħaddi l-arja għandu jiġi stabbilit u miżmum. Jekk ikun meħtieġ passaġġ orofaringeali jew tubu endotracheali għandu jiddaħħal, jinghata l-ossigenu u tiġi mibdija ventilazzjoni mekkanika, kif xieraq. Għandha tibqa' tinżamm temperatura tal-ġisem xierqa u l-ġhoti ta' fluwidu parenterali.

Għat-trattament ta' doża eċċessiva aċċidentali f'individwi iġenwi dwar opjojdi, naloxone jew opjojdi oħra antagonisti għandhom jintużaw kif indikat klinikament u b'konformità mas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħom. L-ġhoti ripetuti ta' l-antagonist opjojdi jista' jkun meħtieġ jekk jitwal iż-żmien tad-dipressjoni respiratorja.

Kura għandha tinghata meta jintuża naloxone jew antagonisti ta' opjojdi oħrajn sabiex tiġi kkurata doża eċċessiva f'pazjenti li qed jinzammu fuq opjojdi, minhabba r-riskju ta' preċipitazzjoni tas-sindromu tat-twaqqif akut.

Jekk ikun hemm pressjoni baxxa severa jew persistenti, għandha tiġi kkonsiderata l-ipovolemja, u l-kundizzjoni għandha tiġi ġestita b'terapija bi fluwidu parenterali xieraq.

Rigidità muskolari li tinterferixxi ma' respirazzjoni ġiet rapportata ma' fentanyl u opjojdi oħra. F'din is-sitwazzjoni, intubazzjoni endotracheali, ventilazzjoni assistita u l-ġhoti ta' antagonisti opjojdi kif ukoll rilassaturi muskolari jistgħu jiġu mitluba.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Derivati ta' phenylpiperidine. Kodiċi ATC: N02AB03

Fentanyl huwa analġesiku qawwi tat-tip opjojdi- μ li jaġixxi malajr u fuq perijodu ta' żmien qasir. Fentanyl huwa madwar 100 darba aktar qawwi mill-morfina bħala analġesiku. L-effetti sekondarji fuq is-sistema nervuża ċentrali (SNĊ), il-funzjoni respiratorja u gastro-intestinali huma tipiċi ta' opjojdi analġesiċi u huma kkonsiderati li huma effetti tal-kategorija.

L-effetti analġesiċi ta' fentanyl huma relatati mal-livell ta' demm tas-sustanza attiva; f'pazjenti iġenwi li qegħdin fuq opjojdi, il-konċentrazzjonijiet effettivi minimi fis-serum ta' fentanyl iwarjaw minn 0.3-1.2 ng/ml, filwaqt li l-livelli tad-demmm ta' 10-20 ng/ml jipproduċu anestezija kirurġika u dipressjoni respiratorja profonda.

F'pazjenti b'ugħigh dovut għal kanċer kroniku fuq dozi stabbli ta' manteniment ta' opjojdi, Rapinyl intwera li jissensitizza b'mod sinifikanti solljev superjuri ta' uġigh sfondat meta mqabbel ma' placebo wara 15-il minuta mill-ghoti 'l quddiem, bi bżonn sinifikament imnaqqas għal terapija analġesika ta' sopravivenza. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapinyl ġew evalwati f'pazjenti li kienu qed jiehdu l-mediċina malli sfonda l-episodju ta' l-uġigh. L-użu sabiex jilqa' minn qabel għal uġigh prevedibbli b'Rapinyl ma ġiex mistharreg fil-provi kliniċi.

Fentanyl, bħal fil-każ ta' l-agonisti riċettaturi opjojdi- μ kollha, jipproduċi dipressjoni respiratorja li tiddependi mid-doża mogħtija. Dan ir-riskju hu oġhla f'individwi ingenwi dwar l-opjojdi milli f'pazjenti li jhossu uġigh sever jew li qed jirċievu terapija kronika ta' opjojdi. Trattament fuq tul ta' żmien b'opjojdi ġeneralment iwassal għal tolleranza ta' l-effetti kollaterali tagħhom.

Filwaqt li l-opjojdi ġeneralment iżidu t-ton tal-muskolu mieles tal-passaġġ urinarju, l-effett nett għandu tendenza li jkun varjabbli, f'xi każijiet jipproduċi urġenza urinarja, f'każijiet oħra diffikultà biex tghaddi l-urina.

L-opjojdi jzidu t-ton u jnaqqsu l-kontrazzjonijiet propulsivi tal-muskolu mieles tal-passaġġ gastro-intestinali li jwassal għal dewmin fil-ħin ta' transizzjoni gastro-intestinali, li jista' jkun responsabbli għall-effett stitiku ta' fentanyl.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Fentanyl huwa mediċina lipofilika hafna li jiġi assorbit malajr mill-mukosa tal-ħalq u aktar bil-mod permezz tal-passaġġ gastro-intestinali. Fentanyl li jingħata mill-ħalq jgħaddi minn tibdil notevoli ta' l-*1st pass effect* fil-fwied u fl-imsaren.

Rapinyl hija formulazzjoni ta' pillola għal taħt l-ilsien li tinhall malajr. Fentanyl jiġi assorbit malajr f'madwar 30 minuta minn wara t-tehid ta' Rapinyl. Il-bijodisponibilità ta' Rapinyl għadha ma ġietx studjata imma hija stmata li hi ta' madwar 70%. Il-konċentrazzjonijiet massimi medji ta' fentanyl fil-plazma ivarjaw minn 0.2 sa 1.3 ng/ml (wara l-ghoti ta' 100 sa 800 μ g Rapinyl) u jintlahqu bejn 22.5 sa 240 minuta wara.

Madwar 80-85% ta' fentanyl jintrabat mal-proteini fil-plazma, prinċipalment ma' α 1-glycoprotein u fi proporzjon ferm inqas ma' l-albumina u lipoproteina. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' fentanyl fi stadju fiss hu ta' madwar 3-6 l/kg.

Fentanyl huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' CYP3A4 f'għadd ta' metaboliti farmakologikament mhux attivi, li jinkludu norfentanyl. Fi żmien 72 siegħa mit-tehid gol-vina ta' fentanyl madwar 75% tad-doża tiġi eliminata fl-awrina, prinċipalment bħala metaboliti, b'inqas minn 10% bħala l-mediċina mhux mibdula. Madwar 9% tad-doża ġiet rkuprata mill-ippurgar, prinċipalment bħala metaboliti. It-tnehhija totali fil-plazma ta' fentanyl hi ta' madwar 0.5 l/h/kg. Wara l-ghoti ta' Rapinyl, il-half-life ta' l-eliminazzjoni medja hi ta' madwar 7 sigħat (medda ta' 3-12.5 sigħat) u l-half life terminali hi ta' madwar 20 siegħa (medda 11.5-25 siegħa).

Il-farmakokinetiċi ta' Rapinyl intwerew li huma proporzjonali għad-doża fuq il-firxa ta' dozi ta' bejn 100 sa 800 μ g.

Farmakokinetiċi fi gruppi speċjali

Indeboliment fil-funzjoni epatika jew renali tista' twassal għal konċentrazzjonijiet oġhla fis-serum. Pazjenti anzjani, kaċetiċi jew indeboliti b'mod ġenerali jista' jkollhom rata ta' tnehhija ta' fentanyl aktar baxxa, li jista' jwassal għal half-life terminali itwal għall-kompost (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Dejta dwar is-sigurtà farmakoloġika u tossiċità minhabba dozi ripetuti ma wera ebda hsara speċjali għal bniedem li mhix diġà koperta f'sezzjonijiet oħra ta' dan is-SKP. Studji fuq l-annimali wrew fertilità mnaqqsa u żieda fl-imwiet tal-feti fil-firien. Madankollu, effetti teratoġeniċi ma ntwerewx.

Testijiet mutaġeniċi f' batterja u f' annimali gerriema taw riżultati negattivi. Bhal opjojdi oħra fentanyl wera effetti mutaġeniċi *in vitro* fiċ-ċelluli mammiferi. Riskju mutaġeniku b'użu terapewtiku jidher improbabbli peress li l-effetti kienu sensitizzati biss f'koncentrazzjonijiet għoljin.

Studji karċinoġeniku fuq perijodu ta' żmien twil ma sarux.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Mannitol (E421)
Silicified microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Ahżen fil-pakkett ta' folji oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pilloli għal taħt l-ilsien ta' Rapinyl huma ppakkjati f'folji ta' OPA/PVC/aluminju/aluminju li jinsabu f'kartuna fuq barra tal-kardbord. Il-pakkett huwa kodifikat skond il-kulur għal kull qawwa ta' pillola għal taħt l-ilsien ta' Rapinyl.

Id-daqs tal-pakketti: Pakketti ta' 10 jew 30 pillola għal taħt l-ilsien. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Materjal ta' skart għandu jintrema b'mod sikur. Il-pazjenti/min jiehu hsiebhom għandhom jiġu inkorraġiti jirritornaw kull prodott li ma ntuzax lura lill-Ispizerija, fejn għandu jintrema b'mod konformi mal-htigijiet nazzjonali u lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex jimtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{tel}>

<{faks}>

<{posta elettronika}>

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex jimtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Biex jimtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[Biex jimtela mill-pajjiż partikolari]

TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta tal-Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapinyl u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mikrogramma pilloli għal taht l-ilsien

[Ara Anness I - Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

Rapinyl 100 mikrogramma pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 200 mikrogramma pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 300 mikrogramma pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 400 mikrogramma pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 600 mikrogramma pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 800 mikrogramma pilloli għal taht l-ilsien

Fentanyl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola għal taht l-ilsien fiha 50 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

100 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

200 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

300 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

400 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

600 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

800 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola għal taht l-ilsien

10 pilloli

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht l-ilsien

Sabiex tinhall taht l-ilsien.

Tiblox

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott għandu jintuża BISS kif preskritt. Jekk il-prodott jintuża minn xi hadd iehor jista' jkun hemm riskju SERJU għas-saħħa tagħhom

8. DATA TA' META JISKADI

EXP: (xahar/sena)

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett ta' folji oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Huwa rakkomandat li Rapinyl jinżamm f'post li jingħalaq

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Prodott mhux użat għandu jittiehed, jekk possibbli, lill-ispizjar tiegħek.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}
<{tel}>
<{faks}>
<{posta elettronika}>

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot: XXXX

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

[Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

[Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

Folji

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapinyl u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 µg pilloli għal taht l-ilsien

[Ara Anness I - Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

Rapinyl 100 µg pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 200 µg pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 300 µg pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 400 µg pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 600 µg pilloli għal taht l-ilsien

Rapinyl 800 µg pilloli għal taht l-ilsien

Fentanyl

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

[Ara Anness I - Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Rapinyl u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

[Ara Anness I - Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

Rapinyl 100 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

Rapinyl 200 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

Rapinyl 300 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

Rapinyl 400 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

Rapinyl 600 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

Rapinyl 800 mikrogramma pilloli għal taħt l-ilsien

Fentanyl

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Rapinyl u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Rapinyl
3. Kif għandek tiehu Rapinyl
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Rapinyl
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU RAPINYL U GħALXIEX JINTUŻA

Rapinyl hu trattament għal persuni li diġà qed jiehdu mediċina qawwija b'mod regolari biex iserrahhom mill-uġigh (opjojdi) għall-uġigh persistenti tagħhom mill-kanċer, imma jinhtiegu trattament għall-uġigh sfondat tagħhom. Jekk m'intix żgur, staqsi lit-tabib tiegħek.

L-uġigh sfondat hu uġigh li jsehh f'daqqa, anke jekk tkun hadt jew użajt l-mediċina opjojdi li s-soltu sserhek.

Is-sustanza attiva fil-pilloli Rapinyl għal taħt l-ilsien hi fentanyl. Fentanyl jappartjeni hhal grupp ta' mediċini qawwija li jserrhu mill-uġigh msejha opjojdi.

2. QABEL MA TIEHU RAPINYL

Tiehux Rapinyl

- jekk inti allergiku/a (tbaġhti minn sensitività eċċessiva) għal fentanyl jew sustanzi ohra ta' Rapinyl
- jekk għandek probelmi severi biex tiehu n-nifs

Qabel ma tibda t-trattament b'Rapinyl, inti regolarment kont qed tiehu jew qed tuża mediċina qawwija li tingħata b'riċetta għas-serhan ta' l-uġigh, li tissejjah opjojdi, sabiex tikkontrolla l-uġigh persistenti. Jekk le, din il-mediċina tista' tikkaġuna diffikultajiet severi fit-tehid tan-nifs (ara sezzjoni 4 – Effetti sekondarji li jista' jkollu). Jekk m'intix żgur, kellek lit-tabib tiegħek.

Oqghod attent hafna b'Rapinyl

Għarraf lit-tabib tiegħek qabel it-trattament jekk għandek jew riċentement kellek xi wiehed minn dawn li ġejjin, peress li t-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jikkonsidra dawn meta jippreskrivi d-doża tiegħek:

- ferita fir-ras peress li Rapinyl jista' jkopri l-firxa tal-ferita
- problemi bit-tehid tan-nifs jew tbat minn majastenja gravis (kundizzjoni li hi karatterizzata minn debolezza muskolari)
- rata baxxa ta' tahbit tal-qalb jew pressjoni tad-demm baxxa
- mard tal-fwied jew tal-kliewi, peress li dan għandu mnejn ikun jehtieg li t-tabib tiegħek jaġġusta b'reqqa akbar id-doża tiegħek
- tumor tal-moħħ u/jew pressjoni intrakranjali mgħollija (żieda fil-pressjoni tal-moħħ li tikkawża uġiġħ ta' ras qawwi, thossik ma tflaħx u vista m'ajpra)
- leżjonijiet fil-halq jew mukosite (nefha u ħmura fuq in-naħa ta' ġewwa tal-halq)

Jekk ikun ser ikollok xi intervent kirurġiku u qed tiehu Rapinyl, għarraf lit-tabib jew dentist tiegħek li qed tiehu din il-medicina.

Meta tiehu medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra (għajr il-medicina opjojdi regolari li sserhek mill-uġiġħ), anki daww mingħajr riċetta.

Il-medicini li ġejjin jistgħu jharrxu l-effetti ta' Rapinyl:

- Ċertu tipi ta' medicini kontra l-moffa li fihom eż. ketoconazole jew itraconazole (użati biex jittrattaw infezzjonijiet tal-moffa).
- Ċertu tipi ta' medicini antibijotiċi użati biex jittrattaw infezzjonijiet (imsejha makrolidi, li jkun fihom eż. erythromycin).
- Ċertu tipi ta' medicini antivirali użati biex jittrattaw infezzjonijiet kontra l-vajrusis (imsejha protease inhibitors, li fihom eż. ritonavir).
- Medicini li fihom l-alkoħol
- Medicini li jissejhu impedituri tal-monoamine-oxidase (MAO), li jintużaw għal dipressjoni severa u l-marda ta' Parkinson. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk ħadt din iit-tip ta' medicina fl-aħħar ġimagħtejn

Il-medicini li ġejjin jstgħu jdgħajfu l-effetti ta' Rapinyl:

- Ċertu tipi ta' medicini qawwija li jaġixxu kontra l-uġiġħ li fihom eż. buprenorphine jew pentazocine

Rapinyl jista' jżid l-effett ta' medicini li jagħmluk bi nġhas, li jinkludu:

- **medicini qawwija ohra li jaġixxu kontra l-uġiġħ** (medicini tat-tip opjojdi eż. għal uġiġħ u sogħla)
- loppju ġenerali (użat biex jagħmlek torqod waqt l-operazzjonijiet)
- rilassaturi tal-muskoli
- pilloli ta' l-irqad
- medicini użati biex jittrattaw
 - id-dipressjoni
 - l-allergiji
 - l-ansjetà u l-psikosi
- medicini li fihom clonidine (użati biex jittrattaw il-pressjoni għolja tad-demm).

Meta tiehu Rapinyl ma' l-ikel u x-xorb

Rapinyl jista' jagħmel lil xi persuni iħossuhom bi nġhas. M'għandekx tiehu alkoħol mingħajr ma tikkonsulta mat-tabib tiegħek peress li jista' jkun li thossok aktar bi nġhas mis-soltu.

M'għandekx tixrob grejpfrut meta tinghata it-trattament ta' Rapinyl bir-riċetta peress li jistgħu jihraw l-effetti kollaterali ta' Rapinyl.

Tqala u Tredidh

M'għandekx tuża Rapinyl waqt it-tqala għajr meta t-tabib tiegħek qallek tagħmel mod ieħor.

Fentanyl jgħaddi fil-halib ta' l-omm u jista' jikkawża ngħas qawwi u teħid ta' nifs baxx fit-tarbija li qed tittreda'. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek u tużax Rapinyl waqt li tkun qed treda' għajr meta t-tabib tiegħek jikkonsidra li l-benefiċċji biex tagħmel hekk jisbqu r-riskji għat-tarbija.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina meta tkun tqila jew qed treda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rapinyl jista' jfixxkel il-abilita mentali u/jew fiżiċi tiegħek biex twettaq doveri li huma potenzjalment perikolużi bħal sewqan jew it-thaddim ta' magni.

Jekk thossok stordut, bi ngħas jew għandek vista mċajpra meta tieħu Rapinyl, m'għandekx issuq jew thaddem ingeni.

3. KIF GHANDEK TIEHU RAPINYL

Qabel ma tieħu Rapinyl l-ewwel darba, it-tabib tiegħek ser jispjegalek kif Rapinyl għandu jittiehed sabiex jittratta b'mod effettiv l-uġigh sfondat tiegħek.

Dejjem għandek tieħu Rapinyl skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dan il-prodott għandu jintuża BISS kif preskritt. Jekk il-prodott jintuża minn xi hadd ieħor jista' jkun hemm riskju SERJU għas-saħħa tagħhom, speċjalment fit-tfal.

Fażi tal-Bidu – Biex issib l-aktar doża adattata

Sabiex Rapinyl ikun jista' jahdem b'suċċess, it-tabib tiegħek ikun irid jidentifika l-aktar doża xierqa biex jittratta episodju wahdieni ta' uġigh sfondat. Il-pilloli għal taħt l-ilsien ta' Rapinyl jigu f'diversi qawwiet. Għandu mnejn ikollok bżonn tipprova diversi qawwiet differenti tal-pilloli Rapinyl għal taħt l-ilsien f'għadd ta' episodji differenti ta' uġigh sfondat sabiex tinstab l-aktar doża adattata għalik. It-tabib tiegħek ser jgħinek tasal għal dan u ser jahdem miegħek sabiex tkun tista' tieħu l-aħjar qawwa ta' pillola.

Jekk ma jkollokx l-aħjar serhan mill-uġigh minn pillola wahda, it-tabib tiegħek għandu mnejn jistaqsik tieħu żewġ pilloli sabiex tittratta episodju wiehed ta' uġigh sfondat. Tiehux pillola ohra jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk għax inkella tista' tirrizulta b'doża eċċessiva. It-tabib tiegħek ser jaghtik parir dwar liema qawwa ta' pillola għandek tieħu.

Rapinyl hija mediċina differenti minn mediċini ohra li għandek mnejn użajt biex tittratta l-uġigh sfondat tiegħek. **Dejjem għandek tuża d-doża ta' Rapinyl li kitiblek fuq ir-riċetta t-tabib tiegħek** – din taf tkun doża differenti min dik li użajt għal mediċini ohra għal uġigh sfondat.

Fażi ta' Manteniment - Għadarba sibt l-aktar doża adattata

Għadarba inti u t-tabib tiegħek sibtu l-aħjar doża tal-pilloli Rapinyl li tikkontrolla l-uġigh sfondat tiegħek, inti għandek tieħu din id-doża mhux aktar minn erba' darbiet kuljum. **Doża ta' Rapinyl tsta' tikkonsisti minn aktar minn pillola wahda.**

Jekk taħseb li d-doża li qed tiehu ta' Rapinyl mhix tikkontrolla l-uġiġh sfondat tiegħek b'mod sodisfaċenti, għarraf lit-tabib tiegħek. Peress li jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek.

M'għandekx tibdel id-doża tiegħek ta' Rapinyl għajr meta jgħidlek mod iehor it-tabib tiegħek.

Meta tiehu l-mediċina

Rapinyl għandu jittiehed minn taħt l-ilsien. Dan ifisser li l-pillola trid titqiegħed taħt l-ilsien fejn tinhall malajr sabiex tippermetti lil fentanyl biex jiġi assorbit mir-riti tal-ħalq. Ġaladarba ikun assorbit, fentanyl jibda jaġixxi biex isserraħ mill-uġiġh.

Meta jkollok episodju ta' uġiġh sfondat, hu d-doża li t-tabib tiegħek irrakomandalek tiehu kif ġej:

- Jekk ħalqek hu xott, hu boqqa ilma biex tumdah. Obżoq jew ibla' l-ilma.
- Nehhi l-pillola(/i) mill-pakkett tal-folja eżatt qabel ser tehodha.
- Qaxxar in-naħa ta' wara tar-ras tal-fojl ta' folja waħda u b'ġentilezza nehhi l-pillola. Tipprovax tombotta l-pillola għal taħt l-ilsien mill-qoxra tal-fojl, bħal ma jsir f'pilloli normali
- Pogġi l-pillola taħt l-ilsien kemm jista' jkun fuq in-naħa ta' wara u ħalliha tinhall kollha.
- Rapinyl ser jinħall malajr taħt l-ilsien u jiġi assorbit sabiex jaġti serħan mill-uġiġh. Huwa għalhekk importanti li ma terdghax, tomghod jew tibra' l-pillola.
- M'għandekx la tixrob u lanqas tiekol xejn sakemm il-pillola tkun inhallet kollha taħt ilsenek.

Jekk tiehu Rapinyl aktar milli suppost

- nehhi kull pillola li għad baqa minn ħalqek
- għid lil min jiehu hsiebek jew persuna oħra li tinsab fid-dar tiegħek xi ġralek
- inti jew l-persuna li tiehu hsiebek għandkom immedjatament tikkuntattja lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jew l-isptar lokali sabiex tiddiskuti x'azzjoni għandha tittiehed
- waqt li qed tistenna t-tabib, żomm il-persuna mqajma billi toqghod tithadded miegħu/magħha jew iċċaqilqu/iċċaqila kull tant hin

Sintomi ta' doża eċċessiva jinkludu:

- nġhas qawwi hafna
- tehid ta' nifs bil-mod u baxx

Jekk dawn isehhu, fittex għal għajjnuna medika u ta' emerġenza minnufih.

Jekk taħseb li xi hadd ħa Rapinyl b' aċċident fittex għal għajjnuna t'emerġenza minnufih.

Jekk tieqaf tiehu Rapinyl

Għandek twaqqaf il-pilloli għal taħt l-ilsien ta' Rapinyl fuq il-parir tat-tabib tiegħek biss. Għandek tibqa' tiehu/tuża l-mediċina opjojdi li sserhek mill-uġiġh għal uġiġh persistenti kif irrakomandalek it-tabib.

M'għandux ikun hemm effetti notevoli jekk tieqaf tiehu Rapinyl, imma sintomi possibbli ta' waqfien jinkludu ansjetà, roġha, tagħriq, sfurija, tqalligħ u remettar.

Madankollu, jekk inti mħasseb dwar is-serħan mill-uġiġh, għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Rapinyl jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd

Jekk tibda thossok li ghandek ngħas mhux tas-soltu jew thossok estremament imheddel jew jekk in-nifs tiegħek jibda jkun bil-mod jew fil-baxx, int jew il-persuna li tiehu hsiebek għandkom tikkuntattjaw lit-tabib jew lill-isptar tiegħek għal għajnuna t'emergenza (ara wkoll sezzjoni 3 "Jekk tiehu Rapinyl aktar milli suppost").

Effetti sekondarji komuni ħafna (jaffettwaw aktar minn 1 f' kull 10) jinkludu:

- tqalligh, uġigh ta' ras, ngħas/ġheja, sturdament.

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 f' 100 utent) jinkludu:

- remettar, dijarea, stitikezza, uġigh fl-istonku, thossok minfuħ, indigestjoni, nuqqas t'aptit
- dipressjoni, diffiċli tikkonċentra, thossok tassew tajjeb
- sensitività oghla għal ħsejjes u l-istorbju, vista mċajpra jew doppja
- pressjoni baxxa tad-demm, fwawar/thossok shun, tiehu nifs bil-mod u fil-baxx, thossok debboli, thossok ser tistordi, sensitività mnaqqsa meta thoss, tirziħ jew tgharriex
- imnieher iqattar jew imblokkat, ħalq xott, grizmejn jwegħħuk, ħakk fuq il-ġilda, raxx tal-ġilda, irritazzjoni taħt l-ilsien

Effetti sekondarji oħra magħrufa assoċjati ma' prodotti li fihom fentanyl jinkludu:

- Effetti sekondarji komuni ħafna (jaffettwaw aktar minn 1 f' 10 persuni): tagħraq b'mod eċċessiv
- Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 f' 100 utent): thossok konfuż, thossok anzjuż/a jew nervuż/a, allucinazzjonijiet, ħsibijiet mhux normali, muskolu jingibed, diffikultà biex torqod, ħolm stamb, problemi bl-ilsien jew bit-togħma, fwawar, ulċeri tal-ħalq/infafet, l-imsaren jimblokkaw, diffiċli tibra', tkun suxxetibbli għal aċċidenti
- Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 f' 1,000 utent): thossok li m'għandekx kwiet, thossok mwarrab, bidliet fil-burdata, roġħda, diffiċli tithadded, tinsa, nuqqas ta' koordinazzjoni, vertigini, qalb thabbat bil-mod jew bil-qawwi, pressjoni għolja tad-demm, diffiċli tiehu nifs, nifs bil-mod u fil-baxx, azma, nefħa, gass, għatx, thossha diffiċli tmur fit-tojlit, bidla fid-drabi li tmur fit-tojlit, ma thossokx f'sikktek
- Effetti sekondarji rari (jaffettwaw minn 1 sa 10 f' kull 10,000 utent): sulluzzu
- Effetti sekondarji rari ħafna (jaffettwa anqas minn 1 f' 10,000 utent): Qalb thabbat b'mod irregolari, tieqaf tiehu n-nifs, demm fir-rieq, tnaqqis fl-ammont ta' urina, kontrazzjoni bl-uġigh fil-borża

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦZEN RAPINYL

Il-medicina li sserrah mill-uġigh f' Rapinyl hi qawwija ħafna u tista' tkun ta' periklu għal hajja fit-tfal. Rapinyl għandu jinżamm fejn ma jintahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Rapinyl wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xaħar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħžen fil-pakkett ta' folji oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Huwa rakkomandat li Rapinyl jinżamm f' post magħluq.

Kull prodott mhux użat għandu, jekk possibbli, jittiehed għand l-ispiżjar tiegħek biex jintrema b'mod sikur. Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-draġġ jew ma' l-iskart domestiku. Dawn il-miżuri jgħinu għall- protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Rapinyl

Is-sustanza attiva hi fentanyl. Pillola għal taht l-ilsien waħda fiha:

50 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

100 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

200 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

300 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

400 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

600 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

800 mikrogramma fentanyl (bħala citrate)

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), silicified microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium u magnesium stearate.

Id-Dehra ta' Rapinyl u l-kontenut tal-pakkett

Rapinyl hi pillola bajda għal taht l-ilsien li trid toqgħod taht l-ilsien. Hi tiġi f'għadd ta' qawwiet u forom differenti. It-tabib tiegħek ser jippreskrivi l-qawwa (forma) u l-għadd ta' pilloli li huma adattati għalik.

Il-pillola ta' 50 mikrogramma hi pillola bajda f'għamla ta' pentagonu

Il-pillola ta' 100 mikrogramma hi pillola bajda u tonda.

Il-pillola ta' 200 mikrogramma hi pillola bajda f'forma ovali

Il-pillola ta' 300 mikrogramma hi pillola bajda f'forma triangolari

Il-pillola ta' 400 mikrogramma hi pillola bajda f'forma ta' djamant

Il-pillola ta' 600 mikrogramma hi pillola bajda f'forma ta' D

Il-pillola ta' 800 mikrogramm hi pillola bajda f'forma ta' kapsula

Il-pilloli Rapinyl jiġu f'kartuni ta' 10 pilloli jew 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

[Ara Anness I - Biex jitlesta fil-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{tel}>

<{faks}>

<{posta elettronika}>

Il-Manifattur:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

L-Iżvezja

Tel. +46 8 6025200

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f' {XX/SSSS}.

ANNESS IV

KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

L-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti, ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza, għandhom jiżguraw li l-kundizzjonijiet li ġejjin jiġu sodisfatti mid-Detenturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

L-applikant jimpenja ruħu li jipprovdi l-informazzjoni segwenti lill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti ta' l-Istat Membru ta' Referenza:

- analiżi tar-rati ta' dawk li rrispondew 30% u 50% wara 10 u 15-il minuta għall-istudju EN-3267-005,
- ir-risultati finali ta' l-istudji EN3267-005 u 3267-007, fosthom l-esponiment dettaljat tal-pazjenti u analiżi shiha dwar is-sigurtà.