

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCA I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Belgia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Cypr		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe

¹ Nazwa leku jeszcze nie zatwierdzona

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Republika Czeska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Dania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Estonia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Finlandia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe

² Nazwa leku jeszcze nie zatwierdzona

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Niemcy		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Grecja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Węgry		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Islandia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Irlandia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Włochy		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Łotwa		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe

³ Nazwa leku jeszcze nie zatwierdzona

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Litwa		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Luksemburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Norwegia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Polska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Republika Słowacka		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Słowenia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Hiszpania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe

⁴ Nazwa leku jeszcze nie zatwierdzona

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe
Wielka Brytania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Wielka Brytania	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tabletka podjęzykowa	Podanie podjęzykowe

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU RAPINYL POD RÓŻNYMI NAZWAMI (zob. aneks I)

Wnioskodawca, firma ProStrakan Ltd, złożył wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu drogą procedury zdecentralizowanej dla preparatu Rapinyl w tabletkach podjęzykowych zawierających 50, 100, 200, 300, 400, 600 lub 800 µg fentanylu w postaci cytrynianu. Fentanyl jest dobrze poznanym i szeroko stosowanym syntetycznym krótkodziałającym opioidowym lekiem przeciwbólowym stosowanym w leczeniu pacjentów z silnymi bólami. Preparat Rapinyl jest przeznaczony do leczenia bólu przebijającego u pacjentów stosujących leki opioidowe z powodu przewlekłych bólów nowotworowych.

Podstawę wniosku stanowiły dane z literatury naukowej dotyczące fentanylu uzupełnione danymi farmakokinetycznymi preparatu Rapinyl i porównaniem biodostępności preparatu Rapinyl i preparatu Actiq do ssania, który jest zarejestrowanym preparatem fentanylu stosowanym przezśluzówkowo, na żądanie. Charakterystyka farmakokinetyczna po leczeniu preparatem Rapinyl i porównania właściwości farmakokinetycznych preparatu Rapinyl i preparatu Actiq zostały wykorzystane jako podstawa zbieżności z licznymi opublikowanymi danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zarejestrowanych produktów zawierających fentanyl. Na poparcie stosowania preparatu Rapinyl zebrano zatem tylko ograniczone dane z badań klinicznych. Wiele z zainteresowanych państw członkowskich uznało, że strategia zbieżności jest niemożliwa do zaakceptowania i niewystarczająca oraz że szybkie rozpuszczanie tabletki preparatu Rapinyl może oznaczać wyższe C_{max} i krótszy T_{max} . W konsekwencji, do zarejestrowania preparatu Rapinyl w leczeniu bólu przebijającego w populacji docelowej potrzebne były dodatkowe dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa i procedura została zgłoszona do CHMP. CHMP sformułował listę pytań do wyjaśnienia przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca przedstawił przegląd obecnej wiedzy na temat bólu przebijającego (breakthrough pain - BTP) w chorobie nowotworowej, opisując obecnie dostępne metody leczenia oraz opublikowane dane i dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności innych produktów zawierających fentanyl, wnioskując, że fentanyl jest idealnym lekiem przeciwbólowym do zwalczania bólu przebijającego. Preparat Rapinyl jest szybko rozpuszczającą się tabletką podjęzykową, której budowa umożliwia szybkie i możliwe do przewidzenia dostarczenie fentanylu przez błonę śluzową jamy ustnej. Szeroki zakres dawek umożliwia zindywidualizowane stopniowe zwiększanie dawki od zalecanej dawki początkowej do dawki, która zadziała przeciwbólowo z możliwymi do zaakceptowania działaniami niepożądanymi. Wnioskodawca określił profil farmakokinetyczny preparatu Rapinyl, wykazując szybkie dostarczanie, możliwą do przewidzenia farmakokinetykę wszystkich proponowanych dawek oraz wykazując, że preparat Rapinyl osiąga podobne stężenia w surowicy i właściwości farmakokinetyczne jak preparat Actiq, zarówno w niskich, jak i wysokich dawkach.

Podobnie wnioskodawca uznał, że produkty zawierające fentanyl mają dobrze ustalone bezpieczeństwo kliniczne, są dobrze tolerowane, zarówno przez ochotników, jak i populację docelową oraz że wzorzec działań niepożądanych jest taki sam jak w przypadku innych produktów zawierających fentanyl, w tym leków stosowanych w leczeniu BTP. Wnioskodawca dostarczył dane na poparcie strategii zbieżności farmakokinetycznej i wykazujące, że fentanyl dostarczany z preparatu Rapinyl skutecznie znosi ból w populacji docelowej. W grupie pacjentów leczonych preparatem Rapinyl uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu, a klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu występowało szybciej w porównaniu z placebo. Wnioskodawca uznał, że preparat Rapinyl jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów i ma odpowiedni dla tego wskazania profil bezpieczeństwa.

Wnioskodawca uznał także, że obecna strategia zbieżności jest odpowiednia, aby zarejestrować preparat Rapinyl w zakresie dawek 100-800 µg w leczeniu BTP, biorąc pod uwagę, że preparat Rapinyl uwalnia fentanyl w zakresie stężeń w surowicy, co do których już ustalono, że są bezpieczne i skuteczne. Właściwości farmakokinetyczne preparatu Rapinyl są proporcjonalne do dawki i możliwe

do przewidzenia podczas podawania dawki pojedynczej i wielokrotnej, a zatem ten prosty i szybki do podania preparat spełnia niezaspokojone zapotrzebowanie na produkt do stosowania w bólach przebiegających u chorych na nowotwory. Wnioskodawca przedstawił także proponowany plan zarządzania ryzykiem, zmiany do wprowadzenia w ChPL i program szkoleniowy skierowany do pracowników służby zdrowia, pacjentów i ich opiekunów, który byłby wdrożony podczas wprowadzanie produktu na rynek. Wnioskodawca jest zatem przekonany, że stosunek korzyści do ryzyka preparatu Rapinyl jest dodatni i że wyniki przyszłych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Rapinyl są możliwe do przewidzenia, a zatem nie są konieczne. Ponadto sponsor przedstawił szereg niezależnych, zdecydowanie korzystnych ocen profilu korzyści do ryzyka uzyskanych od ekspertów w zakresie opieki paliatywnej.

CHMP nie poparł zapewnień wnioskodawcy dotyczących zależności pomiędzy dawkami preparatów Rapinyl i Actiq, nie mógł zatem wyciągnąć wniosków odnośnie do współmierności ekspozycji ogólnoustrojowej preparatów Rapinyl i Actiq. CHMP uznał także za niezbędne przeprowadzenie oceny pełnego raportu analiz współmierności preparatów Rapinyl i Actiq, jako że dostępne dane farmakokinetyczne nie mogą stanowić argumentów przemawiających za podobieństwem obu tych preparatów. Wtedy mógłby zostać ustalony profil skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rapinyl.

CHMP zgodził się, że właściwości farmakodynamiczne i skuteczność fentanylu są dobrze ustalone i zwrócił uwagę na model bólu w BTP. Biorąc pod uwagę wąski margines terapeutyczny fentanylu, profil skuteczności i bezpieczeństwa ściśle zależy od ekspozycji ogólnoustrojowej na lek i dlatego porównanie ekspozycji ogólnoustrojowej ma zasadnicze znaczenie. Przedstawione przez wnioskodawcę porównanie biodostępności fentanylu w preparatach Rapinyl i Actiq nie przekonało CHMP, który zażądał wykazania w sposób solidny podobieństwa w zakresie ekspozycji ogólnoustrojowej. CHMP uznał niskie spektrum działań niepożądanych u chorych leczonych opioidami za uspokajające i zwrócił uwagę na sformułowanie w ChPL dotyczące stopniowego doboru dawki. Zwrócono również uwagę na niewielką zmienność osobniczą stężenia fentanylu w surowicy, w tym zmienność wynikającą z przyjmowania płynów, obecności skaleczeń w jamie ustnej, suchości w jamie ustnej i zapalenia błon śluzowych. Jednak CHMP nadal uważa, że bezpieczeństwo preparatu Rapinyl wymaga dalszego wyjaśnienia, zwłaszcza w odniesieniu do wielokrotnie powtarzanej dawki, dawki 800 µg i stopniowego doboru dawki.

Podsumowując, CHMP uznał, że wnioskodawca dostarczył ograniczone dane dotyczące leczenia pacjentów (stopniowe zwiększanie dawki do dawki skutecznej, podawanie wielokrotne, stosowanie najwyższej dawki), co uniemożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rapinyl w warunkach klinicznych i charakterystykę pełnego, istotnego klinicznie profilu działania leku w czasie. Zatem, chociaż CHMP uważa, że preparat Rapinyl mógłby być stosowany do leczenia bólów przebiegających u pacjentów chorych na nowotwory, dostępne dane farmakokinetyczne, farmakologiczne i kliniczne zostały uznane za niewystarczające i CHMP poprosił wnioskodawcę o dostarczenie klinicznych dowodów na poparcie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rapinyl w proponowanych dawkach, włącznie z dawką najwyższą.

Wnioskodawca przedstawił wyniki badania oceniającego właściwości farmakokinetyczne preparatu Rapinyl u 8 tolerujących opioidy pacjentów z rakiem, które wskazały, że parametry farmakokinetyczne u pacjentów nie różniły się w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami ze zbliżoną zmiennością farmakokinetyczną. Wnioskodawca omówił także problem suchości w jamie ustnej i zapalenia błon śluzowych i uznał, że żaden z tych stanów nie wpływa w znaczący sposób na rozpuszczanie bądź wchłanianie podjęzykowo stosowanego preparatu Rapinyl, chociaż zwrócił uwagę na fakt, że lek ten nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkim zapaleniem błon śluzowych.

CHMP uznał, że nie ma powodów, aby przypuszczać, że zindywidualizowany stopniowany dobór dawki nie sprawdzi się u większości pacjentów, ale zwrócił uwagę, że nie przeprowadzono oceny najwyższej dawki, i uznał, że rozmiar badania (n=8) jest zbyt mały, aby wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski z powodu ograniczonej liczby obserwacji i braku analizy statystycznej uzyskanych wyników. Dlatego CHMP uznał, że nie udowodniono porównywalności pacjentów ze zdrowymi ochotnikami.

Wnioski dotyczące listy pytań

W podsumowaniu CHMP zauważył, że wnioskodawca nie przedstawił nowych danych podczas procedury, ale nie zgodził się z punktem widzenia wnioskodawcy, zgodnie z którym dalsza kliniczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa nie jest potrzebna. W rzeczywistości uzasadnienie polega całkowicie na strategii zbieżności, która zakłada, że biodostępność preparatu Rapinyl jest dwa razy wyższa niż preparatu Actiq w tej samej dawce molowej. Zdaniem CHMP nie zostało to wykazane w dostarczonych danych z powodu zakwestionowania wiarygodności badania EN3267-001, ponieważ dane nie umożliwiają oceny biodostępności dwóch tych preparatów, a łączne analizy nie mogą być uznane. CHMP uznał również, że przedstawione dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rapinyl w leczeniu BTP w normalnych warunkach są znikome, a z przedstawionych badań klinicznych nie można wyciągnąć żadnych wniosków. Ponadto, z uwagi na ograniczoną liczbę danych farmakokinetycznych pochodzących od pacjentów, nie można ich porównać z danymi uzyskanymi od zdrowych ochotników. Dlatego też CHMP nie mógł zgodzić się z twierdzeniem, że na podstawie przedstawionej dokumentacji można przewidzieć profil bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Rapinyl. We wnioskach CHMP zażądał dodatkowych informacji na poparcie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rapinyl (niezależnie od preparatu Actiq) w leczeniu BTP i sformułował listę nierozwiązanych problemów.

Odpowiedzi na listę nierozwiązanych problemów i ocena CHMP

W odpowiedzi na listę nierozwiązanych problemów wnioskodawca zdołał przedstawić tymczasową analizę 2 trwających badań klinicznych III fazy oceniających bezpieczeństwo i skuteczność (EN3267-005 i EN3267-007), przeprowadzanych w Stanach Zjednoczonych przez Endo. Przedstawiono wyniki uzyskane od 221 ochotników i 41 pacjentów. Wnioskodawca przedstawił także wyniki wskazujące, że preparat Rapinyl spełnia kryteria pierwszoplanowego punktu końcowego skuteczności (suma różnic nasilenia bólu w stosunku do stanu wyjściowego w 30 minucie (SPID30) i że wyniki te są wysoko istotne statystycznie ($p=0,0004$). Ponadto udowodniono znajdujący odzwierciedlenie kliniczne profil działania w czasie właściwy dla incydentu bólu przebijającego i istotne korzyści kliniczne dla pacjentów; pacjenci byli w stanie rozpoznać skuteczną dawkę preparatu Rapinyl i stosować ją z dobrym skutkiem prowadzącym do opanowania wielokrotnych incydentów bólu przebijającego. Wnioskodawca uznał, że preparat Rapinyl w optymalnie dobranej dawce zapewnia szybki początek działania przeciwbólowego, który odzwierciedla profil bólu przebijającego w chorobie nowotworowej. Wnioskodawca uznał, że stopień i zakres wchłaniania preparatu Rapinyl jest zbliżony do preparatu Actiq i że podobieństwo profili farmakokinetycznych podczas pierwszych 30 minut szybkiego wchłaniania jest ustalone. Ponadto dane zebrane dla preparatu Rapinyl i dane przy znacznej ekspozycji dodatkowej u pacjentów nowotworowych wskazują, że lek ma podobne właściwości farmakokinetyczne u ochotników i chorych, co neguje potrzebę dodatkowych badań u zdrowych ochotników.

Wnioskodawca uznał, że dawka preparatu Rapinyl może być stopniowo zwiększana i wielokrotnie podawana skutecznie i bezpiecznie u pacjentów z wielokrotnymi incydentami bólu przebijającego. Przedstawiono także dane dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane w badaniach EN3267-005 i EN3267-007 na podstawie danych zebranych do dnia tymczasowego odcięcia bazy danych bezpieczeństwa zawierającej tylko poważne działania niepożądane w styczniu 2008 r. Do tej daty w żadnym z badań nie było zgłoszeń poważnych działań niepożądanych, które zostałyby uznane za związane ze stosowaniem preparatu Rapinyl. Skoro bezpieczeństwo fentanylu stosowanego przezśluzówkowo zostało dobrze opisane, jakiegokolwiek związane z nim zagadnienia byłyby obserwowane jako poważne działania niepożądane. Wnioskodawca bronił także dawki 800 µg i omówił bezpieczeństwo preparatu Rapinyl podczas wzmożonej ekspozycji na lek wskutek ciągłego stosowania fentanylu lub innych niż fentanyl opioidowych leków przeciwbólowych i uznał, że podanie przezśluzówkowe fentanylu ma jednakowe skutki, niezależnie od rodzaju leczenia podstawowego.

Podsumowując, wnioskodawca uznał, że wyniki badań EN3267-005 i EN3267-007 potwierdzają wnioski oparte na pierwotnej strategii zbieżności i wykazują, że preparat Rapinyl może być bezpiecznie i skutecznie stosowany w leczeniu powtarzających się incydentów nowotworowych bólów przebijających u chorych tolerujących opioidy. Wnioskodawca jest przekonany, że pierwotna strategia zbieżności wraz z przedstawionym bogatym zbiorem danych potwierdzających skuteczność

i bezpieczeństwo u pacjentów z nowotworami wykazują, że preparat Rapinyl ma korzystny profil korzyści do ryzyka. Mimo wszystko, wnioskodawca podtrzymuje zobowiązanie wprowadzenia szeroko zakrojonego planu zarządzania ryzykiem.

CHMP zapoznał się z przedstawionymi danymi, zwracając uwagę na dane z badań klinicznych EN3267-005 i EN3267-007 i dokonując ich oceny. Przedstawiona analiza tymczasowa może głównie służyć wykryciu nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa i porównaniu skuteczności w odniesieniu do wcześniejszych odkryć. CHMP uznał, że przedstawione informacje są wystarczające, aby uznać, że wyniki dotyczące stosowania wielokrotnej dawki preparatów Rapinyl i Actiq są zbliżone, i uznał proporcję pomiędzy dawkami preparatów Rapinyl i Actiq za ustaloną na podstawie danych po podaniu pojedynczej dawki, oczekując na dalsze badania kliniczne bezpieczeństwa i skuteczności. CHMP zgodził się także, że proponowany zakres dawek preparatu Rapinyl jest wystarczająco udokumentowany i dalsze badania skuteczności i bezpieczeństwa przy stopniowym doborze dawki nie są konieczne. Ponadto istnieje solidne doświadczenie w leczeniu BTP u pacjentów nowotworowych już otrzymujących silne opioidy w stałej dawce jako podstawowy lek przeciwbólowy. Jednak, pomimo że tymczasowe dane popierają zaproponowany zakres dawek preparatu Rapinyl, CHMP zażądał dodatkowych danych klinicznych jasno wykazujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Rapinyl. CHMP uznał, że dane umożliwiające porównanie farmakokinetyki leku u zdrowych ochotników i osób chorych są ograniczone; jednak zgodził się, że dostępne dane nie wskazują na alarmujące różnice.

CHMP uznał, że wyniki skuteczności wskazują na statystycznie istotne różnice na korzyść preparatu Rapinyl w porównaniu do placebo w SPID30, jednak jego zdaniem pierwszorzędowy punkt końcowy powinien polegać na ocenie różnicy nasilenia bólu w prostej skali i określać odpowiedź na lek. Kryteria pierwszorzędowe (SPID) wybrane w tym badaniu i punkt czasowy, który został użyty do oceny skuteczności (30 min) nie wydają się właściwe do oceny skuteczności leczenia incydentów bólów przebijających, o których wiadomo, że trwają średnio 30 minut. Zdaniem CHMP, aby dokonać oceny profilu działania leku w czasie, wnioskodawca powinien dokonać analizy odsetka odpowiedzi 30% i 50% w 10 i 15 minut. Wnioskodawca powinien także przedstawić pełną analizę profilu bezpieczeństwa, pomimo że podane przez wnioskodawcę powody analizy tylko poważnych działań niepożądanych na tym etapie zostały uznane, a brak nowych istotnych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa uspokoił CHMP. Ostatecznie, CHMP uznał, że baza danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Rapinyl w leczeniu pacjentów z nowotworami z BTP jest dość uboga, i zażądał dostarczenia wyników dalszych badań bezpieczeństwa: szczegółowych danych dotyczących ekspozycji pacjentów na preparat Rapinyl, pełnej analizy bezpieczeństwa, opisów zgonów.

W oparciu o przegląd danych i odpowiedzi, CHMP postanowił, że wniosek dotyczący preparatu Rapinyl będzie możliwy do zatwierdzenia, jeśli wnioskodawca w satysfakcjonujący sposób ustosunkuje się do listy pozostałych zagadnień.

Odpowiedzi na pozostałe zagadnienia i ocena CHMP

Wnioskodawca potwierdził, że tabletki stosowane w badaniach III fazy Endo: EN3267-005 i EN3267-007 są jakościowo i ilościowo identyczne jak tabletki oceniane obecnie w Europie i że proces wytwarzania leku jest taki sam, z wykorzystaniem cytrynianu fentanylu pochodzącego od tego samego dostawcy i identyczną specyfikacją. To umożliwia ekstrapolację wniosków z tych badań na preparat Rapinyl. CHMP zgodził się i uznał ten problem za rozwiązany.

W oparciu o publikacje i wytyczne wnioskodawca dostarczył kolejnych gwarancji dotyczących stosowania preparatu Rapinyl przez chorych z zapaleniem błony śluzowej, stwierdzając, że pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zapaleniem błon śluzowych mogą stosować leki doustne, natomiast dostarczane przezśluzówkowo postaci fentanylu nie są odpowiednie do stosowania u chorych z ciężkim zapaleniem błon śluzowych, kiedy to preferowane są inne drogi leczenia przeciwbólowego. Wnioskodawca wprowadził poprawione ostrzeżenie do punktu 4.4 ChPL zalecające szczególną ostrożność podczas doboru dawki przez chorych z ranami lub zapaleniem błon śluzowych. Wnioskodawca omówił wyniki od okresu odcięcia obserwacji bezpieczeństwa (styczeń 2008 r.) i

uznał, że uzyskane informacje wypadają korzystnie w porównaniu z wynikami notowanymi dla preparatów Effentora i Actiq, chociaż powód wycofania pacjenta z badania nie został podany przez sponsora. Ponadto podczas badania lekarz lub pielęgniarka dokonywali kontroli jamy ustnej w 15-20 minut po przyjęciu leku, aby sprawdzić, czy nie wystąpiło miejscowe podrażnienie. Nie stwierdzono nieprawidłowości, a tabletki były dobrze tolerowane po podaniu pojedynczej i wielokrotnej dawki. CHMP uznał, że liczba pacjentów, którzy pomyślnie dobrali skuteczną dawkę leku jest zbliżona do liczby chorych obserwowanych podczas oceny preparatów Actiq i Effentora, i stwierdził, że 97% chorych, którzy pomyślnie dobrali skuteczną dawkę leku, ukończyło fazę badania z randomizacją i nie wykryto żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioskodawca nawiązał do przedstawionej analizy różnicy nasilenia bólu (Pain Intensity Difference – PID) dla preparatu Rapinyl w porównaniu z placebo w 10 minucie po podaniu leku w badaniu EN3267-005. Pomimo że nie przeprowadzono analizy odpowiedzi 30% i 50% w 10 i 15 minucie w analizie tymczasowej, analizy takiej wymagał sponsor badania w końcowym raporcie z badania klinicznego. Wobec braku wyników wnioskodawca przedstawił dane wskazujące na bezpośredni związek pomiędzy analizą 33% odpowiedzi, a PID i wykorzystał obecnie dostępne wyniki bólu i wartości PID, aby ocenić stopień odpowiedzi pomiędzy leczeniem aktywnym, a placebo we wcześniejszych punktach czasowych. Wyniki nie są zwalidowane, a jedynie uzyskane drogą ekstrapolacji, ale wypadły korzystnie w porównaniu z wynikami preparatów Effentora i Actiq. W podsumowaniu, wnioskodawca wyraził przekonanie, że wykazanie statystycznie istotnej poprawy w PID w 10. i 15. minucie w badaniu EN3267-005 jest właściwe, umożliwia pomiar odzwierciedlonej klinicznie wczesnej skuteczności preparatu Rapinyl i że poprawa w PID przekłada się bezpośrednio na zwiększony stopień odpowiedzi. Wnioskodawca przedstawił także szeroko omówione wyniki ekspozycji pochodzące od 131 chorych, którzy pomyślnie dobrali dawkę w badaniach EN3267-005 i 007, i pacjentów, którzy ukończyli okres 3- i 12- miesięcznej obserwacji.

Wnioskodawca omówił wcześniej przedstawioną bazę poważnych działań niepożądanych zebranych do czasu odcięcia w dniu 18 stycznia 2008 r. i uznał, że nowe dane dotyczące bezpieczeństwa są uzupełnieniem strategii pomostowej i były zgodne z dalszymi obserwacjami dotyczącymi poważnych działań niepożądanych do dnia 15 maja 2008 r. Wnioskodawca opisał obserwowane sygnały poważnych działań niepożądanych i zauważył, że tylko jeden przypadek został uznany przez badacza za związany ze stosowaniem badanego leku. Wnioskodawca omówił również różnice pomiędzy ochotnikami (niestosującymi wcześniej opioidów) a populacją docelową pacjentów (przewlekłe leczone opioidami), zwracając uwagę, że wzorzec związanych incydentów był zgodny z dostępnym piśmiennictwem dotyczącym profilu bezpieczeństwa produktów zawierających fentanyl i brakiem tendencji do zależności występowania działań niepożądanych od dawki. W badaniach klinicznych III fazy podano dużą liczbę dawek preparatu Rapinyl i lek stosowano w wysokich dawkach przez długie okresy czasu, nie stwierdzając żadnego powodu wzbudzającego obawy, biorąc pod uwagę charakter i częstość zgłaszanych poważnych działań niepożądanych. Dlatego wnioskodawca uznał, że przy tym wskazaniu profil bezpieczeństwa preparatu Rapinyl jest odpowiedni. Brak zgłaszanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych z poważnymi działaniami niepożądanymi uspokoił CHMP, ale jako warunek przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zażądano, aby wnioskodawca przedstawił pełną analizę bezpieczeństwa.

Wnioskodawca przedstawił opisy wszystkich odnotowanych przypadków zgonów i dokonał przeglądu działań niepożądanych zakończonych zgonem stwierdzając, że zgony te nie zostały uznane przez badaczy za związane z działaniem badanego leku. Jeden z pacjentów dokonał skutecznej próby samobójczej, ale, podczas gdy wiadomo, że zamiary samobójcze występują częściej u osób chorych na raka w porównaniu do ogólnej populacji, ani samobójstwo, ani zamiar samobójczy nie były zgłaszane jako działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatów Actiq i Fentora/ Effentora i biorąc pod uwagę zbliżony profil farmakokinetyczny preparatów Rapinal i Actiq, wnioskodawca jest przekonany, że był to sporadyczny przypadek, zgodnie z oceną badacza, niezwiązany z leczeniem. CHMP dokonał przeglądu opisów zgonów i zgodził się z opinią wnioskodawcy. Jednakże skuteczna próba samobójcza wymaga szczególnej uwagi, a ponieważ depresja i niestabilność nastroju są wymienione jako działania niepożądane w ChPL preparatu Actiq, CHMP uznał, że te rodzaje zdarzeń powinny być dokładnie monitorowane, i zażądał, aby problem ten był obserwowany w badaniach dotyczących nadzoru farmakologicznego w okresie po wprowadzeniu preparatu do obrotu.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

CHMP przyjął nowe tymczasowe analizy danych skuteczności i bezpieczeństwa dotyczące preparatu Rapinyl, ale uznał, że te nowe dane powinny być traktowane jako dane wstępne, ponieważ pełne wyniki badania nie są jeszcze gotowe do oceny. Chociaż liczba pacjentów poddanych analizie jest dość niska, zgromadzono informacje dotyczące leczenia BTP u pacjentów z nowotworami w zakresie dawek od 100 µg do 800 µg i nie pojawiły się nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa. Zostało to poparte znanymi właściwościami fentanylu, przedstawionymi danymi klinicznymi, poprawioną wersją ChPL z zaleceniem ścisłego indywidualnego stopniowego doboru dawki i proponowanym planem postępowania w związku z ryzykiem.

Dane skuteczności wykazują, że preparat Rapinyl różni się statystycznie od placebo w leczeniu BTP, i wyniki te wydają się klinicznie istotne. Wnioskodawca przedstawił ekstrapolację PID w 10. i 15. minucie na wskaźnik odpowiedzi. Obliczenie wydaje się rozsądne, jednakże analiza odpowiedzi powinna zostać dostarczona, kiedy będzie dostępna. Zgodnie z żądaniem przedstawiono dostępne dane dotyczące ekspozycji, lecz nawet jeśli dane nie są ostateczne, CHMP uznał, że ekspozycja na preparat Rapinyl na tym etapie jest wystarczająca. Z powodu małej liczby chorych eksponowanych przez długi czas końcowe, wyniki badań EN3267-005 i EN3267-007 powinny być dostarczone jako warunek przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Na podstawie dostarczonych wyników skuteczności i bezpieczeństwa preparat Rapinyl wydaje się być porównywalny do innych produktów zawierających fentanyl (Actiq i Effentora) w leczeniu BTP u chorych na nowotwory.

Jednakże z powodu dość niewielkiej liczby pacjentów poddanych działaniu leku przez długi okres czasu, wnioskodawca został poproszony o dostarczenie końcowych wyników badań EN3267-005 i EN3267-007 oraz wyników pełnej analizy poważnych działań niepożądanych, jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto, z uwagi na to, że depresja i zaburzenia nastroju są działaniami niepożądanymi zgłaszanymi dla preparatu Actiq, zalecono prowadzenie obserwacji występowania samobójstw.

Podsumowując, CHMP uznał, że wnioskodawca właściwie odniósł się do sformułowanych pytań. W oparciu o przegląd danych i odpowiedzi wnioskodawcy na listę nierozwiązanych problemów i listę pozostałych zagadnień CHMP uznał, że profil korzyści do ryzyka preparatu Rapinyl jest dodatni i stosowanie tabletek podjęzykowych preparatu Rapinyl w dawce 50, 100, 200, 300, 400, 600 i 800 µg jest dopuszczalne pod warunkiem, że wnioskodawca wprowadzi zmiany do ChPL i spełni warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawione w aneksie IV.

Zważywszy, że

- odpowiedzi uzyskane od wnioskodawcy, a zwłaszcza dodatkowe wyniki badań klinicznych przedstawione podczas procedury arbitrażowej, skutecznie rozwiąły obawy CHMP,
- zakres dawek preparatu Rapinyl i proporcje dawek pomiędzy preparatami Rapinyl i Actiq zostały uznane za ustalone,
- pod warunkiem, że wnioskodawca spełni warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymienione w aneksie IV,
- CHMP uznał, że profil korzyści do ryzyka preparatu Rapinyl jest dodatni,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do charakterystyk produktu leczniczego oraz udzielenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Rapinyl pod

różnymi nazwami (zob. aneks I). Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określono w aneksie IV.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ ORAZ ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapinyl i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 50-mikrogramowe tabletki podjęzykowe
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

Rapinyl 100-mikrogramowe tabletki podjęzykowe
Rapinyl 200-mikrogramowe tabletki podjęzykowe
Rapinyl 300-mikrogramowe tabletki podjęzykowe
Rapinyl 400-mikrogramowe tabletki podjęzykowe
Rapinyl 600-mikrogramowe tabletki podjęzykowe
Rapinyl 800-mikrogramowe tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 50 mikrogramów fentanylu (jako cytrynian fentanylu)

100 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
200 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
300 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
400 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
600 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
800 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

Pełna wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowa

50-mikrogramowa tabletki podjęzykowa jest biała i ma kształt pięciokąta

100-mikrogramowa tabletki podjęzykowa jest biała i ma okrągły kształt

200-mikrogramowa tabletki podjęzykowa jest biała i ma owalny kształt

300-mikrogramowa tabletki podjęzykowa jest biała i ma trójkątny kształt

400-mikrogramowa tabletki podjęzykowa jest biała i ma kształt diamentu

600-mikrogramowa tabletki podjęzykowa jest biała i ma kształt litery "D"

800-mikrogramowa tabletki podjęzykowa jest biała i ma kształt kapsułki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przebijającego bólu u pacjentów stosujących terapię opioidową w przewlekłych bólach nowotworowych. Ból przebijający stanowi przejściowe nasilenie kontrolowanego przewlekłego bólu podstawowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rapinyl winien być podawany tylko tym pacjentom, u których wystąpiła tolerancja na terapię opioidową stosowaną w łagodzeniu przewlekłego bólu nowotworowego. Za pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na opioidy uznaje się takich, którzy przyjmują co najmniej 60 mg morfiny doustnie, 25 mikrogramów fentanylu podawanego przezskórnego co godzinę lub odpowiadającą dawkę innego opioidu przez co najmniej jeden tydzień.

Tabletki podjęzykowe Rapinyl powinny być wkładane głęboko pod język. Tabletki podjęzykowe Rapinyl nie należy połykać. Należy pozwolić, aby się całkowicie rozpuściły pod językiem bez ich żucia czy ssania. Pacjenci powinni zostać poinformowani, aby nie spożywać płynów i pokarmów aż do momentu całkowitego rozpuszczenia się tabletki.

Pacjentom z suchością jamy ustnej zaleca się zwilżenie błony śluzowej jamy ustnej przed przyjęciem Rapinyłu.

Dostosowanie dawki:

Optymalna dawka Rapinyłu zostanie określona przez jej miareczkowanie w górę indywidualnie dla każdego pacjenta. Możliwe jest zastosowanie kilku dawek podczas fazy miareczkowania. Wstępna dawka Rapinyłu powinna wynosić 100 mikrogramów, przy czym, w potrzeby razie konieczności, można ją miareczkować w górę.

Podjęzykowa tabletka o mocy 50 mikrogramów może być zastosowana w przejściowym etapie miareczkowania dawki.

Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą aż do uzyskania odpowiedniej dawki, tzn. takiej, która zapewni oczekiwane znieczulenie wraz z tolerowanymi reakcjami niepożądanymi dla każdego epizodu bólu przebijającego.

Zmiana z produktów zawierających fentanyl na Rapinyl nie może nastąpić w stosunku 1:1 z powodu różnych profili wchłaniania. W przypadku, gdy u pacjenta inny produkt zawierający fentanyl zamieniany jest na Rapinyl, wymagane jest miareczkowanie nowej dawki.

Zaleca się miareczkowanie dawek według poniższych przykładów, niemniej jednak w każdym przypadku lekarz powinien wziąć pod uwagę kliniczną potrzebę pacjenta, jego wiek oraz współistniejące choroby.

Wszyscy pacjenci powinni rozpocząć leczenie od jednej, 100-mikrogramowej tabletki podjęzykowej. Jeśli nie uzyska się oczekiwanego uśmierzania bólu w ciągu 15-30 minut od podania pojedynczej tabletki podjęzykowej, można podać drugą 100-mikrogramową tabletkę podjęzykową. Jeśli po podaniu dwóch 100-mikrogramowych tabletek podjęzykowych nie uzyska się wystarczającego uśmierzania bólu, należy rozważyć zwiększenie dawki do kolejnej dostępnej mocy w przypadku wystąpienia kolejnego epizodu bólu. Zwiększanie dawki powinno przebiegać stopniowo aż do uzyskania pożądanego uśmierzania bólu. Takie miareczkowanie powinno być kontynuowane według zasady: jedna tabletka podjęzykowa z zastosowaniem drugiej, uzupełniającej tabletki podjęzykowej po 15-30 minutach, jeśli nie nastąpiło zadowalające uśmierzanie bólu. Moc dawki dla uzupełniającej tabletki podjęzykowej powinna być zwiększona ze 100 do 200 mikrogramów aż do dawek wynoszących 400 lub więcej mikrogramów. Poniższy plan ilustruje dawkowanie. W przypadku pojedynczego epizodu bólu przebijającego występującego w trakcie fazy miareczkowania leku, nie można podawać więcej niż dwie (2) tabletki podjęzykowe.

Moc (w mikrogramach) pierwszej tabletki podjęzykowej na epizod bólu przebijającego	Moc (w mikrogramach) uzupełniającej (drugiej) tabletki podjęzykowej podawanej 15-30 minut po podaniu pierwszej tabletki, gdy zaistnieje konieczność
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Gdy uzyska się uśmierzenie bólu po podaniu większej dawki, ale działania niepożądane nie mogą być tolerowane, można zastosować pośrednią dawkę (z zastosowaniem 50- lub 100-mikrogramowych tabletek podjęzykowych, w zależności od potrzeb).

Dawki większe niż 800 mikrogramów nie zostały ocenione w badaniach klinicznych.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wynikających z zastosowania opioidów oraz dostosowania odpowiedniej dawki, pacjenci powinni być pod ścisłą kontrolą lekarzy podczas procesu miareczkowania.

Terapia podtrzymująca:

Gdy określono już odpowiednią dawkę, która może wynosić więcej niż jedną tabletkę, pacjenci winni stale ją otrzymywać i ograniczyć się do przyjmowania maksymalnie czterech dawek Rapinyłu na dobę.

Ponowne dostosowanie dawki:

Jeśli reakcja (uśmierzenie bólu lub działania niepożądane) na miareczkowaną dawkę Rapinyłu znacząco się zmienia, należy dostosować dawkę leku, tak aby utrzymana została najbardziej odpowiednia dawka.

Jeśli w ciągu dnia wystąpią więcej niż cztery epizody bólu przebijającego w okresie czterech kolejnych dni, należy ponownie dostosować dawkę długo-działających opioidów w bólach przewlekłych. Jeśli zmieniono opioidy o długotrwałym działaniu lub ich dawkę, dawki Rapinyłu powinny zostać ponownie dostosowane oraz poddane ponownemu miareczkowaniu tak, aby zapewnić pacjentowi optymalną dawkę leku.

Ponowne miareczkowanie dawek jakichkolwiek leków przeciwbólowych musi być przeprowadzone pod ścisłą kontrolą lekarza.

Przerwanie leczenia:

W przypadku pacjentów, którzy nie wymagają już terapii opioidami, należy uważnie dostosować dawki Rapinyłu przed miareczkowaniem opioidów w dół tak, aby zminimalizować możliwe objawy odstawienne leku.

U pacjentów, którzy nadal objęci są opioidową terapią uśmierzania bólu przewlekłego, ale nie wymagają już stosowania środków zwalczających bóle przebijające, najczęściej leczenie Rapinyłem może zostać natychmiast przerwane.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Nie można stosować Rapinyłu u pacjentów poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Miareczkowanie dawek powinno być przeprowadzane z wyjątkową ostrożnością, a pacjenci winni być poddani obserwacji czy nie występują u nich objawy zatrucia fentanylem (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby winni być poddani obserwacji czy nie występują u nich objawy zatrucia fentanylem podczas miareczkowania dawek Rapinyłu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie zaleca się stosowania Rapinyłu u pacjentów, którym wcześniej nie podawano opioidów, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia zagrażającej ich życiu depresji oddechowej.

Ostra depresja oddechowa oraz obturacyjne choroby płuc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci oraz ich opiekunowie powinni zostać poinformowani, że Rapinyl zawiera substancję czynną w ilości, która może być śmiertelna dla dzieci i z tego powodu winien być przechowywany w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

W związku z faktem, iż mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane podczas leczenia opioidami takimi jak Rapinyl, pacjenci oraz ich opiekunowie powinni zdawać sobie sprawę, jak ważne jest prawidłowe stosowanie Rapinyłu, oraz co należy robić w przypadku pojawienia się objawów przedawkowania.

Przed rozpoczęciem leczenia Rapinyłem ważne jest, aby ustabilizować długotrwałą terapię opioidami mającą na celu kontrolę przewlekłego bólu.

Po wielokrotnym zastosowaniu opioidów, takich jak fentanyl, może rozwinąć się u pacjentów tolerancja i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Przypadki pojawienia się uzależnienia jatrogennego po leczeniu opioidami są rzadkie.

Jak to często zdarza się w przypadku użycia opioidów, po zastosowaniu Rapinyłu pojawia się ryzyko wystąpienia ciężkiej depresji oddechowej. Należy przedsięwziąć szczególne środki ostrożności podczas miareczkowania dawek Rapinyłu u pacjentów z przewlekłymi, obturacyjnymi chorobami płuc oraz innymi stanami predysponującymi ich do depresji oddechowej (np. *myasthenia gravis*), gdyż mogą się one przyczynić do nasilenia depresji oddechowej i doprowadzić do niewydolności oddechowej.

Należy stosować Rapinyl bardzo ostrożnie u pacjentów szczególnie skłonnych do wewnątrzczaszkowej hiperkapnii, której objawy to: wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, utrata świadomości, śpiączka czy guzy mózgu. U pacjentów z urazami głowy przebieg kliniczny może zostać zamaskowany przez stosowanie opioidów. W takim wypadku opioidy mogą być stosowane tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne.

Dowodzono, że fentanyl stosowany dożylnie powoduje bradykardię. U pacjentów z bradyarytmią Rapinyl winien być stosowany bardzo ostrożnie.

Badania dotyczące dożylnego podawania fentanylu wykazały, iż u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszony klirens, wydłużony okres półtrwania oraz mogą być oni bardziej wrażliwi na substancje czynne niż młodszy pacjenci. Pacjenci w podeszłym wieku, wyniszczeni chorobą czy osłabieni powinni być stale obserwowani, gdyż nie występują u nich objawy zatrucia fentanylem i w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę.

Rapinyl powinien być podawany bardzo ostrożnie pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, w szczególności na etapie miareczkowania dawek. Stosowanie Rapinyłu u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek może zwiększyć biodostępność fentanylu i zmniejszyć jego klirens ogólnoustrojowy, co doprowadziłoby do nagromadzenia oraz nasilenia i wydłużenia działań opioidów.

Produkt należy stosować ze szczególną uwagą w leczeniu pacjentów z hipowolemią oraz hipotonią.

Nie przebadano skutków stosowania Rapinyłu u pacjentów z ranami w jamie ustnej oraz zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej. U tych pacjentów może wystąpić ryzyko zwiększonego narażenia na szkodliwy wpływ leku i dlatego zaleca się szczególną ostrożność podczas miareczkowania dawki.

Nie powinny wystąpić zauważalne objawy odstawienne Rapinyłu, ale możliwe objawy to niepokój, drżenie, pocenie się, błądźliwość skóry, nudności oraz wymioty.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Fentanyl metabolizowany jest przez enzym CYP3A4. Lekarstwa hamujące działanie enzymu CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub niektóre inhibitory proteazy (np. rytonawir) mogą zwiększyć biodostępność fentanylu poprzez zmniejszenie jego klirensu ogólnoustrojowego co, potencjalnie, może nasilić lub wydłużyć działanie opioidów. Sok z grejpfruta znany jest ze swoich właściwości hamujących enzym CYP3A4. Z tego powodu, należy zachować ostrożność przy podawaniu pacjentom fentanylu przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów CYP3A4.

Jednoczesne zastosowanie innych leków działających depresyjnie na OUN, takich jak inne pochodne morfiny (analgetyki czy środki przeciwkaszlowe), środki znieczulenia ogólnego, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, uspokajające środki przeciwd depresyjne, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, antagoniści receptora H1, barbiturany, anksjolityki (tzn. benzodiazepiny), leki nasenne, przeciwpyschotyczne, klonidyna oraz substancje pochodne mogą zwiększać wpływ środków psychoaktywnych na ośrodkowy układ nerwowy. Istnieje ryzyko wystąpienia hipowentylacji, hipotonii oraz stan głębokiego uspokojenia polekowego.

Alkohol nasila uspokajające działanie leków przeciwbólowych pochodnych morfiny, dlatego jednoczesna picie napojów alkoholowych lub stosowanie produktów leczniczych zawierających alkohol podczas stosowaniu Rapinylu nie jest zalecana.

Rapinyl nie jest zalecany pacjentom, którzy otrzymali inhibitory monoaminooksydazy (MAO) w ciągu ostatnich 14 dni, ponieważ zgłaszano ostre i nieoczekiwane nasilenie działania opioidowych leków przeciwbólowych przez inhibitory monoaminooksydazy podczas stosowania opioidowych leków przeciwbólowych.

Jednoczesne stosowanie częściowych agonistów/antagonistów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny i pentazocyny) nie jest zalecane. Charakteryzują się one dużym powinowactwem do receptorów opioidowych i stosunkowo małym działaniem wewnętrznym, dlatego hamują przeciwbólowe działanie fentanylu oraz mogą powodować objawy odstawienne u pacjentów uzależnionych od opioidów.

4.6 Cięża i laktacja

Nie bezpieczeństwa stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Fentanyl winien być stosowany w ciąży tylko, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Długotrwałe leczenie podczas ciąży może wywołać u niemowląt objawy odstawienne leku.

Fentanyl nie powinien być stosowany podczas porodu (włącznie z cesarskim cięciem), gdyż przechodzi przez barierę łożyska i może wywołać depresję oddechową u płodu czy nowonarodzonego dziecka.

Fentanyl przenika do mleka matki i może spowodować sedację lub depresję oddechową u dziecka karmionego piersią. Fentanyl można stosować u karmiących matek w przypadkach, gdy korzyść jest większa niż potencjalne zagrożenie dla matki i dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Niemniej jednak, istnieje możliwość, że fentanyl może wpływać na psychiczną lub fizyczną zdolność do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych lub nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, jeśli odczuwają zawroty głowy, senność bądź widzą podwójnie lub niewyraźnie podczas stosowania Rapinyłu.

4.8 Działania niepożądane

Można spodziewać się działań niepożądanych typowych dla opioidów w trakcie stosowania Rapinyłu; podczas regularnego stosowania leku, z reguły działania te zmniejszają się. Najcięższe niepożądane reakcje charakterystyczne dla opioidów to hipowentylacja (mogąca doprowadzić do zatrzymania akcji oddechowej), hipotonia oraz szok. Inne często zgłaszane niepożądane reakcje to: nudności, wymioty, zaparcia, bóle głowy, senność/zmęczenie oraz zawroty głowy.

Reakcje niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych preparatu Rapinył przeprowadzonych wśród pacjentów i ochotników, i najprawdopodobniej związanych z leczeniem tym preparatem, wymienione są poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są według zmniejszającego się nasilenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zawroty głowy, senność, ból głowy

Często: Reakcja wazowagalna, niedoczulica, parestezja, przeczulica słuchowa.

Zaburzenia oka

Często: Nieprawidłowe widzenie

Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Depresja oddechowa, nieżyt nosa, zapalenie gardła

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności

Często: Wymioty, bóle brzucha, biegunka, zaparcia, uczucie dyskomfortu w żołądku, objawy dyspeptyczne, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, świąd

Zaburzenia naczyniowe

Często: Niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia krwi do głowy, nagłe zaczerwienienia twarzy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zmęczenie

Często: Astenia, podrażnienie miejsca aplikacji leku

Zaburzenia psychiczne

Często: Depresja, anoreksja, zaburzenia koncentracji, euforia

Wszystkie wyżej wymienione reakcje niepożądane wystąpiły podczas podawania Rapinyłu ochotnikom, którzy wcześniej nie byli leczeni opioidami. U pacjentów (n=23) leczonych Rapinyłem zaobserwowano tylko zawroty głowy, nudności oraz wymioty.

Zaobserwowano także następujące reakcje niepożądane związane z innymi produktami leczniczymi zawierającymi fentanyl (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$; bardzo rzadko $< 1/10\,000$; nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)):

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia, tachykardia, nadciśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: Arytmia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Mioklonie, bezsenność, zaburzenia smaku

Niezbyt często: Zaburzenia chodzenia/koordynacji ruchów, zawroty głowy, amnezja, zaburzenia mowy, drżenie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia

Niezbyt często: Hipowentylacja, astma, duszność

Bardzo rzadko: Bezdech, krwioplucie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Niedrożność żołądkowo-jelitowa, dysfagia, wrzody jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, choroby języka

Niezbyt często: Powiększony brzuch, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, pragnienie

Rzadko: Czkawka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie moczu, zmiany w częstotliwości oddawania moczu

Bardzo rzadko: Nietrzymanie moczu, skąpomocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Pocenie się

Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach

Często: Przypadkowe urazy

Zaburzenia naczyniowe

Często: Rozszerzenie naczyń

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Złe samopoczucie

Zaburzenia psychiczne

Często: Omamy, dezorientacja, napięcie, nerwowość, niezwykle myśli, niezwykle sny

Niezbyt często: Pobudzenie, utrata poczucia własnej rzeczywistości, chwiejność emocjonalna

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania fentanylu stanowią rozszerzenie jego działania farmakologicznego; najcięższą reakcją jest hipowentylacja mogąca doprowadzić do zatrzymania akcji oddechowej.

Postępowanie w przypadku przedawkowania opioidów: natychmiast usunąć pozostałości tabletki podjęzykowej Rapinylu z ust, fizycznie i słownie pobudzić pacjenta oraz dokonać oceny stopnia przytomności. Należy uzyskać i podtrzymać drożność dróg oddechowych pacjenta. Jeśli zaistnieje konieczność, należy założyć rurkę ustno-gardłową lub wewnątrztchawiczną, podać tlen oraz rozpocząć mechaniczną wentylację. Należy podtrzymywać odpowiednią temperaturę ciała oraz ilość płynu podanego pozajelitowo.

Postępowanie w sytuacji przypadkowego przedawkowania u osób, u których nie stosowano opioidów: należy podać nalokson lub inne środki antagonistyczne wobec receptorów opioidowych wedle zaleceń klinicznych i zgodnie z informacją znajdującą się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku, gdy przedłuża się stan depresji oddechowej, może być konieczne ponowne podanie antagonisty opioidów.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu naloksonu lub innych antagonistów opioidów w trakcie znoszenia skutków przedawkowania u pacjentów leczonych opioidami ze względu na ryzyko nagłego wystąpienia ostrych objawów odstawienych.

W przypadku wystąpienia ostrego lub przewlekłego niedociśnienia (hipotonii), należy wziąć pod uwagę ryzyko hipowolemii, co z kolei wymaga podania pozajelitowo odpowiedniej ilości płynu.

Zgłaszano pojawienie się sztywności mięśni utrudniającej oddychanie w przypadku stosowania fentanylu oraz innych opioidów. W takiej sytuacji należy przeprowadzić intubację wewnątrznaczniczą, wspomaganą wentylację oraz podać antagonistów opioidów, jak również środki rozluźniające mięśnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne fenylopiperydyny. Kod ATC: N02AB03

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym z silnym powinowactwem do receptora μ -opiodowego, o szybkim początku działania, krótko działającym przeciwbólowo. Fentanyl jako analgetyk jest w przybliżeniu około 100 razy silniejszy niż morfina. Działania niepożądane fentanylu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), układ oddechowy oraz pokarmowy są typowe dla opioidowych leków przeciwbólowych i uważa się, że są standardowe.

Znieczulający wpływ fentanylu związany jest z ilością substancji czynnej w krwi; u pacjentów nie leczonych wcześniej opioidami, minimalne skuteczne stężenie fentanylu w surowicy wynosi 0.3-1.2 ng/ml, podczas, gdy stężenie w krwi 10-20 ng/ml wywołuje chirurgiczne znieczulenie oraz głęboką depresję oddechową.

U pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym przyjmujących stałe dawki opioidów, wykazano, iż Rapinyl przynosi znacznie większą ulgę w bólach przebijających w porównaniu z placebo w 15 minut po podaniu leku, przy jednoczesnej mniejszej potrzebie przeprowadzenia ratunkowej terapii przeciwbólowej.

Bezpieczeństwo i skuteczność Rapinyłu oceniono u pacjentów stosujących lek na początku epizodu bólu przebijającego. Podczas prób klinicznych nie przeprowadzono badań nad zapobiegawczym zastosowaniem Rapinyłu w przewidywalnych epizodach bólu.

Fentanyl, jak i pozostali agoniści receptorów μ -opiodowych, wywołuje depresję oddechową zależną od dawki. Ryzyko to jest większe u tych pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów niż u pacjentów z ostrym bólem czy stosujących długotrwałą terapią opioidową. Długotrwałe leczenie za pomocą opioidów prowadzi najczęściej do wykształcenia się tolerancji na ich działania niepożądane.

Podczas, gdy opioidy zwiększają napięcie mięśni gładkich dróg moczowych, ogólne skutki mogą być różnorodne – w niektórych przypadkach mogą powodować zwiększoną potrzebę oddawania moczu, a w innych trudności w jego oddawaniu.

Opioidy zwiększają napięcie oraz zmniejszają skurcze propulsywne mięśni gładkich układu pokarmowego prowadząc do wydłużenia czasu trawienia pokarmu, co może być skutkiem wpływu fentanylu na zaparcia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fentanyl jest silnie lipofilnym lekiem bardzo szybko wchłanianym przez błonę śluzową jamy ustnej oraz wolniej wchłanianym w układzie pokarmowym. Po podaniu doustnym fentanyl ulega wyraźnym efektom pierwszego przejścia przez wątrobę i jelita.

Rapinyl ma postać szybko rozpuszczającej się tabletki podjęzykowej. Szybkie wchłanianie fentanylu następuje po około 30 minutach od podania Rapinyłu. Biodostępność Rapinyłu nie została zbadana, ale szacowana jest na około 70%. To oznacza, że maksymalne stężenie fentanylu w osoczu krwi mieści się między 0,2 a 1,3 ng/ml (po podaniu od 100 do 800 µg Rapinyłu) i następuje w przedziale czasowym między 22,5 a 240 minut.

Około 80-85% fentanylu jest wiązane przez białka osocza, głównie przez alfa-1 glikoproteinę i, w mniejszym stopniu, przez albuminę oraz lipoproteinę. Objętość dystrybucji fentanylu w stanie stacjonarnym wynosi około 3-6 l/kg.

Fentanyl jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4 do farmakologicznie nieaktywnych metabolitów, między innymi norfentanylu. W ciągu 72 godzin po dożylnym podaniu fentanylu, około 75% leku wydalane jest wraz z moczem, głównie w postaci metabolitów, przy czym mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej. Około 9% dawki wydanej jest z kałem, głównie w postaci metabolitów. Całkowity klirens fentanylu z osocza wynosi około 0.5 l/godz/kg. Po podaniu Rapinyłu, okres półtrwania w fazie eliminacji fentanylu wynosi około 7 godzin (waha się między 3-12,5 godziny) a końcowy okres półtrwania wynosi około 20 godzin (waha się między 11,5-25 godzin).

Wykazano, iż farmakokinetyka Rapinyłu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 100 do 800 µg.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach

Zaburzenia czynności wątroby czy nerek mogą spowodować zwiększoną objętość osocza. U pacjentów w podeszłym wieku, wyniszczonych czy ogólnie o obniżonej sprawności klirens fentanylu może być zmniejszony, co może spowodować dłuższy okres półtrwania związku (patrz punkty 4.2. i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz toksyczności popadaniu wielokrotnym dawek nie wykazują innego ryzyka dla ludzi, niż już omówione w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszoną płodność oraz zwiększoną śmiertelność wśród płodów szczurów. Niemniej jednak, nie zaobserwowano działania teratogenne.

Testy przeprowadzone na bakteriach oraz gryzoniach nie wykazały działania mutagenne. Podobnie jak i inne opioidy, fentanyl wykazał działanie mutagenne w badaniach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach ssaków. Wystąpienie działania mutagenne w trakcie stosowania leku w terapii wydaje się mało prawdopodobne, gdyż działania te występowały tylko w przypadku bardzo dużego stężenia leku.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Silikonowana celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki podjęzykowe Rapinyl zapakowane są w blistery z folii OPA/PVC/aluminium w opakowaniu tekturowym. Opakowanie każdej mocy tabletek jest oznaczone kolorem.

Rozmiar opakowania: Opakowania zawierające od 10 do 30 tabletek podjęzykowych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania leku

Należy usunąć odpady produktu leczniczego w bezpieczny sposób. Należy zachęcić pacjentów/opiekunów, aby zwrócili niewykorzystany produkt do apteki, gdzie powinien zostać unieszkodliwiony w sposób zgodny z obowiązującymi państwowymi i miejscowymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapinyl i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50-mikrogramowe tabletki podjęzykowe
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Rapinyl 100-mikrogramowe tabletki podjęzykowe

Rapinyl 200-mikrogramowe tabletki podjęzykowe

Rapinyl 300-mikrogramowe tabletki podjęzykowe

Rapinyl 400-mikrogramowe tabletki podjęzykowe

Rapinyl 600-mikrogramowe tabletki podjęzykowe

Rapinyl 800-mikrogramowe tabletki podjęzykowe

Fentanyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 50 mikrogramów fentanylu (jako cytrynian fentanylu)

100 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

200 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

300 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

400 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

600 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

800 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka podjęzykowa

10 tabletek

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podjęzykowe.

Tabletki powinny rozpuścić się pod językiem.

Nie połykać.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. SZCZEGÓLNE OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Niniejszy produkt powinien być stosowany WYŁĄCZNIE według zaleceń lekarza. Jeśli produkt jest podany osobie nie wymagającej stosowania leku, może spowodować POWAŻNE zagrożenie zdrowia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): (miesiąc/rok)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA
--

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Zaleca się przechowywanie Rapinylu w zamkniętych miejscach.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚĆ DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Jeśli istnieje taka możliwość, należy zwrócić nieużyty produkt do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot): XXXX

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

Blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapinyl i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 µg tabletki podjęzykowe

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Rapinyl 100 µg tabletki podjęzykowe

Rapinyl 200 µg tabletki podjęzykowe

Rapinyl 300 µg tabletki podjęzykowe

Rapinyl 400 µg tabletki podjęzykowe

Rapinyl 600 µg tabletki podjęzykowe

Rapinyl 800 µg tabletki podjęzykowe

Fentanył

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Rapinyl i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50-mikrogramów tabletki podjęzykowe
[patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Rapinyl 100-mikrogramów tabletki podjęzykowe
Rapinyl 200- mikrogramów tabletki podjęzykowe
Rapinyl 300- mikrogramów tabletki podjęzykowe
Rapinyl 400- mikrogramów tabletki podjęzykowe
Rapinyl 600- mikrogramów tabletki podjęzykowe
Rapinyl 800- mikrogramów tabletki podjęzykowe

Fentanyl

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- **Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty**, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Ten lek został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w niniejszej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Rapinyl oraz w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Rapinyłu
3. Jak stosować Rapinyl
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Rapinyl
6. Inne informacje

1. CO TO JEST RAPINYL ORAZ W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Rapinyl to produkt leczniczy dla osób, które **muszą zażywać regularnie silne leki przeciwbólowe (opioidy)** uśmierzające przewlekły ból nowotworowy, ale wymagają leczenia bólów przebijających. W razie wątpliwości, należy skontaktować się z lekarzem.

Ból przebijający występuje nagle, nawet po zażyciu lub zastosowaniu zwykłego leku opioidowego kontrolującego ból.

Substancją czynną zawartą w podjęzykowych tabletkach Rapinyłu jest fentanyl. Fentanyl należy do grupy leków mających silne działanie przeciwbólowe zwanych opioidami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM RAPINYŁU

Kiedy nie stosować Rapinyłu

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na fentanyl lub którykolwiek z pozostałych składników leku Rapinyl
- jeśli u pacjenta występują duże trudności z oddychaniem

Przed rozpoczęciem leczenia Rapinyłem, **musisz zażywać regularnie przepisany lek uśmierzający ból zwany opioidem, aby kontrolować ból przewlekły**. W przeciwnym wypadku ten lek może wywołać ciężkie zaburzenia oddychania (zobacz punkt 4 - możliwe działania niepożądane.). W razie wątpliwości, należy skontaktować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Rapinyl

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli zaobserwował u siebie któryś z poniższych objawów, gdyż muszą one zostać wzięte pod uwagę przy dobieraniu odpowiedniej dawki:

- uraz głowy, gdyż Rapinyl może maskować stopień obrażenia
- problemy z oddychaniem bądź *myasthenia gravis* (choroba charakteryzująca się nużliwością mięśni)
- zwolniona akcja serca lub niskie ciśnienie krwi
- choroby wątroby lub nerek, gdyż mogą one wymagać ostrożnego dobrania dawki
- guz mózgu i/ (lub) zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (zwiększenie ciśnienia w mózgu powodujący silne bóle głowy, uczucie nudności oraz niewyraźne widzenie)
- rany w jamie ustnej lub zapalenie błony śluzowej (obrzęk i zaczerwienienie wewnątrz jamy ustnej)

Jeśli pacjent zażywa Rapinyl i planuje operację, powinien poinformować lekarza lub dentystę, że zażywa ten lek.

Stosowanie Rapinyłu z innymi lekami

Jeśli pacjent zażywa lub niedawno zażywał inne leki (inne niż regularnie stosowane opioidy uśmierzające ból), między innymi leki bez recepty, powinien poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Wymienione niżej leki mogą nasilać działanie Rapinyłu:

- Niektóre rodzaje leków przeciwgrzybiczych zawierających np. ketokonazol, itraconazol (stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych).
- Niektóre rodzaje antybiotyków stosowanych do leczenia zakażeń (zwanych makrolidami zawierających np. erytromycynę).
- Niektóre rodzaje leków przeciwwirusowych stosowanych do leczenia zakażeń spowodowanych przez wirusy (zwanych inhibitorami proteazy zawierającymi m.in. rytonawir).
- Leki zawierające w swoim składzie alkohol.
- Leki zwane inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) stosowane w leczeniu głębokiej depresji i choroby Parkinsona. Jeśli w ciągu ostatnich dwóch tygodni zażywałeś tego rodzaju leki, poinformuj o tym lekarza.

Wymienione niżej leki mogą osłabiać działanie Rapinyłu:

- Niektóre rodzaje silnych leków przeciwbólowych zawierających, np. buprenorfinę lub pentazocynę.

Rapinyl może nasilać działanie innych leków powodując senność, np.:

- inne **silne leki przeciwbólowe** (leki opioidowe, np. przeciwbólowe i przeciwkaszlowe)
- środki znieczulenia ogólnego (stosowane do uspiania pacjentów podczas wykonywania operacji)
- leki rozluźniające mięśnie
- tabletki nasenne
- leki stosowane w leczeniu
 - depresji
 - alergii
 - lęków oraz psychoz
- leki zawierające klonidynę (stosowane w leczeniu dużego ciśnienia).

Stosowanie Rapinyłu z jedzeniem i piciem

Rapinyl może powodować u niektórych ludzi uczucie senności. Nie należy pić alkoholu bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, gdyż może on nasilić jeszcze bardziej do uczucia senności.

Nie należy pić soku z grejpfruta podczas zażywania Rapinyłu, gdyż może to nasilić działania niepożądane Rapinyłu.

Ciąża i karmienie piersią

W okresie ciąży nie wolno zażywać Rapinyłu chyba, że lekarz zaleci inaczej.

Fentanyl przenika do mleka matki i może powodować senność oraz płytki oddech u dziecka karmionego piersią. Należy najpierw skonsultować się z lekarzem i nie zażywać Rapinyłu podczas karmienia piersią, chyba że lekarz wyda opinię, iż korzyść dla matki przewyższa zagrożenie u dziecka.

W okresie ciąży oraz karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem każdego leku.

Prowadzenie pojazdów oraz obsługa maszyn

Rapinyl może wpływać na psychiczną i (lub) fizyczną zdolność do wykonywania czynności potencjalnie niebezpiecznych, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Jeśli odczuwasz zawroty głowy, senność czy zaburzone widzenie podczas stosowania Rapinyłu, powstrzymaj się od prowadzenia pojazdów czy obsługiwania maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ RAPINYL

Przed zażyciem Rapinyłu po raz pierwszy lekarz prowadzący wyjaśni, w jaki sposób lek powinien być stosowany, aby zapewnić skuteczną kontrolę bólu przebijającego.

Rapinyl należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Niniejszy produkt należy stosować TYLKO według zaleceń lekarza prowadzącego. Nie powinien być stosowany przez inne osoby, gdyż może wywołać Poważne zagrożenie zdrowia, szczególnie u dzieci.

Wstępna faza – Dobranie odpowiedniej dawki

Aby Rapinyl działał skutecznie, lekarz prowadzący będzie musiał określić najbardziej odpowiednią dawkę kontrolującą pojedynczy epizod bólu przebijającego. Tabletki podjęzykowe Rapinyl mają różną moc. Być może w trakcie kilku epizodów bólu przebijającego pacjent będzie musiał wypróbować tabletki podjęzykowe Rapinyl o różnej mocy w celu dobrać najbardziej skuteczną dawkę. Twój lekarz niaprowadzący pomoże w wyborze tabletki o mocy najbardziej dostosowanej do potrzeb pacjenta.

Jeśli po zażyciu jednej tabletki nie nastąpi zadowalające uśmierzenie bólu, lekarz może zalecić zażycie dwóch tabletek w celu uśmierzenia bólu przebijającego. Nie należy zażywać drugiej tabletki bez uprzedniego pozwolenia lekarza, gdyż może to skutkować przedawkowaniem. Lekarz prowadzący ustali, którą moc tabletki pacjent może zażyć.

Rapinyl różni się od innych leków, które być może pacjent zażywał w celu leczenia bólu przebijającego. **Należy zawsze zażywać dawki Rapinyłu wedle wskazówek lekarza** – dawki te mogą się różnić od dawek, które pacjent wcześniej stosował w przypadku bólów przebijających.

Faza podtrzymująca – Gdy została ustalona najbardziej odpowiednia dawka

Gdy wraz z pomocą lekarza została ustalona dawka tabletek Rapinylu skutecznie kontrolującą ból przebijający, pacjent nie powinien stosować więcej niż 4 dawki na dobę. **Dawka Rapinylu może być większa niż jedna tabletka.**

Jeśli pacjent uważasz, że dawka Rapinylu, którą stosuje nie kontroluje skutecznie pojawiających się bólów przebijających, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego, który ponownie może ustalić odpowiednią dawkę.

Nie wolno zmieniać dawki Rapinylu bez uprzedniej zgody lekarza.

Stosowanie leku

Rapinyl powinien być stosowany podjęzykowo. To oznacza, że tabletka powinna zostać umieszczona pod językiem, gdzie szybko się rozpuści sprawiając, że fentanyl zostanie wchłonięty przez błonę śluzową jamy ustnej. Po wchłonięciu, fentanyl rozpoczyna swoje działanie przeciwbólowe. W przypadku wystąpienia epizodu bólu przebijającego, należy zażyć dawkę leku zaleconą przez lekarza postępując w następujący sposób:

- Jeśli jama ustna jest sucha, należy zwilżyć ją niewielką ilością wody. Wodę należy wypluć lub połknąć.
- Bezpośrednio przed zażyciem leku, należy wyjąć tabletkę z opakowania.
- Po odklejeniu foliowej warstwy blistra należy delikatnie wyjąć tabletkę. Nie powinno się wypychać tabletki przez foliową warstwę jak w przypadku normalnych tabletek.
- Tabletkę należy umieścić pod językiem tak głęboko, jak to tylko możliwe i pozwolić, aby się rozpuściła do końca.
- Rapinyl rozpuści się szybko pod językiem i zostanie wchłonięty tak, aby przynieść ulgę w bólu. Dlatego ważne jest, aby nie ssać, nie żuć lub nie połykać tabletki.
- Nie należy pić ani jeść aż do całkowitego rozpuszczenia się tabletki pod językiem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rapinyl

- należy usunąć pozostałość tabletki z ust
- należy poinformować opiekuna bądź inną osobę w domu o tym, co się stało
- Pacjent lub jego opiekun powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub miejscowym szpitalem, w celu podjęcia decyzji co do następnych kroków
- w trakcie oczekiwania na lekarza, należy nie pozwolić pacjentowi zasnąć – należy mówić do niego/niej potrząsając nim/nią od czasu do czasu

Niektóre z objawów przedawkowania to:

- ospałość
- powolny, płytki oddech

W przypadku wystąpienia tych objawów, należy natychmiast wezwać lekarza.

Jeśli pacjent podejrzewa, że ktoś omyłkowo zażył Rapinyl, powinien natychmiast wezwać lekarza.

Przerwanie stosowania leku Rapinyl

Zaprzestanie stosowania tabletek podjęzykowych Rapinyl powinno nastąpić tylko, na zlecenie lekarza. pacjent powinien zażywać/stosować regularnie leki opioidowe uśmierzające przewlekły ból według zaleceń lekarza.

Nie powinny wystąpić zauważalne objawy po zaprzestaniu stosowania Rapinylu, ale możliwe jest pojawienie się objawów odstawiennych, takich jak lęki, drżenie, pocenie się, błądź skóry, nudności oraz wymioty.

Niemniej jednak, w razie niepewności związanej z uśmierzaniem bólu, powinienes skontaktować się z lekarzem.

W przypadku dalszych wątpliwości co do zastosowania tego produktu, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Rapinyl może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. **W przypadku, gdy pacjent zaczyna odczuwać nasiloną senność bądź jeśli jego oddech staje się wolny lub płytki, Pacjent lub jego opiekun powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub miejscowym szpitalem w celu uzyskania pomocy medycznej (patrz także punkt 3 „Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rapinyl”).**

Do bardzo często występujących działań niepożądanych należą (występujących u więcej niż 1 pacjenta na 10):

- nudności, ból głowy, senność/zmęczenie, zawroty głowy.

Do często występujących działań niepożądanych (występujących u 1 do 10 pacjentów na 100) należą:

- wymioty, biegunka, zaparcia, bóle żołądka, uczucie wzdęcia, niestrawność, utrata apetytu
- depresja, trudności z koncentracją, niezwykle poczucie zadowolenia
- zwiększona wrażliwość na dźwięki i hałasy, zamazane lub podwójne widzenie
- niskie ciśnienie tętnicze, uderzenia krwi/napady gorąca, powolny, płytki oddech, uczucie słabości, omdlenie, zmniejszona wrażliwość na dotyk, mrowienie lub cierpienie skóry
- katar lub uczucie zatkanego nosa, suchość w jamie ustnej, ból gardła, swędzenie skóry, wysypka skórna, podrażnienie pod językiem

Inne, znane działania niepożądane związane z działaniem produktów zawierających fentanyl:

- Bardzo często występujące skutki uboczne (występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10): nadmierne pocenie się
- Często występujące działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100): dezorientacja, lęki lub nerwowość, omamy, niezwykle myśli, trudności z zasypianiem, tiki mięśni, niezwykle sny, choroby języka, zaburzenia smaku, uderzenia krwi, rany w jamie ustnej/pojawianie się pęcherzyków, niedrożność jelit, trudności z przełykaniem, skłonność do ulegania wypadkom
- Niezbyt często występujące działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000): niepokój ruchowy, uczucie odłączenia, wahania nastroju, drżenie, problemy z mówieniem, tendencje do zapomniania, utrata koordynacji ruchowej, wolne lub szybkie bicie serca, astma, wzdęcie, wiatry, uczucie pragnienia, trudności z pójściem do toalety, zmiana częstości chodzenia do toalety, zły nastrój
- Rzadko występujące działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000): czkawka
- Bardzo rzadko pojawiające się działania niepożądane (występujące u mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

nieregularne bicie serca, zatrzymanie oddychania, krew w ślinie, zmniejszona ilość moczu, bolesne skurcze pęcherza

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ RAPINYL

Lek przeciwbólowy zawarty w Rapinylu jest bardzo silny i może stanowić zagrożenie życia, jeśli dziecko zażyłoby go przez przypadek. Rapinyl musi być przechowywany poza zasięgiem i wzrokiem dzieci.

Nie stosować Rapinylu po upływie terminu ważności zamieszczonego na oznakowaniu opakowania po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Zaleca się przechowywanie Rapinylu w zamkniętych miejscach.

Każdy nieużyty produkt winien być, w miarę możliwości, zwrócony do apteki, gdzie zostanie bezpiecznie usunięty. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Rapinyl

Substancją czynną jest fentanyl. Jedna tabletkę podjęzykowa zawiera:

50 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
100 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
200 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
300 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
400 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
600 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)
800 mikrogramów fentanylu (cytrynian fentanylu)

Inne składniki leku to mannitol (E421), silikonowana celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa oraz magnezu stearynian.

Jak wygląda Rapinyl i co zawiera opakowanie

Rapinyl jest małą, białą tabletką podjęzykową, którą należy umieszczać pod językiem. Dostępny jest w tabletkach o różnej mocy oraz różnych kształtach. Lekarz przepisze pacjentowi odpowiednią moc (kształt) oraz ilość tabletek najbardziej odpowiednich.

50-mikrogramowa tabletkę jest biała i ma kształt pięciokąta
100-mikrogramowa tabletkę jest biała i ma okrągły kształt
200-mikrogramowa tabletkę jest biała i ma owalny kształt
300-mikrogramowa tabletkę jest biała i ma trójkątny kształt
400-mikrogramowa tabletkę jest biała i ma kształt diamentu
600-mikrogramowa tabletkę jest biała i ma kształt litery "D"
800-mikrogramowa tabletkę jest biała i ma kształt kapsułki

Tabletki Rapinylu dostępne są w opakowaniach zawierających 10 oraz 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie..

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny:

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Wytwórca:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Szwecja

Tel. +46 8 6025200

Data zatwierdzenia ulotki {MM/RRRR}.

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Właściwe władze krajowe koordynowane przez referencyjne państwo członkowskie dopilnują, by podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełniły następujące warunki:

Wnioskodawca zobowiązuje się przedstawić właściwym władzom referencyjnego państwa członkowskiego następujące informacje:

- Analiza wskaźnika odpowiedzi 30% i 50% w 10 i 15 minucie w badaniu EN-3267-005
- Końcowe wyniki badań EN3267-005 i EN3267-007 zawierające szczegółowe dane dotyczące ekspozycji pacjentów i pełną analizę danych bezpieczeństwa.