

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CALEA DE
ADMINISTRARE, SOLICITANTUL, DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Austria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Belgia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Cipru		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl ¹	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală

¹ Nume de aprobare în așteptare

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Republica Cehă		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Danemarca		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Estonia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Finlanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimat sublingual	Sublinguală

² Nume de aprobare în așteptare

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Franța		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Germania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Grecia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Ungaria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Islanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Irlanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Italia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl ³	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Letonia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală

³ Nume de aprobare în așteptare

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Lituania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Luxemburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Norvegia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Polonia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Republica Slovacă		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Slovenia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Spania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl ⁴	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală

⁴ Nume de aprobare în așteptare

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Suedia	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii		Abstral	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală
Regatul Unit al Marii Britanii		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Regatul Unit al Marii Britanii	Rapinyl	50μg 100μg 200μg 300μg 400μg 600μg 800μg	Comprimat sublingual	Sublinguală

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU RAPINYL ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (vezi Anexa I)

O cerere de emitere a autorizației de introducere pe piață a fost înaintată de solicitantul ProStrakan Ltd prin procedură descentralizată pentru Rapinyl, comprimate sublinguale conținând 50, 100, 200, 300, 400, 600 sau 800 μg fentanil, sub formă de citrat. Fentanil este un binecunoscut și răspândit analgezic opioid sintetic puternic cu termen scurt de acțiune, folosit pentru tratamentul pacienților cu durere acută. Rapinyl are ca scop tratarea durerii episodice intense la pacienții care sunt sub tratament opioid contra durerii episodice intense în boala canceroasă.

Solicitarea s-a bazat pe datele disponibile în literatură despre fentanil, alături de date farmacocinetice disponibile pentru Rapinyl și o comparație a biodisponibilității Rapinyl cu Actiq lozenge, o formă autorizată de administrare la cerere a fentanilului. Caracterizarea farmacocineticii ulterioare tratamentului cu Rapinyl și comparația farmacocineticii Rapinyl cu Actiq au fost folosite ca bază pentru corelațiile cu datele extensive publicate despre eficacitatea clinică și siguranța la administrare pentru derivatele de fentanil autorizate. Astfel, s-a generat o serie de date clinice limitate pentru administrarea Rapinyl. O serie de state membre interesate au considerat că strategia de corelare este inacceptabilă și insuficientă și că dizolvarea rapidă a comprimatelor de Rapinyl poate sugera valori mai mari ale C_{max} și mai mici pentru T_{max} . Prin urmare, s-au solicitat date suplimentare legate de eficacitate și siguranță în vederea aprobării utilizării Rapinyl pentru gestionarea durerii episodice intense la populația țintă, procedura fiind înaintată spre CHMP. CHMP a adoptat o Listă de întrebări la care să răspundă solicitantul.

Solicitantul a furnizat o prezentare generală a informațiilor curente legate de durerea episodică intensă din cancer, cu descrierea tratamentelor disponibile în mod curent și a datelor publicate și disponibile despre siguranța la administrare și eficacitatea celorlalți derivați de fentanil, concluzionând că fentanil este un analgezic ideal pentru tratarea durerii episodice intense. Rapinyl este un comprimat sublingual cu dizolvare rapidă, conceput să se dizolve rapid și să furnizeze o concentrație previzibilă de fentanil prin mucoasa orală. Gama variată de dozare a produsului permite titrarea individualizată pornind de la doza de început recomandată până la doza care permite analgezia în limitele unor reacții adverse acceptabile. Solicitantul a caracterizat profilul farmacocinetic al Rapinyl prin demonstrarea furnizării rapide a unei PK previzibile pe intervalul de dozare propus și prin demonstrarea atingerii unor concentrații plasmatice și profiluri farmacocinetice ale Rapinyl similare cu Actiq, atât la doze mici, cât și la doze mari.

În mod similar, solicitantul a considerat că siguranța clinică la administrarea derivaților de fentanil este bine cunoscută și bine tolerată atât la voluntari sănătoși cât și în populația țintă, precum și că tiparul reacțiilor adverse a fost consecvent între toate derivatele de fentanil, inclusiv cele folosite pentru a trata durerea episodică intensă. Solicitantul a furnizat date care susțin strategia de corelare farmacocinetică și a demonstrat că doza de fentanil asigurată de Rapinyl asigură ameliorarea eficace a durerii în populația țintă. Scăderea semnificativă statistic a intensității durerii a fost obținută, o scădere semnificativă clinic a durerii apărând mult mai rapid la pacienții tratați cu Rapinyl comparativ cu placebo. Solicitantul a concluzionat că administrarea de Rapinyl este sigură și bine tolerată de pacienți, profilul de siguranță al Rapinyl fiind adecvat pentru această indicație.

În plus, solicitantul a considerat că strategia de corelare curentă a fost adecvată pentru aprobarea Rapinyl pe intervalul de dozare 100-800 μg pentru tratarea durerii episodice intense a pacienților, deoarece Rapinyl asigură aportul de fentanil în intervale de concentrație plasmatică deja cunoscute ca fiind sigure și eficace. Farmacocinetica Rapinyl este proporțională cu doza și este previzibilă la dozare unică sau multiplă, această formă de administrare simplă și facilă respectând nevoia încă neacoperită pentru un produs recomandat în tratamentul durerii episodice intense la pacienții cu cancer. Solicitantul a descris și planul propus de gestionare a riscului, modificările propuse pentru informațiile despre produs și programul educațional care să fie propus la lansarea produsului profesioniștilor din domeniul sanitar, pacienților și furnizorilor de servicii de îngrijire. Prin urmare, solicitantul a considerat că raportul beneficiu/risc pentru Rapinyl este pozitiv și că rezultatele oricăror altor studii

clinice de siguranță și eficacitate pentru Rapinyl sunt previzibile și, prin urmare, inutile. În plus, sponsorul a furnizat o serie covârșitoare de aprecieri pozitive beneficiu/risc din partea unor experți independenți din domeniul îngrijirii paleative.

CHMP nu a susținut însă ipoteza solicitantului în raport cu corelarea dozelor dintre Rapinyl și Actiq și, prin urmare, nu a putut concluziona asupra comparabilității expunerilor sistemice în urma administrării de Rapinyl și Actiq. CHMP a considerat, de asemenea, necesară evaluarea completă a analizei de comparabilitate dintre Rapinyl și Actiq, deoarece datele PK disponibile nu pot susține similitudinile dintre cele două produse. Prin urmare, profilul de eficacitate/siguranță pentru Rapinyl a putut fi stabilit.

CHMP a concluzionat că proprietățile farmacodinamice și eficacitatea fentanilului sunt bine cunoscute și a luat act de tipul de durere din durerea episodică intensă. Având în vedere limitele terapeutice înguste pentru fentanil, profilul de eficacitate/siguranță este strâns dependent de expunerea sistemică la acest medicament și, prin urmare, comparabilitatea expunerii sistemice este esențială. Mai mult, CHMP nu a fost convins de sugestia solicitantului legată de biodisponibilitatea comparată a fentanilului din Rapinyl și Actiq, solicitând o demonstrație robustă a similitudinilor de expunere sistemică. CHMP a considerat că spectrul redus de incidență a reacțiilor adverse la pacienții cu toleranță la opioizi este liniștitor și a notat declarația asupra titrării dozei din rezumatul caracteristicilor produsului. Variația individuală redusă în limite rezonabile a concentrației plasmatice de fentanil între indivizi a fost notată, inclusiv cea indusă de aportul de fluide, prezența de leziuni orale, xerostomie (gură uscată) și mucozite. Totuși, CHMP consideră că siguranța la administrare a produsului Rapinyl necesită clarificări suplimentare, în special în raport cu administrarea repetată, doza de 800 μg și titrarea dozelor.

În concluzie, CHMP a considerat că solicitantul a furnizat informații limitate legate de tratamentul pacienților (titrarea spre doza eficace, administrări multiple, administrarea până la doza maximă), fapt care a îngreunat atât evaluarea profilului de eficacitate și siguranță clinică pentru Rapinyl, cât și caracterizarea completă a profilului timp-efect relevant clinic pentru medicamentul amintit. Prin urmare, deși CHMP consideră că Rapinyl poate fi folosit pentru tratament în durerea episodică intensă la pacienții cu cancer, datele combinate de farmacocinetică, farmacologie și clinică sunt insuficiente, motiv pentru care CHMP a cerut solicitantului să asigure demonstrarea clinică a eficacității și siguranței la administrarea de Rapinyl în dozele propuse, inclusiv doza maximală.

Solicitantul a pus la dispoziție datele unui studiu care a investigat farmacocinetica Rapinyl la 8 pacienți cu cancer și toleranță la opioizi, care au demonstrat că proprietățile farmacocinetice pentru acei pacienți nu diferă de cele obținute pentru voluntari sănătoși, care au demonstrat o variabilitate farmacocinetică similară. Solicitantul a discutat și xerostomia și mucozita și a fost de părere că niciuna dintre aceste situații nu poate influența semnificativ dizolvarea sau absorbția Rapinyl la administrare sublinguală, deși a notat că Rapinyl nu trebuie administrat la pacienții cu mucozite severe.

CHMP a considerat că, deși nu există motive pentru a se suspecta că titrarea individuală a dozelor nu ar fi eficace pentru majoritatea dozelor, doza maximă nu a fost studiată, iar mărimea studiului (n=8) este insuficientă pentru a putea trage concluzii corecte, din cauza numărului limitat de observații și a lipsei posibilității de analiză statistică a datelor disponibile. Prin urmare, CHMP a concluzionat că nu a fost demonstrată comparabilitatea pacienților cu voluntarii sănătoși.

Concluziile asupra listei de întrebări

În concluzie, CHMP a notat că solicitantul nu a furnizat date noi în timpul procedurii, dar a respins punctul de vedere al solicitantului, conform căruia nu sunt necesare date suplimentare de eficacitate și siguranță clinică; într-adevăr, justificarea se bazează pe o strategie corelativă, care presupune că biodisponibilitatea Rapinyl este dublul celei cunoscute pentru Actiq, la aceeași concentrație molară. CHMP a considerat că acest fapt nu este demonstrat de datele puse la dispoziție, din cauza caracterului discutabil al temeiniciei studiului EN3267-001, deoarece datele nu permit evaluarea biodisponibilității celor două forme de prezentare și deoarece analiza extrapolată nu poate fi susținută. Mai mult, CHMP a considerat că datele clinice furnizate pentru eficacitatea și siguranța la administrarea de Rapinyl în

tratamentul durerii episodice intense în condiții normale sunt insuficiente și că din studiile clinice furnizate nu se pot trage concluzii. În plus, date fiind datele limitate de farmacocinetică disponibile pentru pacienți, aceste date nu se pot compara cu cele obținute pentru voluntari sănătoși. Prin urmare, CHMP nu a putut să convingă că profilul de siguranță și eficacitate al Rapinyl poate fi anticipat pe baza documentației furnizate. În concluzie, CHMP a solicitat date suplimentare care să susțină eficacitatea și siguranța la administrarea Rapinyl (independent de Actiq) în tratamentul pentru durerea episodică intensă și a adoptat o „Listă cu elemente nerezolvate”.

Reacții la Lista cu elemente nerezolvate și evaluarea CHMP

Solicitantul a putut furniza ca răspuns la Lista cu elemente nerezolvate analizele interimare pentru 2 studii clinice de fază III (de siguranță la administrare și eficacitate) aflate în curs (EN3267-005 și EN3267-007), efectuate în SUA de Endo. Datele furnizate sunt bazate pe datele clinice provenite de la 221 de voluntari și 41 de pacienți. Solicitantul a furnizat și date care demonstrează că Rapinyl a atins obiectivul de eficacitate primară (scoruri de intensitate a durerii de la administrare la 30 de minute (SPID30)) și că rezultatele au fost foarte semnificative statistic ($p=0,0004$). În plus, au fost demonstrate o relație timp-efect relevantă clinic, adecvată pentru un episod de durere episodică intensă, precum și beneficiile clinice semnificative pentru pacient, pacienții putând identifica o doză eficientă de Rapinyl și putând-o folosi ulterior pentru a controla eficient mai multe episoade de durere episodică intensă. Solicitantul a concluzionat că doza optimă de Rapinyl asigură instalarea rapidă a analgeziei, fapt care corespunde profilului durerii episodice intense din cancer. Solicitantul a considerat că viteza și gradul de absorbție este similar pentru Rapinyl și Actiq și că este demonstrată similitudinea profilurilor farmacocinetice pentru prima fază de absorbție rapidă (30 de minute). Mai mult, datele generate pentru Rapinyl și datele suplimentare substanțiale colectate de la pacienții cu cancer au demonstrat că voluntarii și pacienții prezintă o farmacocinetică similară, fapt care infirmă nevoia de studii suplimentare pe voluntari sănătoși.

Solicitantul a considerat că Rapinyl poate fi titrat corect și administrat repetat în mod eficient și în condiții de siguranță pentru a trata pacienții cu multiple episoade de durere episodică intensă. Datele de siguranță provenite din studiile EN3267-005 și EN3267-007 au fost, de asemenea, furnizate în baza analizelor interimare ale bazei de date pentru siguranța la administrare, disponibile în ianuarie 2008, și care conțineau numai reacții adverse severe. Până în acel moment, nu existau rapoartări de reacții adverse severe evaluate ca fiind datorate Rapinyl în niciun studiu. Dat fiind că siguranța la administrarea transmucoasă de fentanil este descrisă amănunțit, orice probleme relevante pentru siguranța la administrare ar fi fost raportate ca reacții adverse severe. Solicitantul a venit și în apărarea dozei de 800 μg și a discutat siguranța la administrarea Rapinyl la suprapunerea peste un tratament analgezic opioid, bazat sau nu pe derivați de fentanil și a considerat că administrarea transmucoasă de fentanil duce la rezultate consecvente, independent de tratamentul de bază.

În concluzie, solicitantul a considerat că rezultatele provenite din studiile EN3267-005 și EN3267-007 confirmă concluziile bazate pe strategia inițială de corelare și demonstrează că Rapinyl se poate administra în condiții de siguranță și eficacitate pentru a trata multiple episoade de durere episodică intensă în boala cancerosă la pacienții cu toleranță la opioizi. Solicitantul consideră că strategia de corelare inițială și confirmarea acesteia prin volumul semnificativ de date de siguranță și eficacitate furnizate pe baza pacienților cu boală cancerosă demonstrează că Rapinyl are într-adevăr un profil beneficiu-risc pozitiv. Fără a ține seama de aceasta, solicitantul rămâne în continuare devotat planului cuprinzător de gestionare a riscului inițial propus și care urmează să fie implementat.

CHMP a confirmat datele primite, notând și evaluând datele din studiile clinice EN3267-005 și EN3267-007. Principala aplicație a analizelor interimare furnizate a fost pentru depistarea oricăror noi semnale de alarmă legate de siguranța la administrare și pentru stabilirea comparabilității dintre eficacități în raport cu datele anterioare. CHMP a considerat că informațiile furnizate sunt suficiente pentru a concluziona că datele despre administrarea unor doze repetate pentru Actiq și Rapinyl sunt similare și că proporționalitatea dintre Actiq și Rapinyl poate fi considerată confirmată prin prisma datelor disponibile despre administrarea unei doze unice, până la obținerea unor date suplimentare de siguranță și eficacitate clinică. CHMP a recunoscut și că intervalele de dozare propuse pentru Rapinyl sunt suficient documentate și că nu mai sunt necesare studii suplimentare de eficacitate și siguranță la

administrare pentru titrarea dozei. În plus, există suficientă experiență legată de tratamentul durerii episodice intense la pacienții care au boală canceroasă cronică și care primesc deja doze analgezice stabile de opioizi puternici. Totuși, deși datele intermediare susțin intervalul de dozare propus pentru Rapinyl, CHMP a solicitat date clinice suplimentare care să demonstreze fără echivoc eficacitatea/siguranța Rapinyl. CHMP a considerat că datele farmacocinetice obținute prin compararea voluntarilor sănătoși cu pacienții sunt limitate, deși a recunoscut că datele disponibile nu sugerează diferențe alarmante.

CHMP a considerat că, deși datele de eficacitate clinică arată diferențe semnificative în favoarea Rapinyl comparat cu placebo pentru SPID30, CHMP consideră că obiectivul primar ar trebui să includă evaluarea diferențelor de intensitate a durerii prin metoda scării simple, cu definirea responderilor. În acest studiu, criteriul primar ales (SPID) și timpul ales pentru evaluarea eficacității (30 de minute) nu pare adecvat pentru evaluarea eficacității tratamentului episoadelor de durere episodică intensă, care este cunoscută ca având o durată de circa 30 de minute. CHMP a fost de părere că solicitantul ar trebui să furnizeze o analiză a procentelor de responderi în proporții de 30% și 50% la 10 și 15 minute, pentru a evalua mai bine profilul timp-efect relevant clinic. Mai mult, deși motivațiile furnizate de solicitant pentru a evalua în acest stadiu numai reacțiile adverse severe sunt acceptate și absența unor noi preocupări de siguranță este considerată de CHMP ca fiind convingătoare, solicitantul va trebui să furnizeze și o analiză completă a siguranței la administrare. În cele din urmă, CHMP a considerat că baza de date pentru eficacitatea și siguranța Rapinyl în tratamentul pacienților cu cancer și durere episodică intensă este limitată și a solicitat furnizarea unor analize de siguranță suplimentare: expunerea detaliată a pacienților sub tratament cu Rapinyl, analiza completă de siguranță, descrierea deceselor.

În funcție de revizuirea datelor și de răspunsuri, CHMP a considerat că solicitarea pentru Rapinyl poate fi aprobată, în condițiile în care solicitantul răspunde în mod satisfăcător la punctele de pe lista cu elemente rămase nerezolvate.

Reacții la Lista cu chestiuni rămase nerezolvate și evaluarea CHMP

Solicitantul a confirmat că comprimatele folosite în studiile Endo de fază III, EN3267-005 și EN3267-007, sunt calitativ și cantitativ identice cu comprimatele în procedura curentă de revizuire în Europa și că procesul de fabricație este același, folosind fentanil citrat de la același furnizor și cu specificații identice. Aceasta permite extrapolarea concluziilor acestor studii la Rapinyl. CHMP a confirmat și a considerat problema rezolvată.

Solicitantul a oferit asigurări suplimentare în raport cu administrarea Rapinyl la pacienții cu mucozită, bazate pe publicații și recomandări, concluzionând că pacienții cu mucozită ușoară/medie pot folosi medicația orală, în timp ce formele transmucoase de fentanil nu sunt adecvate pentru administrarea la pacienții cu mucozită severă, la care sunt preferabile alte căi de administrare a analgezicului. Solicitantul a implementat o declarație-avertisment revizuită în secțiunea 4.4 a rezumatului caracteristicilor produsului, prin care se recomandau precauții suplimentare la titrarea dozei la pacienții cu leziuni orale sau mucozite. În continuare solicitantul a descris datele din baza de date referitoare la siguranța la administrare (ianuarie 2008) și a considerat că informațiile derivate din aceasta sunt comparabile favorabil cu cele citate pentru Effentora și Actiq, deși motivul pentru care pacienții au renunțat la medicație nu a fost furnizat de sponsor. În plus, cavitatea orală a fost inspectată de clinician sau asistentă la 15-20 de minute post-medicație pentru a verifica eventuala existență a unei iritații locale; nu s-au identificat modificări, comprimatele fiind bine tolerate atât după administrarea unor doze unice, cât și la administrarea repetată. CHMP a considerat că numărul de pacienți care au titrat corect până la doza eficientă este similar celui analizat pentru Actiq și Effentora și a observat că 97% din pacienții care au reușit să titreze corect până la doze eficiente au trecut de faza de randomizare a studiului, fără observarea unor incidente legate de siguranță.

Solicitantul a făcut referire la analiza furnizată a diferenței de intensitate dureroasă (Pain Intensity Difference – PID) pentru Rapinyl comparativ cu placebo la reperul de 10 minute de la administrarea medicamentului în studiul EN3267-005. Deși nu s-a furnizat analiza responderilor în proporție de 30% și 50% la 10 și 15 minute în cadrul analizei interimare, această analiză a fost solicitată de la sponsor în

cadru raportului final al studiului clinic. În absența acestor date, solicitantul a furnizat date care demonstau o corelație directă între analiza responderilor 33% și PID și a folosit datele curente disponibile despre durere și valorile PID pentru a estima frecvența responderilor pentru tratament activ și placebo la repere temporale mai precoce. Deși nu au fost validate, rezultatele obținute din extrapolări au fost comparabile în sens favorabil cu cele obținute pentru Effentora și Actiq. În concluzie, solicitantul consideră că demonstrarea unei ameliorări a PID semnificative statistic la 10 și respectiv 15 minute în studiul EN3267-005 este adecvată, măsura relevantă clinic a eficacității precoce a Rapinyl și ameliorarea PID fiind direct oglindite de creșterea frecvenței responderilor. Solicitantul a prezentat și discutat în detaliu și datele integrale pentru 131 de pacienți care au titrat doza cu succes în studiile EN3267-005 și 007 și pentru pacienții care s-au prezentat pentru controalele de monitorizare de la 3 și respectiv la 12 luni.

Solicitantul a dezbătut și setul de date furnizat anterior referitor la reacțiile adverse severe apărute până la data de 18 ianuarie 2008 și a considerat că noile date de siguranță completează strategia de corelare și coincid cu revizuirea ulterioară a datelor disponibile până la data de 15 mai 2008. Solicitantul a descris raportările de reacții adverse severe și a subliniat că o singură reacție a fost evaluată de investigator ca fiind asociată medicamentului studiat. Solicitantul a discutat și despre diferențele dintre voluntari (opioid-naivi) și populația de pacienți-țintă (utilizatori cronici de opioizi), notând că tiparul evenimentelor asociate a fost consecvent cu datele disponibile în literatură referitoare la profilul de siguranță al fentanilului și că nu există tendințe corelate cu doza în incidența evenimentelor adverse. Un număr mare de doze de Rapinyl au fost administrate în aceste studii de fază III, fiind folosite doze mari de Rapinyl pe perioade de administrare îndelungate, fără a provoca motive de îngrijorare legate de natura și frecvența evenimentelor adverse. Astfel, solicitantul a considerat că profilul de siguranță al Rapinyl este adecvat pentru această indicație. CHMP a fost reasigurat de lipsa semnalelor de alarmă legate de reacțiile adverse severe, dar a cerut solicitantului să furnizeze un set complet de analize de siguranță, condiționând de acesta autorizația de introducere pe piață.

Solicitantul a furnizat rapoartele de caz pentru toate decesele notificate solicitantului și a revizuit evenimentele adverse care au avut ca rezultat decesul, concluzionând că niciun decedat nu poate fi considerat ca datorat medicamentului studiat de către investigatorul din studiu. Un pacient a avut o tentativă reușită de suicid, însă ideea suicidală se cunoaște că este mai frecventă la pacienții cu cancer decât în populația generală și nici suicidul, nici ideea suicidală nu au fost raportate ca reacții adverse asociate cu Actiq sau Fentora/Effentora, iar pe baza similitudinilor de profil farmacocinetic dintre Rapinyl și Actiq, solicitantul consideră că a fost vorba despre un caz sporadic, fiind de acord cu investigatorul că nu a fost legat de administrarea medicamentului. CHMP a revizuit rapoartele de deces și a fost de acord cu concluziile solicitantului. Totuși, este necesară acordarea de atenție tentativei de suicid reușite, și dat fiind că depresia și instabilitatea emoțională fac parte din reacțiile adverse menționate în rezumatul caracteristicilor produsului Actiq, CHMP consideră că aceste evenimente trebuie atent monitorizate și a solicitat ca acestea să fie monitorizate în studiile de farmacovigilență după introducerea pe piață.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI

CHMP a apreciat noile analize interimare ale datelor de eficacitate și siguranță la administrare pentru Rapinyl, dar a considerat că noile date trebuie privite ca date preliminare, dar fiind că datele complete ale studiului nu sunt încă disponibile pentru evaluare. Deși numărul de pacienți studiați este relativ mic, există suficiente informații disponibile despre tratamentul durerii episodice intense la pacienții cu boală canceroasă în intervalul de dozare de 100 µg până la 800 µg și nu există semnale de alarmă legate de siguranța la administrare. Concluziile sunt susținute și de proprietățile cunoscute ale fentanilului și de datele clinice transmise, de rezumatul caracteristicilor produsului revizuit, care recomandă titrarea individuală a dozei și de planul propus de gestionare a riscului.

Datele de eficacitate demonstrează că Rapinyl este statistic diferit de placebo în tratamentul pentru durerea episodică intensă și că aceste rezultate sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Solicitantul a furnizat și extrapolarea PID la 10 și 15 minute pentru frecvența de responderi cerută. Aceste calcule par rezonabile, însă va trebui furnizată și analiza repsonderilor, atunci când devine disponibilă. Datele disponibile de expunere au fost furnizate la cerere și, chiar dacă datele nu sunt cele definitive, CHMP consideră că expunerea pentru Rapinyl este suficientă pentru momentul respectiv. Din cauza numărului redus de pacienți expuși pe termen lung, rezultatele finale ale studiilor EN3267-005 și EN3267-007 vor trebui furnizate, fiind condiționată de aceasta acordarea autorizației de introducere pe piață. Din datele de eficacitate și siguranță furnizate, Rapinyl pare să fie comparabil cu celelalte produse care conțin fentanil (Actiq și Effentora) pentru tratarea durerii episodice intense la pacienții cu cancer.

Totuși, din cauza numărului destul de redus de pacienți expuși pe termen lung, solicitantului i s-a cerut să comunice atât rezultatele finale ale studiilor EN3267-005 și EN3267-007, cât și analiza completă a siguranței la administrare și reacțiilor adverse severe, fiind condiționată de acestea acordarea autorizației de introducere pe piață. În plus, s-a solicitat și monitorizarea ratei suicidelor, dată fiind raportarea depresiei și instabilității emoționale ca reacții adverse ale Actiq.

În concluzie, CHMP a considerat că solicitantul a răspuns corespunzător la toate întrebările. Pe baza revizuirii datelor și răspunsurilor solicitantului la lista de elemente nerezolvate și lista de elemente rămase nerezolvate, CHMP a considerat că raportul beneficiu/risc este pozitiv în cazul Rapinyl și că poate fi aprobată administrarea de comprimate sublinguale de Rapinyl de 50, 100, 200, 300, 400, 600 și 800 μg, cu condiția ca solicitantul să implementeze modificările aduse textului informațiilor despre produs și cu condiția ca solicitantul să respecte condițiile impuse prin autorizația de introducere pe piață, conform Anexei IV.

Întrucât

- răspunsurile furnizate de solicitant, în special datele clinice suplimentare furnizate în timpul procedurii de sesizare a CHMP, au răspuns preocupărilor CHMP,
- intervalul de dozare pentru Rapinyl și proporționalitatea dozei cu Actiq și Rapinyl sunt considerate ca fiind stabilite
- și presupunând că solicitantul îndeplinește condițiile impuse în autorizația de introducere pe piață, conform Anexei IV
- CHMP a considerat că raportul beneficiu/risc pentru Rapinyl este pozitiv

CHMP a recomandat modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului și acordarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului sunt specificate în Anexa III pentru Rapinyl și denumirile asociate (vezi Anexa I). Condițiile pentru autorizația de introducere pe piață sunt stabilite în Anexa IV.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapinyl și numele asociate (vezi Anexa I) 50 micrograme comprimate sublinguale
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Rapinyl 100 micrograme comprimate sublinguale
Rapinyl 200 micrograme comprimate sublinguale
Rapinyl 300 micrograme comprimate sublinguale
Rapinyl 400 micrograme comprimate sublinguale
Rapinyl 600 micrograme comprimate sublinguale
Rapinyl 800 micrograme comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține fentanil (sub formă de citrat) 50 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 100 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 200 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 300 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 400 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 600 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 800 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Comprimat sublingual de 50 micrograme este o comprimat alb de formă pentagonală
Comprimat sublingual de 100 micrograme este o comprimat alb de formă rotundă
Comprimat sublingual de 200 micrograme este o comprimat alb de formă ovală
Comprimat sublingual de 300 micrograme este o comprimat alb de formă triunghiulară
Comprimat sublingual de 400 micrograme este o comprimat alb de formă romboidală
Comprimat sublingual de 600 micrograme este o comprimat alb în formă de "D"
Comprimat sublingual de 800 micrograme este o comprimat alb în formă de capsulă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor dureroase paroxistice la pacienții adulți care utilizează terapia opioidă pentru durerea cronică de etiologie neoplazică. Episodul dureros paroxistic este o exacerbare tranzitorie a unei dureri cronice persistente controlată printr-un tratament de fond.

4.2 Doze și mod de administrare

Rapinyl trebuie administrat numai pacienților care consideră că tolerează bine terapia opioidă pentru durerea cronică de etiologie neoplazică. Se poate considera că pacienții tolerează opioide dacă iau cel puțin 60 mg de morfină pe cale orală pe zi, 25 micrograme de fentanil transdermic pe oră sau o doză echianalgezică de un alt opioid timp de cel puțin o săptămână.

Comprimatele sublinguale Rapinyl trebuie administrate direct sub limbă, cât mai aproape de baza acesteia. Comprimatele sublinguale Rapinyl nu trebuie înghițite, ci trebuie să li se permită dizolvarea

completă în cavitatea sublinguală fără a fi mestecate sau supte. Pacienții trebuie informați să nu mănânce sau să bea nimic până când comprimatul sublingual este complet dizolvat.

Pacienții care au gura uscată pot folosi apă pentru a umezi mucoasa bucală înainte de a lua Rapinyl.

Ajustarea dozei:

Doza optimă de Rapinyl va fi determinată prin creșterea treptată, individual pentru fiecare pacient în parte. Doze diferite sunt disponibile pentru a fi folosite în timpul perioadei de ajustare a dozei. Doza de Rapinyl folosită inițial trebuie să fie de 100 de micrograme, și dacă este necesar doza poate fi crescută trecând prin gama de doze disponibile.

Comprimatele sublinguale de 50 de micrograme pot fi utilizate pentru etape intermediare în ajustarea dozei.

Pacienții trebuie atent monitorizați până la atingerea dozei necesare, adică până se asigură o analgezie adecvată cu reacții adverse acceptabile pentru fiecare episod dureros paroxistic.

Trecerea de la alte medicamente care conțin fentanil la Rapinyl nu trebuie efectuată în raport de 1:1 datorită profilurilor de absorbție diferite. Dacă pacienții sunt transferați de la un alt medicament care conține fentanil, este necesară o nouă creștere a dozei de Rapinyl.

Regimul de dozaj prezentat mai jos este recomandat pentru ajustarea dozei, deși în toate cazurile medicul trebuie să țină cont de nevoile clinice ale pacientului, de vârsta acestuia și afecțiunile concomitente.

Toți pacienții trebuie să înceapă terapia cu un singur comprimat sublingual de 100 micrograme. Dacă după 15-30 de minute de la administrarea unui singur comprimat sublingual nu a fost atinsă o analgezie adecvată, poate fi administrat un al doilea comprimat sublingual de 100 micrograme. Dacă după administrarea a 2 comprimate sublinguale de 100 micrograme nu se obține o ameliorare adecvată a durerii, pentru următorul episod dureros paroxistic trebuie luată în considerare creșterea dozei la concentrația imediat următoare disponibilă. Creșterea dozei trebuie continuată treptat până când se obține o analgezie adecvată. Această ajustare trebuie să urmeze schema de administrare a unui singur comprimat sublingual, cu administrarea suplimentară a unui al doilea comprimat sublingual după 15-30 de minute, în cazul în care nu s-a obținut o ameliorare adecvată a durerii. Pentru doze de 400 micrograme sau mai mari, comprimatul sublingual suplimentar de 100 micrograme trebuie înlocuit cu unul de 200 micrograme. Aceasta este exemplificată în tabelul de mai jos. În timpul acestei perioade de ajustare a dozei, nu trebuie administrate mai mult de două (2) comprimate sublinguale pentru un singur episod dureros paroxistic.

Doza (în micrograme) primului comprimat sublingual pentru un episod dureros paroxistic	Doza (în micrograme) a comprimatului sublingual suplimentar (secundar) administrată la 15-30 de minute după primul comprimat, dacă este necesar
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Dacă o analgezie adecvată este obținută cu doză superioară, dar reacțiile adverse sunt considerate inacceptabile, o doză intermediară poate fi administrată (folosind comprimatele sublinguale de 50 sau 100 micrograme dacă este necesar).

Doze mai mari de 800 micrograme nu au fost evaluate în studii clinice.

Pentru a minimaliza riscul reacțiilor adverse datorate opioidelor și pentru a identifica doza adecvată, pacienții trebuie atent monitorizați de către medici și personalul medical în timpul procesului de ajustare a dozei.

Tratament de întreținere:

Odată ce doza adecvată (care poate fi mai mult de un comprimat) a fost stabilită, pacienții trebuie menținuți pe această doză și trebuie limitat consumul la maximum patru doze de Rapinyl pe zi.

Reajustarea dozei:

În cazul unei modificări semnificative a răspunsului (analgezie sau reacții adverse) la doza crescută de Rapinyl, poate fi necesară o ajustare a dozei pentru a se asigura menținerea unei doze optime.

Dacă într-o perioadă de cel puțin patru zile consecutive apar mai mult de patru episoade dureroase paroxistice pe zi, atunci doza de opioid cu durată de acțiune lungă utilizată pentru durerea persistentă trebuie reevaluată. Dacă opioidul cu durată de acțiune lungă sau doza de opioid cu durată de acțiune lungă este schimbată, doza de Rapinyl trebuie reevaluată și re-ajustată după cum este necesar, pentru a garanta utilizarea unei doze optime pentru pacient.

Orice re-ajustare a dozei pentru oricare analgezic trebuie imperativ efectuată sub supraveghere medicală.

Întreruperea tratamentului:

În cazul pacienților care nu mai necesită terapie cu opioide, doza de Rapinyl trebuie luată în considerare înainte de scăderea treptată a opioidelor, pentru a minimaliza un eventual sindrom de abstință.

În cazul pacienților care își continuă terapia opioidă pentru durerea cronică, dar care nu mai necesită tratament pentru durerea paroxistică, terapia cu Rapinyl poate fi, de obicei, întreruptă imediat.

Utilizarea la copii și adolescenți:

Rapinyl nu trebuie utilizat la pacienții sub vârsta de 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Utilizarea la pacienții vârstnici

Ajustarea dozei trebuie efectuată cu deosebită grijă și pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea apariției eventualelor semne de toxicitate la fentanil (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală și hepatică

În timpul perioadei de ajustare a dozei de Rapinyl, pacienții cu disfuncții renale sau hepatice trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea apariției eventualelor semne de toxicitate la fentanil (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Utilizarea de Rapinyl este contraindicată la pacienții netratați anterior cu opioide, datorită riscului de deprimare respiratorie care poate pune viața în pericol.

Deprimare respiratorie severă sau afecțiuni pulmonare obstructive severe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții și îngrijitorii lor trebuie informați că Rapinyl conține o substanță activă într-o cantitate care poate fi letală unui copil, și prin urmare comprimatele nu trebuie lăsate la vedere sau îndemâna copiilor.

Datorită potențialelor reacții adverse grave care pot apărea în timpul terapiei cu un opioid cum este Rapinyl, pacienții și îngrijitorii lor trebuie să fie pe deplin conștienți de importanța utilizării corecte a Rapinyl-ului și trebuie informați asupra măsurilor care trebuie luate în caz de simptome de supradozaj. Înaintea inițierii terapiei cu Rapinyl, este important ca tratamentul cu opioide cu durată de acțiune lungă utilizat pentru tratamentul durerii cronice să fie stabilizat.

După administrarea repetată de opioide cum este fentanil, se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și/sau psihologică. Toxicomania iatrogenă determinată de utilizarea terapeutică a opioidelor este rară.

Similar altor opioide, utilizarea de Rapinyl este asociată cu un risc de deprimare respiratorie semnificativă clinică. Ajustarea dozei de Rapinyl trebuie efectuată cu deosebită prudență la pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice sau alte afecțiuni medicale care predispun la deprimare respiratorie (de exemplu miastenia gravis), datorită riscului de agravare a deprimării respiratorii, care poate duce la insuficiență respiratorie.

Rapinyl trebuie administrat numai cu extremă prudență la pacienții susceptibili în mod deosebit la efectele intracraniene ale hipercapniei, cum sunt cei care prezintă semne de presiune intracraniană crescută, tulburări ale stării de conștiență, comă sau tumori cerebrale. Utilizarea de opioide poate masca evoluția clinică a pacienților cu leziuni la nivelul extremității cefalice. În astfel de situații, opioidele trebuie utilizate numai dacă este absolut necesar.

S-a demonstrat că fentanil administrat intravenos determină bradicardie. Rapinyl trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu bradiaritmie.

Date obținute din studii cu fentanil administrat intravenos sugerează că pacienții vârstnici pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică prelungit și pot fi mai sensibili la substanța activă decât pacienții mai tineri. Pacienții vârstnici, cașectici sau debilitați trebuie supravegheați atent pentru depistarea apariției semnelor de toxicitate la fentanil, și, dacă este necesar, trebuie redusă doza.

Rapinyl trebuie administrat cu prudență la pacienții cu disfuncție renală sau hepatică, în special în timpul perioadei de ajustare a dozei. Utilizarea Rapinyl la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică poate crește biodisponibilitatea fentanilului și scădea clearance-ul său sistemic, ceea ce poate duce la acumulare și la intensificarea și prelungirea efectelor opioide.

Se recomandă prudență când se tratează pacienți cu hipovolemie și hipotensiune arterială.

Rapinyl nu a fost studiat la pacienții cu leziuni ale cavității bucale sau mucozită. Acești pacienți pot avea un risc crescut de expunere sistemică la medicament și, prin urmare, se recomandă prudență deosebită în timpul ajustării dozei.

În general, întreruperea tratamentului cu Rapinyl nu determină efecte notabile, dar posibilele simptome de abstenență sunt anxietate, tremor, hipsudorație, paloare, greață și vărsături.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fentanil este metabolizat de CYP3A4. Medicamentele care inhibă activitatea CYP3A4 cum sunt anitiboticele macrolide (de exemplu eritromicina), antifungicele imidazolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau anumiți inhibitori de protează (de exemplu ritonavir) pot crește biodisponibilitatea fentanilului prin scăderea clearance-ului său sistemic, ducând la intensificarea sau prelungirea efectelor opioide. De asemenea, sucul de grapefruit este cunoscut ca inhibitor de CYP3A4. Prin urmare, fentanil trebuie administrat cu prudență la pacienții care utilizează concomitent inhibitori de CYP3A4.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente deprimante SNC, cum sunt derivați de morfină (analgezice și antitusive), anestetice generale, relaxante ale musculaturii scheletice, sedative antidepresive, antihistaminice H1 sedative, barbiturice, anxiolitice (de exemplu benzodiazepine),

hipnotice, antipsihotice, clonidină și substanțe înrudite pot determina accentuarea efectelor deprimante ale SNC. Pot apare deprimare respiratorie, hipotensiune arterială și sedare profundă.

Alcoolul potențează efectele sedative ale analgezicelor morfinice; de aceea, nu se recomandă administrarea concomitentă de băuturi alcoolice sau de medicamente care conțin alcool și Rapinyl.

Rapinyl nu este recomandat pentru utilizare la pacienții care au primit inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) în ultimele 14 zile, deoarece s-a raportat o potențare severă și imprevizibilă a analgezicelor opioide de către inhibitorii MAO.

Utilizarea concomitentă a unor agoniști-antagoniști parțiali ai opioidelor (de exemplu buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu este recomandată. Acestea au o afinitate mare pentru receptorii opioizi cu activitate intrinsecă relativ mică și, prin urmare, antagonizează parțial efectul analgezic al fentanilului și pot induce simptome de abstenență la pacienții dependenți de opioide.

4.6 Sarcina și alăptarea

Siguranța utilizării fentanilului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Fentanilul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Tratamentul de lungă durată în timpul sarcinii poate duce la simptome de abstenență la nou născut.

Nu se recomandă utilizarea fentanilului în timpul travaliului și nașterii (inclusiv cezariană) deoarece fentanilul traversează placenta și poate determina deprimare respiratorie la fetus sau la nou născut.

Fentanilul se excretă în laptele matern și poate determina sedare și deprimare respiratorie la copilul alăptat la sân. Fentanilul trebuie utilizat în timpul alăptării numai dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscurile potențiale atât pentru mamă cât și pentru copil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, fentanilul poate reduce capacitatea fizică sau mentală de a efectua activități periculoase cum sunt conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje dacă au amețeli sau somnolență, sau dacă prezintă vedere încețoșată sau dublă în timpul tratamentului cu Rapinyl.

4.8 Reacții adverse

Reacții adverse tipice pentru opioide pot fi întâlnite și la Rapinyl; acestea tind să scadă în intensitate cu continuarea tratamentului. Cele mai grave reacții adverse potențiale asociate cu administrarea de opioide sunt deprimarea respiratorie (care poate duce la insuficiență respiratorie), hipotensiunea arterială și șocul. Alte reacții adverse raportate foarte frecvent includ: greață, vărsături, constipație, cefalee, somnolență/fatigabilitate și amețeli.

Reacțiile adverse din studiile clinice cu Rapinyl, efectuate la pacienți și la voluntari, suspectate a fi posibil legate de tratament, sunt prezentate mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Amețeli, somnolență, cefalee

Frecvente: Reacție vasovagală, hipoestezia, parestezia, hiperacuzie

Tulburări oculare

Frecvente: tulburări de vedere

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Deprimare respiratorie, rinită, faringită

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Greață

Frecvente: Vărsături, dureri abdominale, diaree, constipație, discomfort gastric, dispepsie, gură uscată

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupție cutanată, prurit

Tulburări vasculare

Frecvente: Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor, bufeuri

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Oboseală

Frecvente: Astenie, iritație la locul de administrare

Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, anorexie, tulburări de concentrare, euforie

Toate reacțiile adverse de mai sus au fost raportate la voluntari netratați anterior cu opioide, cărora li s-a administrat Rapinyl. Pacienții (n=23) tratați cu Rapinyl au prezentat numai amețeli, greață și vărsături.

Următoarele reacții adverse asociate cu utilizarea altor medicamente pe bază de fentanil au fost de asemenea raportate (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)):

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Bradicardie, tahicardie, hipertensiune arterială

Foarte rare: Aritmie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Mioclonie, insomnie, disgeuzie

Mai puțin frecvente: Mers anormal/incoordonare, vertij, amnezie, tulburări de vorbire, tremor

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Hipoventilație, astm, dispnee

Foarte rare: Apnee, hemoftizie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Ocluzie gastro-intestinală, disfagie, ulcere ale cavității bucale/stomatită, afecțiuni linguale

Mai puțin frecvente: Distensie abdominală, flatulență, sete

Rare: Sughit

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Retenție urinară, disurie

Foarte rare: Spasm al vezicii urinare, oligurie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Sudorație

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Frecvente: Leziuni accidentale

Tulburări vasculare

Frecvente: Vasodilatație

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Stare generală proastă

Tulburări psihice

Frecvente: Halucinații, confuzie, anxietate, nervozitate, tulburări de gândire, vise anormale

Mai puțin frecvente: Agitație, depersonalizare, labilitate emoțională

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice, cel mai grav efect fiind deprimarea respiratorie, care poate duce la stop respirator.

Măsurile imediate de control al supradozajului cu opioide includ îndepărtarea eventualelor comprimate sublinguale de Rapinyl din cavitatea bucală, stimularea fizică și verbală a pacientului și evaluarea stării de conștiență. Trebuie asigurată și menținută permeabilitatea căilor respiratorii. Dacă este necesar, se va introduce o pipă oro-faringiană sau o sondă endotraheală, se va administra oxigen și va fi inițiată respirația asistată, după cum este cazul. Trebuie menținute temperatura adecvată a corpului și ingestia parenterală de fluide.

Pentru tratamentul unui supradozaj accidental la subiecții care nu au fost expuși anterior la opioide, se va administra naloxonă sau un alt antagonist opioid conform indicațiilor clinice și în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului ale acestor medicamente. Dacă durata deprimării respiratorii se prelungește, poate fi necesară repetarea administrării antagonistului opioid.

Naloxona sau alți antagoniști opioizi trebuie utilizați cu prudență în tratamentul supradozajului la pacienții cu tratament de întreținere cu opioide, datorită riscului de apariție a sindromului acut de abstenență.

Dacă apare hipotensiune arterială severă sau persistentă, hipovolemia trebuie luată în considerare și afecțiunea trebuie tratată prin terapie parenterală adecvată cu fluide.

Rigiditatea musculară a fost raportată la administrarea de fentanil și alte opioide. În această situație, pot fi necesare sonda endotraheală, respirația asistată și administrarea de antagoniști opioizi, precum și miorelaxante.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Derivați de fenilpiperidină, codul ATC: N02AB03

Fentanilul este un analgezic μ -opioide puternic cu instalare rapidă a analgeziei și durată redusă de acțiune. Fentanilul este un analgezic aproximativ de 100 de ori mai puternic decât morfina. Reacțiile adverse ale fentanilului asupra funcției sistemului nervos central (SNC), funcției respiratorii și gastro-intestinale sunt tipice analgezicelor opioide și sunt considerate a fi efecte de clasă.

Efectul analgezic al fentanilului este legat de concentrația substanței active în sânge; la pacienții care nu au fost tratați anterior cu opioide, concentrația serică minimă de fentanil pentru a realiza o

analgezie eficace variază între 0,3-1,2 ng/ml, în timp ce concentrațiile plasmatice de 10-20 ng/ml duc la anestezie chirurgicală și deprimare respiratorie profundă.

La pacienții cu durere cronică de etiologie neoplazică controlată prin administrarea regulată de doze stabile de opioide, Rapinyl a demonstrat ameliorarea episoadelor dureroase paroxistice net superioară comparativ cu placebo, la 15 minute după administrare. De asemenea, necesitatea unei terapii analgezice suplimentare a fost semnificativ mai mică. Siguranța și eficacitatea Rapinyl au fost evaluate la pacienți care au luat medicamentul la începutul unui episod dureros paroxistic. Administrarea preventivă de Rapinyl în episoade dureroase anticipate nu a fost investigată în studiile clinice.

Fentanil, împreună cu alți agoniști ai receptorilor opioizi μ , produce deprimare respiratorie dependentă de doză. Acest risc este mai mare la subiecții care nu au fost tratați anterior cu opioide comparativ cu pacienții cu durere severă sau în tratament cronic cu opioide. Tratamentul de lungă durată cu opioide duce în mod tipic la dezvoltarea toleranței la reacțiile lor adverse.

Deși în general opioidele cresc tonusul musculaturii netede a tractului urinar, efectul net tinde să fie variabil, în unele cazuri ducând la micțiuni imperioase, în altele la disurie.

Opioidele cresc tonusul și scad contracțiile propulsive ale musculaturii netede ale tractului gastro-intestinal ducând la prelungirea timpului de tranzit gastro-intestinal, care poate fi responsabil cu etiologia efectul constipant al fentanilului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fentanilul este un medicament foarte lipofilic, absorbit rapid prin mucoasa bucală și mai încet prin tractul gastro-intestinal. Fentanilul administrat pe cale orală suferă o metabolizare la primul pasaj hepatic și intestinal.

Rapinyl se prezintă sub forma de comprimat sublingual cu dizolvare rapidă. Fentanilului este rapid absorbit, în aproximativ 30 de minute după administrarea de Rapinyl. Biodisponibilitatea Rapinyl nu a fost studiată, dar este estimată a fi de aproximativ 70%. Concentrația plasmatice maxime de fentanil variază în medie între 0,2 și 1,3 ng/ml (după administrarea de 100 până la 800 μ g Rapinyl) și este atinsă într-un interval cuprins între 22,5 și 240 minute.

Aproximativ 80-85% din fentanil se leagă de proteinele serice, în special de α 1-glicoproteina și într-o măsură mai mică de albumină și lipoproteină. Volumul de distribuție al fentanilului la starea de echilibru este de aproximativ 3-6 l/kg.

Fentanil este metabolizat în principal de către CYP3A4 la un număr de metaboliți inactivi din punct de vedere farmacologic, inclusiv norfentanil. La 72 de ore de la administrarea intravenoasă a fentanilului, aproximativ 75% din doză se excretă prin urină, în special ca metaboliți, și mai puțin de 10% se excretă sub formă nemodificată. Aproximativ 9% din doză este regăsit în materiile fecale, în cea mai mare parte sub formă de metaboliți. Clearance-ul plasmatic total al fentanilului este de aproximativ 0,5 l/oră și kg. După administrarea de Rapinyl, timpul de înjumătățire plasmatică principal prin eliminarea fentanilului este de aproximativ 7 ore (interval 3-12,5 ore) și timpul de înjumătățire plasmatică terminal este de aproximativ 20 de ore (interval 11,5-25 ore).

Farmacocinetica Rapinyl este proporțională cu doza, pentru un interval de doze cuprins între 100 și 800 μ g.

Insuficiență renală/hepatică

Insuficiența renală sau hepatică poate determina creșterea concentrațiilor serice. Pacienții vârstnici, cașectici sau debilitați pot avea un clearance redus al fentanilului, ceea ce duce la un timp de înjumătățire terminal prelungit pentru acest medicament (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate, altele decât cele prezentate în alte secțiuni ale acestui rezumat al caracteristicilor produsului. Studiile la animale au arătat scăderea capacității de reproducere și creșterea mortalității la embrionii de șobolan. Cu toate acestea, nu s-au demonstrat efecte teratogene.

Testele de mutagenitate la bacterii și la rozătoare au obținut rezultate negative. Similar altor opioide, fentanilul a demonstrat efecte mutagenice *in vitro* pe celule de mamifere. Riscul mutagen în utilizarea terapeutică este puțin probabil deoarece efectele au apărut numai la concentrații foarte mari.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină silicifiată
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sublinguale de Rapinyl sunt ambalate în blistere din OPA-PVC-aluminiu/aluminiu, incluse în cutii de carton. Cutia are un cod de culoare pentru fiecare concentrație de comprimat sublingual de Rapinyl.

Mărimea ambalajului: cutii cu 10 sau 30 comprimate sublinguale. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Materialul rezidual trebuie eliminat în condiții de siguranță. Pacienții/îngrijitorii sunt încurajați să returneze medicamentele neutilizate la farmacie, unde vor fi eliminate în conformitate cu reglementările naționale și locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{ Numele și adresa }
<{ telefon }>
<{ fax }>
<{ e-mail }>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapinyl și numele asociate (vezi Anexa I) 50 micrograme comprimate sublinguale

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Rapinyl 100 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 200 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 300 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 400 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 600 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 800 micrograme comprimate sublinguale

Fentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține fentanil (sub formă de citrat) 50 micrograme

fentanil (sub formă de citrat) 100 micrograme

fentanil (sub formă de citrat) 200 micrograme

fentanil (sub formă de citrat) 300 micrograme

fentanil (sub formă de citrat) 400 micrograme

(sub formă de citrat) 600 micrograme fentanil

(sub formă de citrat) 800 micrograme fentanil

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate sublinguale

10 comprimate

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sublinguală.

A se dizolva sub limbă.

Nu înghițiți

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR
--

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Acest medicament trebuie utilizat DOAR așa cum a fost prescris. Dacă medicamentul este utilizat de către altă persoană, aceasta poate avea un risc GRAV pentru sănătatea sa.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: (lună/an)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

Este recomandat să păstrați Rapinyl într-un spațiu de depozitare încuiat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentul neutilizat trebuie returnat, dacă e posibil, la farmacie

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: XXXX

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ Blisters

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapinyl și numele asociate (vezi Anexa I) 50 µg comprimate sublinguale

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Rapinyl 100 µg comprimate sublinguale

Rapinyl 200 µg comprimate sublinguale

Rapinyl 300 µg comprimate sublinguale

Rapinyl 400 µg comprimate sublinguale

Rapinyl 600 µg comprimate sublinguale

Rapinyl 800 µg comprimate sublinguale

Fentanil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Rapinyl și numele asociate (vezi Anexa I) 50 micrograme comprimate sublinguale

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Rapinyl 100 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 200 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 300 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 400 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 600 micrograme comprimate sublinguale

Rapinyl 800 micrograme comprimate sublinguale

Fentanil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.●

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Rapinyl și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Rapinyl
3. Cum să luați Rapinyl
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rapinyl
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE RAPINYL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Rapinyl este un tratament pentru persoanele **care trebuie să ia în mod regulat medicamente calmante puternice (opioide)** pentru durerile persistente din cancer, dar care necesită tratament pentru crizele dureroase paroxistice. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră.

Durerea paroxistică este durerea care apare brusc, chiar dacă ați luat sau folosiți medicamente din clasa opioide pentru ameliorarea durerii

Substanța activă din comprimatele sublinguale de Rapinyl este fentanilul. Fentanilul aparține unui grup de calmante puternice, medicamente numite opioide.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI RAPINYL

Nu luați Rapinyl

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale Rapinyl
- dacă aveți probleme severe de respirație

Înainte de a începe tratamentul cu Rapinyl, **trebuie ca dumneavoastră să fi luat sau folosit cu regularitate medicamente puternice pentru ameliorarea durerii, numite opioide, prescrise pentru a controla durerea dumneavoastră persistentă.** Dacă nu sunteți în această situație, acest medicament poate determina dificultăți respiratorii severe (vezi pct. 4 – Posibile reacții adverse). Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Rapinyl

Înainte de tratamentul cu Rapinyl, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut una din următoarele, deoarece este posibil ca medicul să țină cont de acestea atunci când vă prescrie doza:

- o leziune la cap, deoarece Rapinyl poate masca extinderea leziunii
- probleme de respirație sau suferiți de miastenia gravis (o boală caracterizată prin slăbirea mușchilor)
- un ritm cardiac lent sau presiune a sângelui scăzută
- boli de ficat sau rinichi, deoarece este posibil ca medicul să fie mai atent atunci când vă stabilește doza
- o tumoră pe creier și/sau presiune intracraniană crescută (o presiune crescută în creier care determină puternice dureri de cap, senzație de greață și vedere încețoșată)
- leziuni la nivelul gurii sau mucozite (umflare sau roșeață a interiorului gurii)

Dacă luați Rapinyl și urmează să fiți supuși unei operații, informați medicul sau dentistul că luați acest medicament.

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau că ați luat recent orice alte medicamente (altele decât medicamentul obișnuit, opioidul pentru ameliorarea durerii), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Următoarele medicamente pot crește efectul Rapinyl:

- Anumite tipuri de medicamente antifungice conținând de exemplu ketocozanol sau itracozanol (folosite pentru tratarea infecțiilor fungice).
- Anumite tipuri de medicamente antibiotice folosite pentru tratarea infecțiilor (numite macrolide, conținând de exemplu eritromicină).
- Anumite tipuri de medicamente antivirale folosite pentru tratarea infecțiilor produse de viruși (numite inhibitori de protează conținând de exemplu ritonavir)
- Medicamente conținând alcool
- Medicamente numite inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO), care sunt folosite pentru depresii severe și boala Parkinson. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați luat acest tip de medicament în ultimele două săptămâni.

Următoarele medicamente pot reduce efectul Rapinyl:

- Anumite tipuri de calmante puternice conținând de exemplu buprenorfină sau pentazocină.

Efectul Rapinyl se poate adăuga la efectul altor medicamente care vă fac somnolenți, incluzând:

- alte **medicamente puternice pentru ameliorarea durerii** (medicamente tip opioide, de exemplu pentru durere și tuse)
- anestezice generale (folosite pentru a vă face să dormiți în timpul operațiilor)
- relaxante musculare
- somnifere
- medicamente folosite pentru tratarea
 - depresiei
 - alergiei
 - anxietății și psihozelor
- medicamente conținând clonidină (folosită pentru tratarea hipertensiunii arteriale)

Utilizarea Rapinyl cu alimente și băuturi

Rapinyl poate determina somnolență la anumite persoane. Nu consumați alcool fără să discutați cu medicul dumneavoastră deoarece este posibil să deveniți mai somnolent decât în mod normal.

Nu beți suc de grapefruit în timpul tratamentului cu Rapinyl, deoarece pot crește reacțiile adverse ale Rapinyl.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să folosiți Rapinyl în timpul sarcinii, decât dacă medicul dumneavoastră vi l-a prescris în mod special.

Fentanil se elimină în lapte și poate determina somnolență excesivă și respirație superficială în timpul alăptării copilului. Discutați cu medicul dumneavoastră și nu folosiți Rapinyl în timpul alăptării, decât dacă medicul dumneavoastră consideră că beneficiile pentru dumneavoastră sunt mai mari decât riscul pentru copil.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament când sunteți gravidă sau alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rapinyl poate diminua capacitățile dumneavoastră psihice sau/și fizice necesare efectuării unor activități potențial periculoase cum sunt conducerea autovehiculelor sau folosirea utilajelor.

Nu conduceți și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit, somnoros sau aveți privirea încețoșată când luați Rapinyl.

3. CUM SĂ LUAȚI RAPINYL

Înainte de a lua Rapinyl pentru prima dată, medicul dumneavoastră vă va explica cum trebuie luat Rapinyl pentru a trata efectiv durerea dumneavoastră paroxistică.

Luați întotdeauna Rapinyl exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Acest medicament trebuie folosit DOAR așa cum a fost prescris de către medicul dumneavoastră. Medicamentul nu trebuie folosit de către o altă persoană, în special copii, deoarece poate avea un risc GRAV pentru sănătatea acestora.

Faza inițială – găsirea celei mai potrivite doze

Pentru ca Rapinyl să fie eficace, medicul dumneavoastră va trebui să identifice cea mai potrivită doză pentru a trata un singur episod dureros paroxistic. Comprimatele sublinguale de Rapinyl sunt disponibile într-o gamă largă de concentrații. Este posibil să aveți nevoie să încercați diferite concentrații ale comprimatelor sublinguale de Rapinyl după câteva episoade dureroase paroxistice, pentru a afla care este doza cea mai potrivită. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să faceți aceasta și va conlucra cu dumneavoastră pentru a găsi cea mai bună concentrație a comprimatului pentru a o folosi.

Dacă nu obțineți o ameliorare adecvată a durerii de la un comprimat, medicul dumneavoastră v-ar putea cere să luați două comprimate pentru a trata un episod dureros paroxistic. Nu luați al doilea comprimat fără ca medicul să vă spună aceasta, deoarece poate rezulta un supradozaj. Medicul dumneavoastră vă va recomanda ce concentrație a comprimatului trebuie să luați.

Rapinyl este un tip de medicament diferit de alte medicamente pe care le-ați fi putut folosi pentru a trata durerile dumneavoastră paroxistice. **Întotdeauna trebuie să folosiți doza de Rapinyl prescrisă de medicul dumneavoastră** – această doză poate fi diferită de cea cu care ați fost obișnuit la alte medicamente pentru dureri paroxistice.

Faza de menținere – odată ce ați găsit cea mai potrivită doză

O dată ce dumneavoastră și medicul dumneavoastră ați găsit doza de Rapinyl care controlează durerea dumneavoastră paroxistică, va trebui să luați această doză de maxim patru ori pe zi. **O doză de Rapinyl poate conține mai mult de un comprimat.**

Dacă credeți că doza de Rapinyl pe care o folosiți nu vă controlează durerea paroxistică în mod satisfăcător, spuneți-i medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să ajusteze doza dumneavoastră.

Nu trebuie să schimbați doza dumneavoastră de Rapinyl decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

Administrarea medicamentului

Rapinyl trebuie folosit sublingual. Aceasta înseamnă să puneți comprimatul sub limbă, unde se dizolvă rapid, pentru a permite fentanilului să fie absorbit de mucoasa gurii.

Atunci când aveți un episod dureros paroxistic, luați doza recomandată de medic după cum urmează:

- Dacă gura vă este uscată, luați o înghițitură de apă pentru a o umezi. Scuipați sau înghițiți apa.
- Scoateți comprimatul/comprimatele din blister imediat înainte de folosire.
- Desfaceți agățătoarea foliei unui blister și scoateți ușor un comprimat. Nu încercați să apăsați comprimatele sublinguale de Rapinyl prin capătul foliei, ca la un comprimat obișnuit.
- Puneți comprimatul sub limbă, cât mai în spate posibil și lăsați-l să se dizolve complet.
- Rapinyl se va dizolva rapid sub limbă și va fi absorbit pentru a vă asigura ameliorarea durerii. De aceea, este important să nu sugeți, mestecați sau înghițiți comprimatul.
- Nu beți sau mâncați nimic până când comprimatul nu s-a dizolvat complet sub limbă.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Rapinyl

- îndepărtați orice urmă de comprimat rămasă în gura dumneavoastră
- spuneți îngrijitorului sau altei persoane din casa dumneavoastră ce s-a întâmplat
- dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră trebuie să contactați imediat medicul, farmacistul sau cel mai apropiat spital și să discutați ce acțiuni să întreprindeți
- în timp ce așteptați medicul, țineți persoana trează vorbind sau scuturând-o din când în când

Simptomele supradozajului includ:

- somnolență extremă
- respirație înceată, superficială

Dacă apar aceste simptome, căutați imediat ajutor medical de urgență

Dacă considerați că cineva a luat Rapinyl accidental, cautați imediat ajutor medical de urgență.

Dacă încetați să luați Rapinyl

Trebuie să întrerupeți administrarea de comprimate sublinguale de Rapinyl doar la sfatul medicului dumneavoastră. Trebuie să continuați să luați/folosiți medicamente de tip opioid pentru ameliorarea durerilor persistente, așa cum v-a sfătuit medicul dumneavoastră

Nu ar trebui să existe efecte notabile dacă întrerupeți să luați Rapinyl, însă posibilele simptome de sevraj pot include anxietate, tremor, transpirație, paloare, greață și vărsături.

Cu toate acestea, dacă sunteți preocupat de ameliorarea durerii, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Rapinyl poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă începeți să simțiți o stare de somnolență neobișnuită sau extremă sau dacă respirația dumneavoastră devine înceată sau superficială, dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră trebuie să contacteze imediat medicul dumneavoastră sau cel mai apropiat spitalul pentru ajutor medical de urgență (vezi și pct. 3 “Dacă luați mai mult Rapinyl decât trebuie”).

Reacțiile adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10) includ:

- greață, dureri de cap, somnolență/oboseală, amețeli

Reacțiile adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100) includ:

- vărsături, diaree, constipare, dureri de stomac, senzație de balonare, indigestie, lipsă poftei de mâncare
- depresie, tulburări de concentrare, senzație excesivă de bună dispoziție
- sensibilitate crescută la sunete și zgomote, privire încețoșată sau dublă
- presiune arterială scăzută, îmbujorare/senzație de cald, respirație lentă și superficială, senzație de slăbiciune, senzație de teamă, sensibilitate redusă la atingere, amorțeală sau furnicături
- secreții nazale sau uscăciunea mucoasei nasului, gură uscată, durere în gât, mâncărimi ale pielii, erupție pe pielii, iritație sub limbă

Alte reacții adverse cunoscute ca fiind asociate cu medicamentele care conțin fentanil, includ:

- reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10) includ: transpirație excesivă
- reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100) includ: senzație de confuzie, senzație de anxietate sau nervozitate, halucinații, gândire anormală, spasme ale mușchilor, tulburări de somni, vise anormale, tulburări la nivelul limbii sau ale gustului, înroșirea feței, ulcere ale gurii/blistere, blocaje ale intestinelor, dificultate la înghițire, predispunere la accidente
- reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000) includ: senzație de neliniște, senzație de detașare, stare de legănare, tremor, dificultate la vorbire, uitare, pierderea coordonării, amețeli, bătăi ale inimii încete sau rapide, presiune arterială crescută, astm bronșic, senzație de balonare, gaze intestinale, sete, dificultate de a merge la toaletă, schimbare a frecvenței de a merge la toaletă, senzație de rău
- reacții adverse rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000): sughiț
- reacții adverse foarte rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000): bătăi neregulate ale inimii, oprirea respirației, sânge în salivă, scăderea cantității de urină, contracții dureroase ale vezicii urinare

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ RAPINYL

Medicamentul calmant Rapinyl este foarte puternic și poate pune viața în pericol dacă este înghițit accidental de către un copil. Rapinyl nu trebuie păstrat la îndemâna și vederea copiilor. Nu utilizați Rapinyl după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate. Este recomandat să păstrați Rapinyl într-un loc de depozitare încuiat.

Orice medicament neutilizat trebuie dus, dacă e posibil, la farmacie, pentru a fi eliminat în siguranță. Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Rapinyl

Substanța activă este fentanil. Un comprimat sublingual conține: fentanil (sub formă de citrat) 50 micrograme

fentanil (sub formă de citrat) 100 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 200 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 300 micrograme
fentanil (sub formă de citrat) 400 micrograme
(sub formă de citrat) 600 micrograme fentanil
(sub formă de citrat) 800 micrograme fentanil

Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină silicificată, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Rapinyl și conținutul ambalajului

Rapinyl este un comprimat sublingual, mic și alb ce trebuie pus sub limbă. Poate fi disponibil într-o gamă variată de concentrații și forme. Medicul dumneavoastră vă va prescrie concentrația (forma) și numărul de comprimate potrivite pentru dumneavoastră.

Comprimatul de 50 micrograme este alb și are formă pentagonală
Comprimatul de 100 micrograme este alb și rotund
Comprimatul de 200 micrograme este alb și oval
Comprimatul de 300 micrograme este alb și triunghiular
Comprimatul de 400 micrograme este alb și are formă de diamant
Comprimatul de 600 micrograme este alb și are forma literei "D"
Comprimatul de 800 micrograme este alb și are forma unei capsule

Comprimatele de Rapinyl sunt disponibile în cutii de 10 sau 30 comprimate sublinguale.

Nu toate mărimile de ambalaj sunt disponibile pe piață

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

<[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]>

{Nume și adresă}

<{telefon}>

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

Producător:
Recip AB
Lagervägen 7
136 50 Haninge
Suedia
Tel. +46 8 6025200

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

ANEXA IV

CONDIȚIILE AUTORIZAȚILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de către statul membru de referință, vor asigura îndeplinirea următoarelor condiții de către titularii autorizației de punere pe piață:

Solicitantul se angajează să furnizeze următoarele informații autorității naționale competente a statului membru de referință:

- Analiza ratelor de responderi de 30% și 50% la 10 și 15 minute în cadrul studiului EN-3267-005,
- Rezultatele finale ale studiilor EN-3267-005 și EN-3267-007, inclusiv expunerea detaliată a pacienților și analiza completă a datelor de siguranță.