

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V
ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov)</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Belgicko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Cyprus		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie

¹ Názov v schvalovacom konaní.

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov)</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Česká Republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Dánsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Estónsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Fínsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie

² Názov v schvalovacom konaní.

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov)</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Nemecko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Grécko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Maďarsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov)</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Island		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Írsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Taliansko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Lotyšsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie

³ Názov v schvalovacom konaní.

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov)</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Litva		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Luxembursko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Nórsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Poľsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov)</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Portugalsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Slovenská Republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Slovinsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Španielsko		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie

⁴ Názov v schvalovacom konaní.

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov)</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Švédsko	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie
Veľká Británia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Veľká Británia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingválna tableta	Sublingválne použitie

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIA ÚPRAV V SÚHRNOCH
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU RAPINYL A SÚVISIACICH NÁZVOV (pozri Prílohu I)

Žiadateľ ProStrakan Ltd predložil prostredníctvom decentralizovaného postupu žiadosť o povolenie na uvedenie lieku Rapinyl na trh, sublingválne tablety obsahujúce 50, 100, 200, 300, 400, 600 alebo 800 µg fentanylu ako citrátu. Fentanyl je dobre známe a bežne používané syntetické silné opiátové analgetikum s krátkym účinkom, ktoré sa používa pri liečbe pacientov so silnými bolesťami. Rapinyl je určený na liečbu prelomovej bolesti u pacientov podrobujúcich sa liečbe opiátmi kvôli chronickej nádorovej bolesti.

Táto žiadosť vychádza z údajov o fentanyle z literatúry doplnených údajmi o farmakokinetike lieku Rapinyl a z porovnania biologickej dostupnosti lieku Rapinyl s tvrdou pastilkou Actiq schváleným transmukozálne podávaným fentanylom na požiadanie. Farmakokinetická charakteristika po liečbe liekom Rapinyl a farmakokinetické porovnania lieku Rapinyl s liekom Actiq sa použili ako základ premostenia rozsiahlych publikovaných údajov o klinickej účinnosti a údajov o bezpečnosti schválených fentanylových liekov. Na použitie lieku Rapinyl sa teda vygenerovali len obmedzené klinické údaje. Niekoľko dotknutých členských štátov sa domnievalo, že stratégia premostenia je neprijateľná a nedostatočná a že rýchle rozpustenie tablety Rapinyl môže indikovať vyššiu C_{max} a kratší T_{max}. V dôsledku toho si schválenie lieku Rapinyl na manažment prelomovej bolesti v cieľovej populácii vyžadovalo doplňujúce údaje o účinnosti a bezpečnosti a postup bol predložený výboru CHMP. Výbor CHMP prijal zoznam otázok (LoQ), ktoré má žiadateľ zodpovedať.

Žiadateľ poskytol prehľad aktuálnych poznatkov o nádorovej prelomovej bolesti (breakthrough pain – BTP), kde opísal aktuálne dostupnú liečbu, a publikované údaje a dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti ostatných fentanylových liekov, pričom dospel k záveru, že fentanyl je ideálne analgetikum na liečbu prelomovej bolesti. Rapinyl je rýchlo sa rozpadajúca sublingválna tableta určená na rýchly a predvídateľný prísun fentanylu cez ústnu sliznicu. Škála jednotlivých síl dávky umožňuje individuálnu titráciu smerom nahor od odporúčanej začiatkovej dávky až po dávku poskytujúcu analgéziu s prijateľnými vedľajšími účinkami. Žiadateľ charakterizoval farmakokinetický profil lieku Rapinyl preukázaním rýchleho prísunu, predvídateľnou farmakokinetikou v rámci navrhovaného dávkovacieho rozmedzia a takisto preukázal, že Rapinyl dosahuje podobné koncentrácie v plazme a farmakokinetické profily ako Actiq pri nízkych aj vysokých dávkach.

Žiadateľ podobne považoval klinickú bezpečnosť fentanylových liekov za dobre overenú a dobre tolerovanú u dobrovoľníkov aj v cieľovej populácii a usudzoval, že vzor vedľajších účinkov bol zhodný ako pri ostatných fentanylových liekoch vrátane liekov používaných na liečbu BTP. Žiadateľ poskytol údaje na podporu stratégie farmakokinetického premostenia, ktoré preukazoval, že prísun fentanylu z lieku Rapinyl zabezpečuje účinnú úľavu od bolesti v cieľovej populácii. U pacientov liečených liekom Rapinyl sa v porovnaní s placebom dosiahol štatisticky významné zníženie intenzity bolesti a klinicky dôležitý pokles bolesti nastal rýchlejšie. Žiadateľ dospel k záveru, že Rapinyl je bezpečný a u pacientov dobre tolerovaný s vhodným bezpečnostným profilom lieku Rapinyl pre danú indikáciu.

Žiadateľ ďalej usudzoval, že aktuálna stratégia premostenia je vhodná na schválenie lieku Rapinyl v dávkovacom rozsahu 100-800 µg na liečbu BTP u pacientov, keďže Rapinyl zabezpečuje prísun fentanylu v rozmedzí plazmovej koncentrácie, ktorý už je overený ako bezpečný a účinný. Farmakokinetika lieku Rapinyl je priamo úmerná od dávky a predvídateľná s jednorazovým aj viacnásobným dávkovaním, čiže toto jednoduché a ľahko podateľné zloženie splňa neriešenú potrebu lieku indikovaného na liečbu prelomovej bolesti u pacientov s rakovinou. Žiadateľ opísal aj navrhovaný plán riadenia rizík, zmeny a doplnenia informácií o lieku a vzdelávací program určený pre zdravotníkov, pacientov a poskytovateľov starostlivosti, ktorý sa predstaví pri uvedení lieku. Žiadateľ sa preto domnieva, že pomer prínosu a rizika je pre Rapinyl pozitívny a že výsledky ďalších klinických štúdií bezpečnosti a účinnosti lieku Rapinyl sú predvídateľné a teda nepotrebné. Sponzor okrem toho poskytol množstvo nezávislých, ohromujúco pozitívnych posudkov prínosu a rizika od odborníkov na paliatívnu starostlivosť.

Výbor CHMP nepodporil tvrdenia žiadateľa o vzťahu dávkovania medzi liekom Rapinyl a liekom Actiq a preto nemohol vyvodiť závery o porovnateľnosti systémovej expozície vzniknutej pri lieku Rapinyl a lieku Actiq. Výbor CHMP taktiež pokladal za potrebné posúdiť úplnú správu o analýze porovnateľnosti lieku Rapinyl a lieku Actiq, keďže dostupné údaje o farmakokinetike nemohli podporiť podobnosť oboch liekov. Preto sa mohol určiť profil účinnosti/bezpečnosti lieku Rapinyl.

Výbor CHMP súhlasil, že farmakodynamické vlastnosti a účinnosť fentanylu sú dobre stanovené a všimol si model bolesti pri BTP. Vzhľadom na úzky terapeutický rozsah fentanylu, profil účinnosti/bezpečnosti vo veľkej miere závisí od systémovej expozície tohto lieku, v dôsledku čoho je rozhodujúca porovnateľnosť systémovej expozície. Okrem toho výbor CHMP nebol presvedčený o žiadateľovom tvrdení o biologickej dostupnosti porovnania fentanylu medzi liekmi Rapinyl a Actiq a žiadal nezlomné preukázanie podobnosti systémovej expozície. Výbor CHMP považoval za upokojujúci nízky výskyt spektra nežiaducich účinkov u pacientov znášajúcich opiáty a všimol si tvrdenie o titracii dávky v súhrne SPC. Zaznamenal aj primerane nízke odchýlky koncentrácie fentanylu v plazme v rámci jednej osoby vrátane odchýlky súvisiacej s príjmom tekutín, ranami v ústach, xerostómiou (suchosťou ústnej sliznice) a mukozitídou. Avšak výbor CHMP sa stále domnieva, že je potrebné ďalej objasniť bezpečnosť lieku Rapinyl, najmä čo sa týka opakovaného podávania, dávky 800 µg a titrácie dávky.

Na záver možno povedať, že výbor CHMP usúdil, že žiadateľ poskytol limitované informácie o liečbe pacientov (titrácia k účinnej dávke, viacnásobné podania, podanie do najvyššej dávky), čo zabránilo posúdeniu účinnosti a bezpečnosti lieku Rapinyl v klinickom prostredí a charakterizovaniu plného klinicky relevantného profilu času a účinku lieku. Takže i napriek tomu, že výbor CHMP sa domnieva, že Rapinyl by sa mohol používať na liečbu prelomovej bolesti u pacientov s rakovinou, kombinované farmakokinetické, farmakologické a klinické údaje považuje za nedostatočné a požiadal žiadateľa o poskytnutie klinického predvedenia účinnosti a bezpečnosti lieku Rapinyl v navrhovaných dávkach vrátane najvyššej dávky.

Žiadateľ poskytol údaje zo štúdie, ktorá skúmala farmakokinetiku lieku Rapinyl u 8 pacientov s rakovinou znášajúcich opiáty, ktorá preukázala, že farmakokinetické parametre u pacientov sa nelíšili od parametrov u zdravých dobrovoľníkov, pričom mali podobnú farmakokinetickú variabilitu. Žiadateľ sa venoval aj xerostómii a mukozitíde. Zastával názor, že sa nepredpokladá, aby ktorýkoľvek z týchto stavov významne ovplyvňoval rozpustenie alebo absorpciu sublingválneho lieku Rapinyl, hoci poznamenal, že použitie lieku Rapinyl u pacientov s ťažkou mukozitídou sa nepredpokladá.

Výbor CHMP usúdil, že hoci neexistujú dôvody na podozrenie, že titrácia individuálnej dávky by u väčšiny pacientov nefungovala, výbor CHMP si všimol, že nebola preskúmaná najvyššia dávka, a veľkosť štúdie (n=8) považoval za príliš malú na to, aby bolo možné vyvodiť nejaké spoľahlivé závery z dôvodu obmedzeného počtu pozorovaní a neexistencie štatistickej analýzy dostupných údajov. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že porovnateľnosť pacientov so zdravými dobrovoľníkmi nebola preukázaná.

Závery k zoznamu otázok

V závere výbor CHMP poznamenal, že žiadateľ v priebehu postupu neposkytol žiadne nové údaje, ale nesúhlasil s hľadiskom žiadateľa, že ďalšie klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú potrebné. Odôvodnenie je skutočne postavené jedine na stratégii premostenia, ktorá predpokladá, že biologická dostupnosť dosiahnutá pri lieku Rapinyl je dvakrát vyššia ako sa dosiahne pri lieku Actiq s rovnakou molárnou dávkou. Výbor CHMP sa domnieval, že poskytnuté údaje to nepreukázali z dôvodu spochybniteľnosti spoľahlivosti štúdie EN3267-001, keďže tieto údaje neumožňujú hodnotenie biologickej dostupnosti daných dvoch zložení a pretože zhromaždenú analýzu nemožno potvrdiť. Výbor CHMP ďalej usúdil, že poskytnuté klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku Rapinyl pri liečbe BTP za normálnych podmienok sú skromné a že z poskytnutej klinickej štúdie nemožno vyvodiť žiadne závery. Tieto údaje sa navyše nemôžu porovnať s údajmi získanými od zdravých dobrovoľníkov, pretože od pacientov sú dostupné len limitované údaje o farmakokinetike. Výbor CHMP preto nemohol súhlasiť s tým, že z poskytnutej dokumentácie možno predpokladať profil

bezpečnosti a účinnosti lieku Rapinyl. V závere si výbor CHMP vyžiadal doplňujúce údaje na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku Rapinyl (nezávisle od lieku Actiq) pri liečbe BTP a prijal zoznam nevyriešených otázok.

Odpovede na zoznam nevyriešených otázok a hodnotenie výboru CHMP

V odpovedi na zoznam nevyriešených otázok dokázal žiadateľ predložiť priebežné analýzy z 2 prebiehajúcich klinických štúdií bezpečnosti a účinnosti Fázy III (EN3267-005 a EN3267-007), ktoré v USA vykonáva spoločnosť Endo. Predložené údaje vychádzajú z klinických údajov od 221 dobrovoľníkov a 41 pacientov. Žiadateľ poskytol aj údaje preukazujúce, že Rapinyl splnil primárny koncový bod účinnosti (suma rozdielov intenzity bolesti od východiskovej hodnoty do 30 minút (SPID30)) a že výsledky boli vysoko štatisticky významné ($p=0,0004$). Okrem toho sa preukázal klinicky relevantný profil času a účinku vhodný pre epizódu prelomovej bolesti a zmysuplné klinické prínosy pre pacientov – pacienti mohli určiť účinnú dávku lieku Rapinyl a úspešne ju použiť na kontrolu viacerých epizód prelomovej bolesti. Žiadateľ dospel k záveru, že optimálna dávka lieku Rapinyl poskytuje rýchly nástup analgézie, čo odzrkadľuje profil prelomovej nádorovej bolesti. Žiadateľ sa domnieval, že rýchlosť a rozsah absorpcie sú pri lieku Rapinyl aj lieku Actiq podobné a že je stanovená podobnosť farmakokinetických profilov počas prvej 30-minútovej fázy rýchlej absorpcie. Údaje zhromaždené pre Rapinyl a podstatné doplňujúce údaje o expozícii pacientov s rakovinou ďalej preukazujú, že dobrovoľníci a pacienti majú podobnú farmakokinetiku, čím sa neguje potreba ďalších štúdií na zdravých dobrovoľníkoch.

Žiadateľ usudzoval, že Rapinyl sa dá úspešne titrovať a opakovane účinne a bezpečne podať na liečbu pacientov s viacerými epizódami prelomovej bolesti. Poskytli sa aj údaje o bezpečnosti zo štúdií EN3267-005 a EN3267-007 na základe priebežného obmedzenia bezpečnostnej databázy v januári 2008, ktorá zahŕňala len závažné nežiaduce udalosti (SAE). K uvedenému dátumu neboli hlásené žiadne SAE hodnotené ako udalosti súvisiace s liekom Rapinyl v niektorej zo štúdií. Keďže bezpečnosť trans mukozálneho fentanylu je dobre opísaná, všetky relevantné bezpečnostné otázky by sa sledovali ako závažné udalosti. Žiadateľ taktiež obhajoval dávku 800 µg a diskutoval o bezpečnosti lieku Rapinyl pri naložení na kontinuálnu terapiu bolesti fentanylom alebo opiátmi inými než fentanylom a usúdil, že trans mukozálny prísun fentanylu prináša jednotné výsledky nezávisle od typu východiskovej terapie.

V závere žiadateľ usúdil, že výsledky štúdií EN3267-005 a EN3267-007 potvrdzujú dané závery založené na pôvodnej stratégii premostenia a ukazujú, že Rapinyl sa môže bezpečne a účinne použiť na liečbu viacerých epizód nádorovej prelomovej bolesti u pacientov liečených opiátmi. Žiadateľ sa domnieva, že pôvodná stratégia premostenia plus významný súbor poskytnutých potvrdzujúcich údajov o účinnosti a bezpečnosti u pacientov s rakovinou preukazujú, že Rapinyl skutočne má pozitívny profil prínosu a rizika. Žiadateľ je i napriek tomu ďalej zaviazaný k navrhovanému plánu komplexného riadenia rizika, ktorý sa zavedie.

Výbor CHMP uznal poskytnuté údaje, pričom zaznamenal a posúdil údaje z klinických skúšok EN3267-005 a EN3267-007. Hlavné využitie spomínaných priebežných analýz spočíva v detekcii akýchkoľvek nových bezpečnostných signálov a v porovnaní účinnosti vzhľadom na skoršie zistenia. Výbor CHMP usúdil, že poskytnuté informácie postačovali na vyvodenie záveru, že údaje o opakovaných dávkach po lieku Actiq a lieku Rapinyl sú podobné, a že priama úmernosť dávok medzi liekom Actiq a liekom Rapinyl sa považovala za stanovenú prostredníctvom údajov o jednej dávke pričom sa čaká na ďalšie klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti. Výbor CHMP súhlasil aj s tým, že navrhované rozmedzie dávok lieku Rapinyl je dostatočne zdokumentované a že ďalšie údaje o účinnosti a bezpečnosti k titracii dávky nie sú potrebné. Okrem toho existujú isté skúsenosti s liečbou BTP u pacientov s chronickou rakovinou, ktorí už dostávajú stabilnú dávku základnej analgézie so silnými opiátmi. Napriek tomu, že priebežné údaje podporujú navrhované dávkové rozmedzie lieku Rapinyl, výbor CHMP požadoval ďalšie klinické údaje jednoznačne preukazujúce účinnosť/bezpečnosť lieku Rapinyl. Výbor CHMP usudzuje, že farmakokinetické údaje u zdravých dobrovoľníkov v porovnaní s pacientmi sú obmedzené, hoci súhlasil, že dostupné údaje nevykazujú varovné rozdiely.

Výbor CHMP sa domnieval, že keďže údaje o účinnosti vykázali pri hodnotení SPID 30 štatisticky významný rozdiel v prospech lieku Rapinyl v porovnaní s placebom, podľa stanoviska výboru CHMP by primárne koncové body mali zahŕňať posúdenie rozdielov intenzity bolesti pomocou jednoduchej mierky a určiť reagujúce osoby. V tejto štúdií sa zvolené primárne kritériá (SPID) a čas zvolený na posúdenie účinnosti (30 min) nezdajú byť vhodné na zhodnotenie účinnosti liečby pri epizódach BTP, ktorých stredné trvanie je podľa poznatkov 30 minút. Výbor CHMP zastával stanovisko, že žiadateľ by mal poskytnúť analýzu percentuálneho údaju 30 % a 50 % reagujúcich osôb pri 10 a 15 minútach, aby bolo možné lepšie vyhodnotiť klinicky relevantný profil času a účinku. Ďalej, i napriek tomu, že v tejto fáze sa schvaľujú dôvody uvedené žiadateľom na analýzu len závažných nežiaducich udalostí a že výbor CHMP pokladal neprítomnosť nových významných bezpečnostných záležitostí za upokojujúcu, žiadateľ by mal poskytnúť úplnú bezpečnostnú analýzu. Výbor CHMP napokon usúdil, že databáza účinnosti a bezpečnosti lieku Rapinyl pri liečbe BTP u pacientov s rakovinou je pomerne slabá a že je potrebné poskytnúť ďalšie bezpečnostné analýzy: podrobnú expozíciu pacientov pre liek Rapinyl, úplnú bezpečnostnú analýzu, slovný opis úmrtí.

Na základe posúdenia údajov a odpovedí výbor CHMP považoval žiadosť týkajúcu sa lieku Rapinyl za schváliteľnú, pokiaľ žiadateľ uspokojivo odpovie na zoznam zostávajúcich otázok.

Odpovede na zoznam zostávajúcich otázok a hodnotenie výboru CHMP

Žiadateľ potvrdil, že tablety používané v štúdiách spoločnosti Endo Fázy III (EN3267-005 a EN3267-007) sú kvalitatívne aj kvantitatívne rovnaké tablety ako tablety aktuálne posudzované v Európe a že výrobný proces je rovnaký s využitím fentanylcitrátu od toho istého dodávateľa s rovnakými špecifikáciami. To umožňuje extrapoláciu záverov z týchto štúdií na Rapinyl. Výbor CHMP súhlasil a považoval túto otázku za vyriešenú.

Žiadateľ poskytol ďalšie uistenia týkajúce sa použitia lieku Rapinyl u pacientov s mukozitídou na základe publikácií a usmernení, pričom dospel k záveru, že pacienti s miernou/strednou mukozitídou môžu užívať perorálne lieky, avšak transmukozálne formy fentanylu nie sú vhodné na použitie u pacientov s ťažkou mukozitídou, kde sa uprednostňujú iné cesty podania analgézie. Žiadateľ zaviedol revidované upozornenie v časti 4.4 súhrnu SPC, kde odporučil mimoriadnu opatrnosť počas titrácie u pacientov s ranami v ústach alebo mukozitídou. Žiadateľ ďalej opísal údaje z doby bezpečnostného obmedzenia (január 2008) a usudzoval, že porovnanie odvodených informácií vyznievalo priaznivo pre hodnoty uvádzané pre Effentora a Actiq, hoci sponzor neuviedol dôvody odstúpenia pacientov. Klinický lekár alebo zdravotná sestra navyše skontrolovali ústnu dutinu 15-20 minút po liečbe s cieľom skontrolovať, či nedošlo k lokálnemu podráždeniu. Nezistili sa žiadne abnormálne výsledky a tablety boli dobre tolerované po jednej aj opakovanej dávke. Výbor CHMP sa domnieval, že počet pacientov s úspešnou titráciou k účinnej dávke sa približuje počtu pacientov sledovaných pri liekoch Actiq a Effentora, a všimol si, že sa nezistili ďalšie bezpečnostné otázky, keďže 97 % pacientov, ktorí dosiahli úspešnú titráciu k účinnej látke, dokázalo ukončiť randomizačnú fázu štúdie.

Žiadateľ sa odvolal na poskytnutú analýzu rozdielov intenzity bolesti (PID) pre Rapinyl v porovnaní s placebom z 10-minútového časového bodu v štúdií EN3267-005. Keďže v priebežnej analýze sa nevykonával rozbor 30 % a 50 % reagujúcich osôb v 10. a 15. minúte, od sponzora sa v konečnej správe o klinickej štúdií tento rozbor vyžiadala. Žiadateľ za neexistencie týchto údajov poskytol údaje, ktoré preukazovali priamu koreláciu medzi analýzou 33 % reagujúcich osôb a PID a použil aktuálne dostupné údaje o bolesti a hodnotách PID na účely odhadu miery reagujúcich osôb medzi aktívnou liečbou a liečbou placebom v skorších časových bodoch. Výsledky získané z extrapolácie, hoci neboli validované, vyznievali priaznivo v porovnaní s liekom Effentora a liekom Actiq. Na záver možno uviesť, že žiadateľ sa domnieva, že preukázanie štatisticky významného zlepšenia pri hodnotení PID v 10. a 15. minúte v štúdií EN3267-005 je vhodná a klinicky relevantná miera počiatkovej účinnosti lieku Rapinyl a že zlepšenie hodnotenia PID sa priamo ukazuje v náraste miery reagujúcich osôb. Žiadateľ predložil a obsírne opísal údaje o expozícii od 131 pacientov s úspešnou titráciou v štúdiách EN3267-005 a 007, ako aj od pacientov, ktorí dokončili obdobia kontroly v 3. a 12. mesiaci.

Žiadateľ sa venoval aj už poskytnutému súboru údajov závažných nežiaducich udalostí do bezpečnostného obmedzenia z 18. januára 2007 a usúdil, že nové bezpečnostné údaje doplnili stratégiu premostenia a boli v súlade s ďalším preskúmaním údajov o SAE do 15. mája 2008. Žiadateľ opísal pozorované signály SAE a poznamenal, že len jeden prípad bol skúšajúcim vyhodnotený ako prípad súvisiaci so skúšaným liekom. Žiadateľ sa venoval aj rozdielu medzi dobrovoľníkmi (bez skúsenosti s opiátmi) a cieľovou populáciou pacientov (chronickými používateľmi opiátov), pričom si všimol, že vzor súvisiacich udalostí sa zhoduje s dostupnou literatúrou o bezpečnostnom profile fentanylových liekov a neexistenciou trendov súvisiacich s dávkou pri výskyte nežiaducich udalostí. Počas týchto štúdií Fázy III sa podal veľký počet dávok lieku Rapinyl a zároveň sa po dlhú dobu podávali vysoké dávky lieku Rapinyl bez akéhokoľvek dôvodu k obavám týkajúcim sa charakteru a frekvencií hlásených závažných nežiaducich udalostí. Žiadateľ preto považoval bezpečnostný profil lieku Rapinyl za vhodný na danú indikáciu. Výbor CHMP upokojila neprítomnosť bezpečnostných signálov týkajúcich sa závažných nežiaducich udalostí, ale požiadal žiadateľa o predloženie úplnej bezpečnostnej analýzy ako podmienky povolení na uvedenie lieku na trh.

Žiadateľ poskytol slovné opisy prípadov pri všetkých úmrtiach, ktoré mu boli oznámené, a preskúmal nežiaduce udalosti s výsledkom smrti, pričom dospel k záveru, že skúšajúci tieto úmrtia nepovažujú za súvislosť so skúšaným liekom. Jeden pacient mal úspešný pokus o samovraždu, ale hoci je známe, že suicidálne myšlienky sú u pacientov s rakovinou častejšie ako v bežnej populácii, samovražda ani suicidálne myšlienky neboli hlásené pri lieku Actiq ani pri lieku Fentora/Effentora ako nežiaduca udalosť a na základe podobného farmakokinetického profilu lieku Rapinyl a lieku Actiq sa žiadateľ domnieva, že išlo o sporadický prípad v súlade s posudkom skúšajúceho a že nešlo o súvislosť. Výbor CHMP preskúmal slovné opisy a súhlasil so závermi žiadateľa. Úspešný pokus o samovraždu si však vyžaduje pozornosť a vzhľadom na to, že depresia a zmeny nálad sú nežiaduce udalosti uvedené v súhrne SPC pre Actiq, výbor CHMP usudzuje, že udalosti tohto typu by sa mali pozorne sledovať, a žiadal o kontrolu tejto otázky pri farmakovigilancii po uvedení lieku na trh.

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Výbor CHMP uvítal nové priebežné analýzy účinnosti a bezpečnosti lieku Rapinyl, ale domnieval sa, že nové údaje sa musia považovať za predbežné, pretože zatiaľ nie sú k dispozícii na preskúmanie kompletne výsledky skúšok. Hoci počet analyzovaných pacientov je pomerne malý, dnes sú už dostupné informácie o liečbe BTP u pacientov s rakovinou pri dávkach v rozmedzí 100 µg až 800 µg, pričom sa neobjavili žiadne bezpečnostné signály. O tom svedčia aj známe vlastnosti fentanylu, predložené klinické údaje, revidovaná verzia súhrnu SPC s odporúčaním prísne individuálnej titrácie dávky, ako aj navrhovaný plán riadenia rizík.

Z údajov o účinnosti vyplýva, že účinnosť sa pri liečbe BTP štatisticky líši od placeba a tieto výsledky sa zdajú byť klinicky relevantné. Žiadateľ poskytol extrapoláciu hodnotenia PID pri 10. a 15. minúte na mieru reagujúcich osôb. Tento výpočet sa zdá byť rozumný, avšak mala by sa predložiť analýza reagujúcich osôb, keď bude dostupná. Podľa žiadosti boli predložené dostupné údaje o expozícii a hoci nejde o definitívne údaje, výbor CHMP usudzuje, že expozícia lieku Rapinyl je v danom čase dostatočná. Vzhľadom na nízky počet dlhodobu exponovaných pacientov sú povolenia na uvedenie lieku na trh podmienené konečnými výsledkami štúdií EN3267-005 a EN3267-007. Z poskytnutých údajov o účinnosti a bezpečnosti sa zdá, že účinnosť lieku Rapinyl je porovnateľná s inými liekmi obsahujúcimi fentanyl (Actiq a Effentora) na liečbu BTP u pacientov s rakovinou.

Avšak vzhľadom na nízky počet dlhodobu exponovaných pacientov bol žiadateľ požiadaný o poskytnutie konečných výsledkov štúdií EN3267-005 a EN3267-007 a o údaje z úplných bezpečnostných analýz závažných nežiaducich udalostí, čo je podmienkou povolení na uvedenie lieku na trh. Okrem toho je potrebné monitorovať suicidalitu, keďže depresia a zmeny nálad sú súčasťou nežiaducich udalostí hlásených pre Actiq.

Výbor CHMP na záver usudzuje, že žiadateľ primerane odpovedal na otázky. Na základe preskúmania údajov a na základe odpovedí žiadateľa na zoznam nevyriešených otázok a zostávajúcich otázok výbor

CHMP usúdil, že pomer prínosu a rizika pre Rapinyl je pozitívny a že podanie sublingválnej tablety Rapinyl 50, 100, 200, 300, 400, 600 a 800 µg je schváliteľné, pokiaľ žiadateľ vykoná zmeny a doplnenia v texte informácie o lieku a splní podmienky povolenia na uvedenie lieku na trh, ako sa uvádzajú v prílohe IV.

Keďže

- odpovede poskytnuté žiadateľom, a to najmä doplňujúce klinické údaje predložené v priebehu postupu výboru CHMP, úspešne zodpovedali obavy výboru CHMP,
- dávkovacie rozmedzie lieku Rapinyl a úmernosť dávkovania medzi liekom Actiq a liekom Rapinyl sa pokladali za overené,
- a pokiaľ žiadateľ splní podmienky povolenia na uvedenie lieku na trh, ako sa uvádzajú v Prílohe IV,
- výbor CHMP usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Rapinyl je pozitívny,

výbor CHMP odporučil doplnenie Súhrnov charakteristických vlastností lieku a udelenie povolení na uvedenie na trh pre liek Rapinyl a súvisiace názvy (pozri Prílohu I), pre ktoré sa v Prílohe III nachádza Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov. Podmienky povolení na uvedenie na trh ako sa uvádza v Prílohe IV.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rapinyl a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mikrogramových sublingválnych tabliet
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

Rapinyl 100 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 200 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 300 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 400 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 600 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 800 mikrogramové sublingválne tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý sublingválna tableta obsahuje 50 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)

100 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
200 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
300 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
400 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
600 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
800 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta

50 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare päťuholníka
100 mikrogramová sublingválna tableta je biela okrúhla
200 mikrogramová sublingválna tableta je biela oválna
300 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare trojuholníka
400 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare diamantu
600 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare „D“
800 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare kapsule

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kontrola akútnej bolesti u dospelých pacientov používajúcich opiáty na potlačenie chronických bolestí spôsobených rakovinou. Akútna bolesť je prechodné vystupňovanie za normálnych okolností kontrolovanej chronickej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rapinyl sa podáva pacientom, ktorí tolerujú opiátovú terapiu na potlačenie chronických bolestí spôsobených rakovinou. Pacienti tolerujú opiátovú terapiu vtedy, ak berú orálne aspoň 60 mg morfinu denne, 25 mikrogramov fentanylu cez pokožku za hodinu, alebo ekvivalenčnú dávku iného opiátu počas jedného týždňa alebo dlhšie.

Sublingválne tablety Rapinyl sa aplikujú priamo pod jazyk na najhlbšom mieste. Sublingválne tablety Rapinyl sa nesmú prehltnúť, ale treba ich nechať úplne rozpustiť v sublingválnej dutine bez hryzenia či cmúľania. Upozornite pacientov, aby nejedli ani nepili, kým sa tableta úplne nerozpustí.

U pacientov, ktorí majú sucho v ústach, sa pred podaním Rapinylu môže sliznica pod jazykom navlhčiť vodou.

Zistenie dávky:

Optimálna dávka Rapinylu sa stanoví postupným zvyšovaním dávky, u každého pacienta individuálne. *Počas fázy zisťovania správnej dávky je k dispozícii niekoľko dávok.* Východisková dávka Rapinylu by mala byť 100 mikrogramov a postupne sa zvyšovať v rozsahu dostupnom rozsahu účinnosti tabliet.

Pre strednú optimalizáciu dávky použite zvyšovanie v krokoch tvorených 50 mikrogramovou sublingválnou tabletou.

Kým sa nedosiahne optimálna dávka, pri ktorej je primerané potlačenie bolesti s prijateľnými negatívnymi účinkami pri každej epizóde akútnej bolesti, pacientov treba starostlivo sledovať.

Prechod od iných preparátov, obsahujúcich fentanyl na Rapinyl sa nesmie urobiť v pomere 1:1, pretože preparáty majú iný absorpčný profil. Ak pacient prejde z iného fentanyl obsahujúceho preparátu, treba proces hľadania optimálnej dávky opakovať.

Odporúčame použiť nasledujúci postup hľadania optimálnej dávky, pričom ošetrojúci lekár musí v každom prípade zohľadniť klinické potreby pacienta, jeho vek a sprievodné ochorenia.

Terapia sa u všetkých pacientov začína na jednej 100 mikrogramovej sublingválnej tablete. Ak sa do 15-30 minút od podania jednotlivkej sublingválnej tablety nedosiahne primerané potlačenie bolesti, možno podať druhú 100 mikrogramovú sublingválnu tabletu. Ak ani podanie dávky 2 x 100 mikrogramov v sublingválnych tabletách neposkytne primerané potlačenie bolesti, treba pri ďalšej epizóde akútnej bolesti uvažovať o možnom zvýšení na ďalšiu vyššiu dávku. Dávku treba zvyšovať postupne, až kým sa nedosiahne požadované potlačenie bolesti. Tento postup optimalizácie dávky sa zakladá na podávaní jedinej sublingválnej tablety, pričom ďalšia sublingválna tableta sa podáva po 15-30 minútach, ak prvá tableta nedosiahne požadovaný účinok. Pri celkovej dávke 400 mikrogramov a viac dávku v dodatočnej tablete zvyšujte po 100 do 200 mikrogramoch. Ilustruje to rozpis uvedený nižšie. Pri jednej epizóde akútnej bolesti počas optimalizácie dávky nepodávajte viac ako dve (2) sublingválne tablety.

Veľkosť dávky (mikrogramy) prvej sublingválnej tablety na epizódu akútnej bolesti	Veľkosť dávky (mikrogramy) dodatkovej (druhej) sublingválnej tablety podanej po 15-30 minútach po prvej tablete, ak je to potrebné
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ak sa ani pri vyššej dávke nedosiahne potrebné potlačenie bolesti, ale vedľajšie účinky sú už neprijateľné, možno podať stredne veľkú dávku (podľa potreby 50 alebo 100 mikrogramovú sublingválnu tabletu).

V klinických štúdiách neboli hodnotené dávky vyššie ako 800 mikrogramov.

S cieľom minimalizovať riziko výskytu vedľajších reakcií typických pre opiáty a zistiť primeranú dávku, musia byť pacienti počas optimalizácie dávky dôsledne sledovaní profesionálnymi zdravotníkmi pracovníkmi.

Udržiavacia terapia:

Akonáhle bola zistená vhodná jednotlivá dávka, čo môže byť viac ako jedna tableta, pacienta treba na tejto dávke udržiavať a celkovú dennú dávku Rapinylu obmedziť na štyri jednotlivé dávky.

Upravenie dávkovania:

Ak sa odozva na Rapinyl (analgetický účinok alebo vedľajšie reakcie) významne zmení, dávku bude treba upraviť tak, aby sa opäť dosiahla optimálna dávka.

Ak dochádza počas dňa k viac ako štyrom epizódam akútnej bolesti počas viac ako štyroch za sebou idúcich dní, treba prehodnotiť dávku opiátu s dlhotrvajúcim účinkom pre chronickú bolesť. Ak sa zmení opiát s dlhotrvajúcim účinkom, alebo jeho dávkovanie, treba prehodnotiť dávku Rapinylu, a opäť ju optimalizovať.

Opätovnú optimalizáciu dávky akéhokoľvek analgetika musí sledovať profesionálny zdravotnícky pracovník.

Ukončenie terapie:

U pacientov, ktorí už nevyžadujú terapiu opiátmi sa dávka Rapinylu musí zohľadniť predtým ako sa začne postupne znižovať dávka opiátov, aby sa minimalizovali účinky odvykania.

U pacientov, ktorí potrebujú opiátovú terapiu pre chronickú bolesť, ale už nepotrebnú tlmiť akútnu bolesť, je možné liečbu Rapinylom ukončiť okamžite.

Použitie pre deti a mladistvých:

Rapinyl sa nesmie používať pre osoby mladšie ako 18 rokov, kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosť a účinnosti.

Použitie u seniorov

Stanovenie optimálnej dávky treba robiť mimoriadne starostlivo a pozorne sledovať pacientov na prejavy otravy fentanylom (pozri časť 4.4)

Používanie u pacientov s poškodenou funkciou pečene a ľadvín

Pacientov s obmedzenou funkciou pečene či ľadvín treba starostlivo sledovať, či vo fáze optimalizácie dávky neprejavujú príznaky otravy fentanylom (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Použitie Rapinylu je kontraindikované u pacientov, ktorí nedostávajú opiáty, pretože je tu riziko život ohrozujúcej respiračnej depresie.

Vážne potlačenie dýchacích funkcií alebo vážne blokovanie pľúc.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientov, aj ich ošetrojúci personál treba informovať, že obsah aktívnej látky v Rapinyle môže byť smrteľný pred dieťa a tablety preto treba uchovávať mimo dosah a dohľad detí.

Pretože opiátová terapia, napr. Rapinylom, môže mať potenciálne vážne vedľajšie účinky, pacientov aj ošetrojúci personál si musia byť vedomí dôležitosti správneho používania Rapinylu a čo treba robiť v prípade, že sa objavia známky predávkovania.

Skôr ako liečbu Rapinylom spustíte, musí byť u pacientov stabilizovaná liečba chronickej bolesti pomocou opiátov.

Pri opakovanom podávaní opiátov ako fentanyl sa môže vyvinúť tolerancia alebo fyzická/psychická závislosť. Iatrogénna závislosť po terapeutickom použití opiátov je zriedkavá.

Tak ako u všetkých opiátov je tu pri používaní Rapinylu riziko klinicky významnej respiračnej depresie. Mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje počas hľadania optimálnej dávky pre pacientov s chronickým blokovaním pľúcnych kanálov alebo trpiacich iným ochorením zvyšujúcim riziko potlačenia respirácie (napr. myastenia gravis), pretože hrozí zhoršenie respiračnej depresie, čo môže viesť až k jej zlyhaniu.

Pri podávaní Rapinylu buďte mimoriadne opatrní u pacientov, ktorí sú obzvlášť citliví na intrakraniálne efekty hyperkapnie, napríklad u tých, ktorí vykazujú známky zvýšeného intrakraniálneho tlaku, potlačeného vedomia, kómy alebo mozgových nádorov. U pacientov so zraneniami hlavy môžu opiáty maskovať klinický priebeh. V takom prípade použite opiáty iba ak je to absolútne nevyhnutné.

Bolo preukázané, že intravenózne podanie fentanylu spôsobuje bradykardiu. Rapinyl používajte opatrne u pacientov s bradyarytmiami.

Údaje z intravenózných štúdií s fentanylom poukazujú na to, že u starších pacientov je spomalené jeho vylučovanie a tým predĺžený polčas zotrvania v tele a že môžu byť citlivejší na aktívnu látku ako mladí pacienti. Starší, telesne schátrani a chorobou oslabení pacienti musia sledovaní na prejavenie sa príznakov toxicity fentanylu a príslušné zníženie dávky.

Rapinyl treba podávať opatrne pacientom s obmedzenou funkciou pečene či ľadvín, predovšetkým vo fáze hľadania optimálnej dávky. Ak sa Rapinyl použije u pacientov so zhoršenou funkciou pečene či ľadvín, zvýši sa biodostupnosť fentanylu a zhorší sa jeho vylúčenie zo systému, čo môže viesť k jeho akumulácii a k výraznejším a predĺženým opiátovým účinkom.

Buďte opatrní pri nasadení Rapinylu u pacientov s hypervolémiou a hypotenziou.

Rapinyl nebol študovaný u pacientov s ranami v ústach alebo zápalom ústnych slizníc. U takýchto pacientov hrozí riziko zvýšenej systémovej expozície aktívnej latke a preto sa pri hľadaní optimálnej dávky vyžaduje mimoriadna opatrnosť.

Pri ukončení terapie Rapinylom sa nesmú vyskytnúť pozorovateľné efekty, iba možné symptómy ukončenia podávania ako úzkosť, triaška, potenie, bledosť, žalúdočné ťažkosti a zvracanie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Fentanyl je metabolizovaný CYP3A4. Liečivá, ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4, ako napríklad makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín), azolové antifungálne preparáty (napr. ketokonazol, itrakonazol) alebo určité inhibítory proteáz (napr. ritonavir) môžu zvýšiť biodostupnosť fentanylu potlačením jeho systémoveho odbúravania a tým potenciálne predĺžiť, alebo potencovať opiátové účinky. Je známe, že aj grapefruitová šťava inhibuje CYP3A4. Ak sa fentanyl podáva spolu s inhibítormi CYP3A4, treba postupovať opatrne.

Súbežné podávanie iných látok potlačujúcich CNS, ako sú deriváty morfinu (analgetiká a antitusiká), všeobecné anestetiká, relaxanty kostrového svalstva, sedatívne antidepresívne látky, sedatívne H1 antihistaminiká, barbituráty, anxiolytiká (napr. benzodiazepíny), hypnotiká, antipsychotiká, klonidín a príbuzné látky môžu spôsobiť výraznejšie potlačenie CNS. Môže sa dochádzať k respiračnej depresii, hypotenzia a výrazný sedatívny účinok.

Alkohol potencuje sedatívne účinky morfinových analgetík, preto pri terapii Rapinylom neodporúčame požívať alkoholické nápoje ani medicínske prípravky obsahujúce alkohol.

Používanie Rapinylu sa neodporúča u pacientov, ktorým boli v priebehu 14 dní podané inhibítory na báze monoamín oxidázy (MAO), pretože u MAO inhibítorov je známe, že spôsobujú silné a nepredvídateľné potencovanie ópiových analgetík.

Neodporúča sa súbežné nasadenie čiastočných ópiových agonistov/antagonistov (napr. buprenorfinu, nalbufinu, pentazocínu). Tieto vykazujú vysokú afinitu k opiátovým receptorom s relatívne nízkou vlastnou aktivitou a preto čiastočne antagonistujú analgetický účinok fentanylu a môžu u pacientov závislých na opiátoch vyvolať odvykacie symptómy.

4.6 Gravidita a laktácia

Bezpečnosť fentanylu počas tehotenstva nebola zistená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Fentanyl sa má nasadzovať počas tehotenstva iba ak je to nevyhnutné.

Dlhodobá liečba počas tehotenstva môže u novorodenca vyvolať odvykacie príznaky.

Fentanyl sa nemá používať pred pôrodom v štádiu pôrodu (vrátane pôrodu cisárskym rezom), pretože fentanyl prechádza placentou a môže u plodu alebo u novorodenca spôsobiť potlačenie dýchania.

Fentanyl je vylučovaný do materského mlieka a môže spôsobiť respiračnú depresiu u dojčeného dieťaťa. Použitie fentanylu u dojčiacich žien je prípustné iba v prípadoch, keď výhody vysoko prevažujú nad potenciálnymi rizikami pre matku a dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Fentanyl však môže negatívne ovplyvniť mentálne aj fyzické schopnosti vykonávať potenciálne nebezpečné činnosti, akými sú jazda s ťažkými strojmi a ich obsluha. Pacienti by nemali jazdiť so strojmi ani ich obsluhovať, ak pociťujú závrat alebo ospalosť, rozmazané alebo dvojité videnie ako dôsledok terapie Rapinylom.

4.8 Nežiaduce účinky

U Rapinylu možno očakávať nežiaduce účinky typické pre opiáty; pri dlhšom používaní má ich intenzita klesajúcu tendenciu. K najväčším typickým opiátovým vedľajším účinkom patrí respiračná depresia (ktorá môže viesť až k zástave dýchania), hypotenzia a šok. K iným veľmi často sa vyskytujúcim vedľajším účinkom patria: Žalúdočné ťažkosti, zvracanie, zápcha, bolesti hlavy, ospalosť/únava a závrat.

Negatívne reakcie zaznamenané u pacientov aj dobrovoľníkov v klinických štúdiách Rapinylu, ktorých pôvodcom sa zdá byť liečba sú uvedené nižšie podľa tried systémových orgánov a frekvencie výskytu (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Závrat, ospalosť, bolesti hlavy

Časté: Vazovagálna synkopa, hypoastézia, parestézia, precitlivosť na silné zvuky

Ochorenia oka

Časté: Abnormálne videnie

Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: Respiračná depresia, depresia, rinitída, faryngitída

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Žalúdočná nevoľnosť

Časté: Zvracanie, bolesti v žalúdku, hnačka, zápcha, pobolievanie brucha, poruchy trávenia, sucho v ústach

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Vyrážka, svrbenie

Cievne poruchy

Časté: Ortostatická hypotenzia, sčervenanie, návaly tepla

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Únava

Časté: Asténia, podráždenie miesta aplikácie

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: Depresia, anorexia, zhoršená schopnosť koncentrácie, eufória

Všetky vyššie uvedené negatívne účinky boli pozorované u dobrovoľníkov predtým neliečených opiátmi, ktorým bol podaný Rapinyl. Pacienti (n=23), ktorí dostávali Rapinyl pociťovali iba závrat, žalúdočnú nevoľnosť a zvracanie.

Boli pozorované aj nasledujúce negatívne účinky spojené s inými fentanylovými prípravkami (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$; veľmi zriedkavé $< 1/10,000$; neznáme (z dostupných údajov)):

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti

Menej časté: Bradykardia, tachykardia, hypertenzia

Veľmi zriedkavé: arytmie

Poruchy nervového systému

Časté: Myoklonus, nespavosť, poruchy chuti

Menej časté: Abnormálna chôdza/koordinácia, závrat, amnézia, poruchy reči, triaška

Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Hypoventilácia, astma, dyspnoe,

Veľmi zriedkavé: Apnoe, hemoptýza

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: Gastrointestinálna oklúzia, dysfágia, ústne vredy/stomatitída, poruchy jazyka

Menej časté: Nafúknuté brucho, plynatosť, smäd

Vzácné: Štikútanie

Poruchy obličiek a močových sústavy

Menej časté: Zadržiavanie moču, zmeny vo frekvencii urinácie

Veľmi zriedkavé: Kŕče močového mechúra, oligúria

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Potenie

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Časté: Náhodné zranenia

Cievne poruchy

Časté: Vazodilatácia

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Menej časté: Nepříjemný telesný pocit

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: Halucinácie, zmätenosť, úzkosť, nervozita, abnormálne myšlienky a sny

Menej časté: Nepokoj, strata osobnosti, emocionálna labilita

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania fentanylom sú zvýraznením jeho farmakologických účinkov, pričom najväčnejší z nich je respiračná depresia, ktorá môže viesť až k zástave dýchania.

Okamžité riešenie predávkovania opiátmi zahŕňa vybratie zvyšku sublingválnej tablety z úst, fyzikálnu a verbálnu stimuláciu pacienta a zhodnotenie úrovne vedomia. U pacienta treba udržiavať priechodnosť dýchacích ciest. V prípade potreby treba zasunúť orofaryngálnu alebo endotracheálnu dýchaciu trubicu, podávať kyslík a spustiť mechanickú podporu dýchania. Okrem toho treba udržiavať telesnú teplotu a prívod parenterálnej tekutiny.

Pre riešenie náhodného predávkovania u osôb predtým nevystavených opiátom použite naloxón alebo iného antagonistu opiátov podľa klinickej indikácie a v súlade s ich Súhrnom charakteristík produktu. Opakované podanie antagonistu opiátov môže byť potrebné, ak sa respiračná depresia predĺži.

Pri riešení predávkovania naloxónom alebo iným antagonistom opiátov u pacientov na opiátoch treba postupovať opatrne, aby sa nespustil akútny odvykací syndróm.

Ak dôjde k významnej, alebo pretrvávajúcej hypotenzii treba uvažovať o hypovolémii a situáciu treba riešiť prívodom vhodnej parenterálnej tekutiny.

Svalová stuhnutosť brániaca respirácii bola pozorovaná u fentanylu a iných opiátoch. V takejto situácii môže byť potrebná endotracheálna intubácia, podpora dýchania a podávanie antagonistov opiátov ako aj svalových relaxantov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Deriváty fenylpiperidínu. ATC kód: N02AB03

Fentanyl je výkonné analgetikum typu μ -opiátu s rýchlym nástupom účinku a krátkym pretrvaním účinku. Fentanyl je asi 100-krát výkonnejšie analgetikum ako morfín. Sekundárne účinky fentanylu na CNS, respiračné a gastrointestinálne funkcie sú typické pre ópiové analgetiká a sú považované za reprezentatívne pre danú triedu preparátov.

Analgetické účinky fentanylu závisia od hladiny aktívnej látky v krvi; u pacientov predtým neliečených opiátmi sa minimálne účinné koncentrácie analgetika v sére pohybujú v rozsahu 0,3-1,2 ng/ml, pričom hladina 10-20 ng/ml v krvi spôsobuje chirurgickú anestéziu a výraznú respiračnú depresiu.

U pacientov trpiacich chronickou rakovinovou bolesťou a udržiavaných na stabilných dávkach opiátov Rapinyl spôsobuje oproti placebo výraznú úľavu od akútnej bolesti po 15 minútach od podania a významne nižšiu potrebu pre záchrannú analgetickú terapiu. Bezpečnosť a účinnosť Rapinyly bola hodnotená u pacientov, ktorí ho brali pri nábehu epizódy akútnej bolesti. Preventívne použitie Rapinyly pre predvídateľné epizódy akútnej bolesti nebolo v klinických skúškach skúmané.

Fentanyl, podobne ako iní antagonisti μ -ópiového receptora spôsobujú od dávky závislú respiračnú depresiu. Toto riziko je vyššie u pacientov neliečených opiátmi ako u pacientov so silnými bolesťami,

alebo pacientov na chronickej terapii opiátmi. Dlhodobá liečba opiátmi vedie k vzniku tolerancii ich sekundárnych účinkov.

Aj keď opiáty obecné zvyšujú tonus hladkých svalov močových ciest, čistý výsledný efekt je variabilný, spôsobujúci v niektorých prípadoch nutkanie na močenie, v iných ťažkosti s močením.

Opiáty zvyšujú tonus a znižujú hnacie kontrakcie hladkého svalstva gastrointestinálneho traktu, čo zvyšuje čas prechodu zažívacím traktom a môže byť príčinou zápchy spôsobenej fentanylom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fentanyl je výrazne lipofilný preparát, rýchlo sa absorbujúci cez sliznicu úst a pomalšie cez gastrointestinálny trakt. Orálne podaný fentanyl podstupuje pri prvom priechode výrazné zmeny pri priechode pečeňou a črevným systémom.

Rapinyl predstavuje rýchlorozpustnú formuláciu sublingválnej tablety. Rýchla absorpcia fentanylu prebehne počas približne 30 minút od podania Rapinylu. Biodostupnosť Rapinylu nebola študovaná, ale odhaduje sa na 70%. Maximálna stredná koncentrácia fentanylu v plazme sa pohybuje v rozsahu od 0,2 do 1,3 ng/ml (po podaní 100 až 800 µg Rapinylu) a dosiahne sa v priebehu 22,5 až 240 minút.

Asi 80-85% fentanylu sa viaže na plazmové proteíny, predovšetkým na α 1-glykoproteín a do menšej miery na albumín a lipoproteín. Objemová distribúcia fentanylu v stabilizovanom stave je približne 3-6 l/kg.

Fentanyl sa metabolizuje hlavne účinkom CYP3A4 na niekoľko farmakologicky inaktívnych metabolitov, ku ktorým patrí aj norfentanyl. V priebehu 72 hodín od intravenózneho podania fentanylu je približne 75% dávky vylúčenej do moču, hlavne vo forme metabolitov, pričom nezmenenej aktívnej látky je menej ako 10%. Asi 9% dávky sa vylúči stolicou, hlavne vo forme metabolitov. Celková rýchlosť odbúravania fentanylu z plazmy je asi 0,5 l/h/kg. Po podaní Rapinylu je hlavný polčas metabolizovania fentanylu asi 7 hodín (rozpätie hodnôt je 3-12,5 hodín) a konečný polčas metabolizácie je asi 20 hodín (11,5-25 hodín).

Ukázalo sa, že farmakokinetika Rapinylu je lineárne závislá od dávky v rozsahu dávok 100 až 800 µg.

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách

K zvýšeným koncentráciám v sére môže dôjsť v prípade funkčnej poruchy pečene či ľadvín. Starší, zoslabnutí a obecní pacienti v zhoršenom stave vylučujú fentanyl pomalšie, čo spôsobuje dlhší konečný polčas premeny (pozri časti 4.2 a 4.4)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnostná farmakológia a údaje toxicity pre opakovaných dávkach nesignalizujú žiadne riziká, ktoré by už neboli pokryté inými časťami tohto Prehľadu vlastností produktu. Štúdie na zvieratách ukázali zníženie plodnosti a zvýšenú úmrtnosť potkaních plodov. Teratogénne účinky však objavené neboli.

Testovanie mutagenity na baktériách a hlodavcoch poskytli negatívne výsledky. Podobne ako iné opiáty fentanyl spôsobuje *in vitro* mutagenitu cicavčích buniek. Riziko mutagenity však v klinickom použití vyzerá nepravdepodobne, pretože účinky sa prejavujú až pri veľmi vysokých koncentráciách.

Dlhodobé štúdie karcinogenity neboli robené.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)
Oxidom kremičitým impregnovaná mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnezium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale blistra, na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sublingválne tablety Rapinyl sú balené v OPA/PVC/alumínium/alumínium blistroch uložených v kartónovej škatuľke. Každé balenie má farebne kódovanú účinnosť sublingválnych tabliet.

Veľkosť balenia: Balenie 10 a 30 sublingválnych tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Odpad je potrebné bezpečne zlikvidovať. Pacientov/ošetrojúce osoby treba viesť k tomu, aby nepoužívané lieky vrátili do lekárne, kde budú zlikvidované v súlade s národnými a miestnymi predpismi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]
{Meno a adresa}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Označenie obalu

1. NÁZOV LIEKU

Rapinyl a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mikrogramov sublingválnych tabliet
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

Rapinyl 100 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 200 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 300 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 400 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 600 mikrogramové sublingválne tablety
Rapinyl 800 mikrogramové sublingválne tablety

Fentanylu

2. LIEČIVO

Každá sublingválna tableta obsahuje 50 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)

100 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
200 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
300 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
400 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
600 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
800 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sublingválna tableta

10 tabliet

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Sublingválne použitie

Rozpustenie pod jazykom.

Neprehĺtať

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ
--

Tento produkt používajte PRESNE podľa predpisu. V prípade použitia inou osobou produkt môže predstavovať vážne ohrozenie zdravia.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: (mesiac/rok)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale blistra, na ochranu pred vlhkosťou.

Odporúčame Rapinyl skladovať v uzamykateľnom priestore

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

Nepoužitý prípravok podľa možnosti vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže: XXXX

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistre

1. NÁZOV LIEKU

Rapinyl a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 µg sublingválnych tabliet

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

Rapinyl 100 µg sublingválnych tabliet

Rapinyl 200 µg sublingválnych tabliet

Rapinyl 300 µg sublingválnych tabliet

Rapinyl 400 µg sublingválnych tabliet

Rapinyl 600 µg sublingválnych tabliet

Rapinyl 800 µg sublingválnych tabliet

Fentanyl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA: PRE POUŽÍVATEĽOV

Rapinyl a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) **50 mikrogramové sublingválne tablety**

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

Rapinyl 100 mikrogramové sublingválne tablety

Rapinyl 200 mikrogramové sublingválne tablety

Rapinyl 300 mikrogramové sublingválne tablety

Rapinyl 400 mikrogramové sublingválne tablety

Rapinyl 600 mikrogramové sublingválne tablety

Rapinyl 800 mikrogramové sublingválne tablety

Fentanyl

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Rapinyl a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Rapinyl
3. Ako užívať Rapinyl
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rapinyl
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE RAPINYL A NA ČO SA POUŽÍVA

Rapinyl je určený na liečbu ľudí, ktorí už pravidelne berú silné lieky proti bolesti (opiáty) na potlačenie chronickej rakovinovej bolesti, ale potrebujú zvládnuť epizódy akútnej bolesti. Ak si nie ste istí, pohovorte si s lekárom.

Akútna bolesť je bolesť, ktorá nasadzuje náhle ak napriek tomu, že ste brali alebo použili obvyklý liek proti bolesti na báze opiátov.

Aktívnou látkou sublingválnych tabliet **Rapinyl** je fentanyl. Fentanyl patrí do skupiny silných liekov proti bolesti zvaných opiáty.

2. SKÔR AKO UŽIJETE RAPINYL

Nepoužívajte Rapinyl

- keď ste alergický (precitlivý) na fentanyl alebo na niektorú z ďalších zložiek Rapinyl.
- ak máte vážne dýchacie ťažkosti

Skôr ako začnete brať Rapinyl, **musíte mať za sebou obdobie pravidelného brania či používania liekov proti bolesti, zvaných opiáty, určených pre vaše trvalé bolesti.**

V opačnom prípade môže tento liek spôsobiť vážne dýchacie ťažkosti (pozri časť 4 – Možné vedľajšie účinky). Ak si nie ste istí, pohovorte si s lekárom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Rapinylu

Pred začatím liečby, či mate alebo ste v minulosti mali niektoré z nižšie uvedených problémov, pretože ich lekár musí zobrať do úvahy pri predpisovaní správnej dávky:

- zranenie hlavy, pretože Rapinyl môže zamaskovať rozsah zranenia
- Dýchacie ťažkosti alebo myasténiu gravis (stav charakterizovaný oslabením svalstva)
- Nízky srdcový tep alebo nízky tlak
- ochorenie pečene alebo ľadvín, pretože v takom prípade musí lekár starostlivo zvážiť dávkovanie
- Mozgový nádor a/alebo zvýšený vnútrolebečný tlak (zvýšený tlak v lebečnej dutine, ktorý spôsobuje bolesti hlavy, chorobný pocit a neostré videnie)
- Rany v ústach alebo zápal ústnych slizníc (opuchy a sčervenanie v ústnej dutine)

Ak beriete Rapinyl a idete podstúpiť akúkoľvek operáciu, upozornite lekára či zubára, že beriete tento liek.

Užívanie iných liekov

Oznámte lekárovi či lekárnikovi ak beriete, alebo ste nedávno brali akékoľvek iné lieky (iné než vaše štandardné opiáty proti bolesti), vrátane nepredpisových liekov.

Nasledovné lieky môžu posilniť účinok Rapinylu:

- Určité protipliesňové prípravky obsahujúce napr. ketokonazol alebo itrakonazol (používané pri pliesňových infekciách).
- Určité typu antibiotík proti infekciám (nazývaných makrolidy, obsahujúce napr. erytromycín).
- Určité typy antivirálnych liekov proti vírusovým infekciám (nazývaných inhibítory proteáz, obsahujúce napr. ritonavir).
- Liečivá obsahujúce alkohol
- Lieky nazývané inhibítory monoamine-oxidázy (MAO), používané pri silnej depresii a Parkinsonovej chorobe. Oznámte lekárovi, ak ste brali tento typ liekov v priebehu minulých dvoch týždňov

Nasledovné lieky môžu zoslabiť účinok Rapinylu:

- Určité typy silných liekov proti bolesti, obsahujúcich napr. buprenorfín alebo pentazocín

Rapinyl môže posilniť účinok liekov, ktoré spôsobujú ospalosť, vrátane:

- Iných **silných liekov proti bolesti** (typu opiátov, napr. proti bolesti a kašľu).
- Všeobecných anestetík (používaných na uspávanie pri operáciách)
- Svalových relaxantov
- Tabletiiek na spanie
- Liekov proti
 - depresii
 - alergiám
 - úzkosti a psychóze
- Liekov obsahujúcich klonidín (proti vysokému krvnému tlaku).

Užívanie Rapinylu s jedlom a nápojmi

U niektorých ľudí Rapinyl môže vyvolať ospalosť. Bez porady s lekárom nepite alkohol, inak môže byť vaša ospalosť horšie ako obvykle.

Ak vám predpísali Rapinyl, nepite grapefruitový džús, pretože tento zhoršuje vedľajšie účinky Rapinylu.

Tehotenstvo a dojčenie

Rapinyl smiete používať počas tehotenstva iba na priamu radu lekára.

Fentanyl prechádza do materského mlieka a môže spôsobiť extrémnu ospalosť a plytké dýchanie dojčaťa. Poradte sa s lekárom a počas dojčenia Rapinyl používajte, iba ak je lekár presvedčený, že pozitívne účinky prevážia nad rizikami pre dieťa.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Fentanyl môže negatívne ovplyvniť mentálne aj fyzické schopnosti vykonávať potenciálne nebezpečné činnosti, akými sú jazda s ťažkými strojmi a ich obsluha.

Ak sa vám krúti hlava, ste ospalí alebo máte neostré videnie počas brania Rapinylu, nejazdite autom ani neobsluhujte stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ RAPINYL

Predtým ako prvý krát užijete Rapinyl, lekár vám vysvetlí, ako ho treba užívať, aby účinne potláčal vaše akútne bolesti.

Vždy užívajte Rapinyl presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento produkt treba užívať VÝLUČNE podľa pokynov lekára. Nesmie byť užívaný nikým iným, inak môže dôjsť VÁŽNYM zdravotným rizikám, hlavne u detí,

Vstupná fáza – nájdenie najvhodnejšej dávky

Aby Rapinyl úspešne fungoval, lekár musí stanoviť optimálne dávkovanie pre jednotlivú epizódu akútnej bolesti. Sublingválne tablety Rapinyl sú k dispozícii v celom rozsahu intenzít účinku. Pre nájdenie najvhodnejšej dávky budete musieť vyskúšať tablety Rapinylu s rôznou intenzitou účinku počas niekoľkých epizód akútnej bolesti. Váš lekár Vám pritom pomôže a bude s Vami spolupracovať pri hľadaní vhodného typu tablety.

Ak vám jedna tableta neposkytne úľavu od akútnej bolesti, na radu lekára môžete v danej epizóde užiť dve tablety. Druhú tabletu užite iba ak vám to poradí lekár, inak môže dôjsť k predávkovaniu. Lekár vám poradí, akú silnú tabletu máte zobrať.

Rapinyl sa líši od iných liekov, ktoré ste užívali proti akútnej bolesti. **Dávku Rapinylu vždy užívajte presne podľa pokynov lekára** – môže to byť iná dávka ako dávky iných liekov, ktoré ste užívali proti akútnej bolesti.

Udržiavacia fáza – akonáhle bola optimálna dávka nájdená

Akonáhle ste s pomocou lekára našli dávku Rapinylu, vhodnú pre potlačenie vašej akútnej bolesti, neužívajte ju viac ako štyrikrát denne. **Dávka Rapinylu sa môže skladať z viac ako jednej tablety.**

Ak máte pocit, že vami užívaná dávka nestačí na kontrolu akútnej bolesti, oznámte to lekárovi, ktorý musí dávkovanie upraviť.

Dávku Rapinylu meňte iba po porade s lekárom.

Podávanie lieku

Rapinyl sa aplikuje pod jazyk. Znamená to, že sa tableta vkladá pod jazyk, kde sa rýchlo rozpustí, aby fentanyl mohol byť absorbovaný ústnou sliznicou. Po absorbovaní fentanyl začne potláčať bolesť. Ak sa dostaví epizóda akútnej bolesti, zoberte dávky predpísané lekárom nasledovne:

- Ak máte sucho v ústach, trochu vody si ich navlhčíte. Vodu prehltajte, alebo vyplňte.
- Tablet(u)y vyberte z blistra tesne pred použitím.
- Stiahnite kryciu fóliu z hornej časti blistra a opatrne vyberte tabletu. Nesnažte sa tabletu cez fóliu pretlačiť von, ako to robíte u bežných tabliet
- Tabletú si vložte pod jazyk čo najďalej dozadu a nechajte ju úplne rozpustiť.
- Rapinyl sa pod jazykom rýchlo rozpustí a absorbuje, aby mohol potlačiť bolesť. Je dôležité, aby tabletu necmúľali, nehrýzli ani neprehltávali.
- Pokým sa tableta úplne nerozpustí, nič nejedzte ani nepite.

Ak užijete viac Rapinylu, ako máte

- vyberte zvyšky tablety z úst
- vysvetlite, čo sa stalo ošetrovateľovi alebo inej osobe v dome
- buď vy, alebo váš ošetrovateľ by ste mali ihneď upovedomiť lekára, lekárnik alebo miestnu nemocnicu a poradiť sa o ďalšom postupe.
- počas čakania na lekára pacienta udržiavajte pri vedomí rozprávaním alebo občasným zatrasením

K symptómom predávkovania patrí:

- extrémna ospalosť
- ploché, pomalé dýchanie

Ak tieto príznaky pozorujete, ihneď zavolajte záchranku.

Ak sa zdá, že niekto zoberal Rapinyl omylom, ihneď zavolajte záchranku.

Ak prestanete užívať Rapinyl

Užívanie Rapinylu vysaďte na pokyn vášho lekára. Pre potlačenie chronickej bolesti musíte pokračovať v pravidelnom braní opiátových analgetík podľa pokynov lekára.

Pri ukončení terapie Rapinylom sa nesmú vyskytnúť pozorovateľné efekty, iba možné odvykacie symptómy ako úzkosť, triaška, potenie, bledosť, žalúdočné ťažkosti a zvracanie.

Ak však máte obavy o potlačenie vašich bolestí, mali by ste sa poradiť s lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Rapinyl môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky (prejavujú sa u viac ako jedného z 10):

- Žalúdočné ťažkosti, bolesti hlavy, ospalosť/únava, závrat.

Časté vedľajšie účinky (prejavujú sa u jedného až 10 užívateľov zo 100):

- Zvracanie, hnačka, zápcha, bolesti brucha, pocit nafúknutosti, poruchy zažívania, strata chuti do jedla
- Depresia, problémy z koncentráciou, nápadne dobrý pocit
- Zvýšená citlivosť na zvuky a hluk, neostré alebo dvojité videnie
- Nízky krvný tlak, sčervenanie/návaly tepla, pomalé plytké dýchanie, pocit slabosti, pocit upadnutia do mdloby, znížená dotyková citlivosť, znecitlivenie alebo brnenie
- Tečúci alebo upchaný nos, sucho v ústach, bolesti hrdla, svrbenie kože, kožná vyrážka, podráždenie pod jazykom

K iným známym vedľajším účinkom fentanylu patria:

- Veľmi časté vedľajšie účinky (prejavujú sa u viac ako jedného z 10 ľudí): nadmerné potenie
- Časté vedľajšie účinky (prejavujú sa u jedného až 10 užívateľov zo 100): Dezorientácia, stavu úzkosti alebo nervozity, halucinácie, abnormálne predstavy, svalové záškľby, ťažkosti so zaspávaním, zvláštne sny, problémy s chuťou alebo jazykom, sčervenanie, ústne vriedky/pľuzgieri, upchanie čriev, ťažkosti s prehĺtaním, náchylnosť k úrazom
- Časté vedľajšie účinky (prejavujú sa u jedného až 10 užívateľov z 1 000): Nepokoj, pocit odosobnenia, zmeny nálady, triaška, ťažkosti s vyjadrovaním, zabudlivosť, strata koordinácie, závrat, zrýchlený alebo spomalený tep, vysoký krvný tlak, dýchacie ťažkosti, pomalé alebo plytké dýchanie, astma, opuchy, plynatosť, smäd, ťažkosti s chodením na toaletu, zmena frekvencie chodenia na toaletu, nevoľnosť
- Časté vedľajšie účinky (prejavujú sa u jedného až 10 užívateľov z 10 000): štikútanie
- Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (prejavujú sa u menej ako jedného užívateľa z 10 000): nepravidelný tep, zástava dýchania, krv v slinách, zmenšené množstvo moču, bolestivé sťahy močového mechúra

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ RAPINYL

Liek na utíšenie bolesti Rapinyl je veľmi účinný a pri náhodnom požití dieťaťom môže spôsobiť jeho smrť. Uchováajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Rapinyl po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

chováajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C

Uchováajte v pôvodnom blistra, na ochranu pred vlhkosťou.

Odporúčame Rapinyl skladovať v uzamykateľnom priestore.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Rapinyl obsahuje

Liečivo je fentanyl. Jedna sublingválna tableta obsahuje:

50 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
100 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
200 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
300 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
400 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
600 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)
800 mikrogramov fentanylu (vo forme citrátu)

Ďalšie zložky sú manitol (E421), oxidom kremíka impregnovaná mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnézium-stearát.

Ako vyzerá Raapinyl a obsah balenia

Rapinyl vyzerá ako malá biela sublingválna tableta, ktorá sa zasúva pod jazyk. Dodávajú sa tablety s rôznou účinnosťou a rôznym tvarom. Váš lekár vám predpíše účinnosť (tvar) tablety a počet tabliet pre vašu dávku.

50 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare päťuholníka
100 mikrogramová sublingválna tableta je biela okrúhla
200 mikrogramová sublingválna tableta je biela oválna
300 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare trojuholníka
400 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare diamantu
600 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare „D“
800 mikrogramová sublingválna tableta je biela v tvare kapsule

Tablety Rapinylu sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 10 alebo 30 tabliet.

Na trhu nemusia byť všetky druhy balení.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Držiteľ povolenia na distribúciu:

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Výrobca:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Švédsko

Tel. +46 8 6025200

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}.

PRÍLOHA IV
PODMIENKY POVOLENÍ NA UVEDENIE NA TRH

Príslušné národné úrady koordinované referenčným členským štátom zabezpečia, aby držitelia povolení na uvedenie na trh splnili nasledujúce podmienky:

Žiadateľ sa zaväzuje poskytnúť príslušnému národnému úradu referenčného členského štátu tieto informácie:

- analýzu miery 30 % a 50 % reagujúcich osôb v 10. a 15. minúte pri štúdií EN-3267-005,
- konečné výsledky štúdií EN3267-005 and 3267-007 vrátane podrobnej expozície pacientov a úplnej bezpečnostnej analýzy.