

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKE OBLIKE, JAKOSTI ZDRAVILA,
POSTOPKA UPORABE, PROSILCA IN IMETNIKA DOVOLJENJA
ZA PROMET V DRŽAVI ČLANICI**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Avstrija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Belgija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Ciper		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

¹ Odobritev imena v postopku

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Češka republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Danska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Estonija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Finska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Francija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

² Odobritev imena v postopku

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Nemčija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Grčija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Madžarska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Islandija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Ireland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Italija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl3	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Latvija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

³ Odobritev imena v postopku

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Litva		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Luksemburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Norveška		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Poljska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Portugalska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Slovaška republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Slovenija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Španija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba
Švedska	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

⁴ Odobritev imena v postopku

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno ime) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Postopek uporabe zdravila</u>
Združeno kraljestvo		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Združeno kraljestvo	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Podjezična tableta	sublingvalna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA RAPINYL IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (glejte Dodatek I)

Družba ProStrakan Ltd je z decentraliziranim postopkom predložila vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom Rapinyl, sublingvalne tablete, ki vsebujejo 50, 100, 200, 300, 400, 600 ali 800 µg fentanila kot citrata. Fentanil je dobro poznan in zelo uporabljan sintetičen, kratko delujoči, močan opioidni analgetik za uporabo pri zdravljenju bolnikov s hudimi bolečinami. Zdravilo Rapinyl je namenjeno lajšanju prebijajočih bolečin pri bolnikih s kroničnimi bolečinami zaradi raka, ki se zdravijo z opioidnimi terapijami.

Osnova za vlogo so podatki o fentanilu iz literature ter podprta s farmakokinetičnimi podatki za zdravilo Rapinyl in primerjav biološke razpoložljivosti zdravila Rapinyl z zdravilom Actiq lozenge, odobrenim fentanilom na zahtevo, ki v telo prehaja skozi sluznico. Farmakokinetične lastnosti zdravljenja z zdravilom Rapinyl in farmakokinetična primerjava zdravila Rapinyl in zdravila Actiq so podlaga za premostitev do obsežnih objavljenih podatkov v zvezi s klinično učinkovitostjo in podatki o varnosti za odobrena zdravila s fentanilom. Tako glede uporabe zdravila Rapinyl obstajajo le omejeni klinični podatki. Več zadevnih držav članic je menilo, da je premostitvena strategija nesprejemljiva in nezadostna ter da je hitra topljivost tablet Rapinyl lahko pokazatelj višje največje plazemske koncentracije (C_{max}) ali krajšega tubulnega maksimuma (T_{max}). Posledično so bili potrebni dodatni podatki o učinkovitosti in varnosti za odobritev zdravila Rapinyl, za zdravljenje prebijajočih bolečin v ciljni populaciji, postopek pa je bil napoten na Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP). Ta je sestavil seznam vprašanj za predlagatelja.

Predlagatelj je predložil pregled trenutnega vedenja o prebijajočih bolečinah pri raku (BTP), in sicer z obrazložitvijo trenutno razpoložljivih zdravljenj ter objavljenih podatkov in razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti drugih zdravil s fentanilom, na podlagi predloženega pa je zaključil, da je fentanil najboljši analgetik za zdravljenje prebijajočih bolečin. Zdravilo Rapinyl je hitro topljiva sublingvalna tableta, oblikovana tako, da fentanil hitro in načrtno pronica skozi oralno sluznico. Širok izbor jakosti odmerkov omogoča individualizirano naraščajočo titracijo od priporočenega začetnega odmerka do odmerka, ki zagotavlja analgezijo s sprejemljivimi neželenimi učinki. Predlagatelj je podrobno opisal farmakokinetični okvir zdravila Rapinyl, tako da je jasno prikazal hitro absorpcijo zdravila, predvidljivo farmakokinetično delovanje s predlaganim razponom odmerkov, prav tako pa je dokazal, da zdravilo Rapinyl dosega podobne plazemske koncentracije in farmakokinetične profile kot zdravilo Actiq, tako pri manjših kot pri večjih odmerkih.

Predlagatelj je nadalje menil, da je klinična varnost zdravil s fentanilom ustrezno dokazana, da jih tako prostovoljci kot tudi ciljna populacija dobro prenašajo in da so vzorci neželenih učinkov podobni kot pri drugih zdravilih s fentanilom, vključno s tistimi za zdravljenje prebijajočih bolečin pri raku. Predlagatelj je predložil podatke v podporo farmakokinetični premostitveni strategiji in prikazal, da fentanil iz zdravila Rapinyl zagotavlja učinkovito lajšanje bolečin pri ciljni populaciji. Statistično pomembno zmanjšanje jakosti bolečine je bilo doseženo, prav tako pa so se pojavila klinično pomembna zmanjšanja bolečine pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Rapinyl v primerjavi s placebom. Predlagatelj tako meni, da je zdravilo Rapinyl varno in da ga bolniki dobro prenašajo, ter da je varnostni profil zdravila Rapinyl za to indikacijo ustrezen.

Predlagatelj je prav tako ocenil, da je trenutna premostitvena strategija ustrezna za odobritev zdravila Rapinyl, z razponom odmerkov med 100-800 µg za zdravljenje prebijajočih bolečin pri bolnikih, saj se fentanil iz zdravila Rapinyl absorbira v okviru plazemske koncentracije, za katero je že ugotovljeno, da je varna in učinkovita. Farmakokinetika zdravila Rapinyl je sorazmerna z odmerki in predvidljiva z enojnimi ali večkratnimi odmerki, farmacevtska oblika pa omogoča preprosto in hitro uporabo zdravila ter tako izpolnjuje potrebo po zdravilu, indiciranem za zdravljenje prebijajoče bolečine pri bolnikih z rakavimi obolenji. Predlagatelj je opisal tudi predlagan načrt obvladovanja tveganja, spremembe informacij o zdravilu ter izobraževalni program namenjenem zdravstvenemu osebju, bolnikom in skrbnikom pri uvrstitvi zdravila na trg. Predlagatelj je prepričan, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Rapinyl pozitivno ter da so rezultati nadaljnjih kliničnih študij o

varnosti in učinkovitosti zdravila Rapinyl predvidljivi in posledično nepotrebni. Poleg tega je sponzor zagotovil večje število neodvisnih in zelo pozitivnih mnenj strokovnjakov s področja paliativne nege o razmerju med koristmi in tveganji.

CHMP ni podprl predlagateljevih trditev o odnosu med odmerki zdravila Rapinyl in zdravila Actiq in tako ni mogel potrditi primerljivosti sistemske izpostavljenosti za zdravila Rapinyl in Actiq. Menil je tudi, da je potrebno preučiti celotno poročilo analize primerljivosti zdravil Rapinyl in Actiq, saj razpoložljivi farmakokinetični podatki niso ustrezno potrdili podobnosti obeh zdravil. Tako bi bil profil učinkovitosti/varnosti za zdravilo Rapinyl ustrezno dokazan.

CHMP se je strinjal, da so farmakodinamične lastnosti in učinkovitost fentanila ustrezno dokazane in navedel vzorec bolečine pri prebijajoči bolečini pri raku. Upoštevajoč ozko terapevtsko uporabnost fentanila, je profil učinkovitosti/varnosti močno odvisen od sistemske izpostavljenosti zdravilu in zato je primerljivost sistemskih izpostavljenosti ključnega pomena. Nadalje CHMP ni prepričalo predlagateljevo zatrjevanje o biološki razpoložljivosti fentanila v primerjavi med zdraviloma Rapinyl in Actiq in je tako zahteval prikaz podobnosti glede sistemske izpostavljenosti. CHMP je menil, da je majhno število neželenih pojavov pri bolnikih, ki prenašajo opioidna zdravila, pomirjujoče ter se seznanil z navedbo o titraciji odmerkov v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Zabeležene so bile tudi relativno majhna intra-individualna odstopanja fentanila v plazemski koncentraciji, vključno z odstopanji zaradi zaužite tekočine, ran v ustni votlini, kserestomije (suha usta) in mukozitisa. Kljub temu pa je CHMP prepričan, da varnost zdravila Rapinyl potrebuje dodatna pojasnila, zlasti ob večkratnem dajanju zdravila, odmerku 800 µg in titraciji odmerkov.

Poleg tega je CHMP menil, da je predlagatelj predložil le omejene informacije o zdravljenju bolnikov (titracija za opredelitev učinkovitega odmerka, večkratno dajanje zdravila, uporaba največjega možnega odmerka), kar onemogoča vrednotenje učinkovitosti in varnosti zdravila Rapinyl v kliničnem okolju in določitev točnega kliničnega ustreznega časa za delovanje zdravila. CHMP je sicer menil, da bi se zdravilo Rapinyl lahko uporabljalo za lajšanje prebijajoče bolečine pri bolnikih z rakavimi obolenji, a združeni razpoložljivi farmakokinetični, farmakološki in klinični podatki niso zadostni, in zato je od predlagatelja zahteval dodatne klinične dokaze o učinkovitosti in varnosti zdravila Rapinyl pri predlaganih odmerkih, vključno z največjim možnim odmerkom.

Predlagatelj je predložil podatke raziskovalne študije o farmakokinetiki zdravila Rapinyl pri osmih bolnikih z rakom, ki dobro prenašajo zdravljenje z opiodi, kar potrjuje, da se farmakokinetični parametri pri bolnikih ne razlikujejo od tistih pri zdravih prostovoljcih, s podobno farmakokinetično spremenljivostjo. Predlagatelj je omenil tudi pojav kserestomije in mukozitisa ter izrazil prepričanje, da nobeno od teh stanj bistveno ne vpliva na topitev ali absorpcijo sublingvalnega zdravila Rapinyl, čeprav naj bolniki z resnim mukozitisom zdravila Rapinyl ne bi uporabljali.

CHMP je sicer menil, da ne obstajajo nobeni razlogi za dvom, da individualizirana titracija odmerkov ne bi delovala za večino bolnikov, kljub temu pa je opozoril, da največji odmerek ni bil preučen ter da je bilo sodelujočih v raziskavi premalo (n=8), tako da zaradi omejenega števila ugotovitev in odsotnosti statistične analize razpoložljivih podatkov ni bilo možen noben zanesljiv sklep. CHMP je tako sklenil, da primerljivost bolnikov z zdravimi prostovoljci ni bila prikazana.

Sklep o seznamu vprašanj

V sklepu je CHMP opomnil, da predlagatelj med postopkom ni predložil nobenih novih podatkov, vendar se ni strinjal s predlagateljem, da dodatni podatki o klinični učinkovitosti in varnosti niso potrebni, saj zagovor v celoti temelji na premostitveni strategiji, ki predvideva, da je biološka razpoložljivost zdravila Rapinyl dvakrat večja kot biološka razpoložljivost pridobljena z zdravilom Actiq, pri enakem molarnem odmerku. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je menil, da predloženi podatki tega niso ustrezno prikazali, saj je zanesljivost študije EN3267-001 vprašljiva, ker podatki ne omogočajo vrednotenja biološke razpoložljivosti obeh pripravkov in ker zbranih analiz ni mogoče potrditi.

CHMP je prav tako menil, da so predloženi klinični podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila Rapinyl pri zdravljenju prebijajočih bolečin pri normalnih pogojih, nezadostni, ter da na osnovi predloženih kliničnih študij ni mogoče sprejeti nobenih zaključkov. Poleg tega so tudi

farmakokinetični podatki pri bolnikih omejeni in jih ni mogoče primerjati s podatki, pridobljenimi pri zdravih prostovoljcih. Tako CHMP ni mogel potrditi, da se lahko na osnovi podatkov, predloženih v dokumentaciji, sklepa o profilu varnosti in učinkovitosti zdravila Rapinyl. V sklepu je tako CHMP zahteval dodatne podatke za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Rapinyl (neodvisno od zdravila Actiq) pri zdravljenju prebijajoče bolečine pri raku ter sprejel seznam odprtih vprašanj.

Odgovori na seznam odprtih vprašanj in vrednotenje CHMP

Predlagatelj je uspel zagotoviti kot odgovor na seznam odprtih vprašanj vmesno analizo iz dveh potekajočih kliničnih študij o varnosti in učinkovitosti faze III (EN3267-005 in EN3267-007), ki ju je v Združenih državah Amerike izvedla družba Endo. Predloženi podatki so zasnovani na kliničnih podatkih 221 prostovoljcev in 41 bolnikov. Predlagatelj je prav tako zagotovil podatke s katerimi dokazuje, da je zdravilo Rapinyl doseglo tudi končni učinek primarne učinkovitosti (skupna razlika v jakosti bolečine od začetka do 30 minut kasneje (SPID30)) in rezultati pa so bili statistično zelo pomembni ($p=0,0004$). Poleg tega so bili prikazani tudi klinično relevantni profili časovnega učinkovanja, primerni za epizode prebijajoče bolečine in pomembne klinične prednosti za bolnike, ki lahko sami določijo ustrezen odmerek zdravila Rapinyl ter tako sami uspešno nadzorujejo večkratne epizode prebijajoče bolečine. Predlagatelj je prepričan, da optimalni odmerek zdravila Rapinyl zagotavlja takojšen analgetični učinek, ki odraža profil prebijajoče bolečine pri raku. Predlagatelj je menil, da sta razmerje in obseg absorpcije pri zdravljenju Rapinyl in Actiq podobna, ter da je podobnost v farmakokinetičnih profilih v fazi prvih 30 minut hitre absorpcije utemeljena. Tudi podatki pridobljeni za zdravilo Rapinyl in dodatni trdni podatki o izpostavljenosti bolnikov z rakom kažejo podobno farmakokinetiko pri prostovoljcih in bolnikih, kar pomeni, da dodatne študije pri zdravih prostovoljcih niso potrebne.

Predlagatelj meni, da se zdravilo Rapinyl lahko uspešno titrira in se lahko ponavljajoče uporablja za učinkovito in varno zdravljenje bolnikov z večkratnimi epizodami prebijajoče bolečine. Predloženi so bili tudi varnostni podatki iz študij EN3267-005 in EN3267-007 na osnovi vmesnega prereza zbirke varnostnih podatkov v januarju 2008, sestavljeni le iz resnih neželenih učinkov (SAEs). Do danes ni nobenih poročil o resnih neželenih učinkih pri kateri koli od navedenih študij, ki bi bili posledica uporabe zdravila Rapinyl. Varnost absorpcije fentanila skozi sluznico je dobro opisana, vse pomembna varnostna vprašanja pa bi bila zaznana kot resni dogodki. Predlagatelj je tudi zagovarjal odmerek 800 ug in razpravljajal o varnosti zdravila Rapinyl, kadar je le to uporabljeno naknadno in dodatno v osnovni trajajoči protibolečinski terapiji s fentalnimi ali nefentanalnimi opioidi ter izrazil prepričanje, da absorpcija fentanila skozi sluznico daje dosledne rezultate, neodvisne od osnovne terapije.

Predlagatelj je prepričan, da tudi rezultati študij EN3267-005 in EN3267-007 potrjujejo zaključke zasnovane na originalni premostitveni strategiji in kažejo, da lahko zdravilo Rapinyl uporablja za varno in učinkovito zdravljenje večkratnih epizod prebijajoče bolečine pri bolnikih, ki dobro prenašajo opioidne terapije. Predlagatelj verjame, da originalna premostitvena strategija skupaj z obsežnimi dokumentiranimi podatki o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih z rakom, nazorno prikazuje, da ima zdravilo Rapinyl pozitivno razmerje med koristmi in tveganji. Kljub temu pa se predlagatelj zavezuje, da bo oblikoval predlagan jasn načrt za obvladovanje tveganja.

CHMP je predložene podatke ter podatke iz kliničnih študij EN3267-005 in EN3267-007 upošteval in ovrednotil. Glavni pomen vmesne analize je zaznavanje kakršnih koli novih varnostnih opozoril in primerjava rezultatov učinkovitosti s predhodnimi rezultati. CHMP je menil, da predložene informacije v zadostni meri potrjujejo, da so podatki o ponovljenih odmerkih zdravila Actiq in Rapinyl podobni, da je sorazmerje odmerkov med zdraviloma Actiq in Rapinyl ustrezno določeno s podatki o enem odmerku, dokler ne bo novih podatkov o varnosti in učinkovitosti. CHMP se je tudi strinjal, da je predlagan razpon odmerkov za zdravilo Rapinyl ustrezno dokumentiran ter da nadaljnji podatki o varnosti in učinkovitosti pri titraciji odmerkov niso potrebni. Poleg tega obstajajo tudi zadostne izkušnje pri zdravljenju prebijajoče bolečine pri bolnikih s kroničnim rakavim obolenjem, ki že prejemajo trajne osnovne analgetike z močnimi opioidi. Kljub temu, da podatki iz vmesnega poročila potrjujejo razpon odmerkov zdravila Rapinyl, je CHMP zahteval dodatne klinične podatke, ki bodo nazorno prikazali učinkovitost/varnost zdravila Rapinyl. CHMP meni, da so predloženi

farmakokinetični podatki primerjave med zdravimi prostovoljci in bolniki, omejeni, se pa kljub temu strinja, da razpoložljivi podatki ne kažejo alarmantnih razlik.

CHMP meni, da podatki o učinkovitosti sicer kažejo statistično pomembno razliko v korist zdravila Rapinyl v primerjavi s placebom v skupni razliki v jakosti bolečine od začetka do 30 minut kasneje (SPID30), ter da primarni končni učinek mora vsebovati tudi vrednotenje razlike v jakosti bolečine z navadno lestvico in odzivom bolnika. V tej študiji je izbran primarni kriterij (SPID) in izbran čas za ocenjevanje učinkovitosti (30 min), kar se ne zdi ustrezen kriterij za ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja epizod prebijajoče bolečine, katerih srednji čas trajanja znaša 30 min. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da mora predlagatelj predložiti analizo 30 % in 50 % odzivnostne stopnje pri 10 in 15 minutah, kar bo omogočilo boljše vrednotenje profila klinično relevantnega časovnega učinkovanja. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini sicer sprejema razloge predlagatelja za analiziranje le resnih neželenih dogodkov v tej fazi in pozitivno ocenjuje dejstvo, da se niso pojavila nobena nova varnostna vprašanja, hkrati pa meni, da mora predlagatelj predložiti tudi popolno varnostno analizo. Podatkovna baza o učinkovitosti in varnosti zdravila Rapinyl pri zdravljenju bolnikov z rakom, pri katerih se pojavlja prebijajoča bolečina, namreč po mnenju CHMP ni zadostna in zahteva dodatne varnostne analize: potrebna je temeljita izpostavljenost bolnikov zdravilu Rapinyl, popolna varnostna analiza in poročila o smrti.

Na podlagi pregleda podatkov in odzivov CHMP meni, da vlogo za zdravilo Rapinyl lahko odobri, pod pogojem, da predlagatelj ustrezno odgovori na seznam odprtih vprašanj.

Odgovori na odprta vprašanja in vrednotenje CHMP

Predlagatelj je potrdil, da so tablete, uporabljene v fazi III študij Endo, EN3267-005 in EN3267-007, kvalitativno in količinsko istovetne tabletam, ki se trenutno nahajajo v postopku vrednotenja v Evropi ter da se v proizvodnem procesu uporablja enak fentanil citrat od istega proizvajalca, z enakimi specifikacijami. To omogoča ekstrapolacijo zaključkov iz teh študij na zdravilo Rapinyl. CHMP se je strinjal in s tem je bilo to vprašanje razrešeno.

Predlagatelj je ponudil dodatna zagotovila o uporabi zdravila Rapinyl pri bolnikih z mukozitisom, zasnovana na podlagi publikacij in smernic, iz katerih izhaja, da bolniki z rahlim/zmernim mukozitisom lahko uporabljajo peroralna zdravila, medtem ko oblike fentanila, ki prehajajo skozi sluznico niso primerne za bolnike z močnim mukozitisom in se priporočajo druge oblike dajanja analgetikov. Predlagatelj je upošteval predlagane spremembe v razdelku 4.4 o opozorilih pri uporabi v povzetku glavnih značilnosti zdravila ter priporoča posebno pozornost med titracijo pri bolnikih z ranami v ustni votlini ali mukozitisom. Predlagatelj je tudi podrobneje opisal podatke od trenutka prekinitve varnostne študije (januar 2008) in menil, da so pridobljene informacije v primerjavi z vrednostmi navedenimi za zdravila Effentora in Actiq ugodne, čeprav sponzor ni navedel razlogov zaradi katerih so bolniki izstopili iz varnostne študije. Poleg tega je ustne votline sodelujočih po 15 do 20 minutah po zaužitju zdravila pregledal zdravstveni tehnik ali sestra, s čimer sta preverila ali zdravilo povzroča lokalno razdražljivost; opaženi niso bili nobeni nenormalni znaki, iz česar izhaja, da so sodelujoči tablete dobro prenašali, tako po enojnem kot tudi večkratnih odmerkih. CHMP je menil, da je število bolnikov z uspešno titracijo učinkovitega odmerka podobno številu zabeleženem tako pri zdravilu Actiq kot tudi zdravilu Effentora ter ocenil, da je pri 97 % bolnikov titracija učinkovitega odmerka bila uspešna in da so ti bolniki uspešno zaključili randomizirano fazo študije, brez zaznav kakršnih koli varnostnih težav.

Predlagatelj se je skliceval tudi na predloženo analizo Razlika v jakosti bolečine (PID) za zdravilo Rapinyl v primerjavi s placebom, od časovne točke 10 minut v študiji EN3267-005. Medtem ko v vmesnih študijah ni bila izvedena nobena analiza 30 % in 50 % odzivnostne stopnje pri časovni točki 10 in 15 minut, je takšna analiza bila pri sponzorju naročena pri končnem poročilu o klinični študiji. Zaradi pomanjkanja teh podatkov je naročnik ponudil podatke, ki prikazujejo neposredno korelacijo med analizo 33 % odzivnih in Razliko v jakosti bolečine ter uporabil trenutno razpoložljive podatke o bolečini in vrednosti razlik v jakosti bolečine, za ocenitev količnika med aktivnim in placebo zdravljenjem v zgodnejših časovnih točkah. Sicer ne potrjeni rezultati pridobljeni iz ekstrapolacije so, v primerjavi z zdraviloma Effentora in Actiq, ugodni. Predlagatelj tudi verjame, da je predstavitev

statistično pomembnih izboljšav v razlikah v jakosti bolečine pri 10 in 15 minutah v študiji EN3267-005 ustrežna in klinično pomembna meritev zgodnje učinkovitosti zdravila Rapinyl ter da se izboljšava razlike v jakosti bolečine neposredno kaže v povečanju razmerja sodelujočih. Predlagatelj je tudi obširno predstavil podatke izpostavljenosti za 131 bolnikov, pri katerih je bila titracija v študijah EN3267-005 in EN3267-007 uspešna in za bolnike, ki so zaključili 3- in 12-mesečna poštudijska obdobja.

Predlagatelj je tudi obravnaval predhodno predstavljene podatke o resnih neželenih učinkih do 18. januarja 2008, ko je prišlo do prekinitve varnostne študije ter meni, da novi podatki o varnosti dopolnjujejo premostitveno strategijo in so v skladu z nadaljnjimi pregledi podatkov o resnih neželenih učinkih, ki so se pojavili do 15. maja 2008. Predlagatelj je opisal zaznane znake resnih neželenih učinkov in opozoril, da je preiskovalec ovrednotil le en primer kot posledico sodelovanja v študiji zdravila. Predlagatelj je predstavil tudi razliko med prostovoljci (ki še niso uporabljali opioidov) in ciljno populacijo bolnikov (redni uporabniki opioidov), pri čemer je izpostavil vzorec povezanih učinkov, skladen s podatki iz razpoložljive literature o varnostnem profilu zdravil s fentanilom, ter odsotnost trenda pojavnosti neželenih dogodkov na podlagi odmerkov. Med fazo III študij je bilo danih veliko število odmerkov zdravila Rapinyl, veliki odmerki zdravila Rapinyl pa so se uporabljali tudi v daljšem obdobju, ne da bi prišlo do vzrokov za skrb glede narave in pogostosti prej sporočenih resnih neželenih učinkov. Predlagatelj tako meni, da je varnostni profil zdravila Rapinyl ustrezen za takšno indiciranje. CHMP je odsotnost varnostnih znakov v zvezi z resnimi neželenimi učinki, o katerih se je sicer poročalo, pomirila, vendar je od predlagatelja kljub temu zahteval popolno varnostno analizo kot pogoj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Predlagatelj je predložil poročila za vse primere smrti o katerih je bil obveščen, ter pregledal neželene dogodke s posledično smrtjo in sklenil, da so preiskovalci ugotovili, da ti primeri smrti niso bili povezani s sodelovanjem v študiji. En bolnik je storil samomor in čeprav je mišljenje o samomoru pogostejše pri bolnikih z rakavimi obolenji kot v splošni populaciji, se o samomoru niti o samomorilskih namenih ni poročalo kot o neželenih učinkih, povezanih z zdravilom Actiq ali zdravilom Effentora, na osnovi podobnega farmakokinetičnega profila zdravila Rapinyl in zdravila Actiq, pa je predlagatelj prepričan, da je to bil osamljen primer, v skladu z oceno preiskovalca, da primer ni povezan s sodelovanjem v študiji. CHMP je pregledal poročilo o smrti in se strinjal z zaključki predlagatelja. Kljub temu pa uspešen poskus samomora zahteva posebno pozornost, saj sta tako depresija kot spremembe razpoloženja navedena kot neželena učinka v povzetku glavnih značilnosti zdravila Actiq, zato Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da je potrebno takšne dogodke posebej pozorno spremljati in o tem poročati v farmakovigilanci po začetku trženja.

PODLAGA ZA SPREMEMBO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

CHMP je pozdravil novo vmesno poročilo in varnostne podatke o zdravilu Rapinyl, vendar meni, da morajo biti ti obravnavani kot predhodni podatki, saj končni podatki študij še niso na razpolago za vrednotenje. Čeprav je število zajetih bolnikov relativno majhno, so zdaj na voljo informacije o zdravljenju prebivajočih bolečin pri bolnikih z rakavimi obolenji z odmerki od 100 µg do 800 µg, ni pa nobenih novih varnostnih znakov. To potrjuje že znana dejstva o lastnostih fentanila, predložene klinične podatke, pregledano in spremenjeno različico povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki priporoča strogo individualizirano titracijo odmerkov ter predlagan načrt za obvladovanje tveganja.

Podatki o učinkovitosti kažejo, da se rezultati zdravljenja z zdravilom Rapinyl statistično razlikujejo od rezultatov zdravljenja prebivajočih bolečin s placebom, ter da so ti rezultati klinično pomembni. Predlagatelj je predložil tudi ekstrapolacijo razlik v jakosti bolečine pri sodelujočih v 10 in 15 minutah. Ta izračun se zdi smiseln, kljub temu pa je potrebno predložiti analizo sodelujočih, ko bo ta na razpolago. Na zahtevo so bili predloženi tudi razpoložljivi podatki o izpostavljenosti in čeprav ne gre za končne podatke, CHMP meni, da je bila izpostavljenost zdravilu Rapinyl v tem trenutku zadostna. Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so bili zdravilu izpostavljeni dalj časa, je kot pogoj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom potrebno predložiti tudi končne rezultate študij En3267-

005 in EN3267-007. Iz predloženih podatkov o varnosti in učinkovitosti je razvidno, da je zdravilo Rapinyl primerljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo fentanil (Actiq in Effentora) za zdravljenje prebijajočih bolečin pri bolnikih z rakom.

Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so bili zdravilu izpostavljeni dalj časa, mora predlagatelj kot pogoj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študij EN3267-005 in EN3267-007 ter popolne podatke varnostne analize o resnih neželenih učinkih. Poleg tega je potrebno spremljati tudi pojav samomorilnosti, saj sta depresija in spremembe razpoloženja navedena kot neželena učinka za zdravilo Actiq.

CHMP je menil, da je predlagatelj zadovoljivo odgovoril na vsa zastavljena vprašanja. Na podlagi pregledanih podatkov in odgovorov predlagatelja na vprašanja iz seznama odprtih vprašanj ter preostalih odprtih tem, CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Rapinyl pozitivno, ter da se vloga za odobritev zdravila Rapinyl 50, 100, 200, 300, 400, 600 in 800 lahko potrdi, pod pogojem da predlagatelj ustrezno spremeni besedilo v informacijah o zdravilu in izpolni pogoje za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, določene v Dodatku IV.

Ob upoštevanju, da

- so ponujeni odgovori predlagatelja, zlasti dodatni klinični podatki, predloženi med napotitvenim postopkom Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini, uspešno odpravili zadržke, ki jih je imel CHMP,
- sta razpon odmerkov zdravila Rapinyl in sorazmernost odmerkov med zdravilom Actiq in zdravilom Rapinyl ustrezno dokazana,
- bo predlagatelj izpolnil pogoje, navedene v Dodatku IV, za pridobitev dovoljenja za promet,
- CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Rapinyl pozitivno,

je CHMP priporočil dopolnitev povzetka glavnih značilnosti zdravila in odobritev dovoljenja za promet z zdravilom za katero so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, navedeni v Dodatku III za zdravilo Rapinyl in z njim povezana imena (glejte Dodatek I). Pogoji za dovoljenje za promet z zdravilom so navedeni v Dodatku IV.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rapinyl in povezana imena (glejte Dodatek I) 50 mikrogramske podjezične tablete
<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

Rapinyl 100 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 200 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 300 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 400 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 600 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 800 mikrogramske podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 50 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata.

100 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
200 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
300 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
400 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
600 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
800 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

50 mikrogramska podjezična tableta je bela peterokotna tableta.

100 mikrogramska podjezična tableta je bela okrogla tableta.
200 mikrogramska podjezična tableta je bela ovalna tableta.
300 mikrogramska podjezična tableta je bela trikotna tableta.
400 mikrogramska podjezična tableta je bela tableta v obliki romba.
600 mikrogramska podjezična tableta je bela tableta v obliki črke D.
800 mikrogramska podjezična tableta je bela tableta v obliki kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Obvladovanje prebijajoče bolečine pri odraslih bolnikih pod opioidno terapijo zaradi kronične rakave bolečine. Prebijajoča bolečina je prehodno poslabšanje kronične bolečine v ozadju, ki je sicer pod nadzorom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Rapinyl se naj daje samo bolnikom, za katere velja, da so razvili toleranco na opioide pri zdravljenju kronične bolečine pri raku. Kot tolerantne na opioide je treba bolnike razumeti v primeru, da jemljejo peroralno najmanj 60 mg morfija na dan, 25 mikrogramov fentanila na uro transdermalno, ali ekvivalentni analgetični odmerek kakega drugega opioida za dobo enega tedna ali več.

Rapinyl podjezične tablete se daje neposredno pod jezik na najgloblji del. Rapinyl podjezične tablete se ne sme pogoltniti, temveč je treba pustiti, da se v celoti raztopijo pod jezikom, ne da bi se jih žvečilo ali sesalo. Bolnikom je treba dati navodilo, naj ne jejo in ne pijejo, dokler se sublingvalna tableta ni v celoti raztopila.

Pri bolnikih, ki imajo suha usta, se lahko pred odmerkom Rapinyla ustno sluznico navlaži z vodo.

Titracija odmerka:

Optimalni odmerek Rapinyla se določa s titracijo od nižjega k višjemu odmerku za vsakega bolnika posebej. Za uporabo med fazo titracije je na razpolago več odmerkov. Začetni odmerek Rapinyla je 100 mikrogramov, nato odmerek povečujete, kolikor je potrebno, s pomočjo razpoložljivih odmerkov različnih jakosti.

Za vmesni korak pri titraciji odmerka se lahko uporabi 50 mikrogramska sublingvalna tableta.

Bolnike je treba skrbno nadzorovati toliko časa, dokler ustrezeni odmerek ni dosežen t.j. dokler ni dosežena ustrezna analgezija s sprejemljivimi neželenimi učinki za vsako epizodo prebijajoče bolečine.

Z drugih zdravil, ki vsebujejo fentanil, se na Rapinyl ne sme preiti v razmerju 1:1 zaradi razlik v absorpcijskih profilih. Če bolniki, ki uporabljajo druga zdravila s fentanilom, pričnejo prejemati Rapinyl, je potrebna ponovna titracija odmerka.

Za titracijo se priporoča spodaj opisani režim odmerjanja, čeprav mora zdravnik pri vseh primerih upoštevati klinično sliko bolnika, njegovo starost in spremljajoče bolezni.

Vsi bolniki morajo terapijo začeti z eno 100 mikrogramsko sublingvalno tableto. Če v času 15-30 minut po odmerku ene podjezične tablete ni dosežena primerna analgezija, se sme odmeriti še eno 100 mikrogramsko sublingvalno tableto. Če se z dvema 100 mikrogramskima sublingvalnima tabletama ne doseže primerne olajšanja bolečine, je treba pri naslednji epizodi prebijajoče bolečine pretehtati uporabo naslednje višje jakosti, ki je na razpolago. Z višanjem odmerka je treba nadaljevati postopoma toliko časa, dokler ne dosežemo ustrezne analgezije. Titriranje naj se izvaja z odmerkom ene same sublingvalne tablete, ki ji po 15-30 minutah sledi dodatna sublingvalna tableta, v kolikor z uporabo ene tablete ne dosežemo zelenega olajšanja bolečine. Jakost odmerka za dodatno sublingvalno tableto je pri odmerkih 400 mikrogramov in več treba s 100 mikrogramov povečati na 200 mikrogramov. To je prikazano v tabeli spodaj. Med posamezno epizodo prebijajoče bolečine se sme med fazo titriranja odmeriti največ dve (2) sublingvalni tableti.

Jakost (v mikrogramih) prve podjezične tablete na epizodo prebijajoče bolečine	Jakost (v mikrogramih) dodatne (druge) podjezične tablete, ki se jo da 15-30 minut po prvi tableti, če je to potrebno
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

V kolikor se pri zvišanem odmerku doseže primerna analgezija, vendar se za neželene učinke meni, da niso sprejemljivi, naj se odmeri vmesni odmerek (ob uporabi 50 oziroma 100 mikrogramske podjezične tablete, kot je primerno).

V kliničnih študijah niso vrednotili odmerkov nad 800 mikrogramov.

Da bi zmanjšali nevarnost z opiodi povezanih neželenih učinkov in določili ustrezen odmerek, morajo zdravstveni delavci med postopkom titracije bolnike skrbno nadzorovati.

Vzdrževalno zdravljenje:

Ko je enkrat določen ustrezen odmerek, kar zna biti več kot ena tableta, je treba bolnike vzdrževati na tem odmerku in porabo omejiti na največ štiri odmerke Rapinyla na dan.

Ponovna prilagoditev odmerka:

Če se odgovor (analgezija ali neželeni učinki) na titrirani odmerek Rapinyla opazno spremeni, je potrebno odmerek prilagoditi, da se zagotovi in vzdržuje optimalni odmerek.

Če se tekom štirih zaporednih dni prebijačo bolečina pojavi več kot štirikrat, potem je treba pretehtati uporabo dolgo delujočega opioida, ki se ga uporablja za vztrajajočo bolečino. Če se zamenja dolgo delujoči opioid ali če se spremeni njegov odmerek, je treba preveriti odmerjanje Rapinyla in ga ponovno titrirati, da se bolniku zagotovi prejetje optimalnega odmerka.

Za vse ponovne titracije kakršnegakoli analgetika je obvezno, da jih nadzoruje zdravstveni delavec.

Prenehanje zdravljenja:

Za bolnike, ki terapije z opiodi ne potrebujejo več, je pri postopnem titriranju opiodov v smeri zmanjševanja odmerka upoštevati odmerek Rapinyla, da bi se kolikor mogoče zmanjšalo možne učinke odvajanja.

Pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje kronične bolečine z opiodi in ki ne potrebujejo več terapije za prebijačo bolečino, se terapijo z Rapinylom lahko preneha takoj.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih:

Rapinyla se pri bolnikih pod 18 leti zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti **ne sme uporabljati**.

Uporaba pri starejših bolnikih:

Titracije odmerka se je treba lotiti posebno pazljivo in bolnike skrbno opazovati, glede znakov toksičnosti fentanila (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter:

Bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba med postopkom titracije odmerka skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Uporaba Rapinyla je zaradi tveganja življenjsko nevarne depresije dihanja kontraindicirana pri bolnikih, ki še niso prejeli opiodov.

Huda depresija dihanja ali huda obstruktivna stanja na pljučih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike in njihove skrbnike je treba poučiti, da Rapinyl vsebuje zdravilno učinkovino v količini, ki je lahko smrtna za otroka, zato je treba vse tablete shranjevati otrokom nedostopno.

Ker lahko med zdravljenjem z opiodi kot je Rapinyl, pride do potencialno resnih neželenih učinkov, se morajo bolniki in njihovi skrbniki v polni meri zavedati, kako pomembno je, da se Rapinyl jemlje pravilno, in kateri ukrepi so potrebni v primeru, da pride do znakov prevelikega odmerjanja.

Preden se začne s terapijo z Rapinylom, je pomembno, da je bolnikovo dolgotrajno zdravljenje z opiodi, katerega cilj je kontrola kronične bolečine, stabilno.

Pri ponavljajočem jemanju opioidov, kot je fentanil, se lahko razvije toleranca in fizična in/ali psihična odvisnost. Iatrogenska odvisnost po terapevtski uporabi opioidov je redka.

Kot za vse opioide, obstaja tudi pri uporabi Rapinyla tveganje za klinično pomembno depresijo dihanja. Še posebej je potrebna previdnost med postopkom titracije odmerkov Rapinyla pri bolnikih s kronično obstruktivno boleznijo pljuč ali drugimi zdravstvenimi stanji, zaradi katerih imajo ti bolniki več možnosti, da se pri njih razvije depresija dihanja (npr. miastenien gravis), saj pri njih obstaja tveganje za nadaljnjo depresijo dihanja, ki bi lahko imela za posledico odpoved dihal.

Samo s posebno skrbjo se sme Rapinyl dajati bolnikom, ki so posebno občutljivi za intrakranialne vplive hiperkapnije, kot so recimo bolniki z zvišanim intrakranialnim tlakom, zmanjšanjem zavesti, komo ali možganskimi tumorji. Pri bolnikih s poškodbami glave lahko uporaba opioidov zabriše klinični razvoj. V takih primerih se sme opioide uporabljati samo, kadar je to absolutno potrebno.

Za intravenski fentanil je znano, da povzroča bradikardijo. Pri bolnikih z bradiaritmijami je treba Rapinyl uporabljati previdno.

Rezultati študij z intravensko uporabljenim fentanilom kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in so lahko bolj občutljivi na zdravilno učinkovino kot mlajši bolniki. Starejši, kahektični in izčrpani bolniki morajo biti pod skrbnim nadzorom glede znakov toksičnosti fentanila, prav tako pa jim je po potrebi treba zmanjšati odmere. Potrebna je previdnost pri dajanju Rapinyla bolnikom z okvaro jeter in ledvic, posebno med postopkom titriranja. Uporaba Rapinyla pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro lahko poveča biološko razpoložljivost fentanila in zmanjša sistemski očistek, kar lahko privede do kopičenja ter močnejših in zakasnjenih opioidnih učinkov.

Potrebna je previdnost pri zdravljenju bolnikov z hipervolemijo in hipotenzijo.

Rapinyla niso preskušali na bolnikih z ranami v ustih ali z vnetjem sluznice. Pri teh bolnikih pride lahko do tveganja povečane sistemske izpostavljenosti zdravilu, zato se med postopkom titracije priporoča posebna skrb.

Pri ukinitvi zdravljenja z Rapinylom ne bi smelo biti opaznejših učinkov, kljub temu so možni odtegnitveni simptomi kot so strah, tremor, potenje, bledica, slabost in bruhanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Fentanil se metabolizira s CYP3A4. Učinkovine, ki inhibirajo aktivnost CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin), antimikotiki iz skupine derivatov triazola (npr. ketokonazol, itraconazol) ali nekateri inhibitorji proteaz (npr. ritonavir) lahko povečajo biološko uporabnost fentanila, ker zmanjšujejo njegov sistemski očistek in s tem lahko potencirajo ali podaljšujejo opioidne učinke. Znano je tudi, da sok grenivke inhibira CYP3A4. Pri dajanju fentanila bolnikom, ki sočasno dobivajo inhibitorje CYP3A4, je zato potrebna previdnost.

Sočasno dajanje drugih depresorjev osrednjega živčevja, kot so drugi derivati morfina (analgetiki in antitusiki), splošni anestetiki, relaksanti gladkega mišičevja, sedativni antidepresivi, sedativni H1 antihistaminiki, barbiturati, anksiolitiki (tj. benzodiazepini), hipnotiki, antipsihotiki, klonidin in sorodne učinkovine imajo lahko za posledico povečanje depresivnih učinkov na osrednje živčevje. Pride lahko do depresije dihanja, hipotenzije in globoke sedacije.

Alkohol stopnjuje sedativne učinke analgetikov derivatov morfina, tako da se uživanje alkoholnih pijač ali zdravil, ki vsebujejo alkohol, sočasno z jemanjem Rapinyla ne priporoča.

Pri sočasni uporabi zaviralcev MAO in opioidnih analgetikov so poročali o resnem in nepredvidljivem potenciranju učinkov opioidnih analgetikov, zato se uporaba Rapinyla ne priporoča pri bolnikih, ki so v obdobju 14 dni prejeli zaviralce monoaminooksidaze (MAO).

Sočasnega jemanja delnih opioidnih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) se ne priporoča. Imajo visoko afiniteto za opioidne receptorje, pri tem pa relativno nizko lastno aktivnost, tako da lahko delno antagonirajo analgetičen učinek fentanila in pri bolnikih z opioidno odvisnostjo inducirajo znake odvajanja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za uporabo fentanila med nosečnostjo niso ugotovili, ali je varna. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Fentanil naj bi se med nosečnostjo uporabljal samo, če je nujno potrebno.

Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome.

Fentanila ne smete uporabljati med porodnimi popadki in porodom (vključno s carskim rezom), ker fentanil prehaja skozi placento in lahko pri plodu ali pri novorojenem otroku povzroči depresijo dihanja.

Fentanil se izloča z mlekom in lahko pri dojenem otroku povzroči sedacijo in depresijo dihanja. Fentanil naj bi se doječim ženskam predpisoval samo, če koristi jasno odtehtajo potencialne nevarnosti tako za mater kot za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Fentanil lahko zmanjša umsko in telesno sposobnost za opravljanje nalog, ki so lahko nevarne, kot sta vožnja in upravljanje s stroji. Bolnikom je treba svetovati, da ne vozijo in upravljajo s stroji, če se jim ob jemanju Rapinyla začne vrteti, če postanejo zaspani ali če vidijo motno ali dvojno.

4.8 Neželeni učinki

Pri Rapinylu je pričakovati neželene učinke ki so značilni za opioide; njihova intenzivnost ob uporabi s časom navadno pada. Najbolj resni možni neželeni učinki, ki so povezani z uporabo opioidov, so depresija dihanja (ki lahko pripelje do zastoja dihanja), hipotenzija in šok. Drugi zelo pogosto omenjeni neželeni učinki so med drugim: slabost, bruhanje, zaprtost, glavobol, zaspanost/utrujenost in omotica.

Spodaj navedeni neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah z Rapinylom na bolnikih in prostovoljcih in so lahko povezani z zdravljenjem, so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/100$). V vsaki pogostnostni skupini, so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotica, zaspanost, glavobol

Pogosti: vazovagalna reakcija, hipoestezija, parestezija, hiperakuzija

Očesne bolezni

Pogosti: nenormalni vid

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: depresija dihanja, rinitis, faringitis

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: slabost

Pogosti: bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, zaprtost, neprijeten občutek v želodcu, dispepsija, suha usta

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj, pruritus

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija, zardevanje, oblivajoča vročina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost

Pogosti: astenija, razdraženost na mestu aplikacije

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, anoreksija, zmanjšana koncentracija, evforija

Vse zgoraj navedene neželene učinke so ugotovili pri prostovoljcih, ki so prejeli Rapinyl in ki še niso bili zdravljeni z opiodi. Pri bolnikih (n=23), zdravljenih z Rapinylom, se je pojavila samo omotica, slabost in bruhanje.

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z uporabo drugih zdravil s fentanilom (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki $< 1/10.000$, ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov));

Srčne bolezni

Občasni: bradikardija, tahikardija, hipertenzija

Zelo redki: aritmije

Bolezni živčevja

Pogosti: mioklonus, nespečnost, motnje okusa

Občasni: nenormalna hoja/koordinacija, vrtoglavica, amnezija, motnje govora, tremor

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: hipoventilacija, astma, dispneja

Zelo redki: apneja, hemoptiza

Bolezni prebavil

Pogosti: gastrointestinalna okluzija, disfagija, razjede v ustih/stomatitis, spremembe na jeziku

Občasni: povečan trebuh, flatulenca, žeja

Redki: kolcanje

Bolezni sečil

Občasni: zadrževanje seča, spremembe v sečni frekvenci

Zelo redki: krč mehurja, oligurija

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: potenje

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

Pogosti: naključne poškodbe

Žilne bolezni

Pogosti: vazodilatacija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost

Psihiatrične motnje

Pogosti: halucinacije, zmedenost, strah, nervoza, nenormalno mišljenje, nenormalne sanje

Občasni: razburjenje, depersonalizacija, čustvena labilnost

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje fentanila se kaže kot podaljšanje njegovega farmakološkega delovanja, najresnejši učinek pa je depresija dihanja, ki lahko privede do odpovedi dihanja

Preveliko odmerjanje opioida je treba obravnavati nemudoma, in sicer je iz ust bolnika takoj potrebno odstraniti ostanke Rapinyl sublingvalnih tablet, fizično in besedno spodbujati bolnika ter ugotoviti njegovo stanje zavesti. Vzpostaviti in zavarovati je treba bolnikovo dihalno pot. Po potrebi je treba vstaviti orofaringealni dovod zraka ali endotrahealno cev, dajati kisik in, če je priporočljivo, začeti z mehansko ventilacijo. Vzdržuje naj se primerna telesna temperatura in vnos parenteralne tekočine.

Pri osebah, ki se predhodno niso zdravile z opiodi, naj se pri naključnem previsokem odmerjanju uporabi nalokson ali drugi antagonist opiodov, odvisno od kliničnega stanja bolnika in v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Če depresija dihanja traja dalj časa, bo morda potrebno antagonist opioda dati večkrat.

Med obravnavanjem prevelikega odmerjanja pri bolnikih na opiodni terapiji je treba pri dajanju naloksona ali drugih antagonistov opiodov biti pazljiv, saj obstaja tveganje za nenadni pojav akutnega odtegnitvenega sindroma.

Če pride do hude ali vztrajajoče hipotenzije, je treba upoštevati možnost pojava hipovolemije in stanje nadzorovati s parenteralnim nadomeščanjem tekočine.

Pri fentanilu in drugih opiodih so poročali o mišični otrplosti, ki otežuje dihanje. V tem primeru bo morda potrebna endotrahealna intubacija, asistirana ventilacija in dajanje antagonistov opiodov in mišičnih relaksantov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Derivati fenilpiperidina. Oznaka ATC: N02AB03

Fentanil je močen μ -opiodni analgetik s hitrim nastopom analgezije in kratkotrajnim delovanjem. Fentanil je kot analgetik približno 100-krat močnejši od morfina. Sekundarni učinki fentanila na osrednje živčevje (CŽS), funkcijo dihal in prebavil so tipični za opiodne analgetike in veljajo za učinke razreda.

Analgetični učinki fentanila so povezani z nivojem učinkovine v krvi; pri bolnikih, ki še niso prejeli opiodov, znašajo minimalne učinkovite analgetične koncentracije fentanila v serumu 0,3-1,2 ng/ml, koncentracije v krvi 10-20 ng/ml pa imajo za posledico kirurško anestezijo in globoko depresijo dihanja.

Pri bolnikih s kronično rakavo bolečino, ki so na stabilno vzdrževanih odmerkih opiodov je bilo za Rapinyl ugotovljeno, da ima v 15 minutah po pričetku jemanja signifikantno boljši odgovor na prebijajočo bolečino v primerjavi s placebom, s čimer se bistveno zmanjša potreba po dodatni analgetični terapiji. Varnost in učinkovitost Rapinyla so ocenjevali pri bolnikih, ki so zdravilo jemali ob začetku epizode s prebijajočo bolečino. Uporabe Rapinyla za preprečevanje napovedljivih epizod z bolečino v kliničnih preskušanjih niso raziskovali.

Fentanil povzroča tako kot vsi agonisti μ -opiodnih receptorjev od odmerka odvisno depresijo dihanja. Tveganje je pri bolnikih, ki še niso prejeli opiodov, večje kot pri bolnikih, ki so izpostavljeni hudi bolečini ali ki dobivajo kronično terapijo na osnovi opiodov. Dolgotrajno zdravljenje z opiodi ima značilno posledico, in sicer razvoj tolerance na njihove sekundarne učinke.

Čeprav opioidi na splošno povečujejo tonus v gladkem mišičju urinarnega trakta, je neto učinek spremenljiv, v nekaterih primerih pride do urinarne urgence, pri drugih do težav pri mokrenju.

Opioidi povečujejo tonus in zmanjšujejo propulzivna krčenja gladkega mišičja v gastrointestinalnem traktu s posledico, da se gastrointestinalni čas prehoda podaljša, kar je lahko vzrok za zaprtost zaradi fentanila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Fentanil je visoko lipofilno zdravilo, ki se zelo hitro absorbira skozi sluznico v ustih in počasneje v gastrointestinalnem traktu. Peroralno odmerjen fentanil je izrazito podvržen predsistemskemu metabolizmu v jetrih in prebavilih.

Rapinyl je formuliran kot hitro se topeča sublingvalna tableta. Do hitre absorpcije fentanila pride tekom približno 30 minut po jemanju Rapinyla. Biološke razpoložljivosti Rapinyla se ni raziskovalo, ocenjuje se, da je približno 70%. Povprečne maksimalne koncentracije fentanila v plazmi so med 0,2 do 1,3 ng/ml (po jemanju 100 do 800 µg Rapinyla) in so dosežene v 22,5 do 240 minutah.

Okoli 80-85% fentanila se veže na proteine v plazmi, večinoma na α 1-glikoprotein in v manjši meri na albumin in lipoprotein. Volumen porazdelitve fentanila v stanju dinamičnega ravnovesja je okoli 3-6 l/kg.

Fentanil se metabolizira primarno s CYP3A4 v številne farmakološko neaktivne metabolite, med njimi v norfentanil. 72 ur po intravenski uporabi fentanila se v urin izloči okoli 75% odmerka, večinoma v obliki metabolitov, z manj kot 10% nespremenjenega zdravila. Okoli 9% odmerka se izloči v blatu, predvsem v obliki metabolitov. Celotni očistek fentanila v plazmi je okoli 0,5 l/h/kg. Po uporabi Rapinyla je najpogostejši razpolovni čas eliminacije fentanila okoli 7 ur (razpon 3-12,5 ur) in terminalna razpolovna doba okoli 20 ur (razpon 11,5-25 ur).

Za farmakokinetiko Rapinyla je bilo ugotovljeno, da je za razpon odmerkov med 100 in 800 µg sorazmerna odmerku.

Okvara ledvic/jeter

Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic ima lahko za posledico povečane koncentracije v serumu. Starejši, izčrpani in na splošno prizadeti bolniki imajo lahko zmanjšan očistek za fentanil, kar bi lahko imelo za posledico podaljšanje končnega razpolovnega časa za to učinkovino (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki o farmakološki varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo nobenih drugih tveganj za ljudi, ki ne bi že bila opisana v ostalih poglavjih tega Povzetka glavnih značilnosti zdravila. Študije na živalih so pokazale zmanjšano rodno in povečano smrtnost pri fetusih podgan. Teratogenih učinkov niso ugotovili.

Rezultati testov mutagenosti na bakterijah in pri glodavcih so bili negativni. Tako kot drugi opioidi, je tudi fentanil kazal *in vitro* mutagene učinke na celice sesalcev. Tveganje mutagenih učinkov med terapevtsko uporabo ni verjetno, ker so bili ti učinki prisotni le pri zelo visokih koncentracijah.

Dolgoročnih študij rakotvornosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
silicirana mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rapinyl podjezične tablete so pakirane v pretisnih omotih iz OPA/PVC/aluminija, ki so shranjeni v zunanji obojnini iz lepenke. Barva obojnine se razlikuje glede na jakost Rapinyl sublingvalnih tablet.

Velikost pakiranj: pakiranja z 10 ali 30 sublingvalnih tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Odpadke je treba odstranjevati na varen način. Bolnikom/skrbnikom se svetuje, da neuporabljeno zdravilo vrnejo v lekarno, kjer ga bodo odstranili v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Oznaka na ovojnini

1. IME ZDRAVILA

Rapinyl in povezana imena (glejte Dodatek I) 50 mikrogramske podjezične tablete

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

Rapinyl 100 mikrogramske podjezične tablete

Rapinyl 200 mikrogramske podjezične tablete

Rapinyl 300 mikrogramske podjezične tablete

Rapinyl 400 mikrogramske podjezične tablete

Rapinyl 600 mikrogramske podjezične tablete

Rapinyl 800 mikrogramske podjezične tablete

Fentanila

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka sublingvalna tableta vsebuje 50 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

100 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

200 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

300 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

400 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

600 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

800 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

podjezična tableta

10 tablet

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Sublingvalna uporaba.

Tableto raztopite pod jezikom.

Tablete ne smete pogoltniti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

To zdravilo se sme uporabljati SAMO, kot je predpisano. Če zdravilo uporabi katerakoli druga oseba, bi to lahko pomenilo RESNO nevarnost za njeno zdravje.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP: (mesec/leto)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravilo Rapinyl shranjujte v zaklenjenem prostoru.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite, če je mogoče, svojem farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET
--

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET
--

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot: XXXX

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti

1. IME ZDRAVILA

Rapinyl in povezana imena (glejte Dodatek I) **50 mikrogramske podjezične tablete**

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Rapinyl 100 µg podjezične tablete

Rapinyl 200 µg podjezične tablete

Rapinyl 300 µg podjezične tablete

Rapinyl 400 µg podjezične tablete

Rapinyl 600 µg podjezične tablete

Rapinyl 800 µg podjezične tablete

Fentanila

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO:

NAVODILO ZA UPORABO: PODATKI ZA UPORABNIKA

Rapinyl in povezana imena (glejte Dodatek I) 50 mikrogramske podjezične tablete
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Rapinyl 100 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 200 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 300 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 400 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 600 mikrogramske podjezične tablete
Rapinyl 800 mikrogramske podjezične tablete

Fentanil

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je Rapinyl in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rapinyl
3. Kako jemati Rapinyl
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rapinyl
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO RAPINYL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Rapinyl je zdravilo za bolnike, **ki že morajo redno jemati močno zdravilo (opioide)** za lajšanje vztrajajoče bolečine zaradi raka, in potrebujejo tudi zdravljenje prebijajoče bolečine. Če ste negotovi, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Prebijajoča bolečina je bolečina, ki se nenadoma pojavi, ne glede na to, da ste svoje običajno opioidno zdravilo za lajšanje bolečin dobili oziroma vzeli.

Zdravilna učinkovina v **Rapinyl** podjezičnih tabletah je fentanil. Fentanil spada v skupino močnih zdravil za lajšanje bolečin, ki se imenujejo opiodi.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO RAPINYL

Ne jemljite zdravila Rapinyl

- če ste alergični na (preobčutljivi za) fentanil ali katerikoli sestavino Rapinyla
- če imate resne težave z dihanjem

Preden začnete z zdravljenjem z Rapinylom, **ste morali za lajšanje vztrajajoče bolečine redno jemati ali uporabljati močno zdravilo na recept za lajšanje bolečin, tako imenovani opioid**. Če ne, vam to zdravilo lahko povzroči resne težave pri dihanju (glejte poglavje 4 – možni neželeni učinki). Če ste negotovi, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Rapinyl

Pred začetkom zdravljenja povejte svojemu zdravniku, če ste kadarkoli ali pred kratkim imeli katero od spodaj navedenih težav, kar bo zdravnik upošteval pri predpisovanju zdravila:

- poškodbo glave, saj lahko Rapinyl prikrije resnost poškodbe
- težave z dihanjem ali če imate miastenijo gravis (bolezen, za katero je značilna slabost mišic)
- počasen srčni utrip ali nizek krvni tlak
- bolezen jeter ali ledvic, zaradi česar bo moral zdravnik biti bolj previden pri odmerjanju zdravila
- tumor na možganih in/ali zvišan lobanjski pritisk (povečanje pritiska na možgane, ki povzroča težke glavobole, občutek slabosti in zamegljen vid)
- rane v ustih ali vnetje sluznice (zateklo ali pordečeno notranjost ust)

Če jemljete Rapinyl in če imate kirurški poseg, povejte zdravniku ali zobozdravniku, da jemljete to zdravilo.

Uporaba drugih zdravil:

Povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali druga zdravila (poleg vaših običajnih zdravil za lajšanje bolečine), vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinke Rapinyla:

- določene vrste zdravil proti glivicam, ki vsebujejo npr. ketokonazol ali itrakonazol (z namenom zdraviti glivične okužbe)
- določene vrste antibiotikov, s katerimi se zdravi infekcije (imenujejo se makrolidi, vsebujejo npr. eritromicin)
- določene vrste protivirusnih zdravil, s katerimi se zdravi virusna obolenja (imenujejo se inhibitorji proteaz, vsebujejo npr. ritonavir)
- zdravila, ki vsebujejo alkohol
- zdravila, ki se imenujejo zaviralci monoaminooksidaze (MAO), s katerimi se zdravi hude depresije in Parkinsonovo bolezen. Povejte svojem zdravniku, v kolikor ste tovrstna zdravila jemali v zadnjih dveh tednih.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinke Rapinyla:

- določene vrste močnih zdravil proti bolečinam, ki vsebujejo npr. buprenorfin ali pentazocin

Rapinyl lahko poveča učinek zdravil, zaradi katerih čutite zaspanost, med drugim:

- druga **močna zdravila proti bolečinam** (zdravila na osnovi opioidov, npr. proti bolečini in kašlju)
- splošni anestetiki (ki se uporabljajo za uspavanje med operacijami)
- zdravila za sprostitev mišic
- tablete za spanje
- zdravila za zdravljenje
 - depresije
 - alergije
 - strahu in psihoze
- zdravila, ki vsebujejo klonidin (uporablja se jih za zdravljenje visokega krvnega tlaka)

Jemanje Rapinyla skupaj s hrano in pijačo

Rapinyl lahko pri nekaterih ljudeh povzroči, da postanejo zaspani. Ne uživajte alkohola, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom, ker vas lahko to uspava bolj kot je običajno.

Ne pijte soka grenivke med zdravljenjem z Rapinylom, ker se zaradi tega lahko poslabšajo neželeni učinki zdravila.

Nosečnost in dojenje

Med nosečnostjo Rapinyla ne smete jemati, razen če vam je tako izrecno rekel vaš zdravnik.

Fentanil prehaja v materino mleko in lahko pri dojenem otroku povzroči skrajno zaspanost in plitko dihanje. Posvetujte se s svojim zdravnikom in med dojenjem ne uporabljajte Rapinyla, razen če vaš zdravnik oceni, da koristi za vas odtehtajo nevarnosti za otroka.

Če ste noseči ali če dojite, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden začnete jemati kakršnokoli zdravilo.

Vpliv na vožnjo in sposobnost upravljanja strojev:

Fentanil lahko zmanjša umsko in telesno sposobnost za opravljanje nalog, ki so lahko nevarne, kot sta vožnja in upravljanje s stroji.

Če med jemanjem Rapinyla čutite vrtoglavico, zaspanost ali imate moten vid, ne vozite in ne upravljajte s stroji.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO RAPINYL

Preden prvič vzamete Rapinyl, vam bo vaš zdravnik razložil, kako je treba Rapinyl jemati, da kar najbolj učinkovito zmanjša prebijajočo bolečino.

Prijemanju zdravila Rapinyl natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

To zdravilo smete uporabljati SAMO vi, v skladu z zdravnikovimi navodili. Jemati ga ne sme nihče drug, posebno ne otroci, ker lahko pomeni RESNO nevarnost za njihovo zdravje.

Začetna faza – določitev ustreznega odmerka

Da bo zdravilo Rapinyl učinkovalo, mora vaš zdravnik določiti odmerek, ki je za zdravljenje nastale prebijajoče bolečine za vas najbolj ustrezen. Rapinyl podjezične tablete so na voljo v različnih jakostih. Morda bo potrebno tekom zdravljenja več epizod prebijajoče bolečine uporabiti različne jakosti, preden se določi odmerek, ki je za vas najprimernejši. Vaš zdravnik vam bo pri tem pomagal, tako da bosta skupaj ugotovila, katera jakost tablet je za vas najprimernejša.

V kolikor vam ena sama tableta ne bo olajšala bolečin, bo vaš zdravnik morebiti zahteval, da vzamete za zdravljenje med epizodo prebijajoče bolečine dve tableti. Ne vzemite druge tablete, če vam vaš zdravnik ni tako svetoval, ker lahko pride do prevelikega odmerjanja. Vaš zdravnik vam bo svetoval, katero jakost zdravila morate vzeti.

Rapinyl je vrsta zdravila, ki se od drugih zdravil, ki ste jih mogoče za lajšanje prebijajoče bolečine doslej uporabljali, razlikuje. **Rapinyl morate vedno uporabljati v odmerku, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik** – odmerek je lahko drugačen, kot so bili odmerki pri zdravljenju, ki ste jih morda doslej uporabljali za lajšanje prebijajoče bolečine.

Vzdrževalna faza – ko je določen ustrezen odmerek

Ko ste skupaj s svojim zdravnikom določili ustrezen odmerek Rapinyl tablet za nadzor vaše prebijajoče bolečine, smete ta odmerek vzeti ne več kot štirikrat na dan. Posamezni **odmerek**

Rapinyla lahko vsebuje več kot eno tableto.

Če menite, da z odmerkom Rapinyla, ki ga uporabljate, vaša prebijajoča bolečina ni ustrezno nadzorovana, se obrnite na svojega zdravnika, mogoče bo moral prilagoditi vaš odmerek.

Odmerka Rapinyla ne smete spreminjati, razen če vam je tako naročil vaš zdravnik.

Uporaba zdravila:

Rapinyl je namenjen za podjezično uporabo. To pomeni, da namestite tableto pod jezik, kjer se bo hitro raztopila in tako omogočila, da se fentanil absorbira skozi ustno sluznico. Ko je fentanil absorbiran, začne blažiti bolečine.

Ko se pojavi prebijajoča bolečina, vzemite odmerek, ki vam ga je vaš zdravnik predpisal, kot sledi:

- Če imate suha usta, naredite majhen požirek vode, da jih navlažite. Vodo izpljunite ali pogoltnite.
- Tableto(e) vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo.
- Odlepите zavihek na enem od pretisov in previdno odstranite tableto. Ne skušajte Rapinyl tablet potisniti skozi krovno folijo kot pri drugih tabletah.
- Porinite tableto pod jezik kolikor mogoče daleč in pustite, da se do konca raztopi.
- Rapinyl se bo pod jezikom hitro raztopil in absorbiral, tako da začne delovati proti bolečinam. Pomembno je torej, da tablete ne sesate, žvečite ali ne pogoltnete.
- Dokler se tableta ni do konca raztopila pod vašim jezikom, ne smete ne jesti ne piti.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rapinyl, kot bi smeli:

- odstranite iz ust preostanek tablet
- povejte skrbniku ali kaki drugi osebi v bližini, kaj se je zgodilo
- vi ali vaš skrbnik morate nemudoma poklicati vašega zdravnika, farmacevta ali najbližjo bolnišnico in se pogovoriti o tem, kaj storiti
- med čakanjem na zdravnika je treba bolnika ohranjati pri zavesti, z njim govoriti ali ga sem in tja stresti

Znaki previsokega odmerjanja so:

- izredna zaspanost
- počasno, plitko dihanje

Če pride do teh znakov, je treba nemudoma poklicati prvo pomoč.

V kolikor mislite, da je kaka oseba po nesreči vzela Rapinyl, je treba nemudoma poklicati prvo pomoč.

Če ste prenehali jemati Rapinyl

Z jemanjem Rapinyl podjezičnih tablet smete prenehati samo, če vam je tako naročil vaš zdravnik. Nadaljevati morate z jemanjem/uporabo vašega običajnega opioidnega zdravila za lajšanje trajnih bolečin, kot vam ga je predpisal vaš zdravnik.

Pri prenehanju zdravljenja z Rapinylom ne bi smelo biti opaznejših učinkov, kljub temu so možni odtegnitveni simptomi kot so strah, tremor, potenje, bledica, slabost in bruhanje.

Če ste zaskrbljeni glede lajšanja bolečin, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Rapinyl neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če začutite, da ste neobičajno ali izredno zaspani, ali če vaše dihanje postane počasno in plitko, morate vi ali vaš skrbnik nemudoma poklicati vašega zdravnika ali najbližjo bolnišnico za nujno pomoč (glejte tudi poglavje "Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rapinyl, kot bi smeli")

Zelo pogosti neželeni učinki (prizadenejo več kot 1 bolnika na 10) so:

- slabost, glavobol, nespečnost/utrujenost, vrtoglavica.

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo 1 do 10 bolnikov na 100) so:

- bruhanje, driska, zaprtost, bolečine v želodcu, občutek napihnjenosti, slaba prebava, izguba apetita
- depresija, težave s koncentracijo, pretirana dobra volja
- povečana občutljivost za zvoke in za hrup, zabrisan ali dvojen vid
- nizek krvni tlak, vročinski vali / zardevanje, počasno in plitko dihanje, občutek slabosti in omedlevice, zmanjšana občutljivost za dotik, odrevenelost ali ščemenje
- izcedek iz nosu ali zamašen nos, suha usta, boleče grlo, srbeča koža, kožni spuščaj, razdraženost pod jezikom

Drugi znani neželeni učinki, ki so povezani z zdravili na osnovi fentanila, so:

- Zelo pogosti neželeni učinki (prizadenejo več kot 1 bolnika na 10): pretirano potenje
- Pogosti neželeni učinki (prizadenejo 1 do 10 bolnikov na 100): zmedenost, strah, nervoznost, halucinacije, nenormalne misli, trzajoče mišice, težave s spanjem, čudne sanje, težave z jezikom ali okusom, vročinski valovi, rane/mehurji v ustih, blokada črevesja, težave pri požiranju, nagnjenost k nezgodam
- Občasni neželeni učinki (prizadenejo 1 do 10 bolnikov na 1.000): nemir, občutek odtujenosti, nihajoče razpoloženje, trepetanje, težave pri govoru, pozabljivost, izguba koordinacije, vrtoglavica, počasen ali hiter srčni utrip, visok krvni tlak, težave pri dihanju, počasno ali plitko dihanje, astma, napihnjenost, vetrovi, žeja, težave pri opravljanju potrebe, spremembe v pogostnosti opravljanja potrebe, slabo počutje
- Redki neželeni učinki (prizadenejo 1 do 10 bolnikov na 10.000): kolcanje
- Zelo redki neželeni učinki (prizadenejo manj kot 1 bolnika na 10.000): nereden srčni utrip, prenehanje dihanja, kri v slini, zmanjšana količina urina, boleče krčenje mehurja

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA RAPINYL

Učinkovina za lajšanje bolečin v zdravilu Rapinyl je zelo močna in lahko ogrozi življenje, če ga po nesreči vzame otrok. Rapinyl shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti je zadnji dan v navedenem mesecu.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravilo Rapinyl shranjujte v zaklenjenem prostoru.

Če je mogoče, neuporabljeno zdravilo vrnite v lekarno, da se ga varno odstrani. Zdravila se ne sme odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Rapinyl

Zdravilna učinkovina je fentanil. Ena podjezična tableta vsebuje:

50 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
100 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
200 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
300 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
400 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
600 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata
800 mikrogramov fentanila v obliki fentanilijevega citrata

Pomožne snovi so manitol (E421), silicirana mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Rapinyl in vsebina pakiranja

Rapinyl je majhna bela podjezična tableta, ki jo date pod jezik. Na voljo je v različnih jakostih in oblikah. Vaš zdravnik vam bo predpisal jakost (obliko) in za vas ustrezno število tablet.

50 mikrogramska podjezična tableta je bela peterokotna tableta.
100 mikrogramska Podjezična tableta je bela okrogla tableta.
200 mikrogramska Podjezična tableta je bela ovalna tableta.
300 mikrogramska Podjezična tableta je bela trikotna tableta.
400 mikrogramska Podjezična tableta je bela tableta v obliki romba.
600 mikrogramska Podjezična tableta je bela tableta v obliki črke D.
800 mikrogramska Podjezična tableta je bela tableta v obliki kapsule.

Tablete Rapinyl so na voljo v pakiranjih po 10 ali 30 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet:

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

{Name and address}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Proizvajalec
Recip AB
Lagervägen 7
136 50 Haninge
Švedska
Tel. +370 5 260 39 26 +46 8 6025200

Navodilo je bilo nazadnje odobreno {MM/YYYY}.

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, katerih delovanje bo usklajevala referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolni naslednje pogoje :

Predlagatelj se obveže, da bo pristojnemu nacionalnemu organu referenčne države članice zagotovil naslednje informacije:

- Analizo 30 % in 50 % odzivnostne stopnje pri 10 in 15 minutah, iz študije EN-3267-005,
- Končne rezultate študije EN3267-005 in 3267-007, vključno z natančno izpostavljenostjo bolnikov in celovito analizo o varnosti.