

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Belgia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Küpros		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne

¹ Nime kinnitus ootel

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Tšehhi Vabariik		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Taani		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Eesti		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Soome		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne

² Nime kinnitus ootel

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Prantsusmaa		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Saksamaa		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Kreeka		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Ungari		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Island		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Iirimaa		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Itaalia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Läti		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne

³ Nime kinnitus ootel

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Leedu		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Luxenburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Norra		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Poola		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Slovakkia Vabariik		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Sloveenia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Hispaania		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne

⁴ Nime kinnitus ootel

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Rootsi	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne
Ühendatud Kuningriik		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Ühendatud Kuningriik	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Sublingvaalne tablett	Sublingvaalne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

RAPINYLI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Taotleja ProStrakan Ltd esitas detsentraliseeritud menetluse kohaselt müügiloa taotluse Rapinyli kohta, mis on keelealune tablett, mis sisaldab 50, 100, 200, 300, 400, 600 või 800 µg fentanüüli tsitraadina. Fentanüül on hästi tuntud ja laialdaselt kasutatav sünteetiline lühitoimeline tugev opiaatvaluvaigisti, mida kasutatakse tugeva valuga patsientide raviks. Rapinyl on ette nähtud läbimurdevalu raviks kroonilise pahaloomulise kasvajaga seotud valu tõttu opiaatravi kasutatavatel patsientidel.

Taotlus tugines kirjanduse andmetel fentanüüli kohta, mida oli täiendatud Rapinyli farmakokineetiliste andmetega ning Rapinyli ja müügiloaga limaskestast kaudu manustatava vajadusel kasutatava fentanüüli preparaadi, Actiqi losengi biosaadavuse võrdlusega. Rapinyli ravi farmakokineetilist iseloomustust ning Rapinyli ja Actiqi farmakokineetilist võrdlust kasutati alusena müügiloaga fentanüülipreparaatide kohta avaldatud põhjalike kliinilise tõhususe ja ohutuse andmete üldistamisel Rapinyli kohta. Seega on Rapinyli kasutamise kohta kogutud vaid piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Mitmed asjaomased liikmesriigid otsustasid, et üldistamise strateegia ei ole vastuvõetav ega küllaldane ning et Rapinyli tableti kiire lahustumine võib viidata C_{max}-i kõrgemale ja T_{max}-i lühemale väärtusele. Selle tulemusena taotleti Rapinyli heakskiitmiseks sihtpopulatsiooni läbimurdevalu ravimiseks täiendavaid tõhususe ja ohutuse andmeid ning menetlus suunati edasi inimravimite komiteesse. Inimravimite komitee võttis vastu taotlejale esitatava küsimuste loetelu.

Taotleja esitas ülevaate kaasaegsetest teadmistest pahaloomulise kasvajaga seotud läbimurdevalu kohta, kirjeldades ka praegu kättesaadavaid ravivõimalusi ja esitades teiste fentanüülipreparaatide kohta kättesaadavad ohutuse ja tõhususe andmed, tehes selle põhjal järelduse, et fentanüül on läbimurdevalu raviks ideaalne valuvaigisti. Rapinyl on kiirelt lagunev keelealune tablett, mis on ette nähtud tagama fentanüüli kiiret ja ennustatavat manustamist läbi suu limaskestast. Mitmed erinevad annused võimaldavad individuaalset annust järk-järgult suurendada alates soovitatavast algsuosis kuni annuseni, millega saavutatakse kõrvaltoimete vastuvõetavust silmas pidades analgeesia. Taotleja on iseloomustanud Rapinyli farmakokineetilist profiili, tõestades ravimi kiire imendumise, ennustatava farmakokineetika ette nähtud doosivahemikus ja näidates ka seda, et Rapinyliga on võimalik saavutada Actiqiga sarnased plasmakontsentratsioonid ja farmakokineetilised profiilid nii madalates kui ka kõrgetes annustes.

Taotleja arvates on ka fentanüüli preparaatide kliiniline ohutus juba hästi tõestatud ning ravim on vabatahtlikel ja sihtpopulatsioonis tehtud uuringutes olnud hästi talutav ning et kõrvalnähtude muster vastab teiste fentanüülipreparaatide kasutamisel kirjeldatutele, sealhulgas läbimurdevalu raviks. Taotleja esitas andmed, mis toetasid farmakokineetilise üldistamise strateegiat ja milles näidati, et Rapinyli vormis manustatav fentanüül tagab valu tõhusa leevendamise sihtpopulatsioonis. Rapinyliga ravitud patsientidel saavutati valu intensiivsuse statistiliselt oluline vähenemine ja kliiniliselt oluline valu vähenemine kiiremini kui näiva ravimiga ravitud patsientidel. Taotleja järeldas, et Rapinyl on ohutu ja patsientidele hästi talutav ning et Rapinyli ohutusprofiil on selle näidustuse korral sobiv.

Taotleja järeldas veel, et kasutatav üldistamise strateegia on asjakohane Rapinyli heakskiitmiseks läbimurdevalu raviks annusevahemikus 100...800 µg, sest Rapinylist vabaneb fentanüül plasmakontsentratsiooni vahemikus, mille ohutus ja tõhusus on juba varem tõestatud. Rapinyli farmakokineetika on annusega proportsionaalne ja ühekordse ning korduva annustamise korral ennustatav ning selline lihtne ja kiire manustamisviis täidab seni täitmata nõudluse pahaloomulise kasvajaga patsientidel esineva läbimurdevalu ravi osas. Taotleja kirjeldas ka kavandatavat riski juhtimise plaani, tooteinfo parandusi ja toote turule toomisega seotud tervishoiutöötajatele, patsientidele ja hooldajatele suunatud õppeprogrammi. Taotleja usub, et Rapinyli kasu/riski profiil on positiivne ning et Rapinyliga edaspidi tehtavate kliiniliste ohutus- ja tõhususuuringute tulemus on ette ennustatav ning seega ei ole uuringute läbiviimine vajalik. Lisaks sellele esitas sponsor mitmed palliatiivse ravi ekspertide koostatud sõltumatud, täielikult positiivsed kasu/riski hinnangud.

Inimravimite komitee ei nõustunud taotleja väidetega Rapinyli ja Actiqi annuste suhete osas, mille tõttu ei ole võimalik järeldada, et Rapinyli ja Actiqiga saavutatav süsteemne ekspositsioon on võrreldav. Inimravimite komitee pidas samuti vajalikuks hinnata Rapinyli ja Actiqi võrreldavuse analüüsi täielikku aruannet, sest kättesaadavate farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole võimalik tõestada nende toodete sarnasust. Seega ei ole võimalik hinnata Rapinyli tõhususe/ohutuse profiili.

Inimravimite komitee nõustus, et fentanüüli farmakodünaamilised omadused ja tõhusus on hästi tuntud ja ära märgitud läbimurdevalu valumudelil. Arvestades fentanüüli kitsast terapeutilist laiuust, sõltub tõhususe/ohutuse profiil märkimisväärselt selle ravimi süsteemsest ekspositsioonist ning seega on süsteemse ekspositsiooni võrreldavus esmatähtis. Lisaks sellele ei olnud inimravimite komitee veendunud taotleja väites fentanüüli biosaadavuse võrreldavuse kohta Rapinyli ja Actiqi korral ning taotles ligikaudset tõestust süsteemse ekspositsiooni sarnasusele. Inimravimite komitee pidas kõrvalnähtude vähest esinemissagedust opiaatide tolerantsusega patsientidel julgustavaks ning märkis ära ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väite annuse tiitrimise kohta. Ära märgiti ka fentanüüli plasmakontsentratsioonide mõistlik madal isikutevaheline varieeruvus, sealhulgas varieeruvus vedeliku tarbimise, suu haavandite, kserostoomia (kuiv suu) ja mukosiidi osas. Inimravimite komitee otsustas siiski, et Rapinyli ohutust on vaja täpsustada, eriti seoses korduva manustamise, 800 µg annuse ja doosi tiitrimisega.

Kokkuvõttes otsustas inimravimite komitee, et taotleja esitas piiratud info patsiendi ravi kohta (tiitrimine tõhusa annuseni, korduv manustamine, manustamine kuni kõrgeima annuseni), mille tõttu ei olnud võimalik hinnata Rapinyli tõhusust ja ohutust kliinilistes tingimustes ning iseloomustada ravimi täielikku kliiniliselt olulist toimeaja profiili. Seega, kuigi inimravimite komitee arvab, et Rapinyli on võimalik kasutada läbimurdevalu raviks pahaloomulise kasvajaga patsientidel, peetakse kättesaadavaid farmakokineetilisi, farmakoloogilisi ja kliinilisi andmeid kokkuvõttes ebapiisavaks, mistõttu esitas inimravimite komitee taotlejale Rapinyli kavandatud annuste, sealhulgas ka kõrgeima annuse tõhususe ja ohutuse kliinilise tõestusmaterjali esitamise taotluse.

Taotleja esitas andmed uuringust, milles käsitleti Rapinyli farmakokineetikat kaheksal opiaatide tolerantsusega pahaloomulise kasvajaga patsiendil, milles tõestati, et patsientide farmakokineetilised parameetrid ei erine tervetel vabatahtlikel saadud andmetest ning et neil on sarnane farmakokineetiline variaatsioon. Taotleja käsitles ka kserostoomiat ja mukosiiti ning arvas, et kummagi puhul ei ole oodata märkimisväärselt mõju keele alla manustatava Rapinyli lahustumisele või imendumisele, kuigi märkis siiski, et eeldatavalt Rapinyli raske mukosiidiga patsientidel ei kasutata.

Inimravimite komitee otsustas, et kuigi puuduvad põhjused kahelda individuaalse annuse tiitrimise tõhususes enamikel patsientidel, märkis inimravimite komitee, et kõige kõrgemat annust ei ole uuritud ning pidas uuringu valimi suurust (n=8) usaldusväärsete järelduste tegemiseks liiga väikeseks, tuues põhjuseks tähelepanekute piiratud arvu ja olemasolevate andmete statistilise analüüsi puudumise. Seega järeldas inimravimite komitee, et patsientide ja tervete vabatahtlike omavaheline võrreldavus ei ole tõestatud.

Otsus küsimuste loetelu kohta

Kokkuvõttes märkis inimravimite komitee, et taotleja ei esitanud menetluse jooksul uusi andmeid, ning ei nõustunud taotleja vaatepunktiga, et täiendavad kliinilised tõhususe ja ohutuse andmed ei ole vajalikud, sest tõestus tugineb täielikult üldistamise strateegiale, mille kohaselt eeldatakse, et Rapinyli biosaadavus on kaks korda suurem kui Actiqi korral sama molaarse annusega saadakse. Inimravimite komitee otsustas, et esitatud andmetega seda EN3267-001 uuringu küsitava usaldusväärsuse tõttu tõestada ei saa, sest nende andmete põhjal ei ole võimalik hinnata kahe preparaadi biosaadavust ning koondanalüüsi ei ole võimalik heaks kiita. Lisaks otsustas inimravimite komitee, et esitatud kliinilised andmed Rapinyli ohutuse ja tõhususe kohta läbimurdevalu raviks tavatingimustel on puudulikud ja et esitatud kliinilise uuringu alusel ei ole võimalust järeldust teha. Kuna farmakokineetilised andmed patsientide kohta on piiratud, ei ole neid andmeid lisaks võimalik võrrelda tervetel vabatahtlikel saadud andmetega. Seega ei olnud inimravimite komiteel võimalik väita, et Rapinyli ohutus- ja tõhususprofiil tuleneb esitatud dokumentatsioonist. Kokkuvõttes taotles inimravimite komitee

täiendavate andmete esitamist Rapinyli tõhususe ja ohutuse kohta (sõltumatult Actiqist) läbimurdevalu ravi korral ja võttis vastu aktuaalsete probleemide loetelu.

Vastused aktuaalsete probleemide loetelule ja inimravimite komitee hinnang

Taotlejal ei õnnestunud kahe praegu Ameerika Ühendriikides ettevõtte Endo poolt läbi viidava käimasoleva III faasi ohutus- ja tõhususuuringu (EN3267-005 ja EN3267-007) vaheanalüüsi alusel aktuaalsete probleemide loetelule vastata. Andmed sisaldasid kliiniliste andmete ülesehitust 221 vabatahtlikult ja 41 patsiendilt. Taotleja esitas ka andmed, mis tõestasid, et Rapinyli täitis uuringu primaarse tõhususe näitaja (valu intensiivsuse summaarne erinevus 30 minuti pärast võrreldes algväärtusega (SPID30, *Sum of Pain Intensity Difference*)) ning et tulemused oli statistiliselt väga olulised ($p=0,0004$). Lisaks sellel näidati läbimurdevalu korral kliiniliselt olulist aja toime profiili ja ravimiga seotud olulist kliinilist kasu patsientidele. Patsiendid võisid tuvastada Rapinyli tõhusa annuse ja kasutada seda edukalt mitme läbimurdevalu episoodi leevendamiseks. Taotleja järeldas, et Rapinyli optimaalse annusega saavutatakse valuvaigistava toime kiire algus, mis peegeldab pahaloomulise kasvajaga seotud läbimurdevalu profiili. Taotleja järeldas, et Rapinyli ja Actiqi imendumise kiirus ja ulatus on sarnased ning et farmakokineetiliste profiilide sarnasus esimese 30 minuti jooksul toimuva kiire imendumisfaasi jooksul on tõestatud. Lisaks näitavad Rapinyli kohta saadud andmed ja olulised täiendavad andmed pahaloomulise kasvajaga patsientide ekspositsiooni kohta, et vabatahtlikel ja patsientidel on sarnane farmakokineetika, mille tõttu ei ole vajadust läbi viia lisauuringuid tervetel vabatahtlikel.

Taotleja leidis, et Rapinyli annust on võimalik tõhusalt tiitrida ja mitme läbimurdevalu episoodiga patsientidele tõhusalt ja ohutult korduvalt manustada. Esitati ka EN3267-005 ja EN3267-007 uuringutest saadud ohutusandmed, mis põhinesid vaid raskeid kõrvalnähte sisaldava ohutusandmebaasi esialgsel väljavõttel 2008. aasta jaanuari seisuga. Kuni selle ajani ei olnud kummastki uuringust saabunud ühtegi teadet Rapinyliga seotud raskete kõrvalnähtude hindamise kohta. Kuna limaskestast kaudu manustatava fentanüüli ohutust on hästi kirjeldatud, oleks kõigist asjakohastest ohutusküsimustest teatatud kui raskest kõrvalnähtust. Taotleja kaitses ka 800 µg annust ja selgitas Rapinyli ohutust, kui seda kasutatakse täiendava vahendina pidevale fentanüüli või mitte-fentanüüli kasutamises seisnevale valuravile opiaatidega, ja leidis, et fentanüüli manustamisega läbi limaskestast saadakse järjepidevad tulemused, mis ei sõltu algselt saadavast ravist.

Kokkuvõttes otsustas taotleja, et uuringute EN3267-005 ja EN3267-007 tulemused kinnitavad algsel üldistamise strateegial põhinevaid järeldusi ja näitavad, et Rapinyli on võimalik ohutult ja tõhusalt kasutada pahaloomulise kasvajaga seotud mitme läbimurdevalu episoodi raviks opiaatide tolerantusega patsientidel. Taotleja usub, et algne üldistav strateegia pluss oluline kogus pahaloomulise kasvajaga patsientide kohta esitatud kinnitavaid tõhususe ja ohutuse andmeid tõestavad, et Rapinylil on tõepoolest olemas positiivne kasu/riski profiil. Sellest hoolimata pühendub taotleja rakendatavale kavandatavale põhjalikule riskijuhtimise plaanile.

Inimravimite komitee võttis esitatud andmed teatavaks, märkides ja hinnates kliinilistest uuringutest EN3267-005 ja EN3267-007 saadud andmeid. Viidatud vaheanalüüsi peamine kasutuseesmärk on uute ohutussignaalide tuvastamine ja tõhususe võrdlemine varasemate tulemustega. Inimravimite komitee otsustas, et esitatud teave on küllaldane järelduste tegemiseks selle kohta, et korduva annuse andmed on Actiqil ja Rapinylil sarnased, ning et Actiqi ja Rapinyli annuste proportsionaalsus on tõestatud üksikannuse manustamise andmete alusel, jäädes ootama edasisi andmeid kliinilise ohutuse ja tõhususe kohta. Inimravimite komitee otsustas ka, et Rapinyli kavandatav annusevahemik on küllaldaselt dokumenteeritud ja et täiendavad andmed doosi tiitrimise tõhususe ja ohutuse kohta ei ole vajalikud. Lisaks sellele on olemas kindel kogemus läbimurdevalu ravi kohta selliste krooniliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel, kes kasutavad püsivaks valuvaigistamiseks tugevatoimeliste opiaatide stabiilseid annuseid. Kuid kuigi vahepealsed andmed põhjendavad Rapinyli kavandatava annusevahemiku valikut, taotles inimravimite komitee täiendavate kliiniliste andmete esitamist, mis selgelt tõestavad Rapinyli tõhusust/ohutust. Inimravimite komitee otsustas, et farmakokineetilised andmed tervetel vabatahtlikel ja patsientidel on piiratud, kuid nõustus, et olemasolevad andmed ei viita alarmeerivate erinevuste esinemisele.

Inimravimite komitee otsustas, et kuigi SPID30 skaala alusel esines tõhususe andmete kohaselt märkimisväärne erinevus Rapinyli kasuks võrreldes näiva ravimiga, otsustas inimravimite komitee, et primaarne lõpp-punkt peab hõlmama ka valu intensiivsuse erinevuse hindamist lihtsa skaalaga ning ravile reageerija defineerimist. Selles uuringus tunduvad valitud primaarne kriteerium (SPID) ja tõhususe hindamiseks valitud aeg (40 minutit) ja läbimurdevalu ravi episoodid ravi tõhususe hindamiseks ebasobivad, sest teadaolevalt on nende valuepisoodide kestvuse mediaan 30 minutit. Inimravimite komitee arvamus oli, et taotleja peab esitama analüüsi 10. ja 15. minutil 30% ja 50% ulatuses ravile reageerijate kohta selleks, et paremini hinnata kliiniliselt asjakohast aja ja toime profiili. Ja kuigi inimravimite komitee nõustus taotleja esitatud põhjendusega selle kohta, miks selles etapis analüüsiti vaid raskeid kõrvalnähte, ja sellega, et oluliste uute ohutusküsimuste puudumine on julgustav, tuleb taotlejal siiski esitada täielik ohutusanalüüs. Lõpuks otsustas inimravimite komitee, et andmebaas Rapinyli tõhususe ja ohutuse kohta läbimurdevaluga pahaloomuliste kasvajatega patsientide ravimisel on suhteliselt halva kvaliteediga ja taotles täiendava ohutusanalüüsi esitamist: patsientide üksikasjalik ekspositsioon Rapinylile, täielik ohutusanalüüs, surmajuhtumite kirjeldused.

Tuginedes andmete ja vastuste ülevaatamisele, otsustas inimravimite komitee, et Rapinyli taotlus on heaks kiidetav eeldusel, et taotleja lahendab püsima jäänud probleemide loetelu rahuldaval tasemel.

Vastused püsima jäänud probleemidele ja inimravimite komitee hinnang

Taotleja kinnitas, et Endo III faasi uuringutes EN3267-005 ja EN3267-007 kasutatavad tabletid on praegu Euroopas läbivaatamisel olevate tablettidega kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt identsed ja et tegemist on sama tootmisprotsessiga, mille käigus kasutatakse samalt tarnijalt saadavat samade omadustega fentanüülsitraati. See võimaldab nende Rapinyliga tehtud uuringute järeldused üle kanda. Inimravimite komitee nõustus sellega ja pidas probleemi lahendatuks.

Lisaks kinnitas taotleja trükistele ja suunistele tuginevalt veelgi Rapinyli kasutamist mukosiidiga patsientidel, järeldades, et kerge/keskmise raskusega mukosiidiga patsiendid saavad kasutada suukaudseid ravimeid, samas kui fentanüüli limaskestast kaudu manustatavad annustamisvormid ei ole sobivad kasutamiseks raske mukosiidiga patsientidel, mille korral on eelistatav valuvaigistite muude manustamisteede kasutamine. Taotleja lisas ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 täiendava hoiatuse, mille kohaselt soovitatakse eriti ettevaatlik olla annuse tiitrimisel suu haavandite või mukosiidiga patsientidel. Taotleja kirjeldas täiendavalt ohutusandmebaasi väljavõtte andmeid (2008. aasta seisuga) ning saadud teave on Effentora ja Actiqi kohta esitatud andmetega võrreldes soodne, kuigi sponsor ei esitanud andmeid uuringust välja langenud patsientide kohta. Lisaks kontrollis arst või õde suuõõnte seisundit 15...20 minutit pärast ravi paigse ärrituse suhtes. Normist erinevaid tulemusi ei täheldatud ning tabletid oli hästi talutavad nii ühekordse kui ka korduva manustamise korral. Inimravimite komitee otsustas, et patsientide arv, kellel annus tiitritakse edukalt tõhusa annuseni, on sarnane sellega, mida on täheldatud nii Actiqi kui ka Effentora juures, ja märkis, et 97% patsientidest, kellel annus tiitriti edukalt tõhusa annuseni, viisid lõpuni uuringu randomiseerimise faasi. Olulisi ohutusküsimusi ei tuvastatud.

Taotleja viitas esitatud valu intensiivsuse erinevuste (PID, *Pain Intensity Difference*) analüüsile, milles EN3267-005 uuringus võrreldi Rapinyli näiva ravimiga 10 minutit pärast manustamist. Kuigi 10. ja 15. minuti järel 30% ja 50% ulatuses ravile reageerijate kohta esialgse analüüsi käigus analüüsi läbi ei viidud, taotleti sponsorilt selle analüüsi tegemist kliinilise uuringu lõplikus raportis. Kõnealuste andmete puudumisel esitas taotleja andmed, mis näitavad otsest korrelatsiooni 33% ulatuses ravile reageerijate ja PID-näitajate vahel ning kasutas toimeaine rühma ja näiva ravimi rühma võrdlemiseks praegu kättesaadavaid andmeid valu ja PID-väärtuste kohta ravile reageerijate osakaalu hindamiseks varasemates ajapunktides. Kuigi tulemused ei ole valideeritud, on üldistamisel saadud tulemused Effentora ja Actiqiga võrreldes soodsad. Kokkuvõttes usub taotleja, et PID-näitajate statistiliselt olulise paranemise tõestamine EN3267-005 uuringus 10. ja 15. minutil on Rapinyli varase tõhususe asjakohane kliiniliselt oluline näitaja ning et PID-näitajate paranemine peegeldab otseselt ravile reageerijate osakaalu. Taotleja esitas ja arutas põhjalikult ekspositsiooni andmeid 131 patsiendi kohta, kelle annust uuringutes EN3267-005 ja 007 edukalt tiitriti, ja nende patsientide kohta, kes läbisid 3- ja 12-kuulise jälgimisperioodi.

Taotleja arutles eelnevalt esitatud raskete kõrvalnähtude andmekogumi üle kuni väljavõtte tegemise kuupäevani 18. jaanuaril 2008 ja järeldas, et uued ohutusandmed täiendavad üldistamise strateegiat ja ühtivad raskete kõrvalnähtude täiendava analüüsiga kuni 15. maini 2008. Taotleja kirjeldas täheldatud raskeid kõrvalnähte ja märkis, et uurija hinnangul oli uuringu ravimiga seotud ainult üks hinnatud juhtum. Taotleja käsitles veel erinevust vabatahtlike (opiaate mittesaanud isikud) ja sihtpopulatsiooni vahel (opiaatide pidevad kasutajad), märkides, et sündmuste muster vastab fentanüüli preparaate kohta kirjanduses avaldatud ohutusprofiilile ja kõrvalnähtude esinemissageduse annusega seotud trendide puudumisele. Nende III faasi uuringute jooksul on manustatud suur kogus Rapinyli annuseid ja pika aja jooksul kasutatud Rapinyli kõrgeid annuseid ilma oluliste probleemideta seoses raskete kõrvalnähtude olemuse ja sagedusega. Seega pidas taotleja Rapinyli ohutusprofiili sellel näidustusel kasutamiseks sobivaks. Inimravimite komiteed julgustas teatatud raskete kõrvalnähtudega seotud ohutussignaalide puudumine, kuid komitee esitas taotlejale müügiloa saamise tingimusena täieliku ohutusanalüüsi esitamise.

Taotleja esitas juhtumikirjeldused kõigi taotlejale teada antud surmajuhtumite kohta ja vaatas üle surmaga lõppenud ebasoovitavad toimed ning uurijad järeldasid, et need surmajuhtumid ei olnud seotud uuritava ravimiga. Üks patsient tegi õnnestunud enesetapukatse, kuid kuna suitsiidimõtted on pahaloomuliste kasvajatega patsientidel sagedasemad kui üldpopulatsioonis, ei ole suitsiide ega suitsiidimõtteid registreeritud ei Actiqi ega Fentora/Effentoraga seotud kõrvalnähtudena, ning tuginedes Rapinyli ja Actiqi sarnasele farmakokineetilisele profiilile, usub taotleja, et see oli sporaadiline juhtum, mis ühtib uurija hinnanguga mitteseotuse kohta. Inimravimite komitee vaatas läbi surmajuhtumite kirjeldused ja nõustus taotleja järeldustega. Kuid kuna õnnestunud enesetapukatse vajab siiski tähelepanu ja kuna Actiqi ravimi omaduste kokkuvõttes on depressioon ja meeleolu langus loetletud kõrvalnähtudena, otsustas inimravimite komitee, et selliseid sündmusi peab hoolikalt jälgima ja taotles küsimuse jälgimist turustusjärgse ravimiohutuse järelevalve käigus.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Inimravimite komitee tervitas Rapinyli tõhususe ja ohutuse andmete uue esialgse analüüsi tulemusi, kuid otsustas, et uusi andmeid tuleb käsitleda esialgsetena, sest uuringu täielikke andmeid ei ole veel võimalik hinnata. Ja kuigi analüüsitud patsientide arv on üsna väike, on nüüd kättesaadavad andmed läbimurdevalu ravi kohta pahaloomuliste kasvajatega patsientidel annusevahemikus 100 µg kuni 800 µg ning seejuures puuduvad uued ohutusega seotud signaalid. Seda arvamust toetavad ka fentanüüli teadaolevad omadused, esitatud kliinilised andmed ja ravimi omaduste kokkuvõtte täiendatud versioon, milles soovitatakse doosi ranget individuaalset tiitrimist, ning kavandatav riski juhtimise plaan.

Tõhususe andmed näitavad, et Rapinyli on läbimurdevalu ravimisel näivast ravimist statistiliselt erinev ja et need tulemused näivad olevat kliiniliselt asjakohased. Taotleja on esitanud 10. ja 15. minuti PID-tulemuste ülekandmise ravile reageerijate osakaalu hindamiseks. See arvutus näib olevat mõistlik, kuid ravile reageerijate analüüs tuleb esitada pärast selle valmimist. Olemasolevad andmed ekspositsiooni kohta esitati vastavalt taotlusele ja kuigi andmed ei ole lõplikud, otsustas inimravimite komitee, et praegu on ekspositsioon Rapinyliga küllaldane. Arvestades pika aja jooksul eksponeeritud patsientide väikest arvu, peab müügiloa tingimusena esitama uuringute EN3267-005 ja EN3267-007 lõplikud tulemused. Esitatud tõhususe ja ohutuse andmete kohaselt näib Rapinyli olevat läbimurdevalu ravimisel pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võrreldav teiste fentanüüli sisaldavate toodetega (Actiq ja Effentora).

Kuid kuna pika aja jooksul eksponeeritud patsientide arv on väike, paluti taotlejal müügiloa tingimusena esitada uuringute EN3267-005 ja EN3267-007 lõplikud tulemused ja raskete kõrvalnähtude andmete täielik ohutusanalüüs. Lisaks sellele peab jälgima suitsidaalsust, sest depressioon ja meeleolu langus on loetletud Actiqi kohta teatatud kõrvalnähtudena.

Kokkuvõttes otsustas inimravimite komitee, et taotleja on küsimustele vastanud küllaldaselt. Tuginedes andmete läbivaatamisele ja taotleja vastustele aktuaalsete ja püsima jäänud probleemide

loetelu kohta, otsustas inimravimite komitee, et Rapinyli kasu/riski suhe on positiivne, ning otsustas anda müügiloa Rapinyli keelealustele tablettidele annustes 50, 100, 200, 300, 400, 600 ja 800 µg eeldusel, et taotleja rakendab ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud parandused ja täidab IV lisas kirjeldatud müügiloa tingimused.

Kuna

- taotleja esitatud vastused, eelkõige inimravimite komitee läbivaatamise menetluse käigus esitatud täiendavad kliinilised andmed, vastasid inimravimite komitee küsimustele edukalt;
- ning Rapinyli annusevahemik ning Actiqi ja Rapinyli annuste proportsionaalsus on tõestatud;
- ning eeldusel, et taotleja täidab IV lisas loetletud müügiloa tingimused;
- ning kuna inimravimite komitee arvates on Rapinyli kasu/riski profiil positiivne;

soovitas inimravimite komitee parandada ravimi omaduste kokkuvõtet ning anda müügiloa, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on ära toodud Rapinyli ja sarnaste nimetustega seotud III lisas (vt I lisa). Müügiloa tingimused on loetletud IV lisas.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapinyl ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 50-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Rapinyl 100-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid
Rapinyl 200-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid
Rapinyl 300-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid
Rapinyl 400-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid
Rapinyl 600-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid
Rapinyl 800-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga sublingvaalne tablett sisaldab 50 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
100 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
200 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
300 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
400 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
600 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
800 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Sublingvaalne tablett

50-mikrogrammine sublingvaalne tablett on valge ja viisnurkne tablett
100-mikrogrammine sublingvaalne tablett on valge ja ümar tablett
200-mikrogrammine sublingvaalne tablett on valge ja ovaalne tablett
300-mikrogrammine sublingvaalne tablett on valge ja kolmnurkne tablett
400-mikrogrammine sublingvaalne tablett on valge ja teemandikujuline tablett
600-mikrogrammine sublingvaalne tablett on valge ja "D"-kujuline tablett
800-mikrogrammine sublingvaalne tablett on valge ja kapslikujuline tablett

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kasutatakse läbilöögivalu raviks vähihaigetel täiskasvanutel, kes juba kasutavad säilitusravi opioididega kroonilise vähivalu raviks. Läbilöögivalu on mööduv valu ägenemine, mis tekib kontrollitud valu taustal.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Rapinyl'i ei tohi manustada patsientidele, kellel on opioidide ravi tõttu tekkinud oma valuvaigisti suhtes tolerant. Patsiente peetakse opioidide suhtes tolerantseks, kui nad saavad vähemalt 60 mg morfiumi suu kaudu päevas, 25 mikrogrammi transdermaalset fentanüüli ühes tunnis või võrdväärset annust mõnda teist opioidi rohkem kui ühe nädala jooksul või kauem.

Rapinyl sublingvaalsed tabletid tuleb manustada otse keele alla võimalikult kaugele. Rapinyl sublingvaalne tablett ei tohi alla neelata, närida ega imeda, vaid neil tuleb lasta keele all täielikult lahustuda. Patsientidele tuleb öelda, et tableti täieliku sulamiseni nad ei tohi süüa ega juua.

Patsientidel, kellel suu kuivab, tuleb suu limaskestast niisutada enne Rapinyl tableti manustamist.

Annuse tiitrimine:

Rapinyl'i optimaalne annus tuleb igal patsiendil individuaalselt üles tiitrida. Annuse tiitrimisfaasis võib erinevaid annuseid kasutada. Rapinyl'i algannus on 100 mikrogrammi, annuse tiitrimiseks ülespoole kasutatakse erineva tugevusega tablette vastavalt vajadusele.

50-mikrogrammist sublingvaalsed tabletid võite kasutada vahepealse annuse ülespoole tiitrimisel.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kuni on leitud efektiivne annus, mis tagab adekvaatse analgeesia ja põhjustab võimalikult vähe kõrvaltoimeid läbilöögivalu episoodid ajal.

Erinevate imendumisprofiilide tõttu ei tohi vahetust teha üks-ühele, kui üleminek Rapinyl'ile toimub teiselt suu kaudu manustatavalt fentanüüli sisaldavalt preparaadilt. Kui üleminek toimub teiselt fentanüüli sisaldavalt preparaadilt, tuleb Rapinyl'i annust tiitrida eelmisest preparaadist sõltumatult.

Tiitrimiseks soovitame järgmist annuse režiimi, kuigi igal individuaalsel juhtumil arvestab arst patsiendi kliinilisi vajadusi, vanust ja kaasnevaid haigusi.

Kõik patsiendid peavad alustama ravi ühe 100-mikrogrammise sublingvaalne tablett. Kui 15-30 minuti jooksul pärast ühe tableti manustamist ei ole saavutatud piisavat analgeesiat, võib manustada teise 100-mikrogrammise sublingvaalne tablett. Kui läbilöögivalu episoodi raviks on vaja rohkem kui 2 x 100-mikrogrammist sublingvaalsed tabletid, tuleb järgmise läbilöögivalu episoodi raviks kaaluda annuse tõstmist järgmise olemasoleva tabletitugevuseni. Annuse suurendamine võib toimuda samm-sammult, kuni piisava analgeesia saavutamiseni. Tiitrimise ajal järgitakse annust üks sublingvaalne tablett, millele võib järgneda teise sublingvaalne tablett täiendav manustamine 15-30 minuti möödudes, kui piisavat valuvaigistavat efekti ei saavutud. Kui ühe sublingvaalne tablett annus ei ole tõhus, võib annust suurendada 100-200 mikrogrammilt kuni 400 mikrogrammini või kõrgemale. Seda illustreerib järgnev tabel. Ühe läbilöögivalu episoodi raviks ei tohi kasutada enam kui kahte (2) sublingvaalsed tabletid selle tiitrimisfaasi ajal.

Esimese sublingvaalne tablett tugevus (mikrogrammi) läbilöögivalu episoodi kohta	Täiendava (teise) sublingvaalne tablett tugevus (mikrogrammi) 15-30 minuti möödudes vajadusel
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Kui tõhus analgeesia saavutatakse suurem annusega, kuid sellele lisanduvad kõrvaltoimed, siis võib manustada vaheannuse (manustades 50-100-mikrogrammise sublingvaalne tablett vajadusel).

Üle 800-mikrogrammiseid annuseid ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Vähendamaks opioidide kuritarvitamise riske ja leidmaks sobivat annust, peab tiitrimise ajal ravi toimuma kogenud arsti järelevalve all.

Säilitusravi:

Kui efektiivne annus on kindlaks tehtud, mis võib olla suurem kui üks tablett, peaksid patsiendid jätkama selle annuse kasutamist, kuid piirduma maksimaalselt nelja Rapinyl'i annusega ööpäevas.

Annuse korduv kohandamine:

Kui vastus (analgeesia või kõrvaltoimed) tiitritud Rapinyl'i annusele märkimisväärselt muutub, võib optimaalse annuse säilitamiseks annust kohandada.

Kui patsiendil esineb püsivalt (kauem kui 4 päeva) rohkem kui 4 läbilöögivalu episoodi ööpäevas, tuleb pideva valu säilitusravi opioidi annust muuta. Kui säilitusravi opioidi või selle annust muudetakse, tuleb optimaalse annuse saavutamiseks Rapinyl'i annusti muuta ja uuesti tiitrida.

Valuvaigisti uue annuse tiitrimine peab toimuma kogenud arsti järelevalve all.

Ravi lõpetamine:

Patsientidel, kes opioidravi enam ei vaja, tuleb enne opioidide allapoole tiitrimist võimalike võõrutusnähtude vähendamiseks Rapinyl'i annust vähendada.

Patsientidel, kes jätkavad püsiva valu ravimiseks opioidravi, kuid ei vaja enam läbilöögivalu episoodide raviks Rapinyl'i, võib ravimi manustamise kohe lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel:

Rapinyl'i ei kasutata lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Kasutamine vanuritel

Vanuritel on soovitatav ravimi annust tiitrida ettevaatlikult ja patsiente tuleb pidevalt jälgida fentanüüli toksiliste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).

Kasutamine neeru- või maksakahjustusega patsientidel

Neeru- või maksakahjustusega patsiente tuleb Rapinyl'i tiitrimise ajal fentanüüli toksiliste kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või ravimi ükskõik millise abiaine.

Rapinyl on vastunäidustatud opioide säilitusravina mittesaavatel patsientidel, sest neil on suurem risk eluohtliku respiratoorse depressiooni tekkeks.

Raske hingamispuudulikkus või raske obstruktiivne kopsuhaigus.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada, et Rapinyl sisaldab toimeainet koguses, mis võib lapsele olla surmav ning seetõttu tuleb ravimit hoida lastele kättesaamatus kohas.

Opioididega seotud kõrvaltoimete riski vähendamiseks Rapinyl'i kasutamisel, tuleb patsiente ja nende hooldajaid teavitada Rapinyl'i õige manustamise tähtsusest ning abinõudest, mida üledoosi sümptomite puhul rakendada.

On tähtis, et püsiva valu raviks kasutatavate pikatoimeliste opioidide annused oleksid stabiilsed enne Rapinyl'iga ravi alustamist.

Korduval opioidide, sealhulgas fentanüüli, manustamisel võib tekkida tolerants, füüsiline ja/või psühholoogiline sõltuvus. Opioidide kasutamise järgselt tekkinud iatrogeenne sõltuvus on harv.

Nagu kõikide opioidide korral, kaasneb Rapinyl'i kasutamisel risk kliiniliselt olulise respiratoorse depressiooni tekkeks. Eriti ettevaatlik tuleb olla Rapinyl'i tiitrimisfaasis patsientidega, kellel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või muu respiratoorset depressiooni soodustav meditsiiniline seisund (nt myasthenia gravis), sest annused võivad süvendada respiratoorset depressiooni kuni hingamispuudulikkuseni.

Patsientidele, kes on eriti tundlikud CO₂ retentsiooni intrakraniaalset toimet suhtes (tõusnud intrakraniaalse rõhu sümptomitega-, teadvushäiretega-, kooma ja ajuvähiga patsiendid), tohib Rapinyl'i manustada ainult äärmise ettevaatlikkusega. Opioidid võivad varjata peatraumaga haige tegelikku kliinilist seisundit. Sellistel juhtudel tohib opioide kasutada ainult selgel kliinilisel näidustusel.

Intravenoosne fentanüül võib põhjustada bradükardiat. Rapinyl'i tuleb kasutada eelnevalt teadaolevate bradüarütmiatega patsientidel ettevaatusega.

Intravenoosse fentaüüli uuringute andmed viitavad sellele, et eakate patsienti puhul võib sagedamini esineda kliirensi langus, pikenenud poolväärtusaeg ja kõrgenenud tundlikkus toimeaine suhtes kui noorematel patsientidel. Eakaid, kateetilisi ja nõrgestatud patsiente tuleb hoolikalt fentanüüli toksiliste sümptomite suhtes jälgida, et vajadusel annust vähendada.

Rapinyl'i tuleb manustada ettevaatusega maks- ja neerukahjustusega patsientide, eriti tiitrimisfaasis. Rapinyl'i kasutamine maksa- ja neerukahjustusega patsientidel võib suurendada fentanüüli biosaadavust ja vähendada süsteemset eliminatsiooni, mis võib viia opioidide toime tugevnemisele ja pikenedamisele.

Hoolikalt tuleb kaaluda ravi sobivust hüповoleemilistele ja hüpotensiivsetele patsientidele.

Rapinyl'i mõju ei ole uuritud patsientidel, kellel on suu haavad või mükoos. Seoses sellega võib nendel patsientidel esineda ravimi süsteemsel annustamisel suurenenud risk ja annuse tiitrimisfaasis on soovitatav eriline ettevaatus.

Rapinyl'i ravi lõppemisel ei tohiks märgatavaid kõrvaltoimeid esineda, siiski on täheldatud võõrutusnähtusid nagu ärevus, treemor, higistamine, kahvatus, iiveldamine ja oksendamine.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fentanüül metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu. Ravimid, mis inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust nagu makroliid-antibiootikumid (nt erütromütsiin), asool-antifungaalsed ained (nt ketonasool, itrakonasool) või teatud proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) võivad fentanüüli biosaadavust suurendada, alandades süsteemset kliirensi ja pikendades opioidi potentsiaalset efekti. Greibimahl teatavasti inhibeerib CYP3A4. Fentanüül tuleb patsientidele anda ettevaatlikult, kui neile samaaegselt CYP3A4 inhibiitoreid manustatakse.

Samaaegne ravi teiste kesknärvisüsteemi depressantidega, nt morfiimi derivaadid (analgeetikumid ja sedatiivsed ained), üldanesteetikumid, lihasrelaksandid, sedatiivsed antidepressandid, sedatiivsed H₁ antihistamiinikumid, barbituraadid, rahustid (st bensodiasepiinid), hüpnootilised- ja antipsühhootilised ained, klonidiin on sarnased ained ja võivad põhjustada depressiivsete toimete tugevnemist. Selle tulemuseks on respiratoorne depressioon, hüpotensioon ja sügav sedatsioon.

Kuna alkohol võimendab morfiimi-põhiste analgeetikumide toimet, ei ole alkoholsete jookide tarbimine või alkoholi sisaldavat ravimite samaaegne manustamine soovitatav.

Rapinyl'i ei soovitata patsientidele, kes on eelneva 14 päeva jooksul saanud ravi monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega, sest opioid-analgeetikumide kasutamisel on teatatud raskest ja ootamatust MAO inhibiitorite toime tugevnemisest.

Opioidide osaliste agonistide/antagonistide (nt buprenorfiini, nalbufiini, pentasotsiini) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Neil on suur afiinsus opioidretseptorite suhtes ja oma toime suhteliselt vähene, mistõttu nad osaliselt antagoniseerivad fentanüüli valuvaigistavat toimet ja võivad kutsuda opioidsõltuvusega patsientidel esile võõrutusnähte.

4.6 Rasedus ja imetamine

Fentanüüli kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Fentanüüli ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Pikaajalise ravi järgselt võib fentanüül põhjustada vastsündinutel võõrutusnähte.

Fentanüüli kasutamine sünnituse ajal (kaasa arvatud keisrilõige) ei ole soovitatav, sest fentanüül läbib platsentat ja võib põhjustada lootel või vastsündinul respiratoorset depressiooni.

Fentanüül eritub rinnapiima ja võib põhjustada rinnaga toidetaval lapsel sedatsiooni ja respiratoorset depressiooni. Fentanüüli tohib imetavatel naistel kasutada ainult juhtudel, kus saadav kasu ületab võimalikud riskid nii ema kui lapse puhul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Siiski halvendab fentanüül vaimseid või füüsilisi võimeid, mis on vajalikud potentsiaalselt ohtlike tegevuste sooritamiseks nagu näiteks autojuhtimine või masinatega töötamine. Patsiente tuleb juhendada, et autot ei tohi juhtida ega masinatega töötada juhtudel, kui Rapinyli kasutamise ajal esineb peeringlust, unisust või nägemishäireid.

4.8 Kõrvaltoimed

Rapinyli kasutamisel on oodata opioidide tüüpilisi kõrvaltoimeid; sageli need kaovad või nõrgenevad ravimi pideval kasutamisel. Opioidide kõige tõsisemad kõrvaltoimed on respiratoorne depressioon (võib viia hingamisseiskuseni), hüpotensioon ja šokk. Teised sageli esinevad kõrvaltoimed on järgmised: iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, peavalu, unisus/väsimus ja peapööritus.

Patsientide ja vabatahtlike uuringutes leitud võimalikud Rapinyli ravist tingitud kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevalt organsüsteemiklasside ja sageduste järgi (väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peeringlus, somnolentsus, peavalu

Sage: Vasovagaalne reaktsioon, hüpoteesia, paresteesia, hüperakuusia

Silma kahjustused

Sage: Nägemishäired

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: Respiratoorne depressioon, riniit, farüngiit

Seedetrakti häired

Väga sage: Iiveldus

Sage: Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, suukuivus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Lööve, sügelemine

Vaskulaarsed häired

Sage: Ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, kuumad hood

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Väsimus

Sage: Asteenia, manustamiskoha reaktsioon

Psüühiaatrilised häired

Sage: Depressioon, anoreksia, keskendumisraskused, eufooria

Kõiki eespool kirjeldatud kõrvaltoimeid täheldati Rapinyl'i manustamisel opioide varem mittesaanud vabatahtlikel. Rapinyl'i kasutanud patsientidel (n=23) esines ainult peeringlust, iiveldust ja oksendamist.

Järgmisena on esitatud teiste fentanüüli sisaldavate toodete kasutamisel esinenud kõrvaltoimed (väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$; väga harv $< 1/10\,000$; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Südame häired

Aeg-ajalt: Bradükardia, tahhükardia, hüpertensioon

Väga harv: Arütmia

Närvisüsteemi häired

Sage: Müokloonus, unetus, maitsmismeele häired

Aeg-ajalt: Liikumis/koordinatsioonihäired, vertigo, amneesia, kõnehäired, treemor

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Hüpoventilatsioon, astma, düspnoe,

Väga harv: Apnoe, veriköha

Seedetrakti häired

Sage: Seedetrakti oklusioon, düsfaagia, suu haavandid/stomatiit, keele häired

Aeg-ajalt: Suurenenud kõht, kõhupuhitus, janu

Harv: Luksumine

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: Uriini retensioon, muutunud urineerimissagedus

Väga harv: põie spasm, oliguuria

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: Higistamine

Vigastus, mürgitus ja protseduuride tüsistused

Sage: Juhuslikud vigastused

Vaskulaarsed häired

Sage: Vasodilatsioon

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: Halb enesetunne

Psüühiaatrilised häired

Sage: Hallutsinatsioonid, segasus, ärevus, närvilisus, mõtlemishäired, unehäired

Aeg-ajalt: Rahutus, depersonalisatsioon, emotsionaalne labiilsus

4.9 Üleannustamine

Fentanüüli üleannustamise sümptomid on preparaadi farmakoloogilise mõju tagajärg, mille kõige tõsisem kõrvaltoime on respiratoorne depressioon, mis võib lõppeda hingamisseiskusega.

Opioidi üleannuse kohene käsitlemine hõlmab Rapinyl subligvaalsed tabletid eemaldamist, kui need on veel suus, patsiendi füüsilist ja verbaalset stimulatsiooni ja teadvuse taseme hindamist. Patsiendi hingamisteed tuleb vabastada ja hoida vabana. Vajadusel tuleb paigaldada orofarüngaalne õhutee või endotrahheaalne toru, anda hapnikku ja rakendada mehhaanilist hingatamist. Tuleb jälgida kehatemperatuuri ja parenteraalselt vedelikke manustada.

Üleannuse raviks (juhuslik sissevõtmine) opioide varem mittesaanud patsiendil tuleb manustada naloksooni või teisi opioid-antagoniste vastavalt Raviomaduste kokkuvõttes esitatud kliinilistele näidustustele. Üleannustamisele järgnev respiratoorne depressioon võib kesta kauem kui opioid-antagonisti toime ja seetõttu võib olla vajalik korduv annus.

Naloksooni või teiste opioid-antagonistide mõistlik kasutamine võib olla mõnedel juhtudel näidustatud, kuid see on seotud ägeda võõrutussündroomi provotseerimise riskiga.

Raske ja püsiva hüpotensiooni korral, tuleb arvestada hüpovaloeemiaga, mida saab ravida parenteraalse vedeliku manustamisega.

Fentanüüli ja teiste opioidide puhul on täheldatud teatud hingamist takistavat lihasrigiidsust. Kui selline olukord tekib, tuleb kasutada endotrahheaalset intubatsiooni, hingamise toetamist ja opioid-antagoniste, sealhulgas lihasrelaksante.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Fenüülpiperidiini derivaadid. ATC-kood: N02AB03

Fentanüül on tõhus μ -opioidne valuvaigisti, mis leevendab kiiresti valu ja mõjub lühikest aega. Fentanüül on valuvaigistina ligikaudu 100 korda tõhusam kui morfium. Fentanüüli sekundaarne toime kesknärvisüsteemile (CNS), respiratoorsele süsteemile ja seedetraktile on iseloomulik opioidsetele valuvaigistitele ja arvestatakse vastavalt klassile.

Fentanüüli valuvaigistav toime on seotud aktiivse toimeaine kontsentratsiooniga veres; opioide varem mittesaanud patsientidel on minimaalne efektiivne fentanüüli analgeetiline plasmakontsentratsioon vahemikus 0,3-1,2 ng/ml, plasmakontsentratsiooni 10-20 ng/ml rakendatakse operatsioonise anesteesias ja see põhjustab rasket respiratorset depressiooni.

Kroonilise vähivaluga patsientidel, kes saavad säilitusraviks stabiilises annuses opioide, on Rapinyl oluliselt vähendanud läbilöögivalu võrreldes platseeboga 15 minuti jooksul pärast manustamist, ja nende valuvaigisti vajadus on oluliselt vähenenud. Rapinyl'i tõhusust ja efektiivsust on hinnatud patsientidel, kes on ravimit kasutanud läbilöögivalu episoodi tekkides. Oodatava valuperioodi ennetust Rapinyliga ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Kõik μ -opioidretseptorite agonistid põhjustab annusest sõltuvat respiratorset depressiooni. Risk on suurem opioidravi varem mittesaanud patsientidel, kui patsientidel, kes kannatavad suuri valusid või saavad pikaajalist opioidravi. Pikaajaline opioidravi põhjustab tavaliselt sekundaarsete kõrvalmõjude suhtes tolerantsi.

Opioidid tõstavad kuseteede silelihaste toonust, mille tulemusel ilmnevad erinevad sümptomid: osadel patsientidel sageneb urineerimisvajadus, teistel tekivad urineerimisraskused.

Opioidid suurendavad seedetrakti silelihaste toonust ja vähendavad kokkutõmbejõudu, mille tulemusel soolestiku läbimisaeg pikeneb, põhjustades fentanüüliga seonduvat kõhukinnisust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fentanüül on väga lipofiilne, sest imendub suu limaskestalt väga kiiresti ja aeglasemalt gastrointestinaalse manustamise kaudu. Suukaudu manustatuna läbib fentanüül esmase maksapassaaži ja intestinaalse metabolismi.

Rapinyl on kiiresti lahustuv sublingvaalne tablett. 30 minutit jooksul pärast Rapinyl'i manustamist absorbeerub fentanüül kiiresti. Rapinyl'i biosaadavust ei ole uuritud, kuid hinnanguliselt on see ligikaudu 70%. Keskmise maksimaalne fentanüüli plasmakontsentratsioon on vahemikus 0,2 kuni 1,3 ng/ml (pärast 100 kuni 800 µg Rapinyl'i manustamist) ja saavutatakse 22,5 kuni 240 minutiga.

Fentanüül seondub plasma proteiinidega 80-85% ulatuses, peamine siduv proteiin on α 1-glükoproteiini, kuid vähemal määral osalevad ka albumiin ja lipoproteiin. Fentanüüli jaotumine püsiolekus on ligikaudu 3-6 l/kg kohta.

Fentanüül metaboliseeritakse maksas mitmeks mitteaktiivseks metaboliidiks, sealhulgas norfenüütanüülilis CYP3A4 vahendusel. 72 tunni jooksul pärast fentanüüli intravenoosset manustamist eritub 75% annusest peamiselt metaboliitidena uriinis, vähem kui 10% esineb muutmata kujul. Ligikaudu 9% annusest eritub roojaga, peamiselt metaboliitidena. Fentanüüli üldine plasmakliirens on 0,5 l/h/kg. Rapinyl'i manustamise järel on fentanüüli eliminatsiooni poolväärtusaeg on 7 tundi (vahemikus 3-12,5 tundi) ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 20 tundi (vahemikus 11,5-25 tundi).

Rapinyl'i annuste farmakokineetiline proportsionaalsus 100 kuni 800 µg-ni on tõestatud.

Eirirühmade farmakokineetika

Neeru- ja maksakahjustus võib põhjustada plasmakontsentratsiooni suurenemist. Eakatel, kateetilistel ja nõrgestatud patsientidel võib esineda madalam fentanüüli kliirens, mille tulemusel ühendi terminaalne poolväärtusaeg pikeneb (vt lõike 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja kroonilise toksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, mida käesolevas SPC-s mainitud ei ole. Loomkatsed näitasid emaste rottide fertiilsuse langust ja embrüonaalse suremuse soodumust. Teratogeenseid toimeid ei leitud.

Mutageensustestide tulemused bakteritel ja närilistel olid negatiivsed. Nagu kõik opioidid, näitas fentanüül mutageenset mõju imetajate rakkudes *in vitro*. Mutageensurisk terapeutilisel kasutamisel on ebatõenäoline, kuna kõrvaltoimed ilmnesid ainult väga suurte kontsentratsioonide korral.

Pikaaegseid kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Silitsifeeritud mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloos-naatrium
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C

Hoida niiskuse eest kaitstult säilitada originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rapinyl'i bukaaltableid on pakitud OPA/PVC/alumiium/alumiiniumiga lamineeritud blisterpakendisse, mis on pakendatud kartongpakendisse. Pakend on värvikoodiga, mis näitab Rapinyl sublingvaalne tablett tugevust.

Pakendi suurus: Pakendis on 10 või 30 sublingvaalsed tabletid. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Jäätmematerjal tuleb hävitada ohutult. Patsiente/hooldajaid tuleb julgustada, et nad tooksid kasutamata jäänud ravimid apteeki tagasi, kus see hävitatakse vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kartong

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapinyl ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 50-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Rapinyl 100-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid

Rapinyl 200-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid

Rapinyl 300-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid

Rapinyl 400-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid

Rapinyl 600-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid

Rapinyl 800-mikrogrammised sublingvaalsed tabletid

Fentanüül

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga sublingvaalne tablett sisaldab 50 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

100 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

200 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

300 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

400 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

600 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

800 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Sublingvaalne tablett

10 tabletti

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Sublingvaalne

Peab keele all ära sulama.

Mitte neelata

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Käesolevat toodet tohib kasutada AINULT vastavalt ettekirjutusele Kui ravimit kasutab keegi teine, kaasneb sellega TÕSINE risk nimetatud isiku tervisele.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: (kuu/aasta)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C

Hoida niiskuse eest kaitstult säilitada originaalpakendis.

Rapinyli soovitame hoida lukustatud kapis

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata jäänud ravimid soovitame võimalusel apteeki tagasi viia.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Lot: XXXX

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

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

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakendid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapinyl ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 50 µg subligvaalsed tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Rapinyl 100 µg subligvaalsed tabletid

Rapinyl 200 µg subligvaalsed tabletid

Rapinyl 300 µg subligvaalsed tabletid

Rapinyl 400 µg subligvaalsed tabletid

Rapinyl 600 µg subligvaalsed tabletid

Rapinyl 800 µg subligvaalsed tabletid

Fentanüül

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT:

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Rapinyl ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) **50-mikrogrammised subligvaalsed tabletid**
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Rapinyl 100-mikrogrammised subligvaalsed tabletid
Rapinyl 200-mikrogrammised subligvaalsed tabletid
Rapinyl 300-mikrogrammised subligvaalsed tabletid
Rapinyl 400-mikrogrammised subligvaalsed tabletid
Rapinyl 600-mikrogrammised subligvaalsed tabletid
Rapinyl 800-mikrogrammised subligvaalsed tabletid

Fentanüül

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Rapinyl ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rapinyl'i kasutamist
3. Kuidas Rapinyl'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rapinyl säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON RAPINYL JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Rapinyl'i kasutatakse patsientidel, kes **juba kasutavad regulaarselt tugevaid valuvaigisteid (opioide)** püsiva vähivalu raviks, kuid vajavad ravi läbilöögivalu leevendamiseks. Kui teil on kahtlusi, pidage nõu oma arstiga.

Läbilöögivalu on äkkitekinud lisavalu, mis tekib hoolimata tavaliste opiidsete valuvaigistite kasutamisest.

Rapinyl subligvaalsed tabletid toimeaine on fentanüül. Fentanüül kuulub tugevate valuvaigistite rühma, mida nimetatakse opiidideks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE RAPINYL'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Rapinyl'i kui

- **kui** te olete allergiline (ülitundlik) fentanüüli või Rapinyl'i mõne koostisosa suhtes
- teil on raskeid hingamisprobleeme

te ei ole regulaarselt kasutanud tugevaid valuvaigisteid - opioide püsiva valu raviks to control your persistent pain enne Rapinyl'i kasutusele võtmist. Kui te ei ole neid ravimeid enne kasutanud, võib ravim põhjustada hingamisraskusi (vt lõik 4 – Kõrvaltoimed). Kui teil on kahtlusi, pidage nõu oma arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rapinyl

Kui teil on järgnevalt loetletud probleeme, pidage nõu oma arstiga, sest ta peab annuse määramisel sellega arvestama:

- peatrauma, sest Rapinyl võib vigastuse ulatust varjata
- hingamisprobleemid või myasthenia gravis (seisund, mida iseloomustab lihasnõrkus)
- aeglane südametöö või madal vererõhk
- maksa- või neeruhaigus, sest arst peab seda annuse reguleerimiseks teadma
- ajukasvaja ja/või suurenenud koljusisene rõhk (põhjustab tõsist peavalu, iiveldust ja nägemishäireid)
- suu haavandid või mükoos (suu paistetus ja punetus)

Kui te kasutate Rapinyl'i ja teile on määratud operatsioon, rääkige sellest oma arstile või hambaarstile, et te seda ravimit kasutate.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Järgmised ravimid võivad Rapinyl'i mõju suurendada:

- Teatud antifungaalsed ravimid, mis sisaldavad nt ketokonasooli või itrakonasooli (kasutatakse seeninfektsioonide raviks).
- Teatud liiki antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks (makroliidid, mis sisaldas erüthromütsiini).
- Teatud viiruste põhjustatud infektsioonide raviks kasutatavad ravimid (proteaasi inhibiitorid, mis sisaldavad nt ritonaviiri).
- Alkoholi sisaldavad ravimid.
- Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid, mida kasutatakse depressiooni ja Parkinsoni tõve raviks. Teavitage oma arsti või apteekrit, kui olete tarvitanud selliseid ravimeid viimase kahe nädala jooksul.

Järgmised ravimid vähendavad Rapinyl'i mõju:

- Tugevad valuvaigistid, mis sisaldavad nt buprenorfiini või pentasokiini

Rapinyl Rapinyl võib suurendada ravimi mõju, mis põhjustab unisust, sealhulgas:

- teised **tugevad valuvaigistid** (opioidsed ravimid nt valu ja köha raviks)
- üldanesteesias kasutatavad preparaadid (panevad patsiendi operatsiooni ajaks magama)
- lihasrelaksandid
- unerohud
- ravimid, millega ravitakse
 - depressiooni
 - allergiat
 - ärevust ja psühhoose
- ravimid, mis sisaldavad klonidiini (kõrgvererõhu ravimid).

Rapinyl'i kasutamine koos toidu ja joogiga

Rapinyl Rapinyl teeb mõned inimesed uniseks. Ärge tarvitage alkoholi, see võib teha teid tavalisest unisemaks.

Ärge jooge Rapinyl'i ravi ajal greipfruudi mahla, mis võib suurendada Rapinyl'i kõrvaltoime tekkeriske.

Rasedus ja imetamine

Rapinyl'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui olete sellest vestelnud oma arstiga.

Fentanüül eritub rinnapiima ja võib rinnaga toidetaval lapsel põhjustada unisust ja pindmist hingamist. Pidage nõu oma arstiga ja ärge kasutage Rapinyl'i imetamise ajal, välja arvatud juhul, kui saadav kasu ületab võimalikud riskid lapsele.

Kui olete rase või toidate last rinnaga, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rapinyl võib mõjutada teie vaimseid ja füüsilisi võimeid, mis on vajalikud potentsiaalselt ohtlike tegevuste sooritamiseks nagu autojuhtimine ja masinatega töötamine.

Ärge juhtige autot ega käsitlege masinaid, kui kasutate Rapinyl'i ja teil on pearinglus, unisus või nägemishäired.

3. KUIDAS RAPINYL'I KASUTADA

Kui kasutate Rapinyl'i esimest korda, siis peab arst teile eelnevalt selgitama, kuidas Rapinyl'i võtta, et see aitaks ravida läbilöögivalu episoodi efektiivselt.

Kasutage Rapinyl alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Käesolevat ravimit tohib kasutada AINULT vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui ravimit kasutab keegi teine, kaasneb sellega TÕSINE risk nimetatud isiku tervisele, eriti laste puhul.

Algfaas – Õige annuse leidmine

Rapinyl'i efektiivseks kasutamiseks peab arst teile õige üksikannuse määrama, mis leevendab teie läbilöögivalu episoodi. Rapinyl sublingvaalne tablett on saadaval erinevas tugevuses. Õige annuse määramiseks tuleb kasutada erineva tugevusega Rapinyl sublingvaalne tablett mitme läbilöögivalu episoodi leevendamiseks. Teie arst teeb koostöös teiega kindlaks ravimi vajaliku annuse.

Kui valu ei leevendu ühe tabletiga, võib arst määrata kaks tabletti läbilöögivalu episoodi leevendamiseks. Ärge võtke teist tabletti ilma arstiga nõu pidamata, vastasel juhul võib tekkida üledoosi risk. Teie arst määrab teile sobiva tugevusega tableti.

Rapinyl erineb teistest ravimitest, mida olete kasutanud läbilöögivalu leevendamiseks. **Kasutage alati teie arsti poolt määratud Rapinyl'i annust – see võib erineda teiste ravimite annustest**, mida te olete läbilöögivalu raviks kasutanud.

Säilitusravi - Kui õige annus on leitud

Kui olete arstiga koostöös leidnud õige Rapinyl'i annuse, mis teie läbilöögivalu episoodi leevendab, ei tohite te seda annust rohkem võtta kui neli korda päevas. **Üks Rapinyl'i annus võib koosneda mitmest tablestist.**

Kui teie arvates ei ole Rapinyl'i annus piisav läbilöögivalu leevendamiseks, siis teavitage sellest oma arsti, kes võib vajadusel annust muuta.

Ärge muutke oma Rapinyl'i annust arstiga konsulteerimata.

Ravimi kasutamine

Rapinyl on mõeldud oromukosaalseks kasutamiseks. See tähendab seda, et tablett asetatakse suhu keele alla, kus see kiiresti lahustub ja suu limaskesta kaudu vereringesse imendub. Ravim imendub kiiresti ja aitab valu leevendada.

Kui teil tekib läbilöögivalu episood, siis võtke arsti poolt määratud annus järgmiselt:

- Kui teil suu kuivab, võtke lonks vett. Sülitage välja või neelake vesi alla.
- Eemaldage tablett/tabletid blistri ühikust vahetult enne kasutamist.
- Tõmmake ühe blistri ühiku pealt foolium ära ja eemaldage tablett ettevaatlikult. Ärge suruge Rapinyl sublingvaalne tablette läbi blistri nagu tavalisi tablette
- Asetage tablett keele alla võimalikult kaugemale ja laske täielikult ära sulada.
- Rapinyl sulab ja imendub keele all kiiresti, et valu leevendada. On oluline, et te tabletti ei ime, näri ega neela alla.
- Ärge sööge ega jooge, kuni tablett pole täielikult keele all ära sulanud.

Kui te kasutate Rapinyl'i rohkem kui ette nähtud

- eemaldage suhu jäänud tableti tükid
- teavitage sellest oma hooldajat või teisi inimesi
- võtke ise või laske oma hooldajal kohe võtta ühendust arsti, apteekri või kohaliku haiglaga ja arutada võimalikku käitumist
- arsti oodates püüdke patsienti ärkvel hoida; rääkige või raputage teda aeg-ajalt

Üledoosi sümptomid on:

- äärmine unisus
- aeglane, pindmine hingamine

Selliste sümptomite ilmnemisel otsige kohe meditsiinilist abi.

Kui te kahtlustate, et keegi on juhuslikult Rapinyl'i võtnud, otsige kohe meditsiinilist abi.

Kui te lõpetate Rapinyl'i kasutamise

Rapinyl bukaalteblettide kasutamise lõpetamine toimub ainult arsti korraldusel. Te peate jätkama regulaarselt valuvaigistavate opioidide kasutamist pideva valu raviks vastavalt arsti ettekirjutusele.

Rapinyl tablettide kasutamise lõpetamisel ei tohiks ilmnedä märgatavaid kõrvaltoimeid, kuid võimalikud on teatud võõrutusnähtud nagu ärevus, treemor, higistamine, kahvatus, iiveldus ja oksendamine.

Kui teil on valuvaigistite kohta küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Rapinyl põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te muutute väga uniseks või teie hingamine muutub harvaks või pindmiseks, peate ise või teie hooldaja kohe ühendust võtma arstiga või kutsuma erakorralist abi (vt ka lõik 3 “Kui te kasutate Rapinyl'i rohkem kui ette nähtud”).

Väga sagedased kõrvaltoimed (tekivad rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- iiveldus, peavalu, unisus/väsimus, pearinglus.

Sagedased kõrvaltoimed (tekivad ühel kuni kümnel kasutajal 100-st):

- oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, tursumine, seedehäired, isutus
- depressioon, keskendumishäired, eufooria
- suurenenud heli- ja müratundlikkus, nägemishäired või topeltnägemine
- madal vererõhk, õhetus/kuumad hood, aeglane pindmine hingamine, nõrkus, minestamistunne, vähenenud puutetundlikkus, tuimus või kirvendus
- vesine ja kinnine nina, suu kuivus, kurgu kipitus, naha sügelemine, lööve, ärritus keele all

Teiste fentanüüli sisaldavate ravimite kasutamisega seostatud kõrvaltoimed:

- Väga sagedased kõrvaltoimed (tekivad rohkem kui ühel kasutajal 10-st):
ülemäärane higistamine
- Sagedased kõrvaltoimed (tekivad ühel kuni kümnel kasutajal 100-st):
desorienteeritus, ärevus või närvilisus, hallutsinatsioonid, mõtlemishäired, lihastõmbused, magamishäired, ebatavalised unenäod, keele- või maitsmisprobleemid, õhetus, suu haavandid/villid, sooleummistus, neelamisraskused, kalduvus kukkuda
- Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (tekivad ühel kuni kümnel kasutajal 1000-st):
rahitus, eemalolek, meeleolu kõikumised, värisemine, kõnehäired, unustamine, koordinatsioonihäired, vertigo, kiire või aeglane südame töö, kõrge vererõhk, hingamisraskused, astma, tursumine, puhitus, janu, probleemid tualettruumi minemisega, tualettruumi külastamise sageduse muutumine, haiglane enesetunne
- Harvad kõrvaltoimed (tekivad ühel kuni kümnel kasutajal 10 000-st):
luksumine
- Väga harvad kõrvaltoimed (tekivad vähem kui ühel kasutajal 10 000-st):
ebaregulaarne südame töö, hingamisseiskus, veri süljes, uriinikoguse vähenemine, põie valulikud kokkutõmbed

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS RAPINYL'I SÄILITADA

Valuvaigisti Rapinyl on väga tugev ja võib olla eluohtlik, kui laps võtab seda sisse kogemata. Rapinyl'i tuleb säilitada lastele kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Rapinyl'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida niiskuse eest kaitstult säilitada originaalpakendis.

Soovitame hoida Rapinyl'i lukustatud kapis.

Kasutamata jäänud ravimid soovitame võimalusel apteeki tagasi viia, kus need ohutult utiliseeritakse. Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Rapinyl sisaldab

Aktiivne toimeaine on fentanüül. Üks sublingvaalne tablett sisaldab:

50 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
100 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
200 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
300 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
400 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
600 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)
800 mikrogrammi fentanüüli (tsitraadina)

Abiained on mannitool (E421), silitsifeeritud mikrokristalliline tselluloos, kroskarmelloos-naatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Rapinyl välja näeb ja pakendi sisu

Rapinyl on väike valge sublingvaalne tablett, mis asetatakse keel alla. Tabletid on erineva tugevuse ja kujuga. Teie arst määrab teile sobiva tableti tugevuse (kuju) ja arvu.

50-mikrogrammine tablett on valge viisnurkne tablett
100-mikrogrammine tablett on valge ja ümmargune tablett
200-mikrogrammine tablett on valge ja ovaalne tablett
300-mikrogrammine tablett on valge ja kolmnurkne tablett
400-mikrogrammine tablett on valge ja teemandikujuline tablett
600-mikrogrammine tablett on valge ja D-kujuline tablett
800-mikrogrammine tablett on valge ja kapslikujuline tablett

Rapinyl tabletid on saadaval kartongpakendis, mis sisaldab 10 või 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Tootja:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Rootsi

Tel. +46 8 6025200

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}.

IV LISA
MÜÜGILOA TINGIMUSED

Liikmesriikide pädevad asutused, mida koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidjad täidavad järgmised tingimused.

Taotleja kohustub viiteliikmesriigi pädevale asutusele esitama järgmise teabe:

- uuringu EN3267-005 10. ja 15. minutil 30% ja 50% ulatuses ravile reageerijate analüüs;
- uuringute EN3267-005 ja 3267-007 lõplikud tulemused, sealhulgas üksikasjalikud andmed patsientide ekspositsiooni kohta ja täielik ohutusanalüüs.