

LIITE 1

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ,
HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Belgia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Kypros		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle

¹ Nimihakemus avoimena

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tšekin tasavalta		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Tanska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Viro		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Suomi		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle

² Nimihakemus avoimena

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Saksa		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Kreikka		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Unkari		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle i

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Islanti		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Irlanti		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Italia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Latvia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle

³ Nimihakemus avoimena

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Liettua		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Luxemburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Norja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Puola		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Slovakian tasavalta		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Slovenia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Espanja		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle

⁴ Nimihakemus avoimena

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle
Iso-Britannia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Iso-Britannia	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Resoritabletti	Kielen alle

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETTEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO RAPINYLIN JA SEN RINNAKKAISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (katso Liite I)

Hakija ProStrakan Ltd:n hajautetun menettelyn myyntilupahakemus koskee Rapinyl-lääkevalmistetta; se on liukotabletti, jossa on 50, 100, 200, 300, 400, 600 tai 800 µg fentanyyliä sitraattina. Fentanyyli on hyvin tunnettu ja paljon käytetty synteettinen, nopeavaikutteinen ja vahva opioidikipulääke, jota käytetään voimakkaan kivun hoitoon. Rapinyl on tarkoitettu läpilyöntikivun hoitoon potilailla, joilla opioideja käytetään kroonisen syövän aiheuttamaan kipuun.

Hakemus perustui fentanyylista kirjallisuudessa julkaistuihin tietoihin, joita täydensivät tiedot Rapinylin farmakokineetiikasta, sekä Rapinylin ja Actiq-imeskelytabletin hyötyosuuden vertailuun. Actiq on myyntiluvan saanut tarvittaessa otettava fentanyylivalmiste, joka imeytyy limakalvolta. Rapinyl-hoidon jälkeen suoritettua farmakokineettistä kuvausta sekä Rapinylin ja Actiqin farmakokineettisen vertailututkimuksen tuloksia on käytetty osoittamaan Rapinylin vertailukelpoisuus laajaan julkaistuun tutkimustietoon nähden myyntiluvan saaneiden fentanyylivalmisteiden kliinisen tehokkuuden ja turvallisuuden osalta. Siten Rapinylin käytöstä on saatu vain rajoitettu määrä kliinistä tietoa. Joidenkin menettelyyn osallistuvien jäsenvaltioiden mielestä samankaltaisuuden osoittamisstrategiaa oli mahdotonta hyväksyä ja se oli riittämätön – lisäksi Rapinyl-tabletin nopea liukeneminen saattoi merkitä korkeampaa huippupitoisuutta (C_{max}) ja lyhyempää vaikutusaikaa (T_{max}). Tämän seurauksena vaadittiin valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta osoittavia lisätietoja, jotta Rapinyl voitaisiin hyväksyä läpilyöntikivun hallintaa varten kohderyhmässä, ja asia siirrettiin EMEA:n lääkevalmistekomitealle (CHMP). Se hyväksyi kysymysluettelo hakijan käsiteltäväksi.

Hakija toimitti tämän hetken tietämyksen mukaisen yleiskatsauksen syövän läpilyöntikivusta kuvaten nyt käytettävissä olevaa hoitoa ja toimitti julkaistut tiedot muista fentanyylivalmisteista sekä saatavilla olevat tiedot niiden turvallisuudesta ja tehokkuudesta. Hakija ilmoitti johtopäätöksensä, että fentanyyli on ihanteellinen kipulääke läpilyöntikivun hoitamiseen. Rapinyl on nopeasti liukeneva liukotabletti, joka on suunniteltu vapauttamaan fentanyyli nopeasti ja ennakoitavasti suun limakalvon läpi. Useat eri annosvahvuudet mahdollistavat yksilöllisen titrauksen suositellusta aloitusannoksesta kohti suurempaa annosta, kunnes saavutetaan kivunlievitys sellaisin sivuvaikutuksin, jotka ovat hyväksyttäviä. Hakija on kuvannut Rapinylin farmakokineettisen profiilin osoittamalla nopean imeytymisen ja ennakoitavan farmakokineetiikan ehdotetuilla annosvahvuuksilla sekä esittämällä, että Rapinyl yltää samoihin plasmapitoisuuksiin ja farmakokineettisiin profiileihin kuin Actiq pienillä ja suurilla annoksilla.

Hakija katsoi myös, että fentanyylivalmisteiden kliininen turvallisuus on hyvin osoitettu, että vapaaehtoiset koehenkilöt ja kohderyhmä sietivät niitä hyvin ja että sivuvaikutukset olivat yhdenmukaisia muiden fentanyylivalmisteiden kanssa, mukaan lukien ne, joita käytetään läpilyöntikivun hoitoon. Hakija toimitti tietoa farmakokineettisen samankaltaisuuden osoittamistavan tueksi ja osoittamaan, että Rapinylistä vapautuva fentanyyli lievittää kipua tehokkaasti kohderyhmässä. Rapinylillä saavutettiin tilastollisesti merkitsevä kivun voimakkuuden väheneminen, ja Rapinylillä hoidetuilla potilailla kliinisesti merkittävä kivun lievittyminen oli nopeampaa lumelääkkeeseen verrattuna. Hakija ilmoitti johtopäätöksinsä, että Rapinyl on turvallinen ja hyvin siedetty potilailla ja että Rapinylin turvallisuusprofiili on asianmukainen kyseisessä käyttöaiheessa.

Lisäksi hakija katsoi käyttämänsä samankaltaisuuden osoittamisstrategian olevan asianmukainen Rapinylin hyväksymiseksi 100-800µg:n annosvahvuuksilla läpilyöntikivun hoitamiseen potilailla, koska Rapinyl luovuttaa fentanyyliä sellaisella plasmapitoisuudella, joka on jo osoitettu turvalliseksi ja tehokkaaksi. Rapinylin farmakokineetiikka riippuu annostuksesta ja on ennakoitavissa sekä yksinkertaisella että moninkertaisella annoksella, ja sen anto on yksinkertaista ja nopeaa, joten se täyttää aiemmin täyttämättä jääneen vaatimuksen tuotteelta, joka on tarkoitettu syöpäpotilaiden läpilyöntikivun hoitoon. Hakija esitti myös ehdotuksensa riskinhallintasuunnitelmaksi, tuotetietoihin tehtävät muutokset ja tuotteen lanseerauksen yhteydessä terveydenhuoltohenkilöstölle, potilaille ja muille hoitajille suunnattavan koulutusohjelman. Hakija näin ollen uskoo Rapinylin hyöty/riskisuhteen olevan positiivinen ja Rapinylille suoritettavien kliiniseen turvallisuuteen ja tehokkuuteen liittyvien

lisätutkimusten tulosten olevan ennakoitavissa ja siten tarpeettomia. Lisäksi rahoittaja toimitti joukon riippumattomia, selkeästi positiivisia hyöty/riskiarvioita palliatiivisen hoidon asiantuntijoilta.

CHMP ei vahvista hakijan väitteitä annostussuhteesta Rapinylin ja Actiqin välillä eikä näin pystynyt tekemään johtopäätöstä Rapinylin ja Actiqin systeemisen altistuksen verrattavuudesta. Koska saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot eivät riittäneet tukemaan valmisteiden samankaltaisuutta, CHMP katsoi myös tarpeelliseksi arvioida koko Rapinylin ja Actiqin verrattavuustutkimusta koskevan raportin, jotta Rapinylin tehokkuus- ja turvallisuusprofiili voitaisiin osoittaa.

CHMP hyväksyi sen, että fentanyylin farmakokineettiset ominaisuudet ja tehokkuus ovat hyvin tunnettuja ja että ne on osoitettu läpilyöntikivun mallissa. Ottaen huomioon fentanyylin kapean terapeuttisen marginaalin, sen tehokkuus- ja turvallisuusprofiili riippuu tiukasti systeemisestä altistuksesta tälle lääkkeelle, minkä seurauksena systeemisen altistuksen verrattavuus on keskeistä. Edelleen, CHMP ei ollut vakuuttunut hakijan väitteestä, joka koski fentanyylin hyötyosuuden vertailua Rapinylin ja Actiqin välillä, ja vaatii vankkaa näyttöä systeemisen altistuksen samankaltaisuudesta. CHMP:n mielestä oli vakuuttavaa, että opioideja sietävillä potilailla haittavaikutuksia ilmeni vähän, ja kirjasi maininnan laitettavaksi valmisteselosteen annostitruskohtaan. Todettiin myös suhteellisen vähäinen yksilöiden välinen vaihtelu fentanyylin plasmapitoisuuksissa, mukaan lukien nesteen saantiin, suuhaavoihin, suun kuivumiseen ja limakalvojen tulehdukseen liittyvä vaihtelu. CHMP on kuitenkin sitä mieltä, että Rapinylin turvallisuudesta on vielä saatava lisäselvitystä, erityisesti sen toistuvasta käytöstä, 800 µg:n annoksesta ja annostitruuksesta.

Yhteenvetona CHMP katsoi, että hakija toimitti rajoitetun määrän tietoa valmisteen käytöstä potilaan hoidossa (annoksen titraus tehokkaalle tasolle, useat annokset, annostus suurimpaan vahvuuteen asti), mikä esti Rapinylin tehokkuuden ja turvallisuuden arvioinnin kliinisessä ympäristössä sekä lääkkeen täydellisen, kliinisesti merkittävän vaikutusaikaprofiilin määrittämisen. Sen vuoksi, vaikka CHMP:n näkemys onkin, että vaikka Rapinyliä voitaisiin käyttää läpilyöntikivun hoidossa syöpäpotilailla, saatavilla olevat farmakokineettiset, farmakologiset ja kliiniset tiedot yhdessä olivat riittämättömät, ja CHMP vaati hakijaa osoittamaan kliinisesti Rapinylin tehokkuuden ja turvallisuuden ehdotetuilla annoksilla, mukaan lukien suurin annos.

Hakija toimitti tiedot Rapinylin farmakokineettisestä tutkimuksesta 8:lla opioiditolerantilla syöpäpotilaalla, jossa osoitettiin, että farmakokineettiset muuttujat potilailla eivät eronneet vastaavista muuttujista terveillä vapaaehtoisilla, joilla oli samankaltaista farmakokineettistä vaihtelua. Hakija käsitteli myös suun kuivumista ja limakalvotulehdusta, joista kummankaan ei hakijan mielestä odotettu merkitsevästi Rapinyl-liukotabletin liukenemiseen tai imeytymiseen. Hakija kuitenkin huomautti, että Rapinyliä ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on vakava suun limakalvotulehdus.

CHMP:n mukaan ei ole mitään syytä epäillä, etteikö yksilöllisesti titrattava annostus toimisi suurimmalla osalla potilaista, mutta CHMP kuitenkin toteaa, ettei suurinta annosta ollut tutkittu ja että otoskoko (n=8) oli liian pieni luotettavien johtopäätösten tekemiseksi, koska havaintojen määrä oli liian vähäinen ja olemassa olevista tiedoista ei ollut tilastollista analyysia. CHMP totesi näin ollen, ettei potilaiden verrattavuutta terveisiin vapaaehtoiisiin ollut osoitettu.

Kysymysluetteloa koskeva johtopäätös

Johtopäätöksensä CHMP totesi, että hakija ei toimittanut uutta tietoa menettelyn kuluessa, ja oli eri mieltä hakijan kanssa siitä, että lisätiedot kliinisestä tehokkuudesta ja turvallisuudesta ovat tarpeettomia. Hakijan perustelu on täysin samankaltaisuuden osoittamisstrategian varassa, jonka mukaan oletetaan Rapinylin hyötyosuus kaksinkertaiseksi Actiqiin verrattuna samalla molaarisella annoksella. CHMP katsoi, että tätä ei ollut osoitettu toimitetuissa tiedoissa, sillä EN3267-001-tutkimuksen luotettavuus on kyseenalainen, koska tiedoista ei voida arvioida näiden kahden lääkemuodon hyötyosuutta ja koska yhdistettyä analyysiä ei voida vahvistaa. Lisäksi CHMP katsoi, että toimitetut kliiniset tiedot Rapinylin tehokkuudesta ja turvallisuudesta läpilyöntikivun hoidossa normaalioloissa ovat vähäiset ja ettei mitään johtopäätöksiä voida tehdä toimitetun kliinisen tutkimustiedon perusteella. Lisäksi näitä tietoja ei voida verrata terveillä vapaaehtoisilla saatuihin tietoihin, koska farmakokineettistä tietoa potilaista on rajoitetusti. Näistä syistä CHMP ei voinut yhtyä

näkemykseen, että Rapinylin turvallisuus- ja tehokkuusprofiilin voisi ennakoida toimitetuista asiakirjoista. Johtopäätöksenään CHMP pyysi, että hakija toimittaisi Rapinylin tehokkuutta ja turvallisuutta tukevaa lisätietoa (riippumatta Actiq-valmisteesta) läpilyöntikivun hoidossa, ja hyväksyi luettelon selvittämättömistä asioista.

Vastaukset selvittämättömien asioiden luetteloon ja CHMP:n arviointi

Lisäselvityspyyntöön toimittamassaan vastineessa hakija pystyi antamaan väliaika-analyytit kahdesta USA:ssa Endon suorittamasta meneillään olevasta vaiheen III turvallisuus- ja tehokkuustutkimuksesta (EN3267-005 ja EN3267-007). Toimitetut tiedot ovat kliinisestä tutkimuksesta, joka tehdään 221 vapaaehtoisella ja 41 potilaalla. Hakija toimitti myös tiedot, jotka osoittavat ensisijaisen tehokkuuden päätetapahtuman täyttyneen Rapinylin (kivun voimakkuuden eron summa lääkkeenottohetkestä 30 minuutin päähän (SPID30)) ja että tulokset olivat tilastollisesti erittäin merkitseviä ($p=0,0004$). Lisäksi osoitettiin kliinisesti tärkeä läpilyöntikipuvaiheen vaikutusaikaprofiili ja merkittävät kliiniset hyödyt potilaille: potilaat pystyivät tunnistamaan tehokkaan Rapinylin-annoksen ja käyttivät sitä onnistuneesti useiden läpilyöntikipuvaiheiden hallitsemiseen. Hakijan johtopäätöksen mukaan Rapinylin optimaalinen annostus saa aikaan nopean kivun lievittymisen, joka kuvastaa syövän läpilyöntikivun profiilia. Hakija katsoi, että imeytymisnopeus ja -aste ovat samankaltaiset Rapinylin ja Actiqin kohdalla ja että samankaltaisuus farmakokineettisissä profiileissa ensimmäisen 30 minuutin aikana tapahtuvassa nopeassa imeytymisvaiheessa on osoitettu. Lisäksi Rapinylistä kerätyt tiedot ja huomattavat lisätiedot syöpäpotilaiden altistuksesta osoittavat, että farmakokinetiikka on samankaltainen vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja potilailla, joten tarvetta terveillä vapaaehtoisilla suoritettaviin lisätutkimuksiin ei ole.

Hakija katsoi, että Rapinylin annostitus onnistuu hyvin ja että sitä voidaan antaa toistuvasti, tehokkaasti ja turvallisesti potilaille, joilla on useita läpilyöntikipujaksoja. Hakija toimitti myös turvallisuustiedot tutkimuksista EN3267-005 ja EN3267-007 perustuen turvallisuustietokannasta tammikuussa 2008 otettuun väliaikatilanteeseen, joka sisältää ainoastaan vakavat haittavaikutustapaukset. Toistaiseksi kummastakaan tutkimuksesta ei ole ilmoitettu yhtään vakavaa Rapinyliin liittyvää haittavaikutustapausta. Koska suun limakalvon läpi imeytyvän fentanyylin turvallisuus on hyvin kuvattu, kaikki asiaan liittyvät turvallisuusasiat olisi todettu vakavina haittavaikutustilanteina. Hakija puolusti myös 800ug:n annostusta ja tarkasteli Rapinylin turvallisuutta tilanteissa, joissa on annettu suuri annos jatkuvaa fentanyyli- tai ei-fentanyylipohjaista opioidia kivunhoitoon. Hakijan mielestä fentanyylin imeytyminen limakalvon läpi tuottaa tasaiset imeytymistulokset riippumatta lähtötilanteen hoitotyypistä.

Johtopäätöksenään hakija katsoi, että tulokset tutkimuksista EN3267-005 ja EN3267-007 vahvistavat alkuperäisen samankaltaisuuden osoittamistavan perusteella tehdyt johtopäätökset ja osoittavat, että Rapinyliä voidaan käyttää turvallisesti ja tehokkaasti hoitamaan useita syövän läpilyöntikiputapahtumia opioidia sietäville potilaille. Hakija uskoo, että alkuperäinen samankaltaisuuden osoittamisstrategia ja esitetty merkittävä tietoaineisto valmisteiden tehokkuudesta ja turvallisuudesta syöpäpotilailla todistavat, että Rapinylillä todellakin on positiivinen hyöty/riskiprofiili. Tästäkin huolimatta hakija sitoutuu edelleen ehdotettuun kattavaan riskinhallintasuunnitelmaan, jonka hakija aikoo toteuttaa.

CHMP ilmoitti vastaanottaneensa, huomioineensa ja arvioineensa tiedot kliinisistä tutkimuksista EN3267-005 ja EN3267-007. Väliaika-analyyseja, joihin vastineessa viitataan, käytetään pääasiassa mahdollisten uusien vaaratekijöiden havaitsemiseen sekä tehokkuuden vertailuun suhteessa aikaisempiin löydöksiin. CHMP:n mielestä toimitetut tiedot olivat riittäviä siihen johtopäätökseen, että tiedot Actiqin ja Rapinylin toistuvasta annoksesta ovat samankaltaisia ja että näiden valmisteiden annoksen verrattavuuden voidaan katsoa olevan osoitettu yhden annoksen osalta annetuilla tiedoilla, kunnes saadaan lisää kliinistä tietoa turvallisuudesta ja tehokkuudesta. CHMP oli myös samaa mieltä siitä, että Rapinylin ehdotetut annosvahvuudet ovat riittävästi dokumentoidut ja että enempää tietoa annostituksen tehokkuudesta ja turvallisuudesta ei tarvita. Lisäksi saatavilla on vankkaa kokemuseräistä tietoa läpilyöntikivun hoidosta kroonista syöpää sairastavista potilaista, jotka jo saavat vakioannoksen vahvoja opioideja kipuun ylläpitohoitona. Vaikka väliaikatiedot tukevat Rapinylille ehdotettuja annosvahvuuksia, CHMP pyysi kuitenkin vielä lisää kliinisiä tietoja, joista käy

selvästi ilmi Rapinylin tehokkuus ja turvallisuus. CHMP:n mielestä terveiden vapaaehtoisten ja potilaiden farmakokineettiset tiedot ovat rajalliset, mutta oli samaa mieltä siinä, että olemassa olevista tiedoista ei käy ilmi huolestuttavia eroja.

CHMP katsoi, että vaikka tehokkuustiedoista kävi ilmi tilastollisesti merkitsevä ero Rapinylin eduksi verrattuna lumelääkkeeseen SPID 30:llä (kivun voimakkuuden eron summa lääkkeenottohetkestä 30 minuutin päähän), CHMP:n mielestä ensisijaisten päätetapahtumien tarkasteluun pitäisi kuitenkin sisältyä kivun voimakkuuden erojen arviointi yksinkertaisella asteikolla ja potilasvasteiden määrittely. Tässä tutkimuksessa tärkeimmiksi kriteereiksi valitut SPID ja aika tehokkuuden arvioimiseksi (30 minuuttia) eivät tunnu asianmukaisilta arvioimaan hoidon tehokkuutta läpilyöntikipujaksoilla, joiden keskimääräisen keston tiedetään olevan 30 min. CHMP oli sitä mieltä, että hakijan tulisi esittää analyysi 30 % ja 50 %:n potilasvasteosuuksista 10 ja 15 minuutin kuluttua, jotta voitaisiin arvioida paremmin kliinisesti relevantti ajan ja tehon profiili. Vaikka hakijan antamat syyt vain vakavien haittavaikutustapahtumien analysoinnille tässä vaiheessa on hyväksytty ja vaikka CHMP oli tyytyväinen tärkeiden uusien tietojen puuttumisesta huolimatta, hakijan on toimitettava täydellinen turvallisuusanalyysi. Lopuksi CHMP katsoi Rapinylin tehokkuus- ja turvallisuustietokannan melko huonoksi syöpäpotilaiden läpilyöntikivun hoidon kannalta ja pyysi hakijaa toimittamaan lisää turvallisuusanalyysijä: yksityiskohtainen kuvaus Rapinyllä hoidetuista potilaista, täydellinen turvallisuusanalyysi, kuvaukset kuolemantapauksista.

Tietojen ja vastineiden tarkastelun perusteella CHMP katsoi Rapinylin hakemuksen olevan hyväksyttävä sillä ehdolla, että hakija toimittaa tyydyttävän vastineen jäljellä olevien avointen asioiden luetteloon.

Vastineet jäljellä oleviin avoimiin asioihin ja CHMP:n arviointi

Hakija vahvisti, että Endon suorittamissa vaiheen III tutkimuksissa EN3267-005 ja EN3267-007 käytetyt tabletit ovat laadullisesti ja määrällisesti samanlaisia kuin tällä hetkellä Euroopassa tutkittavat tabletit ja että valmistusprosessi on sama, ja siinä käytetään saman valmistajan fentanyylisitraattia, jonka tuoteselosteet ovat samanlaiset. Tämän pohjalta näiden tutkimusten johtopäätösten voidaan katsoa toteutuvan myös Rapinyllä. CHMP oli samaa mieltä ja katsoi asian tulleen selvitetyn.

Hakija toimitti lisää vakuuksia Rapinylin käytöstä potilailla, joilla on suun limakalvontulehdus. Tiedot perustuivat julkaisuihin ja ohjeisiin, ja johtopäätöksenä todettiin, että potilaat, joilla on lievä/kohtalainen suuontelon limakalvontulehdus, voivat käyttää oraalilääkitystä. Fentanyylin suuhun hajoavat tablettimuodot eivät kuitenkaan sovi potilaille, joilla on vakava suuontelon limakalvontulehdus, jolloin kipulääkityksen tulisi mieluummin tapahtua muuta antoreittiä. Valmisteyhteenvetoon kohtaan 4.4 hakija laittoi muutetun varoituslausekkeen, jossa suositellaan erityistä varovaisuutta valmisteen annostitruuksessa potilaille, joilla on suun haavaumia tai limakalvontulehduksia. Hakija kuvasi lisää tietoja, jotka koskivat turvallisuustutkimuksen tietojen ajankohtaa (tammikuu -08) ja katsoi, että saadut tiedot olivat positiivisia verrattuna Effentoraan ja Actiqiin, vaikkakaan tutkimuksen suorittajan raportissa ei kerrottu miksi jotkut potilaat keskeyttivät tutkimukseen osallistumisensa. Lisäksi lääkäri tai sairaanhoitaja tutki suuontelon 15–20 minuutin kuluttua hoidon antamisesta paikallisen ärsytyksen tarkistamiseksi; normaalia poikkeavia tuloksia ei havaittu, ja potilaiden toleranssi tableteille oli hyvä sekä kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen. CHMP:n mielestä annostitruuksessa käytetty potilasmäärä oli lähes sama kuin sekä Actiqin että Effentoran tutkimuksissa, ja koska 97 % annostitruuksen avulla tehokkaan annoksen saaneista potilaista pystyi olemaan mukana vaihetutkimuksen loppuun saakka, mitään erityisiä ongelmia turvallisuudessa ei tunnistettu.

Hakija viittasi toimitettuun kivun voimakkuuserojen analyysiin (Pain Intensity Difference, PID), jossa Rapinyliä ja lumelääkettä verrattiin 10 minuutin aikapisteestä alkaen EN3267-005-tutkimuksessa. Vaikka välianalyysissä ei ollut analyysiä 30 % ja 50 %:n potilasvasteesta 10 ja 15 minuutin kohdalla, tätä analyysia kuitenkin pyydettiin tutkimuksen suorittajalta viimeisessä kliinisessä tutkimusraportissa. Koska nämä tiedot puuttuivat, hakija toimitti tiedot, joissa osoitetaan suora vastaavuussuhde 33 % potilasvasteanalyysin ja PID:n välillä, ja käytti tällä hetkellä saatavissa olevia kiputietoja ja PID-arvoja arvioimaan niiden perusteella potilasvasteita aktiivihoidon tai lumelääkehoidon välillä aikaisemmissa

aikapisteissä. Vaikka tuloksia ei ole validoitu, ekstrapoloinnista saatuja tuloksia verrattiin suotuisasti Effentoraan ja Actiqiin. Johtopäätöksenään hakija uskoo, että tilastollisesti merkitsevän parannuksen osoittaminen PID-analyysin tuloksissa 10 ja 15 minuutin tarkastelupisteissä tutkimuksessa EN3267-005 on asianmukainen, kliinisesti tärkeä osoitus Rapinylin nopeasta vaikutuksesta, ja että PID-tulosten parantuminen kuvastaa suorana potilasvasteen kasvua. Hakija myös esitti ja kuvaili laajasti hoitotietoja 131 potilaasta, jotka osallistuivat tutkimuksiin EN3267-005 ja -007 ja saivat annostitruuksella tehokkaan annostuksen, ja potilaista, jotka olivat mukana loppuun asti 3 ja 12 kuukautta kestäneissä seurantatutkimuksissa.

Hakija tarkasteli aiemmin toimitettua 18.1.2008 asti ulottuvaa tietokannasta poimittua vakavien haittatapahtumien (SAE) tiedostoa ja katsoi, että uudet turvallisuustiedot täydensivät samankaltaisuuden osoittamisstrategiaa ja olivat yhdenmukaiset haittatietojen kanssa 15.5.2008 asti. Hakija kuvasi havaittuja merkkejä haittatekijöistä ja huomautti, että tarkastajan arvion mukaan ainoastaan yksi tapaus liittyi tutkittavaan lääkkeeseen. Hakija tarkasteli myös eroa vapaaehtoisten koehenkilöiden (ei aiempaa opioidikäyttöä) ja potilaiden (opioidien pitkäaikaikäyttäjiä) välillä, todeten, että tapahtumien kulku oli yhdenmukainen fentanylivalmisteiden turvallisuusprofiileista olemassa olevan kirjallisuuden kanssa sekä sen suhteen, että vakavien haittavaikutustapausten tiedoista ei löytynyt annostukseen liittyviä trendejä. Näiden vaiheen III tutkimusten aikana annettujen Rapinyl-annosten lukumäärä on suuri ja annoksia on käytetty pitkien hoitojaksojen aikana eikä mitään huolenaihetta ole raportoitu annostelutavan eikä -tiheyden suhteen vakavien haittavaikutustapausten raporteissa. Niinpä hakija katsoi Rapinylin turvallisuusprofiilin olevan asianmukainen tähän käyttöaiheeseen. CHMP oli tyytyväinen todetessaan, että vakavien haittavaikutustapausten raportoinnista ei löytynyt vaaratekijöitä, mutta se pyysi kuitenkin hakijaa toimittamaan täydellisen turvallisuusanalyysin ehtona myyntilupien myöntämiselle.

Hakija toimitti kuvaukset kaikista hakijalle ilmoitetuista kuolemantapauksista ja tutki kuolemaan johtaneet vaaralliset haittavaikutustilanteet todeten johtopäätöksenään, että tarkastajien mielestä kyseiset kuolemantapaukset eivät liittyneet tutkittavaan lääkkeeseen. Yksi potilas teki itsemurhan, mutta vaikka itsemurhan hautomisen tiedetään olevan yleisempää syöpäpotilailla kuin muussa väestössä, itsemurhaa eikä itsemurhan suunnittelun ole raportoitu vaaratapauksena Actiqin eikä Fentora/Effentoran kohdalla. Koska Rapinylin ja Actiqin farmakokineettiset profiilit ovat samankaltaiset, hakija uskoo, että kyseessä oli yksittäistapaus, eikä se tarkastajan arvioinnin mukaan liittynyt valmistukseen. CHMP kävi läpi kuolemantapausten kuvaukset ja oli samaa mieltä hakijan johtopäätöksistä. Itsemurhatapaukseen on kuitenkin kiinnitettävä huomiota. Koska masennus ja mielialaan vaikuttavuus mainitaan Actiqin valmisteyhteenvedossa haittavaikutuksina, CHMP katsoi, että tämäntapaisia tilanteita tulisi tarkasti valvoa ja että asiaa tulisi seurata myyntiluvan myöntämisen jälkeen tapahtuvassa lääkkeen haittavaikutusten tarkkailussa.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

CHMP oli tyytyväinen saadessaan Rapinylin tehokkuus- ja turvallisuustietojen uuden väliaika-analyysin mutta katsoi kuitenkin, että uusia tietoja on pidettävä alustavina siihen asti, kunnes kokeiden kaikki tulokset saadaan arvioitaviksi. Vaikka tutkimuksissa mukana olevien potilaiden lukumäärä on melko pieni, tietoa on nyt saatavilla syöpäpotilaiden läpilyöntikivun hoidosta annosvahuuksilla 100 µg -800 µg ilman viitteitä uusista vaaratekijöistä. Tätä tukevat fentanylin tunnetut ominaisuudet, toimitetut kliiniset tiedot, muutettu valmisteyhteenveto, jossa suositellaan tarkkaa yksilökohtaista annostitruusta, ja ehdotettu riskinhallintasuunnitelma.

Tehokkuustiedoissa osoitetaan, että Rapinyl on tilastollisesti erilainen kuin lumelääke syövän läpilyöntikivun hoidossa, ja nämä tulokset näyttävät kliinisesti merkityksellisiltä. Hakija on toimittanut päätelmäarvionsa kivun voimakkuuserojen analyysistä 10 ja 15 minuutin tarkastelupisteissä. Tämä laskenta näyttää asianmukaiselta, joskin potilasvasteen analyysi tulisi toimittaa sen valmistuttua. Saatavilla olevat potilaskuvaukset toimitettiin pyynnön mukaisesti, ja vaikka tiedot eivät ole lopullisia, CHMP katsoi, että tiedot Rapinylin käytöstä potilailla ovat tässä vaiheessa riittäviä. Koska valmistetta pitkäaikaisesti käyttäneiden potilaiden määrä on pieni, tutkimusten EN3267-005 ja EN3267-007

lopputulokset tulisi toimittaa ehtona myyntilupien myöntämiselle. Toimitettujen tehokkuus- ja turvallisuustietojen perusteella Rapinyl näyttää olevan vertailukelpoinen muiden fentanylivalmisteiden kanssa (Actiq ja Effentora) syöpäpotilaiden läpilyöntikivun hoidossa.

Koska valmistetta pitkäaikaisesti käyttäneiden potilaiden määrä on varsin pieni, hakijaa pyydettiin toimittamaan tutkimusten EN3267-005 ja EN3267-007 lopulliset tulokset ja täydelliset turvallisuusanalyysitiedot vaarallisista haittavaikutustapauksista ehtona myyntilupien myöntämiselle. Lisäksi itsemurhahakuisuutta tulisi seurata, koska masennus ja mielialavaikutukset ovat raportoituina Actiqin haittavaikutusten listalla.

Johtopäätöksenään CHMP katsoi, että hakija oli vastannut kysymyksiin riittävällä tavalla. Toimitettujen tietojen tarkastuksen ja hakijan vastineissaan selvittämättä olevien asioiden listaan ja jäljellä olevien selvitettävien asioiden listaan esittämien vastausten perusteella CHMP katsoi, että Rapinylin hyöty/riskisuhde on positiivinen ja että Rapinyl-liukotabletti 50, 100, 200, 300, 400, 600 ja 800 µg on hyväksyttävissä sillä ehdolla, että hakija tekee tuotetietoihin merkityt korjaukset ja täyttää Liite IV:ssä mainitut myyntiluvan myöntämiselle asetetut ehdot.

Ottaen huomioon seuraavat seikat

- hakijan toimittamat vastineet, erityisesti CHMP-lausunnotmenettelyn aikana toimitetut uudet kliiniset tiedot, joissa hakija menestyksellisesti selvitti CHMP:n huolenaiheita,
- että Rapinylin annosvahvuudet ja annostuksen suhteellinen verrattavuus Actiqin ja Rapinylin välillä katsottiin tulleen osoitetuksi,
- ja sillä ehdolla, että hakija täyttää Liite IV:ssä mainitut myyntiluvan myöntämiselle asetetut ehdot,
- CHMP katsoi Rapinylin hyöty/riskisuhteen olevan positiivinen,

CHMP on suositellut valmisteyhteenvetojen muokkaamista ja myyntilupien myöntämistä, jota varten Rapinylin ja sen rinnakkaisnimien (katso Liite I) valmisteyhteenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat Liitteessä III. Myyntiluvan myöntämisen ehdot on lueteltu liitteessä IV.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapinyl ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mikrogramman resoribletit
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Rapinyl 100 mikrogramman resoribletit
Rapinyl 200 mikrogramman resoribletit
Rapinyl 300 mikrogramman resoribletit
Rapinyl 400 mikrogramman resoribletit
Rapinyl 600 mikrogramman resoribletit
Rapinyl 800 mikrogramman resoribletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää 50 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

100 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
200 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
300 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
400 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
600 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
800 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

50 mikrogramman resoribletti on valkoinen viisikulmainen tabletti

100 mikrogramman resoribletti on valkoinen pyöreä tabletti
200 mikrogramman resoribletti on valkoinen soikea tabletti
300 mikrogramman resoribletti on valkoinen kolmikulmainen tabletti
400 mikrogramman resoribletti on valkoinen timantin muotoinen tabletti
600 mikrogramman resoribletti on valkoinen D-kirjaimen muotoinen tabletti
800 mikrogramman resoribletti on valkoinen kapselin muotoinen tabletti

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooniseen syöpäkipuun opioidilääkitystä saavien aikuisten potilaiden läpilyöntikivun hoitoon. Lämpilyöntikipu on muutoin hoitotasapainossa olevan kroonisen taustakivun ohimenevä pahenemisjakso.

4.2 Annostus ja antotapa

Rapinyliä tulee antaa ainostaan potilaille, joiden katsotaan sietävän jatkuviin syöpäkipuihin annettavan opioidilääkityksen. Potilaiden katsotaan sietävän opioidilääkityksen, jos he ottavat suun kautta vähintään 60 mg morfiinia vuorokaudessa, 25 mikrogrammaa ihon läpi annettavaa fentanyyliä tuntia kohden, tai ekvianalgeettisen annoksen muuta opioidia viikon ajan tai pidempään.

Rapinyl-resoribletit asetetaan suoraan kielen alle, kielen alla olevaan syvimpään kohtaan. Rapinyl-resoribletteja ei saa niellä, vaan niiden on annettava hajota kielen alla täysin pureskelematta tai

imeskelemättä. Potilaita on neuvottava olemaan syömättä tai juomatta, kunnes resoribletti on täysin sulanut.

Suun kuivuudesta kärsivät potilaat voivat kostuttaa suun limakalvoja vedellä ennen Rapinylin ottamista.

Annostitraus:

Optimaalinen Rapinyl-annos määritellään titraamalla annosta yksilöllisesti suuremmaksi. Annostitrausvaihetta varten on saatavissa useita eri annoksia. Rapinylin aloitusannos on 100 mikrogrammaa, jota titrataan tarpeen mukaan suuremmaksi valmisteen saatavilla olevien vahvuuksien avulla.

50 mikrogramman vahvuista resoriblettia voidaan käyttää titrausvaiheessa väliannoksena.

Potilaan tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kunnes sopiva annos on saavutettu, eli potilas saa riittävän kivunlievityksen kuhunkin läpilyöntikipujaksoon, ja haittavaikutukset pysyvät samalla hyväksyttävällä tasolla.

Siirtymistä toisesta fentanyyliä sisältävästä valmisteesta Rapinyliin ei saa toteuttaa suhteessa 1:1, koska niiden imeytymisominaisuudet ovat erilaiset. Jos aiemmin toista fentanyylivalmistetta käyttäneen potilaan hoidoksi vaihdetaan Rapinyl, annos on titrattava uudelleen.

Annoksen titraamiseen suositellaan seuraavaa hoito-ohjelmaa, mutta lääkärin on huomioitava aina kunkin potilaan kliinisen tilan edellyttämät tarpeet, ikä ja muut samanaikaiset sairaudet.

Kaikki potilaat aloittavat lääkityksen yhdellä 100 mikrogramman resoribletille. Jos riittävää kivunlievitystä ei saada 15–30 minuutin kuluessa yhden resoribletin ottamisesta, potilas voi ottaa toisen 100 mikrogramman resoribletin. Jos kivunlievitys ei ole riittävä 2 x 100 mikrogramman resoriblettiannoksella, on harkittava annoksen suurentamista seuraavaan resoriblettivahvuuteen seuraavan läpilyöntikipujakson yhteydessä. Annosten suurentamista on jatkettava vähitellen, kunnes riittävä kivunlievitys saavutetaan. Titraus on toteutettava antamalla yksi resoribletti kerrallaan, minkä jälkeen voidaan antaa toinen resoribletti 15–30 minuutin kuluttua, jos kivunlievitys on riittämätön. Annoslisäyksenä annettavien resoriblettien vahvuutta on suurennettava 100 mikrogrammasta 200 mikrogrammaan, jos annos on 400 mikrogrammaa tai suurempi. Tämä on havainnollistettu seuraavassa taulukossa. Tämän titrausvaiheen aikana kuhunkin läpilyöntikipujaksoon saa antaa enintään kaksi (2) resoriblettia.

Ensimmäisen resoribletin vahvuus (mikrogrammaa) läpilyöntikipujaksoa kohden	15–30 minuutin kuluttua ensimmäisestä resoribletistä annoslisäyksenä tarvittaessa annettavan (toisen) resoribletin vahvuus (mikrogrammaa).
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Jos suuremmalla annoksella saadaan riittävä kivunlievitys, mutta haittavaikutusten katsotaan olevan haittaavia, voidaan käyttää näiden annosten välillä olevaa annosta (käyttämällä tarvittaessa 50 mikrogramman tai 100 mikrogramman resoriblettejä).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu yli 800 mikrogramman annoksia.

Jotta opioideihin liittyvien haittavaikutusten riski voidaan minimoida ja sopiva annostus voidaan määritellä, on tärkeää, että terveydenhoitoalan ammattilainen seuraa potilaan tilaa tarkoin koko titrausjakson ajan.

Ylläpitohoito:

Kun sopiva annostus (joka voi olla enemmän kuin yksi resoribletti) on määritelty, potilaan on jatkettava tämän annoksen käyttämistä ja rajoitettava lääkkeen käyttö enintään neljään Rapinylin-annokseen päivässä.

Annoksen sovittaminen uudelleen:

Jos vaste (kivunlievitys tai haittavaikutukset) titrattuun Rapinylin-annokseen muuttuu huomattavasti, annosta voi olla syytä muuttaa, jotta annoksen säilyminen optimaalisena voidaan varmistaa.

Jos potilaalla esiintyy enemmän kuin neljä läpilyöntikipujaksoa päivässä pidempään kuin neljänä perättäisenä päivänä, jatkuvaan kipuun käytettävän pitkävaikutteisen opioidin annostusta on arvioitava uudelleen. Jos pitkävaikutteinen opioidi vaihdetaan toiseen tai pitkävaikutteisen opioidin annosta muutetaan, Rapinylin annos on arvioitava ja titrattava tarpeen mukaan uudelleen, jotta annoksen säilyminen optimaalisena voidaan varmistaa.

On erittäin tärkeää, että terveydenhoidon ammattilainen seuraa aina annoksen titraamista uudelleen.

Lääkityksen lopettaminen:

Jos potilas ei enää tarvitse opioidilääkitystä, Rapinylin-annos on huomioitava ennen opioidiannoksen titraamista vähitellen pienemmäksi, jotta mahdolliset vieroitusoireet voidaan minimoida.

Jos potilas jatkaa jatkuvan kivun hoitoon saamansa pitkäaikaisen opioidilääkityksen käyttöä, mutta ei tarvitse enää hoitoa läpilyöntikipuihin, Rapinylin-hoito voidaan yleensä lopettaa välittömästi.

Käyttö lasten ja nuorten hoitoon:

Rapinylin-hoitoa ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Käyttö iäkkäiden potilaiden hoitoon

Annostitus on tehtävä erittäin varovaisesti, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin fentanyylin toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Käyttö munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon

Potilaita, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, on seurattava tarkoin Rapinylin titrausvaiheen aikana fentanyylin toksisuuteen viittaavien merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Rapinylin käyttö on vasta-aiheista, jos potilas ei ole saanut aiemmin hoitoa opioideilla, koska tällöin on henkeä uhkaavan hengityslaman vaara.

Vaikea hengityslama tai vaikeat ahtauttavat keuhkosairaudet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, että Rapinylin sisältää vaikuttavaa ainetta määrän, joka voi aiheuttaa lapselle kuoleman, ja siksi kaikki tabletit on pidettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Koska opioidihoidon, kuten Rapinylin-hoidon, yhteydessä voi esiintyä mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia, potilaille ja heidän hoitajilleen on korostettava, että Rapinylin käyttäminen oikein on tärkeää, ja kerrottava, mihin toimenpiteisiin on ryhdyttävä yliannostuksen yhteydessä.

Ennen kuin Rapinyl-hoito aloitetaan, on tärkeää, että potilaan jatkuvan kivun hallintaan saamiseksi käytettävä pitkävaikutteinen opioidilääkitys on saatu vakiinnutetuksi.

Kun opioideja, kuten fentanyyliä, annetaan toistuvasti, potilaalle saattaa kehittyä toleranssi ja fyysinen ja/tai psyykinen riippuvuus. Opioidien terapeuttisessa käytössä hoidosta aiheutuva riippuvuus on harvinaista.

Kaikkien opioidien tavoin myös Rapinyl-hoitoon liittyy kliinisesti merkitsevän hengityslaman riski. Rapinyl-hoidon annostitrauksen aikana on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on krooninen ahtauttava keuhkosairaus tai muu sairaus, joka altistaa hänet hengityslamalle (esim. myasthenia gravis), koska se lisää hengityslaman vaaraa entisestään ja voi johtaa hengitysvajeeseen.

Rapinyliä tulee antaa vain erittäin varoen, jos potilas on erityisen altis hyperkapnian kallonsisäisille vaikutuksille, jos potilaalla on esimerkiksi viitteitä kallonsisäisen paineen noususta, tajunnantason alenemisesta, koomasta tai aivokasvaimesta. Jos potilaalla on pään vamma, opioidien käyttö voi peittää potilaan kliinisen tilan kehittymisen. Opioideja tulee käyttää tällöin vain, jos on ehdottoman välttämätöntä.

Laskimoon annetun fentanyylin on osoitettu aiheuttavan bradykardiaa. Rapinyliä on käytettävä varoen, jos potilaalla on sydämen harvalyöntisyyttä.

Laskimoon annettavasta fentanyylistä saadut tiedot viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla heikentynyt, puoliintumisaika voi olla pidentynyt ja he voivat olla herkempiä vaikuttavalle aineelle kuin nuoremmat potilaat. Iäkkäiden, kakektisten tai heikkokuntoisten potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti fentanyylin toksisuuteen liittyvien merkkien ilmaantumisen varalta ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

Rapinyliä on annettava erityisesti titrausvaiheessa varoen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö. Jos maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle annetaan Rapinyl-hoitoa, fentanyylin biologinen hyötyosuus voi suurentua ja systeeminen puhdistuma voi heikentyä, mikä voi johtaa lääkeaineen kertymiseen elimistöön, ja voimistaa ja pidentää opioidien vaikutuksia.

Hypovoleemisten ja hypotensiivisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Rapinyl-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on suun haavaumia tai mukosiitti. Tällä potilasryhmällä saattaa olla lääkeaineen systeemisen altistuksen lisääntymisen vaara, ja annostitrauksen aikana on oltava siksi erityisen varovainen.

Rapinyl-hoidon keskeyttämisellä ei ole todennäköisesti havaittavia vaikutuksia, mutta mahdollisia vieroitusoireita ovat ahdistuneisuus, vapina, hikoilu, kalpeus, pahoinvointi ja oksentelu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fentanyyli metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä. CYP3A4-entsyymin toimintaa estävät lääkkeet, kuten makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini), atsolirakenteiset sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai tietyt proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri) voivat suurentaa fentanyylin biologista hyötyosuutta vähentämällä sen systeemistä puhdistumista, ja siten voimistaa tai pidentää opioidivaikutuksia. Greippimehun tiedetään myös estävän CYP3A4-entsyymiä. Fentanyyliä on siksi annettava varoen, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä estäviä lääkkeitä.

Samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa, kuten muiden morfiinijohdannaisien (analogeettien ja yskänärsytystä estävien lääkeaineiden), yleisanesteettien, luustolihasrelaksanttien, sedatiivisten masennuslääkkeiden, sedatiivisten H1-antihistamiinien, barbituraattien, anksiolyyttien (eli bentsodiatsepiinien), unilääkkeiden, antipsykoottien, klonidiinin ja niiden sukulaisaineiden kanssa saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Hengityslamaa, hypotensiota ja voimakasta sedaatiota saattaa ilmetä.

Alkoholi voimistaa morfiinipohjaisten analgeettien sedatiivista vaikutusta. Alkoholiuomien ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä samanaikaisesti Rapinylin kanssa ei suositella.

Rapinyliä ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet monoamiinioksidaasin (MAO) estäjiä edeltäneiden 14 päivän aikana, koska MAO-estäjien on raportoitu voimistavan opioidianalgeettien vaikutusta vaikea-asteisesti ja ennalta-arvaamattomasti.

Osittaisten opioidiagonistien/-antagonistien (esim. buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) samanaikaista käyttöä ei suositella. Niillä on suuri affiniteetti opioidireseptoreihin, joiden sisäinen aktiiviteetti on suhteellisen vähäinen, ja niillä on siksi osittainen antagonistinen vaikutus fentanyylin analgeettiseen vaikutukseen ja ne voivat aiheuttaa vieroitusoireita opioideista riippuvaisille potilaille.

4.6 Raskaus ja imetys

Fentanyylin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Fentanyyliä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle vieroitusoireita.

Fentanyyliä ei saa käyttää synnytyksen aikana (ei myöskään keisarileikkauksen aikana), koska fentanyyli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle hengityslaman.

Fentanyyliä erittyy rintamaitoon ja se voi siksi aiheuttaa imetettävälle lapselle sedaatiota ja hengityslaman. Imettävien äitien tulisi käyttää fentanyyliä vain, jos hyödyt ovat selvästi äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Fentanyyli voi kuitenkin heikentää henkistä ja fyysistä kykyä suoriutua vaaraa mahdollisesti aiheuttavista tehtävistä, kuten ajamisesta tai koneiden käyttämisestä. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy Rapinyl-hoidon aikana huimausta, uneliaisuutta, näön sumenemista tai kahtena näkemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Rapinyl-hoidon yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän opioideille tyypillisiä haittavaikutuksia. Niiden voimakkuus vähenee yleensä, kun hoitoa jatketaan. Vakavimmat opioidien käyttöön liittyvät mahdolliset haittavaikutukset ovat hengityslama (joka voi johtaa hengityspysähdykseen), hypotensio ja sokki. Muita hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia ovat: pahoinvointi, oksentelu, ummetus, päänsärky, unisuus/väsymys ja huimaus.

Rapinyl-valmisteella potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, joiden epäillään liittyvän hoitoon, luetellaan seuraavassa elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$ - $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hermosto

Hyvin yleinen: Huimaus, uneliaisuus, päänsärky

Yleinen: Vasovagaalinen reaktio, hypestesia, parestesiat, hyperakusia

Silmät

Yleinen: Näkökyvyn poikkeavuudet

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Hengityslama, nuha, nielutulehdus

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi

Yleinen: Oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus, epämiellyttävä tunne mahassa, dyspepsia, suun kuivuminen

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: Ihottuma, kutina

Verisuonisto

Yleinen: Ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat aallot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Väsymys

Yleinen: Astenia, kiinnityskohdan ärsytys

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Masennus, ruokahaluttomuus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, euforia

Kaikki edellä mainitut haittavaikutukset raportoitiin terveillä vapaaehtoisilla Rapinyl-valmistetta saaneilla, jotka eivät olleet saaneet opioideja aiemmin. Rapinyl-hoitoa saaneilla potilailla (n=23) esiintyi vain huimausta, pahoinvointia ja oksentelua.

Seuraavia muihin fentanyylivalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia on myös raportoitu (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$ - $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$; hyvin harvinainen $< 1/10\,000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)):

Sydän

Melko harvinainen: Bradykardia, takykardia, hypertensio

Hyvin harvinainen: Rytmihäiriöt

Hermosto

Yleinen: Myoklonus, unettomuus, makuhäiriöt

Melko harvinainen: Kävelyn/koordinaation poikkeavuudet, huimaus (vertigo), muistinmenetys, puheen häiriöt, vapina

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Hypoventilaatio, astma, hengenahdistus

Hyvin harvinainen: Apnea, veren yskiminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ruoansulatuskanavan tukos, nielemishäiriö, suun haavaumat/suutulehdus, kielen sairaudet

Melko harvinainen: Vatsan laajeneminen, ilmavaivat, jano

Harvinainen: Nikotus

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Virtsaumpi, virtsaamistiheyden muutokset

Hyvin harvinainen: virtsarakon kouristukset, oliguria

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: Hikoilu

Vammat ja myrkytykset

Yleinen: Tapaturmaiset vammat

Verisuonisto

Yleinen: Vasodilaatio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Huonovointisuus

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Aistiharhat, sekavuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, poikkeavat ajatukset, poikkeavat unet

Melko harvinainen: Agitaatio, depersonalisaatio, tunteiden epävakaus

4.9 Yliannostus

Fentanylin yliannostuksen oireina esiintyy sen farmakologisten vaikutusten laajenemista, jolloin vakavin vaikutus on hengityslama, joka voi johtaa hengityspysähdykseen.

Opioidiyliannostuksen hoidossa on välittömänä toimenpiteenä poistettava suussa mahdollisesti vielä olevat Rapinyl-resoribletit, potilasta on stimuloitava fyysisesti ja puheen avulla ja potilaan tajunnan taso on arvioitava. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoinna. Potilaalle on asetettava tarvittaessa nieluputki tai endotrakeaaliputki, annettava happea ja aloitettava mekaaninen ventilaatio. Riittävästä kehon lämpötilasta on huolehdittava ja parenteraalista nesteytystä on annettava.

Vahingossa tapahtuneen yliannostuksen yhteydessä, kun potilas ei ole aiemmin saanut opioideja, potilaalle on annettava kliinisen tilan mukaisesti naloksonia tai muuta opioidiantagonistia näiden valmisteiden valmisteyhteenvedon mukaisesti. Jos potilaan hengityslama pitkittyy, opioidiantagonistia voi olla syytä antaa uudelleen.

Opioidihoitoa käyttävien potilaiden yliannoksen hoitamisessa naloksonilla tai muulla opioidiantagonistilla on oltava varovainen, koska siihen liittyy äkillisten vieroitusoireiden ilmaantumisen vaara.

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea tai pitkäaikainen hypotensio, hypovolemia on otettava huomioon ja tila on hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nesteytyksellä.

Fentanylin ja muiden opioidien käytön yhteydessä on raportoitu hengitystä haittaavaa lihasjäykkyyttä. Endotrakeaali-intubaatio, hengitystä tukeva ventilaatio ja opioidiantagonistien sekä lihasrelaksanttien antaminen saattavat olla tällöin tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: fenyylipiperidiinijohdokset. ATC-koodi: N02AB03

Fentanyl on voimakas μ -opioidianalgeetti, jonka analgeettinen vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Fentanyl on noin 100 kertaa voimakkaampi analgeetti kuin morfiini. Fentanylin keskushermostoon, hengityselinten ja ruoansulatuselimistön toimintaan kohdistuvat toissijaiset vaikutukset ovat opioidianalgeeteille tyypillisiä, ja niiden katsotaan olevan luokkavaikutuksia.

Fentanylin analgeettiset vaikutukset liittyvät vaikuttavan aineen pitoisuuteen veressä. Jos potilas ei ole saanut aiemmin hoitoa opioideilla, pienin analgeettisen vaikutuksen aiheuttava fentanylipitoisuus seerumissa on 0,3–1,2 ng/ml, kun taas veressä oleva pitoisuus 10–20 ng/ml saa aikaan kirurgisen anestesian ja voimakkaan hengityslaman.

Jos potilas saa kroonisen syöpäkivun hoitoon opioideja vakiintuneina ylläpitoannoksina, Rapinylin on osoitettu lievittävän läpilyöntikipua merkitsevästi paremmin kuin lumelääke 15 minuutin kuluttua annosta, ja varalääkityksenä käytettäviä kipulääkkeitä tarvitaan tällöin merkitsevästi harvemmin. Rapinylin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu potilailla, jotka ottavat lääkkeen läpilyöntikipujakson alkaessa. Kliinisissä tutkimuksissa ei selvitetty Rapinylin ennaltaehkäisevää käyttöä ennustettavien kipujaksojen hoitoon.

Fentanyyli, kuten muutkin μ -opioidireseptorin agonistit, saa aikaan annoksesta riippuvaisen hengityslaman. Tämä riski on suurempi potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa opioideilla, kuin potilailla, joilla on vaikea-asteista kipua tai jotka saavat pitkäaikaista opioidilääkitystä. Opioidien pitkäaikaiskäyttö johtaa tyypillisesti toleranssin kehittymiseen niiden toissijaisille vaikutuksille.

Vaikka opioidit yleensä voimistavat virtsateiden sileiden lihasten lihasjänteyttä, niiden nettovaikutukset vaihtelevat usein ja aiheuttavat siksi toisinaan virtsaamispakkoa ja toisinaan virtsaamisvaikeuksia.

Opioidit voimistavat ruoansulatuskanavan sileän lihaksen lihasjänteyttä ja vähentävät propulsiivisia supistuksia, mikä johtaa ruoansulatuskanavan läpikulkuajan pidentymiseen ja saattaa olla syy fentanyylin ummetusta aiheuttavaan vaikutukseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Fentanyyli on hyvin lipofiilinen lääke, joka imeytyy hyvin nopeasti suun limakalvon läpi ja hitaammin ruoansulatuskanavasta. Suun kautta annettu fentanyyli käy maksassa ja suolistossa läpi voimakkaan alkuvaiheen vaikutuksen.

Rapinyl-resoribletti on nopeasti hajoava lääkekuoto. Fentanyylin nopea imeytyminen tapahtuu noin 30 minuutin kuluessa Rapinylin antamisen jälkeen. Rapinylin biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu, mutta sen arvioidaan olevan noin 70 %. Fentanyylin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 0,2–1,3 ng/ml (kun annettu Rapinyl-annos on 100–800 μ g) ja se saavutetaan 22,5–240 minuutin kuluessa.

Noin 80–85 % fentanyylistä sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa α 1-glykoproteiiniin ja vähäisemmässä määrin albumiinin ja lipoproteiinin. Fentanyylin jakautumistilavuus on vakaassa tilassa noin 3–6 l/kg.

Fentanyyli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta useiksi farmakologisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi, kuten norfentanyyliksi. Kun fentanyyli annetaan laskimoon, 72 tunnin kuluessa noin 75 % annoksesta on erittynyt virtsaan, pääasiassa metaboliitteina, ja alle 10 % muuttumattomana lääkeaineena. Noin 9 % annoksesta havaitaan ulosteissa, pääasiallisesti metaboliitteina. Fentanyylin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 0,5 l/h/kg. Rapinylin antamisen jälkeen fentanyylin pääasiallisen eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia (vaihteluväli 3–12,5 tuntia) ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 20 tuntia (vaihteluväli 11,5–25 tuntia).

Rapinylin farmakokinetiikan on osoitettu olevan suhteessa annokseen, kun annokset ovat 100–800 μ g.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Maksan tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa seerumin pitoisuuksien suurenemista. Lääkkäiden, kakektisten ja yleensä heikkokuntoisten potilaiden fentanyylin puhdistuma voi olla hitaampaa, mikä voi aiheuttaa yhdisteen terminaalisen puoliintumisaajan pitenemisen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat tiedot eivät viittaa sellaiseen erityiseen vaaraan ihmiselle, jota ei ole käsitelty tämän yhteenvedon muissa osissa.

Eläinkokeet viittaavat hedelmällisyyden heikkenemiseen ja rottien sikiökuolleisuuden lisääntymiseen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole kuitenkaan osoitettu.

Bakteereilla ja jyrsijöillä tehtyjen mutageenisuuskokeiden tulokset olivat negatiiviset. Fentanylilla oli muiden opioidien tavoin mutageenisia vaikutuksia nisäkässoluihin *in vitro*. Mutageeninen riski vaikuttaa hoitokäytössä epätodennäköiseltä, koska vaikutuksia esiintyi vain hyvin suurten pitoisuuksien yhteydessä.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rapinyl-resoribletit on pakattu OPA/PVC/alumiini/alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka ovat kartonkisessa ulkopakkauksessa. Pakkaukset on värikoodattu kunkin Rapinyl-resoriblettivahvuuden mukaan.

Pakkauskoko: pakkauksessa 10 tai 30 resoriblettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Jättemateriaali on hävitettävä turvallisesti. Potilaita/hoitajia on kehotettava palauttamaan käyttämättä jäävät valmisteet apteekkiin, jossa ne tulee hävittää kansallisten ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkikotelon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapinyl ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mikrogramman resoribletit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Rapinyl 100 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 200 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 300 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 400 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 600 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 800 mikrogramman resoribletit

Fentanyyli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi resoribletti sisältää 50 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

100 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

200 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

300 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

400 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

600 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

800 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Resoribletti

10 resoriblettia

30 resoriblettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kielen alle.

Annettava hajota kielen alla.

Ei saa niellä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA
--

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
--

Tätä valmistetta tulee käyttää VAIN lääkärin ohjeen mukaan. Jos joku muu ottaa valmistetta, siitä aiheutuu VAKAVA vaara hänen terveydelleen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.: (kuukausi/vuosi)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Rapinyl suositellaan säilyttämään lukitussa paikassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Jos mahdollista, palauta käyttämättä jäävä valmiste apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot: XXXX

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapinyl ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 µg resoribletit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Rapinyl 100 µg resoribletit

Rapinyl 200 µg resoribletit

Rapinyl 300 µg resoribletit

Rapinyl 400 µg resoribletit

Rapinyl 600 µg resoribletit

Rapinyl 800 µg resoribletit

Fentanyyli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Rapinyl ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) **50 mikrogramman resoribletit**

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Rapinyl 100 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 200 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 300 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 400 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 600 mikrogramman resoribletit

Rapinyl 800 mikrogramman resoribletit

Fentanyyli

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Rapinyl on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Rapinyliä
3. Miten Rapinyliä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rapinylin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ RAPINYLI ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Rapinyl on lääke potilaille, **jotka käyttävät jo ennestään säännöllisesti otettavaa vahvaa kipulääkitystä (opioideja)** jatkuviin syöpäkipuihin, mutta tarvitsevat hoitoa läpilyöntikipuihin. Jos olet epävarma, keskustele lääkärisi kanssa.

Läpilyöntikipu on kipua, joka ilmaantuu äkillisesti, vaikka olet ottanut tai käyttänyt tavanomaista opioidikipulääkettä.

Rapinyl-resoriblettien vaikuttava aine on fentanyyli. Fentanyyli kuuluu opioideksi kutsuttujen voimakkaiden kipulääkkeiden ryhmään.

2. ENNEN KUIN OTAT RAPINYLIÄ

Älä ota Rapinyliä

- jos olet allerginen (yliherkkä) fentanyylille tai Rapinylin jollekin muulle aineelle
- jos sinulla on vaikeita hengitysvaikeuksia.

Ennen kuin aloitat Rapinyl-hoidon, **sinun on täytynyt käyttää opioidiksi kutsuttua lääkärin määräämää vahvaa kipulääkettä säännöllisesti, jotta jatkuva kipu on saatu hallintaan.** Muussa tapauksessa tämä lääke voi aiheuttaa vaikeita hengitysvaikeuksia (ks. kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset). Jos olet epävarma, keskustele lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Rapinylin suhteen

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla parhaillaan on tai on äskettäin ollut jokin seuraavista, koska lääkärin on otettava nämä huomioon määrätessään annoksesi:

- pään vamma, koska Rapinyl voi haitata vamman laajuuden havaitsemista
- hengitysvaikeuksia tai jos sairastat myasthenia gravis -nimistä sairautta (sairaus jolle on luonteenomaista lihasheikkous)
- alhainen sydämen syketiheys tai matala verenpaine
- maksa- tai munuaissairaus, sillä lääkärin saattaa olla tällöin syytä määritellä annoksesi varovaisemmin
- aivokasvain ja/tai kohonnut kallonsisäinen paine (kohonnut paine aivoissa, mikä aiheuttaa vaikeaa päänsärkyä, pahoinvointia ja näkökyvyn sumenemista)
- suun haavaumia tai suutulehdus (suun sisäpuolen turvotusta ja punoitusta).

Jos sinulle tehdään leikkaus ja käytät Rapinyliä, ilmoita lääkärille tai hammaslääkärille, että käytät tätä lääkettä.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä (muita kuin tavallista opioidikipulääkettäsi), myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa Rapinylin vaikutuksia:

- tiettyntyyppiset sienilääkkeet, jotka sisältävät esim. ketokonatsolia tai itrakonatsolia (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- tiettyntyyppiset antibiootit, joita käytetään infektioiden hoitoon (kutsutaan makrolideiksi, ja sisältävät esim. erytromysiiniä)
- tiettyntyyppiset viruslääkkeet, joita käytetään virusten aiheuttamien infektioiden hoitoon (kutsutaan proteaasin estäjiksi, ja sisältävät esim. ritonaviiria)
- alkoholia sisältävät lääkkeet
- monoamiinioksidin (MAO) estäjiksi kutsutut lääkkeet, joita käytetään vaikean masennuksen ja Parkinsonin taudin hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos olet ottanut tämän tyyppisiä lääkkeitä viimeksi kuluneiden kahden viikon aikana.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Rapinylin vaikutuksia:

- tiettyntyyppiset vahvat kipulääkkeet, jotka sisältävät esim. buprenorfiinia tai pentatsosiinia.

Rapinyl voi voimistaa uneliaisuutta aiheuttavien lääkkeiden vaikutusta, tällaisia ovat esim.:

- muut **vahvat kipulääkkeet** (opioidityyppiset lääkkeet esim. kivun ja yskän hoitoon)
- yleisanesteetit (käytetään nukuttamiseen leikkausten ajaksi)
- lihaksia lamaavat lääkeaineet (lihasrelaksantit)
- unilääkkeet
- lääkkeet, joita käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:
 - masennus
 - allergiat
 - ahdistuneisuus ja psykoosi
- klonidiinia sisältävät lääkkeet (korkean verenpaineen hoitoon).

Rapinylin otto ruuan ja juoman kanssa

Rapinyl voi aiheuttaa joillekin uneliaisuutta. Älä nauti alkoholia kysymättä asiasta ensin lääkäriltäsi, sillä se saattaa tehdä sinut tavanomaista uneliaammaksi.

Älä juo greippimehua, kun sinulle on määrätty Rapinyl-lääkitys, sillä se saattaa voimistaa Rapinylin haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Et saa käyttää Rapinyliä raskauden aikana, ellei lääkärisi ole erityisesti määrännyt niin.

Fentanyyli erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa imetetävälle lapselle voimakasta uneliaisuutta ja hengityksen muuttumisen pinnalliseksi. Kysy asiasta lääkäriltäsi äläkä käytä Rapinyliä imetyksen aikana, ellei lääkärisi arvioi sinulle aiheutuvien hyötyjen olevan suuremmat kuin lapseen kohdistuvien riskien.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rapinyl voi heikentää henkistä ja/tai fyysistä kykyäsi suoriutua vaaraa mahdollisesti aiheuttavista tehtävistä, kuten ajamisesta ja koneiden käyttämisestä.

Jos tunnet huimausta, väsymystä tai näkösi sumenee, kun käytät Rapinyliä, älä aja äläkä käytä koneita.

3. MITEN RAPINYLIÄ KÄYTETÄÄN

Ennen kuin otat Rapinyliä ensimmäistä kertaa, lääkäri selittää, miten Rapinyliä otetaan läpilyöntikipujen hoitamiseksi tehokkaasti.

Ota Rapinyliä juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

VAIN sinä saat käyttää tätä valmistetta lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti. Kukaan muu ei saa käyttää sitä, sillä siitä aiheutuu VAKAVA vaara heidän terveydelleen, varsinkin lapsille.

Hoidon aloitus – sopivimman annoksen löytäminen

Jotta Rapinyl vaikuttaisi tehokkaasti, lääkärin on määriteltävä sopivin annos yksittäisen läpilyöntikipujakson hoitoon. Rapinyl-resoriblettejä on saatavana eri vahvuuksina. Saatat joutua kokeilemaan Rapinyl-resoriblettien eri vahvuuksia useiden läpilyöntikipujaksojen ajan löytääksesi sopivimman annoksen. Lääkärisi auttaa sinua tässä ja sopivimman resoriblettivahvuuden määrittämisessä.

Jos kivunlievitys ei ole riittävä yhden resoribletin ottamisen jälkeen, lääkäri voi kehottaa sinua ottamaan kaksi resoriblettia läpilyöntikipujakson hoitoon. Älä ota toista resoriblettia, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin, sillä siitä voi aiheutua yliannostus. Lääkäri neuvoo, mitä resoriblettivahvuutta sinun on käytettävä.

Rapinyl on erityyppinen lääke kuin muut lääkkeet, joita olet saattanut käyttää läpilyöntikivun hoitoon. **Sinun on käytettävä aina annosta, jonka lääkäri on määrännyt** – tämä voi olla eri annos kuin ottaessasi muita lääkkeitä läpilyöntikipuun.

Ylläpitovaihe – Kun olet löytänyt sopivimman annoksen

Kun sinä ja lääkärisi olette löytäneet Rapinyl-annoksen, jonka avulla läpilyöntikipusi saadaan hallintaan, saat ottaa tämän annoksen enintään neljä kertaa päivässä. **Rapinyl-annos voi koostua useammasta kuin yhdestä tabletista.**

Jos käyttämäsi Rapinyl-annos ei mielestäsi pidä läpilyöntikipua riittävästi hallinnassa, kerro siitä lääkärille, sillä annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Et saa muuttaa Rapinyl-annostasi, ellei lääkäri ole niin määrännyt.

Lääkkeen ottaminen

Rapinyl annetaan kielen alle. Tämä tarkoittaa sitä, että resoribletti asetetaan kielen alle, missä se hajoaa nopeasti ja fentanyl imeytyy siten suun limakalvon läpi. Kun fentanyl on imeytynyt, sen kipua lievittävä vaikutus alkaa.

Jos sinulla esiintyy läpilyöntikipua, ota lääkärin määräämä annos seuraavasti:

- Jos suusi on kuiva, kostuta sitä pienellä määrällä vettä. Sylje vesi pois tai niele se.
- Ota resoribletti (resoribletit) läpipainopakkauksesta juuri ennen sen (niiden) asettamista kielen alle.
- Vedä läpipainopakkauksen foliopäällystä merkitystä kohdasta taaksepäin ja ota resoribletti varovasti pakkauksesta. Älä yritä painaa Rapinyl-resoriblettia tavallisen tabletin tavoin folion läpi.
- Aseta resoribletti kielen alle niin pitkälle taakse kuin voit ja anna sen hajota suussa täysin.
- Rapinyl hajoaa kielen alla nopeasti ja imeytyy, jolloin kipua lievittävä vaikutus alkaa. Siksi on tärkeää, ettet ime, pureskele etkä niele resoriblettia.
- Et saa syödä etkä juoda, ennen kuin resoribletti on täysin hajonnut kieleksi alla.

Jos otat enemmän Rapinyliä kuin sinun pitäisi

- poista suusta kaikki jäljellä olevat tabletit
- kerro hoitajallesi tai muulle henkilölle kotonasi, mitä on tapahtunut
- sinun tai hoitajasi on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai paikalliseen sairaalaan toimintaohjeiden saamiseksi
- kun odotatte lääkärille pääsyä, pidä potilas hereillä puhumalla tai ravistelemalla häntä aika ajoin.

Yliannostuksen oireita ovat:

- äärimmäinen uneliaisuus
- hidas, pinnallinen hengitys.

Jos tällaista ilmenee, hakeudu viipymättä lääkärin hoitoon.

Jos epäilet, että joku on vahingossa ottanut Rapinyliä hakeutukaa viipymättä lääkärin hoitoon.

Jos lopetat Rapinylin oton

Sinun tulee lopettaa Rapinyl-resoriblettien ottaminen vain lääkärin määräyksestä. Sinun on jatkettava jatkuvaan kipuun käyttämäsi tavanomaista opioidikipulääkitystä lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti.

Jos lopetat Rapinylin käytön, siitä ei pitäisi aiheutua havaittavia vaikutuksia, mutta mahdollisia vieroitusoireita ovat ahdistuneisuus, vapina, hikoilu, kalpeus, pahoinvointi ja oksentelu.

Jos olet silti huolissasi kivunlievityksestäsi, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Rapinylin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos alat tuntea olosi epätavallisen tai äärimmäisen uneliaaksi tai jos hengityksesi muuttuu hitaaksi tai pinnalliseksi, sinun tai hoitajasi on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin tai paikalliseen sairaalaan avun saamiseksi (katso myös kohta 3 Jos otat enemmän Rapinyliä kuin sinun pitäisi).

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä) ovat:

- pahoinvointi, päänsärky, uneliaisuus/väsymys, huimaus.

Yleisiä haittavaikutuksia (1–10 käyttäjällä 100:sta) ovat:

- oksentelu, ripuli, ummetus, mahakipu, turvotuksen tunne, ruoansulatusvaivat, ruokahaluttomuus
- masennus, keskittymisvaikeudet, liiallinen hyvänolon tunne
- lisääntynyt herkkyys äänille ja metelille, näön sumeneminen tai kahtena näkeminen
- alhainen verenpaine, punastelu/kuuma olo, hidas, pinnallinen hengitys, heikotuksen tunne, pyörryttäminen, kosketusherkyyden heikkeneminen, ihon puutuminen tai pistely
- nenän vuotaminen tai tukkoisuus, suun kuivuminen, kurkkukipu, ihon kutina, ihottuma, ärsytys kielen alla

Muita fentanyylivalmisteiden käyttöön tunnetusti liittyviä haittavaikutuksia ovat:

- Hyvin yleiset haittavaikutukset (useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):
liikahikoilu
- Yleiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 100:sta):
sekava olo, ahdistuneisuus tai hermostuneisuus, aistiharhat, poikkeava ajattelu, lihasnykäykset, univaikeudet, epänormaalit unet, kielen tai makuaistin häiriöt, punastelu, suun haavaumat/rakkulat, suolen tukkeuma, nielemisvaikeudet, tapaturma-alttius
- Melko harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 1 000:sta):
levottomuuden tunne, poissaoleva tunne, mielialanvaihtelut, vapina, puhevaikeudet, hajamielisyys, koordinaatiokyvyn menetys, kiertohuimaus, sydämen hidas tai nopea syke, korkea verenpaine, hengitysvaikeudet, hidas tai pinnallinen hengitys, astma, turvotus, ilmavaivat, jano, virtsaamisvaikeudet, virtsaamistiheyden muutokset, huonovointisuus
- Harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 10 000:stä):
nikotus
- Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (harvemmalla kuin 1 käyttäjällä 10 000:stä):
sydämen epäsäännöllinen syke, hengityksen pysähtyminen, verta syljessä, virtsan määrän vähentyminen, kivuliaat virtsarakon supistukset.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. RAPINYLIN SÄILYTTÄMINEN

Rapinylin sisältämä kipulääke on erittäin voimakasta ja voi aiheuttaa hengenvaaran, jos lapsi ottaa sitä vahingossa. Rapinyl on säilytettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä. Älä käytä Rapinyliä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rapinyl suositellaan säilyttämään lukitussa paikassa.

Jos mahdollista, kaikki käyttämättä jäävät lääkkeet tulisi palauttaa apteekkiin hävitettäväksi turvallisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Rapinyl sisältää

Vaikuttava aine on fentanyl. Yksi resoribletti sisältää: 50 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

100 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

200 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

300 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

400 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

600 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

800 mikrogrammaa fentanylia (sitraattina)

Muut aineet ovat mannitoli (E421), silikonoitu mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rapinyl on pieni valkoinen resoribletti, joka asetetaan kielen alle. Resoriblettejä on eri muotoisia ja niitä on useita eri vahvuuksia. Lääkäri määrää sinulle sopivan resoriblettivahvuuden (-muodon) ja otettavan resoriblettimäärän.

50 mikrogramman resoribletti on valkoinen viisikulmainen tabletti

100 mikrogramman resoribletti on valkoinen pyöreä tabletti

200 mikrogramman resoribletti on valkoinen soikea tabletti

300 mikrogramman resoribletti on valkoinen kolmikulmainen tabletti

400 mikrogramman resoribletti on valkoinen timantin muotoinen tabletti

600 mikrogramman resoribletti on valkoinen D-kirjaimen muotoinen tabletti

800 mikrogramman resoribletti on valkoinen kapselin muotoinen tabletti

Rapinyl-resoriblettejä on 10 tai 30 resoribletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Valmistaja:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Ruotsi

Puh. +46 8 6025200

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}.

LIITE IV
MYYNTELUVAN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Hakija sitoutuu toimittamaan seuraavat tiedot viitejäsenvaltion kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle:

- analyysit koskien 30 % ja 50 %:n potilasvasteita 10 ja 15 minuutin tarkastelupisteissä tutkimuksessa EN-3267-005,
- lopulliset tulokset tutkimuksista EN3267-005 ja 3267-007, mukaan lukien yksityiskohtaiset tiedot potilasaltistuksista ja turvallisuusanalyysi kokonaisuudessaan.