

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMI,
LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJI UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS
ĪPAŠNIEKS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Lielbritānija	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Beļģija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Kipra		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles

¹ Nosaukums vēl nav apstiprināts

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Čehu Republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Dānija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Igaunija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Somija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles

² Nosaukums vēl nav apstiprināts

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Vācija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Grieķija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Ungārija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Īslande		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Īrija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Itālija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Latvija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles

³ Nosaukums vēl nav apstiprināts

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Lietuva		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Luksemburga		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Norvēģija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Polija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Portugāle		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Slovaku Republika		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Slovēnija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Spānija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles

⁴ Nosaukums vēl nav apstiprināts

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Zviedrija	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles
Lielbritānija		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH LIELBRITĀNIJA	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablete lietošanai zem mēles	Lietošanai zem mēles

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SLĒDZIENI UN PAMATOJUMS
ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA, MARKĒJUMA UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS
IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SLĒDZIENI

RAPINYL UN SAISTĪTO NOSAUKUMU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Pieteikuma iesniedzējs ProStrakan Ltd. decentralizētas procedūras kārtībā iesniedza pieteikumu *Rapinyl* reģistrācijas apliecības saņemšanai. *Rapinyl* ir zem mēles liekamas tabletes, kas satur 50, 100, 200, 300, 400, 600 vai 800 µg fentanila citrāta formā. Fentanils ir labi zināms un plaši izmantots sintētisks īsas iedarbības spēcīgs opiātu grupas pretsāpju līdzeklis, ko izmanto ārstējot pacientus ar stiprām sāpēm. *Rapinyl* ir domāts sāpju uzliesmojumu ārstēšanai pacientiem, kas lieto opiātus pret hroniskām vēža izraisītām sāpēm.

Pielietošana tika definēta ņemot vērā publikācijas par fentanilu, kas tika papildinātas ar *Rapinyl* farmakokinētiskajiem parametriem, kā arī *Rapinyl* bioloģiskās pieejamības salīdzinājumu ar *Actiq* dražejām, reģistrētu fentanila preparātu, kas tiek ievadīts cauri gļotādām pēc vajadzības. Lai varētu izmantot daudzskaitlīgās publikācijas par reģistrēto fentanila preparātu klīnisko efektivitāti un nekaitīgumu, par pamatu tika ņemti *Rapinyl* terapijas nodrošinātie farmakokinētiskie parametri, kā arī *Rapinyl* farmakokinētikas salīdzinājums ar *Actiq*. Līdz ar to pieejamie klīniskie dati par *Rapinyl* lietošanu bija trūcīgi. Vairākas no iesaistītajām dalībvalstīm uzskatīja, ka šāda stratēģija ir nepieņemama un nenodrošina pietiekami daudz informācijas, turklāt *Rapinyl* tablešu straujā šķīdība iespējams liecina par lielāku C_{max} un īsāku T_{max}. Līdz ar to, lai atļautu *Rapinyl* lietošanu sāpju uzliesmojumu kontrolei mērķa populācijā, tika pieprasīti papildu dati par efektivitāti un nekaitīgumu, un procedūra tika virzīta uz CHMP. CHMP pieņēma jautājumu sarakstu, uz kuriem bija jāatbild pieteikuma iesniedzējam.

Pieteikuma iesniedzējs atsūtīja pārskatu par šobrīd pieejamajām zināšanām par vēža izraisītiem sāpju uzliesmojumiem (BTP), kurā tika aprakstīta šobrīd pieejamā ārstēšana, kā arī publikācijas un pieejamos datus par citu fentanila preparātu nekaitīgumu un efektivitāti, secinot, ka fentanils ir ideāls pretsāpju līdzeklis sāpju uzliesmojumu ārstēšanai. *Rapinyl* ir zem mēles liekama tablete, kas strauji sadalās, un ir izstrādāta, lai strauji un paredzamā veidā ievadītu fentanilu cauri mutes gļotādai. Dažādās pieejamās devas pieļauj augšupvērstu individuālu titrēšanu sākot ar ieteicamo sākuma devu līdz devai, kas nodrošina atsāpīnāšanu ar pieņemamām blakusparādībām. Pieteikuma iesniedzējs *Rapinyl* farmakokinētiskā profila aspektā ir raksturojis kā zāles, kas strauji izplatās un kuru farmakokinētika ieteiktajā devu intervālā ir paredzama, turklāt gan mazās, gan lielās devās lietota *Rapinyl* koncentrācija plazmā un farmakokinētiskais profils ir līdzīgs *Actiq*.

Līdzīgi pieteikuma iesniedzējs konstatēja, ka fentanila preparātu klīniskā efektivitāte ir pierādīta, un šos preparātus labi panes gan brīvprātīgie, gan mērķa populācijas pārstāvji, turklāt blakusparādības kopumā atbilda citu fentanila preparātu radītajām, tai skaitā to preparātu, kas tiek izmantoti ārstējot sāpju uzliesmojumus. Pieteikuma iesniedzējs atsūtīja datus, kas pamatoja preparātu farmakokinētiskās līdzības izmantošanu, kā arī datus, kas atklāja, ka ar *Rapinyl* ievadītais fentanils nodrošina efektīvu sāpju mazināšanu mērķa populācijā. Sāpju intensitāte tika samazināta statistiski nozīmīgā apjomā, un klīniski nozīmīga sāpju mazināšanās pacientiem, kas saņēma *Rapinyl*, iestājās ātrāk, nekā tiem, kas bija saņēmuši placebo. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka *Rapinyl* ir nekaitīgs, slimnieki to labi panes, un *Rapinyl* nekaitīguma profils šajā indikācijā ir atbilstošs mērķiem.

Pieteikuma iesniedzējs apgalvoja arī, ka preparātu līdzības izmantošana ļauj apstiprināt iespēju izmantot *Rapinyl* 100-800µg devas, lai ārstētu sāpju uzliesmojumus, jo *Rapinyl* nodrošina tādas fentanila koncentrācijas plazmā, kas jau ir atzītas par drošām un efektīvām. *Rapinyl* farmakokinētika ir proporcionāla devai un paredzama gan ievadot vienu, gan vairākas devas, un šis vienkāršais un viegli ievadāmais preparāts līdz ar to kļūst par līdz šim nepieejamo preparātu, kas ir indicēts sāpju uzliesmojumu ārstēšanai vēža slimniekiem. Pieteikuma iesniedzējs izklāstīja arī iecerēto riska pārvaldības plānu, uzskaitīja grozījumus zāļu aprakstā, kā arī iepazīstināja ar izglītojošo programmu, kas domāta veselības aprūpes darbiniekiem, pacientiem un aprūpētajiem un kas sāks darboties, kad preparāts nonāks tirgū. Līdz ar to pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka *Rapinyl* ieguvuma/riska attiecība ir labvēlīga un turpmāko klīnisko pētījumu par *Rapinyl* nekaitīgumu un efektivitāti iznākums ir paredzams, tāpēc šādi pētījumi nav nepieciešami. Sponsors papildus iesniedza arī vairākus

neatkarīgus un pārsvarā pozitīvus vērtējumus par ieguvuma/riska attiecību, ko bija snieguši paliatīvās aprūpes eksperti.

CHMP neatbalsta pieteikuma iesniedzēja apgalvojumus par *Rapinyl* un *Actiq* devu atbilstību un līdz ar to nevarēja lemt par to, vai *Rapinyl* uz organismu iedarbojas tāpat kā *Actiq*. CHMP tāpat uzskatīja par nepieciešamu novērtēt visu ziņojumu analīzi attiecībā uz *Rapinyl* un *Actiq* salīdzināmību, jo pieejamie dati par preparātu farmakokinētiku neapstiprināja abu preparātu līdzību. Līdz ar to *Rapinyl* efektivitātes/nekaitīguma profils nebija nosakāms.

CHMP piekrita apgalvojumam, ka fentanila farmakodinamiskie parametri un efektivitāte ir patiešām apstiprināti, kā arī ņēma vērā sāpju modeli sāpju uzliesmojumu gadījumā. Ņemot vērā fentanila šauro terapeitisko robežu, tā efektivitātes/nekaitīguma profils ir cieši atkarīgs no šī preparāta iedarbības uz organismu, līdz ar to šīs iedarbības atbilstība ir būtiski svarīga. Pieteikuma iesniedzējs nespēja arī pārliecināt CHMP par to, vai *Rapinyl* un *Actiq* esošā fentanila bioloģiskā pieejamība patiešām salīdzināma, jo līdzīgu iedarbību uz organismu ir nepieciešams demonstrēt pārliecinoši. CHMP uzskata, ka zema nevēlamo blakusparādību sastopamība pret opiātiem tolerantu pacientu vidū ir labvēlīga, kā arī ņēma vērā zāļu aprakstā iekļauto informāciju par devu titrēšanu. Tāpat tika ņemtas vērā būtiskiniecīgās atšķirības starp fentanila koncentrāciju dažādu indivīdu plazmā, ieskaitot atšķirības, ko ir radījusi šķidrums uzņemšana, mutes ievainojumi, kserostomija (sausā mute) un mukozīts (gļotādas iekaisums). Tomēr CHMP uzskata, ka *Rapinyl* nekaitīgums ir jāskaidro rūpīgāk, īpaši gadījumos, kad preparātu lieto atkārtoti, kā arī lietojot 800 µg devu un veicot devas titrēšanu.

Līdz ar to CHMP nolēma, ka pieteikuma iesniedzēja informācija par pacientu ārstēšanu (titrēšanu līdz efektīvai devai, vairākkārtēja ievadīšana, ievadīšana līdz augstākajai devai) ir nepietiekama, kas neļāva novērtēt *Rapinyl* efektivitāti un nekaitīgumu klīniskajos apstākļos, nedz arī pilnībā raksturot zāļu klīniski būtisko iedarbību konkrētā laika periodā. Tādēļ, lai gan CHMP uzskata, ka *Rapinyl* var izmantot ārstējot sāpju uzliesmojumus vēža slimniekiem, pieejamie farmakokinētiskie, farmakoloģiskie un klīniskie dati ir atzīstami par nepietiekamiem un CHMP pieteikuma iesniedzējiem lūdza klīniski pierādīt *Rapinyl* efektivitāti un nekaitīgumu ieteiktajās devās, ieskaitot augstāko no tām.

Pieteikuma iesniedzējs atsūtīja datus par pētījumu, kurā tika analizēta *Rapinyl* farmakokinētika 8 pret opiātiem tolerantiem vēža slimniekiem. Šis pētījums atklāja, ka farmakokinētiskie parametri slimnieku organismā neatšķīrās no tiem, kas tika konstatēti veselīgiem brīvprātīgajiem un farmakokinētiskā mainība bija vienāda. Pieteikuma iesniedzējs pievērsās arī kserostomijai un mukozītam un atzina, ka nevienai no minētajām slimībām nevajadzētu būtiski ietekmēt zem mēles liekamā *Rapinyl* izšķīšanu un absorbciju, tomēr atzīmējot, ka *Rapinyl* nevajadzētu lietot slimniekiem ar smagu mukozītu.

CHMP atzina, ka, lai arī nav pamata uzskatīt, ka devu individuāla titrēšana ietekmētu tikai pacientu mazāko daļu, Komiteja konstatēja, ka vislielākā deva nav pētīta un atzina pētījuma apjomu (n=8) par pārāk mazu, lai izdarītu jebkādas ticamus secinājumus, kam būtu nepieciešams lielāks novērojumu skaits, kā arī iegūto datu statistiska analīze. CHMP tādēļ secināja, ka pacientu atbilstība veselīgiem brīvprātīgajiem netika pierādīta.

Slēdzieni par jautājumu sarakstu

Līdz ar to CHMP atzīmēja, ka pieteikuma iesniedzējs procedūru gaitā nav atsūtījis jaunus datus, taču nepiekrīta pieteikuma iesniedzēja viedoklim, ka jauni dati par klīnisko efektivitāti un nekaitīgumu nav nepieciešami, jo pamatojumi ir pilnībā balstīti uz stratēģiju, kas izriet no preparātu līdzības, un pieņem, ka *Rapinyl* nodrošina divas reizes lielāku bioloģisko pieejamību, nekā tāda pati molārā *Actique* deva. CHMP nolēma, ka iesniegtie dati to nepierāda, jo pētījuma EN3267-001 uzticamība ir apšaubāma - dati neļauj novērtēt abu preparātu bioloģisko pieejamību, un apkopotā analīze nav korekta. Turklāt CHMP atzina, ka iesniegtie klīniskie dati par *Rapinyl* efektivitāti un nekaitīgumu ārstējot sāpju uzliesmojumus normālos apstākļos ir trūcīgi un iesniegtais klīniskais pētījums neļauj izdarīt jebkādas secinājumus. Turklāt, tā kā pietrūkst datu par farmakokinētiku slimnieku organismā, esošus datus nav iespējams salīdzināt ar tiem, kas tika iegūti izmantojot veselīgus brīvprātīgos. Tādēļ CHMP nevar piekrist tam, ka iesniegtie dokumenti ļauj definēt *Rapinyl* nekaitīguma un efektivitātes

profilu. Līdz ar to *CHMP* pieprasīja papildu datus, kas liecinātu par *Rapinyl* (neatkarīgi no *Actiq*) efektivitāti un nekaitīgumu, ārstējot sāpju uzliesmojumus, kā arī pieņēma neatrisināto jautājumu sarakstu.

Atbildes uz neatrisināto jautājumu sarakstu un *CHMP* novērtējumu

Pieteikuma iesniedzējs atbildot uz neatrisināto jautājumu sarakstu iesniedza divu vēl aizvien notiekošu ASV Endo veiktu III fāzes nekaitīguma un efektivitātes klīnisko pētījumu (EN3267-005 un EN3267-007) pagaidu analīzes. Iesniegtie dati balstās uz klīnisko informāciju par 221 brīvprātīgo un 41 pacientu. Pieteikuma iesniedzējs atsūtīja arī datus, kas uzskatāmi parādīja *Rapinyl* atbilstību primārajam efektivitātes kritērijam (Sāpju intensitātes izmaiņas no izejas stāvokļa līdz 30 minūtēm pēc ievadīšanas [*Sum of Pain Intensity Difference from baseline to 30 minutes (SPID30)*]), un rezultāti bija izteikti statistiski nozīmīgi ($p=0.0004$). Papildus tam tika iegūts sāpju uzliesmojuma epizodei atbilstošs klīniski būtisks laika-efekta profils un panākts nozīmīgs klīniskais ieguvums pacientiem, pacienti spēja identificēt *Rapinyl* efektīvu devu un izmantot to, lai veiksmīgi kontrolētu daudzas sāpju uzliesmojumu epizodes. Pieteikuma iesniedzējs konstatēja, ka *Rapinyl* optimālā deva nodrošina strauju atsāpīnāšanu un tāad darbojas tieši pretēji vēža izraisītiem sāpju uzliesmojumiem pieteikuma iesniedzējs izlēma, ka *Rapinyl* absorbcijas ātrums un apjoms ir līdzīgs *Actiq* un farmakokinētisko profilu līdzība pirmo 30 minūšu straujas absorbcijas fāzē ir apstiprināta. Turklāt, izmantojot *Rapinyl* iegūtie dati, kā arī vērā ņemami papildu dati par iedarbību uz vēža slimniekiem, pierāda, ka brīvprātīgo un slimnieku farmakokinētika ir līdzīga, tāpēc papildu pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem nav nepieciešami.

Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka *Rapinyl* var tikt veiksmīgi titrēts un atkārtoti ievadīts efektīvi un droši pacientiem ar vairākām sāpju uzliesmojumu epizodēm. Tāpat tika iesniegti EN3267-005 un EN3267-007 drošības dati, kas tika iegūti līdz drošības datu bāzes pagaidu robeždatumam 2008. gada janvārī, apkopojot tikai nopietnas nevēlamas blakusparādības. Līdz šim datumam ziņojumi par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas būtu saistītas ar *Rapinyl*, nevienā pētījumā netika saņemti. Tā kā caur gļotādām ievadāma fentanila nekaitīgums ir labi aprakstīts, jebkādas būtiskas nekaitīguma problēmas tiktu aprakstītas kā nopietnas nevēlamas blakusparādības. Pieteikuma iesniedzējs tāpat aizstāvēja 800µg devu un analizēja *Rapinyl* nekaitīgumu, ja ar to tiek papildināta ilgstoša fentanila vai citu opiātu pretsāpju terapija, un secināja, ka fentanila ievadīšana cauri gļotādām rada stabilus rezultātus, neatkarīgi no pamata terapijas.

Līdz ar to pieteikuma iesniedzējs nolēma, ka pētījumu EN3267-005 un EN3267-007 rezultāti apstiprina secinājumus, kas izriet no sākotnēji izmantotās uz preparātu līdzību balstītās stratēģijas un parāda, ka *Rapinyl* var droši un efektīvi izmantot, lai pret opiātiem tolerantiem pacientiem ārstētu daudzskaitlīgas vēža izraisītas sāpju uzliesmojumu epizodes. Pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka sākotnēji izmantotā uz preparātu līdzību balstītā stratēģija kopā ar būtisku efektivitātes un nekaitīguma apstiprinošu datu apjomu vēža slimniekiem, pierāda, ka *Rapinyl* patiešām ir labvēlīgs ieguvuma/riska profils. Tomēr pieteikuma iesniedzējs atbalsta ierosināto plašo riska pārvaldības plānu, kas tiks īstenots.

CHMP atzina iesniegtos datus, pievēršot uzmanību klīnisko pētījumu EN3267-005 un EN3267-007 datiem un novērtējot tos. Minētās pagaidu analīzes ir galvenokārt izmantojamas, lai konstatētu jaunas nekaitīguma problēmas, kā arī, lai salīdzinātu efektivitāti attiecībā pret agrīnākiem atradumiem. *CHMP* nolēma, ka iesniegtā informācija bija pietiekoša, lai secinātu, ka dati par atkārtoti ievadītām *Rapinyl* devām ir līdzīgi *Actiq*, un *Rapinyl* devu proporcionālitate *Actique* tika atzīta par apstiprinātu, izmantojot datus par vienu devu, līdz tiks saņemti jauni dati par klīnisko nekaitīgumu un efektivitāti. *CHMP* arī piekrita, ka ieteiktais *Rapinyl* devu intervāls ir pietiekami dokumentēts un papildu dati par efektivitāti un nekaitīgumu, titrējot devas, nav nepieciešami. Turklāt ir iegūta nopietna pieredze par sāpju uzliesmojumu ārstēšanu pacientiem ar hronisku vēzi, kas jau saņem stabilu pamata atsāpīnāšanu ar spēcīgiem opiātiem. Tomēr, lai gan pagaidu dati atbalsta ieteikto *Rapinyl* devu intervālu, *CHMP* pieprasīja papildu klīniskos datus, kas nepārprotami demonstrētu *Rapinyl* efektivitāti/nekaitīgumu. *CHMP* uzskata, ka dati par farmakokinētiku veselīgu brīvprātīgo organismos salīdzinot ar slimniekiem ir ierobežoti, tomēr piekrita, ka pieejamie dati neuzrāda satraucošas atšķirības.

CHMP secināja, ka, lai gan dati par efektivitāti uzrādīja statistiski nozīmīgu *Rapinyl* SPID 30 atšķirību no placebo, CHMP uzskata, ka primārajos kritērijos ir jāiekļauj sāpju intensitātes izmaiņu novērtējums saskaņā ar vienkāršu skalu, kā arī jādefinē respondents. Šajā pētījumā izvēlētie primārie kritēriji (SPID) un izraudzītais efektivitātes novērtējuma laiks (30 min.) neļauj novērtēt terapijas efektivitāti sāpju uzliesmojumu gadījumā, kas kā zināms, vidēji ilgst 30 min. CHMP izlēma, ka pieteikuma iesniedzējam ir jānodrošina 30 % un 50 % respondentu analīze 10. un 15. minūtes pēc ievadīšanas tā, lai labāk izvērtētu klīniski nozīmīgo laika-efekta profilu. Turklāt, lai gan pieteikuma iesniedzēja skaidrojums tam, kāpēc šajā posmā vajadzētu analizēt tikai nopietnas nevēlamas blakusparādības, ir atbalstāms, un jaunu nekaitīguma problēmu izpaušanās apmierināja CHMP, pieteikuma iesniedzējam ir jānodrošina pilnīga nekaitīguma analīze. Visbeidzot CHMP nolēma, ka datu bāze par *Rapinyl* efektivitāti un nekaitīgumu, ārstējot vēža slimniekus ar sāpju uzliesmojumu ir visai trūcīga un papildināma ar jaunām nekaitīguma analīzēm: detalizēta *Rapinyl* iedarbība uz pacientiem, izsmēloša nekaitīguma analīze, nāves gadījumu apraksts

Ņemot vērā datu analīzi, kā arī atbildes, CHMP izlēma, ka pieteikums *Rapinyl* reģistrācijai ir atbalstāms, ar nosacījumu, ka pieteikuma iesniedzējs adekvāti atrisina atlikušos jautājumus.

Atbildes uz atlikušajiem jautājumiem un CHMP novērtējums

Pieteikuma iesniedzējs apstiprināja, ka tabletes, kas tika izmantotas iekšķīgajos III fāzes pētījumos EN3267-005 un EN3267-007, ir kvalitatīvi un kvantitatīvi identiskas tabletēm, kas šobrīd tiek analizētas Eiropā un ražošanas process ir tieši tāds pats izmantojot vienu un tā paša piegādātāja fentanila citrātu ar vienādām specifikācijām. Tas ļauj šo pētījumu secinājumus ekstrapolēt attiecībā uz *Rapinyl*. CHMP tam piekrita un atzina jautājumu par atrisinātu.

Pieteikuma iesniedzējs iesūtīja uz publikācijām un pamatnostādņēm balstītus labvēlīgus papildu datus par *Rapinyl* lietošanu pacientiem ar mukozi (glotādas iekaisumu) un secināja, ka pacienti ar vieglu vai vidēji smagu mukozi var lietot orāli ievadāmas zāles, taču caur gļotādu ievadāmas fentanila formas nav piemērotas pacientiem ar smagu mukozi, kam ir jāmeklē citi atsāpīnāšanas ceļi. Pieteikuma iesniedzējs grozīja brīdinājumu zāļu apraksta kopsavilkuma 4.4 sadaļā, iesakot būt īpaši piesardzīgiem titrējot devu pacientiem ar mutes ievainojumiem vai mukozi. Pieteikuma iesniedzējs izklāstīja arī datus, kas bija pieejami drošības robeždatumā (2008. gada janvāris) un secināja, ka iegūtā informācija salīdzinot ar datiem, kas ir minēti attiecībā uz *Effentora* un *Actiq*, liecina par labu *Rapinyl*, lai gan sponsors nebija norādījis iemeslus, kādēļ pacienti pārtrauca dalību pētījumā. Turklāt 15-20 minūtes pēc zāļu ievadīšanas klīnikas darbinieks vai medicīnas māsa izmeklēja mutes dobumu, lai konstatētu vietēju kairinājumu. Patoloģiskas izmaiņas netika konstatētas, un tabletes tika labi panestas gan ievadot vienu devu, gan arī zāles lietojot atkārtoti. CHMP uzskata, ka to pacientu skaits, kas ir veiksmīgi titrējuši devu līdz efektīvai, ir tuvs tam, kas tika reģistrēts gan *Actiq*, gan *Effentora* un konstatēja, ka 97% no pacientiem, kas titrēšanas ceļā bija veiksmīgi noteikuši efektīvo devu, spēja pabeigt pētījuma randomizācijas fāzi. Būtiskas drošības problēmas netika konstatētas.

Pieteikuma iesniedzējs atsauca uz iesniegto sāpju intensitātes izmaiņu [*Pain Intensity Difference* (PID)] analīzi *Rapinyl* ar placebo salīdzinot 10 minūtes pēc ievadīšanas, kas tika veikta EN3267-005 pētījumā. Tā kā pagaidu analīzē nebija pievērsta uzmanība 30% un 50% respondentu 10. un 15. minūtē, sponsoram šādu analīzi pieprasīja iekļaut klīniskā pētījuma galaziņojumā. Ņemot vērā, ka šādu datu nebija, pieteikuma iesniedzējs atsūtīja datus, kas uzrādīja tiešu saistību starp 33% respondentu analīzi un PID, kā arī izmantoja šobrīd pieejamos datus par sāpēm un PID vērtības, lai respondentu sadalījumu aktīvās terapijas un placebo lietotāju grupās novērtētu agrākos laika momentos. Lai gan nevalidēti, ekstrapolācijas ceļā iegūtie rezultāti bija labāki kā *Effentora* un *Actiq*. Turklāt pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka pētījumā EN3267-005 uzrādītā statistiski nozīmīgā PID uzlabošanās 10. un 15. minūtē ir atbilstošs, klīniski nozīmīgs *Rapinyl* straujās efektivitātes pierādījums, un PID uzlabošanās ir tieši atspoguļota respondentu īpatsvara pieaugumā. Pieteikuma iesniedzējs tāpat iesūtīja sīki apspriestus datus par zāļu iedarbību uz 131 pacientiem, kas veiksmīgi titrēja devas EN3267-005 un 007 pētījumos, kā arī uz pacientiem, kas tika apsekoti pēc 3 un 12 mēnešiem.

Pieteikuma iesniedzējs izskatīja iepriekš iesniegtos datus par nopietnām nevēlamām blakusparādībām līdz 2008. gada 18. janvārim un izlēma, ka jaunie nekaitīguma dati papildināja uz preparātu līdzības balstīto stratēģiju, turklāt tie atbilst turpmākajai nopietnu nevēlamu blakusparādību analīzei līdz 2008. gada 15. maijam. Pieteikuma iesniedzējs raksturoja nopietnās konstatētās nevēlamās blakusparādības un uzsvēra, ka pētījuma veicējs tikai vienu no gadījumiem atzina par saistītu ar pētāmo preparātu. Pieteikuma iesniedzējs tāpat skaidroja atšķirību starp brīvprātīgajiem (opiātus nelietojušajiem) un mērķa populāciju (hroniskiem opiātu lietotājiem), uzsverot, ka ar zāļu lietošanu saistīto parādību struktūra atbilda pieejamajām publikācijām par fentanila preparātu nekaitīguma profilu, savukārt preparāta devu ietekme uz nevēlamo blakusparādību sastopamību netika konstatēta. Šo III fāzes pētījumu gaitā tika ievadīts liels skaits *Rapinyl* devu, turklāt lielas *Rapinyl* devas tika lietotas ilgi neradot nekādu iemeslu bažām par izzināto nopietno nevēlamo blakusparādību raksturu un sastopamību. Līdz ar to pieteikuma iesniedzējs *Rapinyl* nekaitīguma profilu atzina par atbilstošu šai indikācijai. *CHMP* apmierināja ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām saistītu nekaitīguma problēmu trūkums, taču kā nosacījums reģistrācijas apliecības saņemšanai tika izvirzīta prasība iesniegt detalizētu nekaitīguma analīzi.

Pieteikuma iesniedzējs iesūtīja informāciju par visiem nāves gadījumiem, par kuriem tas bija informēts, kā arī izskatīja nevēlamās blakusparādības, kuru rezultātā bija iestājusies nāve un secināja, ka šie nāves gadījumi nav uzskatāmi par saistītiem ar pētāmo preparātu. Viens pacients veiksmīgi īstenoja pašnāvības mēģinājumu, tomēr, lai gan domas par pašnāvību vēža slimnieku vidū ir sastopamas biežāk, nekā starp iedzīvotājiem kopumā, ne pašnāvības, nedz arī domas par pašnāvību ir minētas starp *Actiq* un *Fentora/Effentora* nevēlamajām blakusparādībām un, ņemot vērā, *Rapinyl* farmakokinētiskā profila līdzību *Actiq* profilam, pieteikuma iesniedzējs uzskata šo gadījumu par sporādisku, un, tāpat kā pētījuma veicējs, domā, ka tas nav saistīts ar preparātu. *CHMP* izskatīja informāciju par nāves gadījumiem un piekrita pieteikuma iesniedzēja slēdzieniem. Tomēr veiksmīgu pašnāvības mēģinājumu nedrīkst ignorēt un, tā kā depresija un garastāvokļa izmaiņas ir minētas *Actiq* zāļu aprakstā kā nevēlamas blakusparādības, *CHMP* uzskata, ka šādas izpausmes ir rūpīgi jāuzrauga, kā arī pieprasīja šo aspektu pētīt pēcreģistrācijas farmakovigilancē.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA, MARKĒJUMA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

CHMP atzinīgi novērtēja jaunās pagaidu analīzes par *Rapinyl* efektivitāti un nekaitīgumu, taču nolēma, ka jaunie dati ir uzskaitāmi par pagaidu informāciju, jo galīgie pētījumu rezultāti novērtēšanai vēl nav pieejami. Lai gan analīzei pakļauto pacientu skaits ir visai neliels, tagad ir pieejama informācija par sāpju uzliesmojumu ārstēšanu vēža slimniekiem izmantojot devas no 100 µg līdz 800 µg, un jauna informācija par nekaitīguma problēmām nav saņemta. To apstiprināja fentanila zināmās īpašības, iesniegtie kliniskie dati, pārskatītais zāļu apraksts, kas iesaka striktu individuālu devu tītrēšanu, kā arī ieteiktais riska pārvaldības plāns.

Dati par efektivitāti liecina, ka *Rapinyl* iedarbība ārstējot sāpju uzliesmojumus statistiski atšķiras no placebo iedarbības, un šie rezultāti ir klīniski nozīmīgi. Pieteikuma iesniedzējs ir atsūtījis PID ekstrapolāciju 10. un 15. minūtē attiecībā pret respondentu daudzumu. Šie aprēķini šķiet reāli, tomēr respondentu analīze ir jānodrošina, kad tās būs pieejama. Pieejamie dati par iedarbību tika nodrošināti pēc pieprasījuma un, pat ja tie nav absolūti, *CHMP* nolēma, ka šajā laika momentā *Rapinyl* iedarbība ir pietiekama. Tā kā ilgstoši *Rapinyl* iedarbībai tika pakļauts neliels pacientu skaits, lai saņemtu reģistrācijas apliecību ir jāiesniedz EN3267-005 un EN3267-007 galīgie rezultāti. ņemot vērā iesniegtos datus par efektivitāti un nekaitīgumu, *Rapinyl* var uzskatīt par atbilstošu citiem fentanilu saturošiem preparātiem (*Actiq* un *Effentora*), ja to izmanto ārstējot sāpju uzliesmojumus vēža slimniekiem.

Tomēr, tā kā ilgstoši zāļu iedarbībai tika pakļauts neliels pacientu skaits, pieteikuma iesniedzējam, lai reģistrētos, ir jāiesniedz pētījumu EN3267-005 un EN3267-007 galīgie rezultāti, kā arī detalizēta nekaitīguma analīze nopietnu nevēlamu blakusparādību aspektā. Turklāt ir nepieciešams kontrolēt suicidālas tieksmes, jo depresija un garastāvokļa izmaiņas tika minētas starp *Actiq* blakusparādībām.

Un visbeidzot *CHMP* atzina, ka pieteikuma iesniedzējs ir adekvāti atbildējis uz visiem jautājumiem. Ņemot vērā pieteikuma iesniedzēja atbildes uz neatrisinātajiem jautājumiem, kā arī vēl atlikušajiem jautājumiem, *CHMP Rapinyl* ieguvuma/riska attiecību atzina par labvēlīgu, un *Rapinyl* zem mēles liekamo 50, 100, 200, 300, 400, 600 un 800 µg tablešu pieteikumu reģistrācijai – par atbalstāmu ar nosacījumu, ka pieteikuma iesniedzējs informācijā par preparātu veiks ieteiktos labojumus, kā arī izpildīs reģistrācijas apliecības nosacījumus, kas ir uzskaitīti IV pielikumā.

Tā kā

- pieteikuma iesniedzēja atbildes, tai skaitā papildu klīniskie dati, kas tika iesniegti *CHMP* pārskatīšanas laikā, patiešām novērsa *CHMP* bažas,
- *Rapinyl* devu intervāls, kā arī *Actiq* un *Rapinyl* devu atbilstība tika atzīti par pamatotu,
- un, ņemot vērā, ka pieteikuma iesniedzējs atbilst reģistrācijas apliecības nosacījumiem saskaņā ar IV pielikumu,
- *CHMP* uzskata, ka *Rapinyl* ieguvuma/riska attiecība ir labvēlīga,

CHMP ir ieteikusi veikt grozījumus zāļu aprakstu kopsavilkumā un piešķirt reģistrācijas apliecības, kurām atbilstošie zāļu aprakstu kopsavilkumi, marķējums un lietošanas instrukcija ir iekļauti *Rapinyl* un saistīto nosaukumu preparātu III pielikumā (skatīt I pielikumu). Reģistrācijas apliecības nosacījumi ir uzskaitīti IV pielikumā.

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapinyl un citi nosaukumi (skatīt pielikumu I) 50 mikrogramu tabletēs lietošanai zem mēles
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Rapinyl 100 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 200 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 300 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 400 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 600 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 800 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 50 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (fentanylum)

100 mikrogramu fentanila (citrāta formā)
200 mikrogramu fentanila (citrāta formā)
300 mikrogramu fentanila (citrāta formā)
400 mikrogramu fentanila (citrāta formā)
600 mikrogramu fentanila (citrāta formā)
800 mikrogramu fentanila (citrāta formā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete lietošanai zem mēles

50 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta piecstūra formas tablete

100 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un apaļa
200 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un ovāla
300 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un trīsstūraina
400 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un rombveida
600 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un "D" formā
800 mikrogramu tablete lietošanai zem mēles ir balta un kapsulas formā

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Paredzēts epizodisko sāpju atvieglošanai pieaugušajiem, kas tiek ārstēti no pastāvīgām, vēža izraisītām sāpēm ar opioīdiem. Epizodiskās sāpes ir citādi kontrolētu hronisku fona sāpju pārejoša saasināšanās.

4.2 Devas un lietošanas veids

Rapinyl lietojams tikai pacientiem, kas tiek uzskatīti par izturīgiem pret savu pastāvīgo vēža radīto sāpju opioīdu terapiju. Pacientu var uzskatīt par izturīgu pret opioīdiem, ja viņš/viņa nedēļu vai ilgāku laiku lieto vismaz 60 mg morfīja perorāli dienā, 25 mikrogramus fentanila caur ādu stundā vai līdzvērtīgu pretsāpju devu citu opioīdu.

Rapinyl tabletes lietošanai zem mēles jālieto tieši zem mēles dziļākajā vietā. Rapinyl tabletes lietošanai zem mēles nav jānorij, tām jāļauj pilnībā izšķīst dobumā zem mēles, nesakošļājot un nesūcot. Pacienti jāiesaka neko neēst un nedzert līdz brīdim, kad tablete lietošanai zem mēles ir pilnībā izšķīdusi.

Pacienti ar sausu muti var izmantot ūdeni, lai samitrinātu mutes gļotādu pirms Rapinyl lietošanas.

Devu pielāgošana:

Rapinyl optimālā deva tiks noteikta ar augšupejošo pielāgošanu katram pacientam individuāli. Devu pielāgošanas fāzes laikā var lietot vairākas devas. Sākotnēji vajadzētu lietot 100 mikrogramu Rapinyl devu, kas pēc nepieciešamības jāpalielina saskaņā ar pieejamo stiprumu devām.

50 mikrogramu zemmēles tableti var lietot kā starpdevu pielāgošanas soli.

Pacienti uzmanīgi jānovēro, līdz sasniegta piemērota deva, t.i., tāda, kas nodrošina pienācīgu pretsāpju iedarbību ar pieņemamu negatīvo reakciju katrā sāpju epizodē.

Pāriešana no citiem fentanilu saturošiem produktiem uz Rapinyl nedrīkst notikt attiecībā 1:1, jo tiem ir dažādas absorbcijas īpašības. Ja pacienti pāriet uz Rapinyl no citiem fentanilu saturošiem produktiem, tad Rapinyl devu nepieciešams noteikt no jauna.

Zemāk aprakstītais devu režīms ieteicams pielāgošanai, lai gan visos gadījumos ārstam jāņem vērā pacienta medicīniskās vajadzības, vecumu un līdztekus norisošās slimības.

Visiem pacientiem jāuzsāk ārstēšana ar vienu 100 mikrogramu zemmēles tableti. Ja pienācīga pretsāpju iedarbība netiek panākta 15-30 minūšu laikā pēc vienas tabletes lietošanai zem mēles saņemšanas, var lietot otru 100 mikrogramu zemmēles tableti. Ja ar divām 100 mikrogramu zemmēles tabletēm netiek panākta pienācīga pretsāpju iedarbība, jāapsver devas palielināšana līdz nākamajam augstākajam stipruma līmenim nākamajā sāpju epizodē. Devu palielināšana pakāpeniski jāturpina, līdz tiek panākta pienācīga pretsāpju iedarbība. Šādu pielāgošanu vajadzētu veikt, lietojot vienu zemmēles tableti un pēc 15-30 minūtēm – otru, ja nav sasniegta pienācīga sāpju atvieglošana. Papildu tabletes devas stiprums jāpalielina no 100 līdz 200 mikrogramiem pie 400 mikrogramu un lielākām devām. Tas atainots zemāk esošajā tabulā. Vienā sāpju epizodē šajā pielāgošanas fāzē nevajadzētu lietot vairāk par divām (2) zemmēles tabletēm.

Pirmās tabletes lietošanai zem mēles stiprums (mikrogramos) vienā sāpju epizodē	Papildu (otrās) tabletes lietošanai zem mēles stiprums (mikrogramos), kura lietojama 15-30 minūtes pēc pirmās tabletes, ja vajadzīgs
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Ja pienācīga pretsāpju iedarbība tiek sasniegta ar augstāku devu, taču nevēlamās parādības tiek uzskatītas par nepieņemamām, var lietot starpdevu (ar 50 mikrogramu vai 100 mikrogramu zemmēles tableti, ja tas pieņemams).

Klīniskos pētījumos nav novērtētas devas, kas lielākas par 800 mikrogramiem.

Lai līdz minimumam samazinātu risku, kas saistīts ar opioīdu izraisītu negatīvu reakciju, un noteiktu piemēroto devu, veselības aprūpes speciālistiem pielāgošanas procesa laikā pacienti noteikti rūpīgi jānovēro.

Uzturošā terapija:

Kad noskaidrota piemērota deva, kas varētu būt vairāk par vienu tableti, pacientiem šī deva jāuztur un jāierobežo lietošana līdz ne vairāk kā četrām Rapinyl devām dienā.

Devu regulēšana:

Ja reakcija (pretsāpju iedarbība vai negatīva reakcija) uz titrēto Rapinyl devu ievērojami mainās, var būt nepieciešams mainīt devu, lai nodrošinātu tās optimalitāti.

Ja vairāk nekā četras dienas pēc kārtas notiek vairāk kā četras sāpju epizodes dienā, tad jāpārskata pret pastāvīgajām sāpēm lietotā ilgstošās iedarbības opioīda deva. Ja tiek nomainīts ilgstošās iedarbības opioīds vai tā deva, Rapinyl deva jāpārskata un jātitrē pēc nepieciešamības, lai nodrošinātu pacientam optimālo devu.

Jebkura pretsāpju līdzekļa atkārtotu pielāgošanu noteikti jānovēro veselības aprūpes speciālistam.

Ārstēšanas pārtraukšana:

Pacientiem, kam opioīdu ārstēšana vairs nav nepieciešama, pirms pakāpeniskas opioīdu devu samazināšanas jāņem vērā Rapinyl deva, lai līdz minimumam samazinātu atradināšanās iedarbību.

Pacientiem, kuri turpina hronisko opioīdu terapiju pret pastāvīgajām sāpēm, bet kuriem vairs nav vajadzīga ārstēšana no epizodiskajām sāpēm, ārstēšanu ar Rapinyl parasti var pārtraukt nekavējoties.

Lietošana bērniem un pusaudžiem:

Rapinyl nedrīkst lietot pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jo nav datu par drošību un efektivitāti.

Lietošana paveciem pacientiem:

Devu pielāgošana jāveic īpaši uzmanīgi un pacienti rūpīgi jānovēro, lai atklātu fentanila toksiskuma pazīmes (skat. apakšpunktu 4.4).

Lietošana pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem uzmanīgi jānovēro, lai atklātu fentanila toksiskuma pazīmes Rapinyl pielāgošanas fāzē (skat. apakšpunktu 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

Rapinyl nevajadzētu lietot opioīdus nelietojošiem pacientiem, tā kā pastāv dzīvību apdraudošas elpošanas apgrūtināšanās risks.

Smagi apgrūtināta elpošana vai smagi, obstruktīvi plaušu darbības traucējumi.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē, ka Rapinyl satur aktīvu vielu tādā apmērā, kas var būt letāls bērnam, un tāpēc visas tabletes jāglabā vietā, kur tās nav pieejamas un redzamas bērniem.

Potenciāli nopietnās nevēlamās iedarbības dēļ, kas var rasties tādu opioīdu kā Rapinyl terapijas laikā, pacientiem un viņu aprūpētājiem pilnībā jāizskaidro, cik nozīmīgi ir lietot Rapinyl pareizi un kā rīkoties gadījumā, ja parādītos pārdozēšanas simptomi.

Pirms Rapinyl terapijas uzsākšanas ir svarīgi, lai būtu nostabilizēta pacienta ārstēšana ar ilgstošas iedarbības opioīdiem nolūkā kontrolēt pastāvīgās sāpes.

Pēc atkārtotas tādu opioīdu kā fentanils lietošanas var izveidoties pieradums un fiziskā un/vai psiholoģiskā atkarība. Jatrogēna atkarība pēc ārstēšanas ar opioīdiem sastopama reti.

Tāpat kā ar visiem opioīdiem, lietojot Rapinyl, pastāv klīniski nozīmīga elpošanas apgrūtinājuma risks. Īpaši uzmanīgi jārikojas Rapinyl devu pielāgošanas laikā pacientiem, kuriem ir hroniskas obstruktīvas plaušu slimības vai citas slimības, kas darbojas kā priekšnosacījums elpošanas apgrūtināšanai (piemēram, myasthenia gravis), jo pastāvošais tālākas elpošanas nomākšanas risks var izraisīt elpošanas apstāšanos.

Rapinyl jālieto ārkārtīgi uzmanīgi pacientiem, kuri varētu būt īpaši uzņēmīgi pret intrakraniālās hiperkapnijas iedarbību, piemēram, pacientiem ar paaugstinātu intrakraniālā spiediena pazīmēm, apgrūtinātu samaņu, komas stāvokli vai smadzeņu audzējiem. Pacientiem ar galvas traumām opioīdi var maskēt klīniski novērojamo slimības gaitu. Šādā gadījumā tie lietojami tikai tad, ja pastāv galēja nepieciešamība.

Novērots, ka intravenoza fentanila lietošana izraisa bradikardiju. Pacientiem ar bradiaritmiju Rapinyl jālieto uzmanīgi.

Fentanila intravenozās lietošanas pētījumu dati liecina, ka paveciem pacientiem var samazināties klīrenss, paildzināties vielas pussabrukšanas periods un pacienti var kļūt jutīgāki pret aktīvo vielu nekā jaunāki pacienti. Pavecāki cilvēki, novājināti vai vārgi pacienti uzmanīgi jānovēro, lai atklātu fentanila toksiskuma pazīmes un pēc nepieciešamības samazinātu devu.

Rapinyl uzmanīgi jālieto pacientiem ar aknu vai nieru disfunkciju, jo īpaši devu pielāgošanas fāzes laikā. Rapinyl lietošana pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem var palielināt fentanila bioloģisko pieejamību un samazināt sistēmisko klīrensu, kas var izraisīt uzkrāšanos un pastiprinātu un paildzinātu opioīdu iedarbību.

Uzmanīgi jāārstē pacienti ar hipovolēmiju un pazeminātu asinsspiedienu.

Rapinyl iedarbība nav pēlta pacientiem ar mutes brūcēm vai gļotādas iekaisumu. Šādiem pacientiem iespējams paaugstināts sistēmiskas medikamentu uzņēmības risks, tāpēc devu pielāgošanas laikā jābūt īpaši uzmanīgiem.

Rapinyl lietošanas pārtraukšanai nevajadzētu radīt nekādu manāmu iedarbību, taču iespējamie lietošanas pārtraukšanas simptomi ir nemiers, drebuļi, svīšana, bālums, slikta dūša un vemšana.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fentanils tiek metabolizēts ar CYP3A4 palīdzību. Medikamenti, kas traucē CYP3A4 darbību, piemēram, makrolīdās antibiotikas (piem., eritromicīns), azolu pretsēnīšu līdzekļi (piem., ketokonazols, itraconazols) vai atsevišķi proteāžu inhibitori (piem., ritonavīrs) var palielināt fentanila bioloģisko pieejamību, samazinot tā sistēmisko klīrensu, potenciāli veicinot vai paildzinot opioīdu iedarbību. Arī greipfrūtu sula ir CYP3A4 inhibitors. Tāpēc fentanils uzmanīgi dodams pacientiem, ja tiek lietots vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem.

Vienlaicīga citu CNS nomierinošu līdzekļu lietošana, kas ietver, piemēram, citus morfija atvasinājumus (pretsāpju un pretklepus līdzekļus), vispārējo anestēziju, skeleta muskuļu atslābinātājus, nomierinošos antidepresantus, nomierinošos H1 antihistamīnus, barbiturātus, anksiolītiskus (t.i., benzodiazepīnus), miega zāles, antipsihotiskus, klonidīnu un līdzīgas vielas, var izraisīt pastiprinātu CNS nomierinošo līdzekļu iedarbību. Var rasties elpošanas apgrūtinājums, pazemināts asinsspiediens un pastiprināta nomierinošā iedarbība.

Alkohols pastiprina morfija bāzes pretsāpju līdzekļu nomierinošo iedarbību, tāpēc nav ieteicama alkoholisku dzērienu vai spirtu saturošu medikamentu lietošana vienlaicīgi ar Rapinyl.

Rapinyl nav ieteicams lietot pacientiem, kas saņēmuši monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitorus 14 dienu laikā, tā kā ir konstatēta smaga un neparedzama MAO iedarbības pastiprināšanās opioīdu pretsāpju līdzekļu klātbūtnē.

Nav ieteicama lietošana vienlaicīgi ar daļējiem opioīdu agonistiem/antagonistiem (piem., buprenorfinu, nalbufinu, pentazocīnu). Tie ļoti viegli saistās ar opioīdu receptoriem ar relatīvi zemu iekšēju aktivitāti un tādējādi iedarbojas daļēji antagonistiski attiecībā uz fentanila pretsāpju iedarbību, un var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus no opioīdiem atkarīgajiem pacientiem.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Fentanila drošums grūtniecības laikā nav noteikts. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skat. 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Fentanilu grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja pēc tā ir skaidra nepieciešamība.

Ilgstoša ārstēšana grūtniecības laikā var izraisīt lietošanas pārtraukšanas simptomus jaundzimušajam.

Fentanilu nevajadzētu lietot dzemdību sāpju un dzemdību laikā (arī ķeizargrieziena gadījumā), jo fentanils liek placentai sarauties un var izraisīt elpošanas apgrūtinājumu auglim vai jaundzimušajam.

Fentanils nokļūst krūts pienā un var izraisīt sedāciju un elpošanas apgrūtinājumu ar krūti barojamam bērnam. Fentanilu vajadzētu lietot ar krūti barojošām sievietēm tikai tad, ja labvēlīgais rezultāts gūst acīmredzamu pārsvaru pār potenciālo risku mātei un bērnam.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Taču fentanils var traucēt garīgo vai fizisko spēju veikt iespējami bīstamus uzdevumus, piemēram, vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas. Pacienti jāiesaka nebraukt un nerīkoties ar iekārtām, ja pēc Rapinyl lietošanas viņiem reibst galva vai viņi jūtas miegaini, kā arī gadījumā, ja redze kļūst neskaidra vai dubultojas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Lietojot Rapinyl, sagaidāma opioīdiem raksturīgā nevēlamā iedarbība; turpinot lietošanu, tās intensitāte parasti samazinās. Nopietnākās nelabvēlīgās reakcijas, kas saistītas ar opioīdu lietošanu, ir elpošanas apgrūtinājums (kas var novest pie elpošanas apstāšanās), pazemināts asinsspiediens un šoks. Cita ļoti bieži konstatēta negatīva iedarbība ietver sliktu dūšu, vemšanu, aizcietējumu, galvassāpes, miegainību/nogurumu un reiboņus.

Zemāk uzskaitīti negatīvās iedarbības veidi, kas konstatēti klīniskos Rapinyl pētījumos ar pacientiem un brīvprātīgajiem iespējami saistībā ar ārstēšanu. Šie veidi klasificēti pēc sistēmas orgānu grupas un biežuma (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā biežuma grupā nevēlamā iedarbība norādīta pēc nopietnības sarūkošā kārtībā.

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: Reiboņi, miegainība, galvassāpes

Bieži: Vazovagāla reakcija, hipoestēzija, parestēzija, dzirdes saasināšanās

Acu slimības

Bieži: Redzes traucējumi

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: Elpošanas apgrūtinājums, iesnas, faringīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: Slikta dūša

Bieži: Vemšana, sāpes vēderā, caureja, aizcietējums, nepatīkamas sajūtas vēderā, dispepsija, sausums mutē

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Izsitumi, nieze

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: Ortostatiskā hipotensija, hiperēmija, karstuma viļņi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Nogurums

Bieži: Astēnija, kairinājums ievadīšanas vietā

Psihiskie traucējumi

Bieži: Depresija, anoreksija, apgrūtināta koncentrēšanās, eiforija

Visas minētās negatīvās reakcijas novērotas Rapinyl lietojošiem brīvprātīgajiem, kas agrāk nebija lietojuši opioīdus. Pacienti (n=23), kas saņēma Rapinyl, izjuta tikai reiboņus, sliktu dūšu un vemšanu.

Saistībā ar citiem fentanila produktiem novērotas arī zemāk norādītās negatīvās reakcijas (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$; reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$; ļoti reti $< 1/10\ 000$; nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)):

Sirds funkcijas traucējumi

Visai reti: Bradikardija, tahikardija, paaugstināts asinsspiediens

Ļoti reti: Aritmijas

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: Krampji, bezmiegs, garšas sajūtas traucējumi

Visai reti: Anormāla gaita/koordinācija, reiboņi, atmiņas zudums, runas traucējumi, drebuļi

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Visai reti: Apgrūtināta elpošana, astma, aizdusa,

Ļoti reti: Elpošanas apstāšanās, asins atklepošana

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: Kuņģa un zarnu nosprostošanās, apgrūtināta rīšana, mutes čūlas/stomatīts, mēles slimības

Visai reti: Vēdera uzpūšanās, gāzu uzkrāšanās, slāpes

Reti: Žagas

Nieru un urīnceļu traucējumi

Visai reti: Urīna aizture, urinēšanas biežuma izmaiņas

Ļoti reti: Urīnpūšļa spazmas, oligūrija

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: Svīšana

Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām

Bieži: Nejaušas traumas

Asinsvadu sistēmas traucējumi. *Bieži:* Asinsvadu paplašināšanās

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Visai reti: Savārgums

Psihiskie traucējumi

Bieži: Halucinācijas, apjukums, nemiers, nervozitāte, anormāla spriešana, anormāli sapņi

Visai reti: Uzbudinājums, depersonalizācija, emocionāla nestabilitāte

4.9 Pārdozēšana

Fentanila pārdozēšanas simptomi ir tā farmakoloģiskās darbības turpinājums, un nopietnākais ir elpošanas apgrūtinājums, kas var novest pie elpošanas apstāšanās.

Opioīdu pārdozēšanas gadījumā nekavējoties jāaizvāc no mutes visu Rapinyl zemmēles tablešu atlikumu, fiziski un vārdiski jāstimulē pacients un jānovērtē viņa apziņas līmenis. Pacientam jānodrošina un jāuztur atvērts elpceļš. Ja nepieciešams, jāveic intubācija rīklē vai trahejā un jādod skābeklis, kā arī pēc nepieciešamības jāsāk mehāniskā elpināšana. Jāuztur arī pareiza ķermeņa temperatūra un parenterāla šķidruma uzņemšana.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā cilvēkiem, kas agrāk nav lietojuši opioīdus, jādod naloksons vai cits opioīdu antagonists saskaņā ar klīniskajiem norādījumiem un attiecīgā produkta īpašību kopsavilkumu. Atkārtota opioīdu antagonista lietošana var būt nepieciešama, ja elpošanas apgrūtinājums ir ilgstošs.

Pārdozēšanas gadījumos opioīdus lietojošiem pacientiem naloksons vai citi opioīdu antagonisti jādod uzmanīgi, jo var izveidoties akūts zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms.

Smagas vai ilgstošas asinsspiediena pazemināšanās gadījumā jāapsver hipovolēmijas iespējamība un jāizmanto atbilstoša parenterāla šķidruma terapija.

Konstatēts, ka fentanils un citi opioīdi izraisa muskuļu stīvumu, kas apgrūtina elpošanu. Šādos gadījumos var būt nepieciešama trahejas intubācija, elpināšana un opioīdu antagonistu, kā arī muskuļu atslābinātāju lietošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Fenilpiperidīna atvasinājumi. ATK kods: N02AB03

Fentanils ir spēcīgs μ -opioīdu pretsāpju līdzeklis ar ātru pretsāpju iedarbību un īsu iedarbības laiku. Fentanils kā pretsāpju līdzeklis ir aptuveni 100 reīzu stiprāks par morfiju. Fentanila sekundārā iedarbība uz centrālās nervu sistēmas (CNS), elpceļu, kuņģa un zarnu darbību ir opioīdu pretsāpju līdzekļiem raksturīgā un tiek uzskatīta par šīs klases tipisku iedarbību.

Fentanila pretsāpju iedarbība ir saistīta ar aktīvās vielas līmeni asinīs; pacientiem, kas agrāk nav lietojuši opioīdus, minimālā efektīvā pretsāpju seruma koncentrācija ir 0,3-1,2 ng/ml, bet 10-20 ng/ml līmenis asinīs izraisa operāciju anestēziju un smagus elpošanas apgrūtinājumus.

Pacientiem ar hroniskām vēža sāpēm, kuri lieto stabilas, pastāvīgas opioīdu devas, konstatēts, ka Rapinyl sniedz ievērojami lielāku epizodisko sāpju atvieglojumu salīdzinājumā ar placebo, sākot no 15 minūtēm pēc lietošanas, un daudz mazāka ir nepieciešamība pēc ārkārtas sāpju remdēšanas. Rapinyl drošums un efektivitāte novērtēta pacientiem, kas medikamentu lietoja, sāpju epizodei sākoties. Rapinyl profilaktiska lietošana paredzamām sāpju epizodēm klīniskos izmēģinājumos netika pētīta.

Fentanils, tāpat kā visi μ -opioīdu receptoru agonisti, izraisa no devas atkarīgu elpošanas apgrūtinājumu. Šis risks ir augstāks cilvēkiem, kas agrāk nav lietojuši opioīdus, nekā pacientiem, kas izjūt stipras sāpes vai tiek ilgstoši ārstēti ar opioīdiem. Ilgstoša ārstēšana ar opioīdiem parasti noved pie pieraduma izveidošanās attiecībā uz to sekundāro iedarbību.

Lai gan opioīdi parasti palielina urīnceļu gludās muskulatūras tonusu, tīrā iedarbība mēdz būt dažāda un dažos gadījumos izraisa neatliekamas urinācijas vajadzības sajūtu, bet citos – apgrūtinātu urinēšanu.

Opioīdi palielina tonusu un samazina kuņģa un zarnu trakta gludās muskulatūras dzenošo saraušanos, kas pagarina laiku, kādā barība iziet caur kuņģa un zarnu traktu, un tas var izraisīt fentanila lietošanā novēroto aizcietējumu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Fentanils ir ļoti lipofīls medikaments un ātri uzsūcas caur mutes gļotādu, bet lēnāk – caur kuņģa un zarnu traktu. Lietojot fentanilu perorāli, tam novērojama izteikta aknu un zarnu pirmās pārstrādes iedarbība.

Rapinyl ir ātri šķīstoša tabletes lietošanai zem mēles formula. Fentanila ātrā uzsūkšana notiek aptuveni 30 minūšu laikā pēc Rapinyl lietošanas. Rapinyl bioloģiskā pieejamība nav pētīta, taču tiek novērtēta kā aptuveni 70%. Fentanila vidējā maksimālā koncentrācija plazmā ir 0,2 – 1,3 ng/ml (pēc 100 – 800 µg Rapinyl lietošanas) un tiek sasniegta 22,5 – 240 minūšu laikā.

Apmēram 80-85% fentanila piesaista plazmas proteīni, galvenokārt α1 glikoproteīns un mazākā mērā albumīns un lipoproteīns. Fentanila sadalījuma apjoms stacionārā stāvoklī ir aptuveni 3-6 l/kg.

Fentanils metabolizējas, galvenokārt izmantojot CYP3A4, līdz vairākiem farmakoloģiski neaktīviem metabolītiem, ieskaitot norfentanilus. 72 stundu laikā pēc intravenozas fentanila lietošanas aptuveni 75% devas tiek izvadīti urīnā, galvenokārt metabolītu veidā – nemainītā veidā paliek mazāk kā 10% medikamenta. Aptuveni 9% devas nonāk izkārnījumos, galvenokārt metabolītu veidā. Fentanila kopējais plazmas klīrenss ir apmēram 0,5 l/st./kg. Pēc Rapinyl lietošanas fentanila galvenās likvidēšanās pusmūžs ir apmēram 7 stundas (3-12,5 st.), bet galīgais pusmūžs – aptuveni 20 stundas (11,5-25 st.).

Konstatēts, ka Rapinyl farmakokinētika ir proporcionāla devām šādā diapazonā: 100–800 µg.

Farmakokinētika īpašās grupās

Traucēta aknu vai nieru darbība var izraisīt palielinātu seruma koncentrāciju. Gados vecākiem, novājinātiem vai vispārīgi vārgiem pacientiem fentanila klīrenss var būt zemāks, un tas var izraisīt ilgāku savienojuma galīgo pusmūžu (skat. apakšpunktu 4.2 un 4.4).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Drošības farmakoloģijas un atkārtotu devu toksiskuma dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkiem, kas jau nebūtu aprakstīti citos šā zaļu apraksta apakšpunktos. Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par samazinātu auglīgumu un paaugstinātu augļa mirstību žurkām. Taču teratogēna iedarbība nav novērota.

Mutāciju izraisīšanas testi ar baktērijām un grauzējiem bija negatīvi. Tāpat kā citi opioīdi, fentanils izraisīja mutagēnu iedarbību mēģenes apstākļos uz zīdītāju šūnām. Mutagēnas iedarbības risks ārstēšanas rezultātā šķiet mazticams, jo šāda iedarbība veidojās tikai ļoti augstā koncentrācijā.

Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Manitols (E421)

Ar silīciju piesātināta mikrokristāliska celuloze

Nātrija kroskarmeloze

Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Rapinyl tabletes lietošanai zem mēles ir iepakotas OPA/PVC/alumīnija/alumīnija blisterplāksnītēs, kas atrodas kartona paciņā. Iepakojuma krāsa atbilst Rapinyl zemmēles tablešu stiprumam.

Iepakojuma tilpums: 10 vai 30 zemmēles tablešu iepakojumi. Nopērkami var būt ne visu tilpumu iepakojumi.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Atkritumos jānodod drošā veidā. Pacienti/aprūpētāji jārosina nodot neizlietoto medikamentu atpakaļ aptiekai, kur tas jālikvidē saskaņā ar valsts un vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastītes marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapinyl un citi nosaukumi (skatīt pielikumu I) 50 mikrogramu tabletēs lietošanai zem mēles
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Rapinyl 100 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 200 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 300 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 400 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 600 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 800 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

Fentanils

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 50 mikrogramus fentanila (citrāta formā) (fentanylum)

100 mikrogramu fentanila (citrāta formā)

200 mikrogramu fentanila (citrāta formā)

300 mikrogramu fentanila (citrāta formā)

400 mikrogramu fentanila (citrāta formā)

600 mikrogramu fentanila (citrāta formā)

800 mikrogramu fentanila (citrāta formā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete lietošanai zem mēles

10 tabletes

30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai zem mēles.

Izšķīdiniet, turot zem mēles.

Nenorijiet.

Izlasīt instrukciju pirms lietošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Glabājiet bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šis produkts lietojams TIKAI saskaņā ar ārsta norādījumiem. Ja produktu lieto kāda cita persona, tas var NOPIETNI apdraudēt veselību.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER LĪDZ: (mēnesis/gads)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālajā blisterplāksnītes iepakojumā. Sargāt no mitruma

Rapinyl ieteicams uzglabāt slēgtā vietā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietoto produktu jānodod farmaceitam, ja vien tas iespējams.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr: XXXX

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Blisteri****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rapinyl un citi nosaukumi (Skat. Pielikumu I) 50 µg tabletēs lietošanai zem mēles

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Rapinyl 100 µg tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 200 µg tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 300 µg tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 400 µg tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 600 µg tabletes lietošanai zem mēles

Rapinyl 800 µg tabletes lietošanai zem mēles

Fentanils

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Rapinyl un citi nosaukumi (skatīt pielikumu I) **50 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles**
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Rapinyl 100 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 200 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 300 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 400 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 600 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles
Rapinyl 800 mikrogramu tabletes lietošanai zem mēles

Fentanylum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rapinyl un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Rapinyl lietošanas
3. Kā lietot Rapinyl
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rapinyl
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR RAPINYL UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Rapinyl paredzēts tādu cilvēku ārstēšanai, kuriem jau bez tā regulāri jālieto stipri pretsāpju līdzekļi (opioīdi) sakarā ar pastāvīgām, vēža izraisītām sāpēm, bet kuriem nepieciešama epizodisko sāpju ārstēšana. Ja neesat pārliecināts/-a par kaut ko, vērsieties pie sava ārsta.

Epizodiskās sāpes ir pēkšņas sāpes, kas rodas par spīti tam, ka jau lietojat savu parasto opioīdu sāpju remdēšanas medikamentu.

Aktīvā viela Rapinyl tabletēs lietošanai zem mēles ir fentanils. Fentanils pieder pie stiprajiem pretsāpju līdzekļiem, kas tiek saukti par opioīdiem.

2. PIRMS RAPINYL LIETOŠANAS

Nelietojiet Rapinyl šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (pārmērīgs jutīgums) pret fentanilu vai jebkuru citu Rapinyl sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagas elpošanas problēmas.

Pirms sākt ārstēšanu ar Rapinyl, Jums jau regulāri jālieto stipru recepšu pretsāpju medikamentu, kas saukts par opioīdu, Jūsu pastāvīgo sāpju kontrolēšanai. Ja Jūs tādu nelietojat, šis medikaments var izraisīt smagus elpošanas traucējumus (skat. apakšpunktā 4 – Iespējamās blakusparādības). Ja neesat pārliecināts/-a par kaut ko, vērsieties pie sava ārsta.

Īpaša piesardzība, lietojot Rapinyl, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms ārstēšanas sākuma informējiet savu ārstu, ja Jums ir vai nesen bijusi kāda no zemāk norādītajām problēmām, tā kā Jūsu ārstam tas būs jāņem vērā, izrakstot Jums devu:

- galvas traumas, jo Rapinyl var maskēt traumas apjomus;
- elpošanas problēmas vai miastēnija (myasthenia gravis – šim stāvoklim raksturīgs muskuļu vājums);
- vāja sirdsdarbība vai zems asinsspiediens;
- aknu vai nieru slimības, jo šādā gadījumā Jūsu ārstam var nākties uzmanīgāk pielāgot Jūsu devu;
- smadzeņu audzējs un/vai paaugstināts intrakraniālais spiediens (paaugstināts spiediens smadzenēs, kas izraisa stipras galvassāpes, nelabumu un redzes neskaidrību);
- mutes brūces vai gļotādas iekaisums (pietūkums un apsārtums mutes iekšpusē).

Lietojošajam Rapinyl, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, informējiet savu ārstu vai zobārstu par to, ka lietojat šo medikamentu.

Citu zāļu lietošana

Informējiet savu ārstu vai farmaceitu, ja lietojat vai nesen esat lietojis/-usi citus medikamentus (neskaitot Jūsu parasto opioīdu pretsāpju līdzekli), tajā skaitā bezrecepšu medikamentus.

Zemāk norādītie medikamenti var pastiprināt Rapinyl iedarbību:

- Atsevišķu veidu pretsēnīšu medikamenti, kas satur, piemēram, ketokonazolu vai itrakonazolu (tie tiek izmantoti sēnīšu infekciju ārstēšanai).
- Atsevišķu veidu antibiotikas, ar kurām tiek ārstētas infekcijas (sauktas par makrolīdiem, satur, piemēram, eritromicīnu).
- Atsevišķu veidu pretvīrusu medikamenti, ar kuriem tiek ārstētas vīrusu izraisītas infekcijas (saukti par proteāžu inhibitoriem, satur, piemēram, ritonavīru).
- Spirtu saturoši medikamenti.
- Medikamenti, kas tiek saukti par monoamīnu oksidāžu (MAO) inhibitoriem un tiek izmantoti smagu depresiju un Pārkinsona slimības ārstēšanai. Informējiet savu ārstu, ja esat lietojis/-usi šāda veida medikamentus pēdējo divu nedēļu laikā.

Zemāk norādītie medikamenti var pavājināt Rapinyl iedarbību:

- Atsevišķu veidu stiprie pretsāpju līdzekļi, kas satur, piemēram, buprenorfinu vai pentazocīnu.

Rapinyl var pastiprināt tādu zāļu iedarbību, kuras izraisa miegainību, tajā skaitā:

- citi **stiprie pretsāpju līdzekļi** (opioīdu veida zāles pret, piemēram, sāpēm un klepu)
- vispārējie anestezējošie līdzekļi (kas tiek izmantoti iemidzināšanai operāciju laikā)
- muskuļu atslābinātāji
- miega zāles
- medikamenti, ar kuriem tiek ārstēta:
 - depresija;
 - alerģijas;
 - nemiers un psihoze.
- Medikamenti, kas satur klonidīnu (pret paaugstinātu asinsspiedienu).

Rapinyl lietošana kopā ar uzturu

Rapinyl dažiem cilvēkiem var izraisīt miegainību. Nelietojiet alkoholu, nekonsultējoties ar savu ārstu, jo tas var izraisīt lielāku miegainību nekā parasti.

Nedzeriet greipfrūtu sulu, kamēr Jums norādīta ārstēšana ar Rapinyl, jo tā var pastiprināt Rapinyl blakusparādības.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Rapinyl grūtniecības laikā, ja vien to nav norādījis Jūsu ārsts.

Fentanils nonāk krūts pienā un var izraisīt ārkārtēju miegainību un seklu elpošanu ar krūti zīdītajam bērnam. Konsultējieties ar ārstu un nelietojiet Rapinyl zīdīšanas laikā, ja vien Jūsu ārsts neuzskata, ka tā sniegtais labums atsver risku bērnam.

Lūdziet padomu savam ārstam vai farmaceitam pirms lietot jebkādus medikamentus grūtniecības vai zīdīšanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rapinyl var pasliktināt garīgo un/vai fizisko spēju veikt iespējami bīstamus uzdevumus, piemēram, vadīt transportlīdzekļus vai lietot iekārtas.

Ja jūtat reibošus, miegainību vai redzes neskaidrību Rapinyl lietošanas laikā, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet iekārtas.

3. KĀ LIETOT RAPINYL

Pirms pirmās Rapinyl lietošanas Jūsu ārsts paskaidros, kā Rapinyl jālieto, lai efektīvi remdētu epizodiskās sāpes.

Vienmēr lietojiet Rapinyl tieši tā, kā noteicis Jūsu ārsts. Ja neesat pārliecināts/-a par kaut ko, vērsieties pie sava ārsta vai farmaceita.

Lietojiet šo produktu TIKAI saskaņā ar ārsta norādījumiem. Nevienam citam to nevajadzētu lietot, jo viņu veselība var tikt NOPIETNI apdraudēta, jo īpaši, ja tie ir bērni.

Sākuma fāze – Piemērotākās devas noteikšana

Lai Rapinyl veiksmīgi iedarbotos, Jūsu ārstam vajadzēs noteikt piemērotāko devu vienas sāpju epizodes atvieglošanai. Rapinyl tabletes lietošanai zem mēles ir pieejamas ar dažādām stipruma pakāpēm. Jums var nākties izmēģināt dažāda stipruma Rapinyl tabletes lietošanai zem mēles vairākās sāpju epizodēs, lai noskaidrotu piemērotāko devu. Jūsu ārsts palīdzēs to izdarīt un kopā ar Jums atradīs labākā stipruma tabletes.

Ja no vienas tabletes negūstat pietiekamu sāpju atvieglojumu, ārsts var norādīt Jums lietot divas tabletes sāpju epizodes atvieglošanai. Nelietojiet otru tableti, ja vien Jūsu ārsts to nenorāda, tā kā pretējā gadījumā iespējama pārdozēšana. Jūsu ārsts ieteiks, kura stipruma tabletes lietot.

Rapinyl atšķiras no citiem medikamentu veidiem, kurus Jūs varētu būt lietojis/-usi pret epizodiskajām sāpēm. **Vienmēr lietojiet Jūsu ārsta noteikto Rapinyl devu** – tā var atšķirties no Jūsu agrāk pret epizodiskajām sāpēm lietoto medikamentu devām.

Uzturēšanas fāze – Kad piemērotākā deva ir noskaidrota

Kad Jūs kopā ar savu ārstu esat atraduši to Rapinyl tablešu devu, kas kontrolē Jūsu epizodiskās sāpes, lietojiet šo devu ne biežāk kā četras reizes dienā. **Viena Rapinyl deva var sastāvēt no vairākām tabletēm.**

Ja domājat, ka Jūsu lietotā Rapinyl deva nekontrolē Jūsu epizodiskās sāpes pietiekamā mērā, informējiet savu ārstu, jo viņam var nākties pielāgot Jūsu devu.

Nemainiet savu Rapinyl devu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

Medikamenta lietošana

Rapinyl jālieto zem mēles. Tas nozīmē, ka tablete jānovieto zem mēles, kur tā strauji izšķīst un ļauj fentanilam uzsūkties caur mutes gļotādu. Kad fentanils ir uzsūcies, tas sāk iedarboties un atvieglo sāpes.

Sāpju epizodes laikā lietojiet Jūsu ārsta noteikto devu šādā veidā:

- Ja mute ir sausa, samitriniet to ar malku ūdens. Ūdeni varat izspļaut vai norīt.
- Izņemiet tableti(-es) no blisterplāksnītes tieši pirms lietošanas.
- Noņemiet viena blistera folijas plēvīti un uzmanīgi izņemiet tableti. Necentieties izspiest Rapinyl tabletes lietošanai zem mēles no plāksnītes kā parastās tabletes.
- Novietojiet tableti zem mēles cik vien dziļi varat un ļaujiet tai pilnībā izšķīst.
- Rapinyl strauji izšķīdīs zem mēles un uzsūksies, lai atvieglotu sāpes. Tāpēc svarīgi tableti nesūkt, nekošļāt un nenorīt.
- Nedzeriet un neēdiet neko, līdz tablete zem mēles pilnībā izšķīdusi.

Ja esat lietojis Rapinyl vairāk nekā noteikts

- izņemiet atlikušās tabletes no mutes;
- pastāstiet par notikušo savam aprūpētājam vai citam mājniekam;
- Jums vai aprūpētājam nekavējoties jāsazinās ar Jūsu ārstu, farmaceitu vai vietējo slimnīcu un jāpārsprīž, kā rīkoties;
- gaidot ārstu, neļaujiet pārdozējušai personai aizmigt, sarunāties vai sapurinot viņu laiku pa laikam

Pārdozēšanas simptomi ir:

- pārmērīga miegainība;
- lēna, sekla elpošana.

Ja tādi rodas, nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.

Ja uzskatāt, ka kāds ir nejauši lietojis Rapinyl, nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību..

Ja Jūs pārtraucat lietot Rapinyl

Pārstāji lietot Rapinyl tabletes lietošanai zem mēles tikai pēc sava ārsta ieteikuma. Turpiniet lietot savus parastos opioīdu pretsāpju līdzekļus pastāvīgo sāpju atvieglošanai saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Pārstājot lietot Rapinyl, nevajadzētu parādīties manāmām sekām, bet iespējamie zāļu lietošanas pārstāšanās simptomi ir nemiers, drebuļi, svīšana, bālums, slikta dūša un vemšana.

Taču, ja Jums rodas bažas attiecībā uz savu sāpju remdēšanu, runājiet ar savu ārstu.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šā produkta lietošanu, vērsieties pie sava ārsta vai farmaceita.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā visi medikamenti, arī Rapinyl var izraisīt blaknes, lai gan tās novērojamas ne visiem.

Ja jūtaties neparasti vai izjūtat izteiktu miegainību, vai arī elpošana kļūst lēna vai sekla, Jums vai Jūsu aprūpētājam nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu vai vietējo slimnīcu, lai saņemtu neatliekamo palīdzību (skat. arī apakšpunktu 3 „Ja esat lietojis Rapinyl vairāk nekā noteikts”).

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (kas skar vairāk kā 1 lietotāju no 10) ir:

- slikta dūša, galvassāpes, miegainība/nogurums, reiboņi.

Bieži sastopamas blakusparādības (kas skar 1 līdz 10 lietotājus no 100) ir:

- vemšana, caureja, aizcietējums, vēdergrauzes, vēdera uzpūšanās sajūta, gremošanas problēmas, apetītes zudums;
- depresija, apgrūtināta koncentrēšanās spēja, pārmērīga labsajūta;
- paaugstināts jutīgums pret skaņām un troksni, redzes neskaidrība vai dubultošanās;
- zems asinsspiediens, pietvīkums/karstuma sajūta, lēna, sekla elpošana, vājuma, vārguma sajūta, pazemināts jutīgums pret pieskārieniem, nejutīgums vai kņudēšana;
- tekošs vai aizlikts deguns, sausa mute, sāpoša rīkle, ādas niezēšana, izsitumi, kairinājums zem mēles

Citas zināmas blakusparādības, kas saistītas ar fentanila produktiem, ir:

- Ļoti bieži sastopamas blaknes (kas skar vairāk kā 1 lietotāju no 10):
pastiprināta svīšana;
- Bieži sastopamas blaknes (kas skar 1 līdz 10 lietotājus no 100):
apjukums, nemiers vai nervozitāte, halucinācijas, anormāla spriešana, muskuļu raustīšanās, grūtības aizmigt, savādi sapņi, mēles vai garšas problēmas, pietvīkums, mutes čūlas/čulgas, zarnu nosprostošanās, apgrūtināta rīšana, neuzmanīgums;
- Visai reti sastopamas blaknes (kas skar 1 līdz 10 lietotājus no 1 000):
nemiera, atsvešinātības sajūtas, garastāvokļa svārstības, drebuļi, apgrūtināta runāšana, aizmāršība, koordinācijas zudums, reiboņi, palēnināta vai paātrināta sirdsdarbība, augsts asinsspiediens, apgrūtināta elpošana, lēna vai sekla elpošana, astma, uzpūšanās, gāzes, slāpes, apgrūtināta vēdera izeja, vēdera izejas vajadzības biežuma izmaiņas, neveselības sajūta;
- Reti sastopamas blaknes (kas skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000):
žagas;
- Ļoti reti sastopamas blaknes (kas skar mazāk kā 1 lietotāju no 10 000):
neregulāra sirdsdarbība, elpošanas apstāšanās, asinis siekalās, urīna daudzuma samazināšanās, sāpīga urīnpūšļa saraušanās.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam..

5. KĀ UZGLABĀT RAPINYL

Pretsāpju līdzeklis Rapinyl ir ļoti stiprs un var apdraudēt dzīvību, ja to netīšām uzņem bērns. Rapinyl jāuzglabā bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietojiet Rapinyl pēc tam, kad pagājis uz paciņas norādītais derīguma termiņš "DER LĪDZ/EXP:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo datumu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālajā blisterplāksnītes iepakojumā. Sargāt no mitruma

Rapinyl ieteicams uzglabāt slēgtā vietā

Viss neizlietotais produkts, ja vien iespējams, jānodod farmaceitam drošai likvidēšanai. Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Rapinyl satur

Aktīvā viela ir fentanils. Viena tablete lietošanai zem mēles satur:

50 mikrogramus fentanila (citrāta formā)
100 mikrogramus fentanila (citrāta formā)
200 mikrogramus fentanila (citrāta formā)
300 mikrogramus fentanila (citrāta formā)
400 mikrogramus fentanila (citrāta formā)
600 mikrogramus fentanila (citrāta formā)
800 mikrogramus fentanila (citrāta formā)

Pārējās sastāvdaļas ir manitols (E421), ar silīciju piesātināta mikrokristāliska celuloze, nātrijs kroskarmeloze un magnija stearāts.

Rapinyl ārējais izskats un iepakojums

Rapinyl ir maza, balta tablete lietošanai zem mēles, kas liekama zem mēles. Tabletes ir dažādu stiprumu un izmēru. Ārsts izrakstīs Jums piemērota stipruma (formas) tabletes vajadzīgā daudzumā.

50 mikrogramu tablete ir balta piecstūra formas tablete

100 mikrogramu tablete ir balta un apaļa
200 mikrogramu tablete ir balta un ovāla
300 mikrogramu tablete ir balta un trīsstūrīga
400 mikrogramu tablete ir balta un rombveida
600 mikrogramu tablete ir balta un "D" formā
800 mikrogramu tablete ir balta un kapsulas formā

Rapinyl tabletes pieejamas paciņās, kas satur 10 vai 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

Ražotājs:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Zviedrija

Tel. +46 8 6025200

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}.

IV PIELIKUMS
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Dalībvalstu atbildīgās amatpersonas atsauces dalībvalsts vadībā nodrošinās, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki izpildītu šādus nosacījumus:

Pieteikuma iesniedzējs apņemas atsauces dalībvalsts atbildīgajai amatpersonai iesniegt šādu informāciju:

- pētījuma EN-3267-005 30% un 50% respondentu analīzi 10. un 15. minūtē,
- Pētījumu EN3267-005 un 3267-007 galīgos rezultātus, ieskaitot sīki izskaidrotu iedarbību uz pacientiem, kā arī pilnīgu nekaitīguma analīzi.