

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE GENEESMIDDELEN,
TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS, HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
België		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Cyprus		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik

¹ Goedkeuring van de naam aangevraagd

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Tsjechische Republiek		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Denemarken		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Estland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Finland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik

² Goedkeuring van de naam aangevraagd

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Duitsland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Griekenland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Hongarije		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IJsland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Ierland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Italië		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Letland		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik

³ Goedkeuring van de naam aangevraagd

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Litouwen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Luxemburg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Noorwegen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Polen		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Slowaakse Republiek		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Slovenië		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Spanje		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik

⁴ Goedkeuring van de naam aangevraagd

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik
Verenigd Koninkrijk		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Verenigd Koninkrijk	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Tablet voor sublinguaal gebruik	sublinguaal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN RAPINYL EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

De firma ProStrakan Ltd diende via de gedecentraliseerde procedure een aanvraag in voor een vergunning voor het in de handel brengen van Rapinyl, een sublinguale tablet die 50, 100, 200, 300, 400, 600 of 800 µg fentanyl bevat, in de vorm van citraat. Fentanyl is een bekend en frequent gebruikt, synthetisch, kortwerkend opioïd analgeticum, dat gebruikt wordt bij de behandeling van patiënten met ernstige pijn. Rapinyl is bestemd voor de behandeling van 'doorbraakpijn' bij patiënten die opioïden krijgen toegediend voor chronische kankerpijn.

De aanvraag was gebaseerd op literatuurgegevens over fentanyl, aangevuld met farmacokinetische gegevens en een vergelijking van de biologische beschikbaarheid van Rapinyl en die van Actiq zuigpastille met applicator, een geregistreerde vorm van fentanyl, op verzoek transmucosaal toegediend. Farmacokinetische karakterisering na behandeling met Rapinyl en farmacokinetische vergelijkingen van Rapinyl versus Actiq werden gebruikt als basis om een verbinding te leggen met de uitgebreide gepubliceerde gegevens over klinische werkzaamheid en veiligheidsgegevens voor geregistreerde fentanylmiddelen. Voor het gebruik van Rapinyl werden dus slechts beperkte klinische gegevens gegenereerd. Een aantal betrokken lidstaten was van oordeel dat deze verbingsstrategie onaanvaardbaar en ontoereikend was en dat de snelle oplossing van de Rapinyl-tablet zou kunnen wijzen op een hogere C_{max} en een kortere T_{max}. Daarom waren aanvullende gegevens op het vlak van werkzaamheid en veiligheid vereist voor de goedkeuring van Rapinyl ter behandeling van doorbraakpijn bij de doelpopulatie en werd de procedure doorverwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP). Het CHMP stelde een vragenlijst op, die door de aanvrager diende te worden beantwoord.

De aanvrager verstreekte een overzicht van de huidige kennis over doorbraakpijn bij kanker met een beschrijving van de momenteel beschikbare behandeling, alsook reeds gepubliceerde gegevens en de beschikbare gegevens over veiligheid en werkzaamheid voor andere fentanylmiddelen en concludeerde op basis hiervan dat fentanyl een ideaal analgeticum is voor de behandeling van doorbraakpijn. Rapinyl is een snel ontbindende, sublinguale tablet ontworpen met het oog op snelle en voorspelbare afgifte van fentanyl via het mondslijmvlies. Dankzij een reeks dosissterktes is geïndividualiseerde opwaartse titratie mogelijk van de aanbevolen aanvangsdosis naar een dosis die pijnstilling geeft in combinatie met aanvaardbare bijwerkingen. De aanvrager heeft het farmacokinetische profiel van Rapinyl beschreven door de snelle afgifte en de voorspelbare farmacokinetiek binnen het voorgestelde dosisbereik aan te tonen en eveneens door aan te tonen dat Rapinyl dezelfde plasmaconcentraties en farmacokinetische profielen bereikt als Actiq, zowel in lage als hoge doses.

Evenzo beschouwde de aanvrager de klinische veiligheid van fentanylmiddelen als afdoend aangetoond; het middel werd goed verdragen door zowel vrijwilligers als de doelpopulatie en het bijwerkingenprofiel was consistent met dat van andere fentanylmiddelen, inclusief die welke worden gebruikt voor de behandeling van doorbraakpijn. De aanvrager verschaftte gegevens ter onderbouwing van de farmacokinetische verbingsstrategie, waaruit bleek dat de afgifte van fentanyl uit Rapinyl zorgt voor een doeltreffende pijnstilling bij de doelpopulatie. Er werd een statistisch significante afname van de pijnintensiteit bereikt en klinisch relevante afname van de pijn trad sneller op bij met Rapinyl behandelde patiënten dan bij patiënten die placebo kregen. De aanvrager concludeerde dat Rapinyl veilig is en goed verdragen wordt door patiënten en dat Rapinyl een adequaat veiligheidsprofiel voor deze indicatie heeft.

De aanvrager was verder van oordeel dat de huidige verbingsstrategie passend was voor goedkeuring van Rapinyl in het dosisbereik van 100-800µg ter behandeling van doorbraakpijn, aangezien Rapinyl fentanyl afgeeft binnen een plasmaconcentratiebereik waarvan reeds werd vastgesteld dat dit veilig en werkzaam is. De farmacokinetiek van Rapinyl is dosisafhankelijk en voorspelbaar met eenmalige en herhaalde toediening. Deze eenvoudige en snel toe te dienen formulering beantwoordt dan ook aan een nog niet ingevulde behoefte aan een middel geïndiceerd

voor de behandeling van doorbraakpijn bij kankerpatiënten. De aanvrager beschreef ook het voorgestelde risicobeheersplan, de wijzigingen in de productinformatie en het speciale opleidingsprogramma voor gezondheidswerkers, patiënten en zorgverleners, dat zal worden geïntroduceerd bij de lancering van het middel. De aanvrager is dan ook van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Rapinyl positief is en dat de resultaten van eventuele verdere studies naar de klinische veiligheid en werkzaamheid van Rapinyl voorspelbaar en dus niet noodzakelijk zijn. Daarnaast leverde de opdrachtgever een aantal onafhankelijke, overweldigend positieve evaluaties van de baten-risicoverhouding van specialisten in palliatieve zorg.

Het CHMP onderschrijft de claims van de aanvrager met betrekking tot dosisverband tussen Rapinyl en Actiq niet en kon daarom geen conclusie formuleren over de vergelijkbaarheid van met Rapinyl en Actiq verkregen systemische blootstelling. Het CHMP achtte het bovendien noodzakelijk om het volledige verslag van de analyse over de vergelijkbaarheid van Rapinyl en Actiq te beoordelen, aangezien de beschikbare farmacokinetische gegevens de vergelijkbaarheid van beide middelen niet konden bevestigen. Daarom kon het werkzaamheids-/veiligheidsprofiel van Rapinyl worden bepaald.

Het CHMP was het ermee eens dat de farmacodynamische eigenschappen en de werkzaamheid van fentanyl terdege zijn aangetoond en nam kennis van het pijnmodel bij doorbraakpijn. Gezien de smalle therapeutische marge van fentanyl is het werkzaamheids-/veiligheidsprofiel sterk afhankelijk van systemische blootstelling aan dit geneesmiddel; daarom is de vergelijkbaarheid van de systemische blootstelling cruciaal. Verder was het CHMP niet overtuigd van de claim van de aanvrager met betrekking tot de biologische beschikbaarheid van fentanyl en meer in het bijzonder de vergelijking tussen Rapinyl en Actiq. Het CHMP vroeg dan ook dat de vergelijkbaarheid in systemische blootstelling afdoende wordt aangetoond. Het CHMP vond de lage incidentie van ongunstige voorvallen bij opioïd-tolerante patiënten geruststellend en vestigde de aandacht op de tekst over dosistitratie in de samenvatting van de productkenmerken (SPC). De redelijk lage intra-individuele variatie in de plasmaconcentraties van fentanyl werd eveneens opgemerkt, alsook de variatie gerelateerd aan vloeistofinname, wondjes in de mond, xerostomie en mucositis. Toch is het CHMP nog steeds van mening dat de veiligheid van Rapinyl verder moet worden onderzocht, in het bijzonder op het vlak van herhaalde toediening, de dosis van 800 µg en de dosistitratie.

Tot slot oordeelde het CHMP dat de aanvrager beperkte informatie verschaftte over de behandeling van de patiënt (titratie tot een werkzame dosis, meerdere toedieningen, toediening tot de hoogste dosering). Daardoor konden de werkzaamheid en veiligheid van Rapinyl in een klinische setting niet worden beoordeeld en kon het volledige, klinisch relevante, tijd-effectprofiel van het geneesmiddel niet worden beschreven. Hoewel het CHMP van oordeel is dat Rapinyl zou kunnen worden gebruikt voor de behandeling van doorbraakpijn bij kankerpatiënten, werden de gecombineerde, beschikbare farmacokinetische, farmacologische en klinische gegevens als onvoldoende beschouwd. Het CHMP vroeg de aanvrager dan ook om klinisch bewijs te leveren voor de werkzaamheid en veiligheid van Rapinyl in de voorgestelde doseringen, inclusief de hoogste.

De aanvrager leverde gegevens van een studie naar de farmacokinetiek van Rapinyl bij 8 opioïd-tolerante kankerpatiënten, die aantoonde dat de farmacokinetische parameters bij patiënten niet verschilden van die bij gezonde vrijwilligers. De farmacokinetische variabiliteit was vergelijkbaar. De aanvrager besprak eveneens xerostomie en mucositis en was van mening dat geen van beide verwacht werd een significante invloed te hebben op de oplossing van sublinguaal Rapinyl, hoewel de aanvrager opmerkte dat Rapinyl naar alle verwachting niet zou worden gebruikt bij patiënten met ernstige mucositis.

Het CHMP oordeelde dat – hoewel er geen redenen waren om te veronderstellen dat geïndividualiseerde dosistitratie niet zou werken voor de meeste patiënten – de hoogste dosis niet werd bestudeerd. Het CHMP oordeelde dat de studieomvang (n=8) te klein was om betrouwbare conclusies te kunnen trekken, als gevolg van het beperkte aantal waarnemingen en de afwezigheid van een statistische analyse van de beschikbare gegevens. Het CHMP kwam daarom tot de conclusie dat de vergelijkbaarheid van patiënten en gezonde vrijwilligers niet was aangetoond.

Conclusie over de vragenlijst

Samenvattend merkte het CHMP op dat er tijdens de procedure geen nieuwe gegevens werden verstrekt door de aanvrager. Het CHMP was het echter niet eens met de mening van de aanvrager dat verdere gegevens over de klinische werkzaamheid en veiligheid van het middel overbodig zijn. De motivering berust inderdaad volledig op een verbingsstrategie, waarbij ervan uitgegaan wordt dat de met Rapinyl verkregen biologische beschikbaarheid dubbel zo hoog is als die welke in dezelfde molaire concentratie wordt verkregen met Actiq. Het CHMP was van oordeel dat dit niet werd aangetoond door de verstrekte gegevens: de betrouwbaarheid van studie EN3267-001 was immers twijfelachtig, omdat aan de hand van de resultaten de biologische beschikbaarheid van de twee formuleringen niet kan worden beoordeeld en omdat de gecombineerde analyse niet kan worden bevestigd. Bovendien was het CHMP van oordeel dat de door de aanvrager verstrekte klinische gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Rapinyl bij de behandeling van doorbraakpijn onder normale omstandigheden schaars zijn en dat er geen conclusie kon worden getrokken op basis van de door de aanvrager vermelde klinische studie. En omdat er slechts beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten beschikbaar zijn, kunnen deze gegevens niet worden vergeleken met de gegevens verkregen bij gezonde vrijwilligers. Daarom kon het CHMP niet bevestigen dat het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van Rapinyl kon worden voorspeld op basis van de door de aanvrager verstrekte documentatie. Tot slot vroeg het CHMP aanvullende gegevens ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van Rapinyl (onafhankelijk van Actiq) bij de behandeling van doorbraakpijn en stelde het een lijst met openstaande kwesties op.

Antwoorden op de lijst met openstaande kwesties en beoordeling door het CHMP

De aanvrager kon als antwoord op deze lijst de tussentijdse analyses aanbieden van twee nog lopende klinische fase III veiligheids- en werkzaamheidsstudies (EN3267-005 en EN3267-007), door Endo in de VS uitgevoerd. De door de aanvrager verstrekte gegevens zijn gebaseerd op klinische gegevens van 221 vrijwilligers en 41 patiënten. De aanvrager verschaftte ook gegevens waaruit bleek dat Rapinyl beantwoordde aan het primaire eindpunt op het vlak van werkzaamheid ('Sum of Pain Intensity Difference' van baseline tot 30 minuten (SPID30)) en dat de resultaten statistisch uiterst significant waren ($p=0,0004$). Daarnaast werden een klinisch relevant, voor een episode van doorbraakpijn adequaat tijd-effectprofiel en zinvolle klinische voordelen voor de patiënten aangetoond; patiënten konden een werkzame dosis van Rapinyl identificeren en deze met succes gebruiken om meerdere episodes van doorbraakpijn onder controle te krijgen. De aanvrager concludeerde dat een optimale dosis Rapinyl zorgt voor een snel intredende pijnstilling, die het profiel van doorbraakpijn bij kanker weerspiegelt. De aanvrager was van oordeel dat de snelheid en mate van absorptie bij Rapinyl en Actiq vergelijkbaar waren en dat de overeenkomst in farmacokinetische profielen tijdens de eerste snelle absorptiefase van 30 minuten werd aangetoond. Bovendien tonen de voor Rapinyl verzamelde gegevens en de substantiële, aanvullende gegevens over blootstelling van kankerpatiënten aan dat vrijwilligers en patiënten een vergelijkbare farmacokinetiek hebben, hetgeen aanvullende studies bij gezonde vrijwilligers overbodig maakt.

De aanvrager was van oordeel dat Rapinyl met succes kan worden getitreerd en herhaaldelijk op een veilige manier kan worden toegediend en werkzaam is bij patiënten met meerdere episodes van doorbraakpijn. Er werden ook veiligheidsgegevens verstrekt uit studies EN3267-005 en EN3267-007 op basis van een tussentijds uittreksel uit de veiligheidsdatabase van januari 2008, waarin alleen de ernstige ongewenste voorvallen aan bod kwamen. Tot die datum waren er (voor beide studies samen) geen meldingen van met Rapinyl verband houdende ernstige ongewenste voorvallen. Aangezien de veiligheid van transmucosaal fentanyl goed beschreven is, zouden relevante veiligheidsproblemen zijn beschouwd als ernstige voorvallen. De aanvrager verdedigde eveneens de dosis van 800ug en besprak de veiligheid van Rapinyl gecombineerd met een chronische pijnbehandeling met fentanyl- of niet-fentanyl-opioïden. De aanvrager oordeelde dat de transmucosale afgifte van fentanyl consistente resultaten produceert, onafhankelijk van het type basisbehandeling..

Tot slot oordeelde de aanvrager dat de resultaten van studies EN3267-005 en EN3267-007 de conclusies op grond van de oorspronkelijke verbingsstrategie bevestigen en aantonen dat Rapinyl veilig en doeltreffend kan worden gebruikt voor de behandeling van meerdere episodes van doorbraakpijn bij opioïd-tolerante kankerpatiënten. De aanvrager gelooft dat de oorspronkelijke

verbinderingsstrategie plus de significante verzameling werkzaamheids- en veiligheidsgegevens bij kankerpatiënten aantonen dat Rapinyl inderdaad een positieve baten-risicoverhouding heeft. Niettegenstaande verbindt de aanvrager zich nog steeds tot het voorgestelde, uitgebreide risicobeheersplan, dat ten uitvoer zal worden gelegd.

Het CHMP bevestigde de ontvangst van de gegevens, nam kennis van en beoordeelde de gegevens van klinische studies EN3267-005 en EN3267-007. De vermelde tussentijdse analyses worden voornamelijk gebruikt om eventuele nieuwe veiligheidssignalen op te sporen en om de werkzaamheid te vergelijken met die welke vastgesteld werd in andere studies. Het CHMP was van oordeel dat de verstrekte informatie voldoende was om te concluderen dat de resultaten na herhaalde toediening voor Actiq en Rapinyl gelijk waren; de dosisevenredigheid van Actiq en Rapinyl werd beschouwd als zijnde aangetoond aan de hand van de gegevens voor eenmalige toediening, in afwachting van verdere klinische veiligheids- en werkzaamheidsgegevens. Het CHMP bevestigde eveneens dat het voorgestelde dosisbereik voor Rapinyl voldoende gedocumenteerd is en dat verdere werkzaamheids- en veiligheidsgegevens over dosistitratie niet noodzakelijk zijn. Daarnaast bestaat er voldoende ervaring met de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met chronische kanker, die al een vaste dosis achtergrondanalgesie met sterke opioïden krijgen toegediend. Hoewel de tussentijdse gegevens het voorgestelde dosisbereik voor Rapinyl weliswaar ondersteunen, vroeg het CHMP toch aanvullende klinische gegevens, die de werkzaamheid/veiligheid van Rapinyl duidelijk aantonen. Het CHMP vond de farmacokinetische gegevens bij gezonde vrijwilligers vs. patiënten te beperkt; het was het er overigens over eens dat de beschikbare gegevens niet wijzen op alarmerende verschillen.

Het CHMP was van oordeel dat, hoewel de werkzaamheidsgegevens aantoonden dat er een statistisch significant verschil in het voordeel van Rapinyl versus placebo op SPID 30 (de primaire criteria) was, de primaire eindpunten toch ook een evaluatie van het verschil in pijnintensiteit aan de hand van een gewone pijnschaal moesten omvatten om de respondent te kunnen definiëren. In deze studie lijken deze criteria en het tijdstip gekozen voor de beoordeling van de werkzaamheid (30 minuten) niet geschikt om de werkzaamheid van een geneesmiddel voor episodes van doorbraakpijn te beoordelen. Episodes van doorbraakpijn duren namelijk gemiddeld 30 minuten. Het CHMP was van mening dat de aanvrager een analyse zou moeten verstrekken van 30% en 50% respondenten na 10 en 15 minuten om het klinisch relevante tijd-effectprofiel beter te kunnen beoordelen. De door de aanvrager gegeven redenen om in dit stadium alleen ernstige ongewenste voorvallen te analyseren, werden aanvaard en de afwezigheid van nieuwe, belangrijke veiligheidsproblemen werd door het CHMP geruststellend gevonden. Toch dient de aanvrager het CHMP een volledige veiligheidsanalyse te verstrekken. Tot slot was het CHMP van oordeel dat de database over de werkzaamheid en veiligheid van Rapinyl bij de behandeling van kankerpatiënten met doorbraakpijn vrij beperkt is; het CHMP vroeg de aanvrager dan ook om aanvullende veiligheidsanalyses in te dienen: gedetailleerde blootstelling van patiënten aan Rapinyl, volledige veiligheidsanalyse, beschrijving van de sterfgevallen.

Op basis van de herziening van de gegevens en de antwoorden oordeelde het CHMP dat de aanvraag voor Rapinyl in aanmerking kwam voor goedkeuring, op voorwaarde dat de aanvrager een bevredigend antwoord op de lijst van openstaande kwesties zou geven.

Antwoorden op de openstaande kwesties en beoordeling door het CHMP

De aanvrager bevestigde dat de tabletten gebruikt in de Endo fase III studies, EN3267-005 en EN3267-007, kwalitatief en kwantitatief identiek zijn aan de tabletten die momenteel in Europa worden gecontroleerd en dat het productieproces, waarbij fentanylcitraat van dezelfde leverancier met identieke specificaties wordt gebruikt, hetzelfde is. Daarom kunnen de conclusies van deze studies worden geëxtrapoleerd naar Rapinyl. Het CHMP was akkoord en beschouwde de zaak als opgelost.

De aanvrager verstrekte verdere geruststelling over het gebruik van Rapinyl bij patiënten met mucositis op basis van publicaties en richtsnoeren en concludeerde dat patiënten met lichte/matige mucositis orale medicatie kunnen gebruiken. Transmucosale vormen van fentanyl zijn echter niet geschikt voor gebruik bij patiënten met ernstige mucositis. In dat geval verdienen andere vormen van toediening de voorkeur. De aanvrager legde een herziene waarschuwing in rubriek 4.4 van de SPC ten uitvoer en riep op tot extra voorzichtigheid tijdens de titratie van patiënten met wondjes in de mond of

mucositis. De aanvrager beschreef verder gegevens van het ogenblik van de veiligheids-cut-off (januari 2008) en oordeelde dat de afgeleide informatie goed overeenkwam met de voor Effentora en Actiq genoemde waarden, hoewel de opdrachtgever geen reden gaf voor de uitval van patiënten. Daarnaast werd de mondholte 15-20 minuten na de behandeling door de arts of verpleegkundige op lokale irritatie gecontroleerd. Er werden geen abnormale resultaten vastgesteld en de tabletten werden goed verdragen, zowel na eenmalige als na herhaalde toediening. Het CHMP oordeelde dat het aantal patiënten dat met succes werd getitreerd tot een werkzame dosis, het aantal benaderde dat werd waargenomen voor zowel Actiq als Effentora; het merkte ook op dat, aangezien 97% van de patiënten die met succes konden worden getitreerd tot een werkzame dosis, de randomiseringsfase van de studie konden voltooien, er geen bijzondere veiligheidsproblemen konden worden geïdentificeerd.

De aanvrager verwees naar de analyse van het verschil in pijnintensiteit (Pain Intensity Difference - PID) voor Rapinyl ten opzichte van placebo vanaf het tijdpunt van 10 minuten in de EN3267-005 studie. In de tussentijdse analyse werd geen analyse uitgevoerd van 30% en 50% respondenten op 10 en 15 minuten; in het eindverslag van de klinische studie werd deze analyse wel van de opdrachtgever gevraagd. Omdat de gegevens niet beschikbaar waren, verstrekten de aanvrager gegevens, die een rechtstreeks verband aantoonde tussen de 33% respondent-analyse en PID; de aanvrager gebruikte de momenteel beschikbare pijngegevens en de PID-waarden om de respondentpercentages van respectievelijk werkzame therapie en placebobehandeling op vroegere tijdpunten te schatten. De uit de extrapolaties verkregen resultaten waren sterk vergelijkbaar met die voor Effentora en Actiq, hoewel ze niet werden gevalideerd. Samenvattend gelooft de aanvrager dat het aantonen van een statistisch significante verbetering in PID op 10 en 15 minuten in EN3267-005 de gepaste, klinisch relevante maat is voor de vroege werkzaamheid van Rapinyl en dat een verbetering in PID rechtstreeks wordt weerspiegeld door een stijging van het aantal respondenten. De aanvrager presenteerde en besprak ook uitgebreid de blootstellingsgegevens voor de 131 patiënten die met succes werden getitreerd in studie EN3267-005 en 007 en voor de patiënten die de follow-upperiodes van 3 en 12 maanden voltooiden.

De aanvrager besprak de eerder verstreekte gegevens over ernstige ongewenste voorvallen tot aan de veiligheids-cut-off van 18 januari 2008 en oordeelde dat de nieuwe veiligheidsgegevens de verbindingstrategie vervulde en in overeenstemming waren met een verdere herziening van bovengenoemde gegevens tot 15 mei 2008. De aanvrager beschreef de waargenomen signalen van ernstige ongewenste voorvallen en merkte op dat slechts één geval door de onderzoeker werd beoordeeld als zijnde gerelateerd aan het studiegeneesmiddel. De aanvrager besprak eveneens het verschil tussen de vrijwilligers (die nog geen opioïden hadden gekregen) en de doelpopulatie van kankerpatiënten (chronische opioïdgebruikers) en merkte op dat het patroon van voorvallen in lijn was met de beschikbare literatuurgegevens over het veiligheidsprofiel van fentanylmiddelen en de afwezigheid van dosisgerelateerde trends in de incidentie van ongewenste voorvallen. Tijdens deze fase III studies werd een groot aantal doses Rapinyl toegediend; er werden ook hoge doses Rapinyl gedurende lange periodes gebruikt zonder dat er enige reden tot bezorgdheid was over de aard en de frequentie van de gerapporteerde ernstige ongewenste voorvallen. Daarom achtte de aanvrager het veiligheidsprofiel van Rapinyl passend voor deze indicatie. Het CHMP werd gerustgesteld door de afwezigheid van veiligheidssignalen gerelateerd aan de gerapporteerde ernstige ongewenste voorvallen, maar vroeg de aanvrager om een volledige veiligheidsanalyse in te dienen als voorwaarde voor de vergunningen voor het in de handel brengen.

De aanvrager verstrekten de casusbeschrijvingen van alle bij de aanvrager gemelde sterfgevallen en controleerde de ongewenste voorvallen met dodelijke afloop, en kwam tot de conclusie dat deze sterfgevallen door de onderzoekers niet konden worden beschouwd als zijnde gerelateerd aan het studiegeneesmiddel. Één patiënt pleegde een geslaagde zelfmoordpoging. Maar aangezien bekend is dat zelfmoordgedachten meer voorkomen bij kankerpatiënten dan bij de algemene bevolking, werden zelfmoord noch zelfmoordgedachten gerapporteerd als een met Actiq of Fentora/Effentora verband houdend ongewenst voorval. Op basis van het vergelijkbare farmacokinetische profiel van Rapinyl en Actiq gelooft de aanvrager dan ook dat dit een sporadisch geval was, in lijn met het oordeel van de onderzoeker dat deze zelfmoord geen verband hield met het studiegeneesmiddel. Het CHMP controleerde de beschrijvingen van de sterfgevallen en bevestigde de conclusies van de aanvrager. Toch verdient de succesvolle zelfmoordpoging aandacht en omdat depressie en stemmingsstoornissen behoren tot de in de SPC van Actiq vermelde ongewenste voorvallen, oordeelde het CHMP dat dit

soort voorvallen van zeer nabij moeten worden gevolgd. Het CHMP vroeg dan ook om deze kwestie te blijven volgen in het kader van de geneesmiddelenbewaking in de periode na het in de handel brengen.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Het CHMP reageerde verheugd op de nieuwe tussentijdse analyses van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens voor Rapinyl, maar oordeelde dat de nieuwe gegevens moeten worden beschouwd als voorlopige gegevens, aangezien de volledige studieresultaten nog niet kunnen worden geëvalueerd. Hoewel het aantal geanalyseerde patiënten vrij laag is, is er nu informatie beschikbaar over de behandeling van doorbraakpijn bij kankerpatiënten in een dosisbereik van 100 µg tot 800 µg; er waren geen nieuwe veiligheidssignalen. Dit werd onderbouwd door de reeds bekende eigenschappen van fentanyl, de ingediende klinische gegevens, de herziene versie van de SPC waarin een strikte, individuele dosistitratie wordt aanbevolen, en het voorgestelde risicobeheersplan.

Uit de werkzaamheidsgegevens blijkt dat Rapinyl statistisch verschilt van placebo bij de behandeling van doorbraakpijn; deze resultaten lijken klinisch relevant te zijn. De aanvrager verstrekke een extrapolatie van PID op 10 en 15 minuten naar respondentpercentages. Dit lijkt een redelijke berekening; toch dient de respondentanalyse te worden ingediend zodra deze beschikbaar is. De beschikbare gegevens over blootstelling werden zoals gevraagd verstrekt en, ook al zijn dit nog geen definitieve gegevens, oordeelde het CHMP dat de blootstelling aan Rapinyl voldoende is op dit ogenblik. Door het lage aantal patiënten dat langdurig werd blootgesteld, dienen de definitieve resultaten van studies EN3267-005 en EN3267-007 te worden ingeleverd als voorwaarde voor de vergunningen voor het in de handel brengen. Op basis van de over de werkzaamheid en veiligheid verstrekte gegevens, lijkt Rapinyl vergelijkbaar te zijn met andere fentanyl-bevattende middelen (Actiq en Effentora) ter behandeling van doorbraakpijn bij kankerpatiënten.

Maar door het vrij lage aantal langdurig blootgestelde patiënten werd de aanvrager als voorwaarde voor de vergunningen voor het in de handel brengen verzocht de definitieve resultaten van studies EN3267-005 en EN3267-007 en de volledige resultaten van de veiligheidsanalyse over ernstige ongewenste voorvallen te verstrekken. Daarnaast moet de suicidaliteit worden gecontroleerd, aangezien depressie en stemmingsstoornissen behoren tot de voor Actiq gerapporteerde ongewenste voorvallen.

Samenvattend oordeelde het CHMP dat de aanvrager de vragen adequaat had beantwoord. Op basis van de herziening van de gegevens en van de antwoorden van de aanvrager op de lijst van openstaande kwesties en de resterende vragen oordeelde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Rapinyl positief was en dat de aanvraag voor Rapinyl sublinguale tabletten 50, 100, 200, 300, 400, 600 en 800 µg kon worden goedgekeurd, mits de aanvrager de wijzigingen in de tekst van de productinformatie doorvoert en voldoet aan de voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen, als beschreven in bijlage IV.

Overwegende dat

- de door de aanvrager verstrekte antwoorden, in het bijzonder de aanvullende klinische gegevens die tijdens de verwijzingsprocedure van het CHMP werden ingediend, de bezorgdheid van het CHMP met succes konden wegnemen;
- het dosisbereik van Rapinyl en de dosisevenredigheid van Actiq en Rapinyl als vaststaand werden beschouwd;
- en mits de aanvrager voldoet aan de voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen, als beschreven in bijlage IV;
- het CHMP de baten-risicoverhouding van Rapinyl als positief beschouwt,

adviseert het CHMP de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en verlening van de vergunning(en) voor het in de handel brengen Rapinyl en aanverwante namen (zie bijlage I). De samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter hiervoor worden beschreven in bijlage III. De aan deze handelsvergunningen verbonden voorwaarden staan in bijlage IV.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapinyl en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik [zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Rapinyl 100 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Rapinyl 200 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Rapinyl 300 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Rapinyl 400 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Rapinyl 600 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
Rapinyl 800 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Tablet voor sublinguaal gebruik bevat 50 microgram fentanyl (als citraat)

100 microgram fentanyl (als citraat)
200 microgram fentanyl (als citraat)
300 microgram fentanyl (als citraat)
400 microgram fentanyl (als citraat)
600 microgram fentanyl (als citraat)
800 microgram fentanyl (als citraat)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

50 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte vijfhoekige tablet
100 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte ronde tablet
200 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte ovale tablet
300 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte driehoekige tablet
400 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte diamantvormige tablet
600 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte “D”-vormige tablet
800 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik is een witte capsulevormige tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Beheer van doorbraakpijn bij volwassen patiënten die gebruik maken van een behandeling met opioïden voor chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een voorbijgaande opflakking van anders onder controle zijnde chronische achtergrondpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rapinyl mag enkel toegediend worden aan patiënten van wie verondersteld wordt dat ze tolerant zijn aan hun behandeling met opioïden voor aanhoudende kankerpijn. Patiënten worden opioïd-tolerant verondersteld als ze minstens 60 mg orale morfine per dag innemen, 25 microgram transdermale fentanyl per uur, of een equi-analgetische dosis van een ander opioïd gedurende een week of langer.

Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik moeten direct onder de tong op het diepste deel toegediend worden. Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet ingeslikt worden, maar moeten oplossen in de sublinguale ruimte zonder te kauwen of zuigen. Raad de patiënt aan om niets te eten of drinken tot de Tablet voor sublinguaal gebruik volledig is opgelost.

Patiënten met een droge mond kunnen water gebruiken om de buccale mucosa te bevochtigen voordat ze Rapinyl innemen.

Dosistitratie:

De optimale dosis Rapinyl zal worden vastgesteld door titratieverhoging, voor elke individuele patiënt. Verscheidene doses zijn beschikbaar voor gebruik tijdens de dosistitratiefase. De gebruikte aanvangsdosis Rapinyl moet 100 microgram zijn, met waar nodig verhoging van de titratie doorheen de reeks beschikbare doseringen.

De Tablet voor sublinguaal gebruik met dosering 50 microgram kan gebruikt worden voor een intermediaire dosistitratiestap.

De patiënten moeten zorgvuldig opgevolgd worden tot een geschikte dosis is bereikt, namelijk één die een adequate pijnstilling verschaft met aanvaardbare bijwerkingen voor elke episode van doorbraakpijn.

Overschakelen van andere producten met fentanyl naar Rapinyl mag niet tegen een 1:1 verhouding gebeuren vanwege de verschillende absorptieprofielen. Als de patiënt overschakelt van een ander product met fentanyl, is een nieuwe dosistitratie met Rapinyl noodzakelijk.

De volgende dosering wordt aanbevolen voor titratie, hoewel de arts in alle gevallen rekening moet houden met de klinische nood van de patiënt, de leeftijd en de vergezellende ziekten.

Alle patiënten moeten de therapie aanvangen met één enkele 100 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik. Als geen adequate pijnstilling verkregen wordt binnen 15-30 minuten na toediening van één enkele Tablet voor sublinguaal gebruik, kan een tweede 100 microgram Tablet voor sublinguaal gebruik toegediend worden. Als met 2 x 100 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik geen bevredigende verzachting van de pijn verkregen werd, moet men voor de volgende episode doorbraakpijn een dosisverhoging naar de volgende beschikbare dosis overwegen. Zet de dosisescalatie stapsgewijs voort tot een adequate pijnstilling wordt bereikt. Deze titratie moet het verloop volgen waarbij één enkele Tablet voor sublinguaal gebruik wordt toegediend, en een bijkomende tweede Tablet voor sublinguaal gebruik na 15-30 minuten indien geen bevredigende verzachting van de pijn verkregen werd. De dosering voor de bijkomende Tablet voor sublinguaal gebruik moet verhoogd worden met 100 tot 200 microgram bij dosissen van 400 microgram en hoger. Dit wordt in het schema hieronder getoond. Voor een enkele episode doorbraakpijn tijdens deze titratiefase mogen niet meer dan twee (2) Tabletten voor sublinguaal gebruik toegediend worden.

Dosering (microgram) van de eerste Tablet voor sublinguaal gebruik per episode doorbraakpijn	Dosering (microgram) van de bijkomende (tweede) Tablet voor sublinguaal gebruik in te nemen 15-30 minuten na de eerste tablet, indien nodig
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Indien adequate verzachting van de pijn verkregen werd met de hogere dosis, maar men acht de bijwerkingen onaanvaardbaar, kan een intermediaire dosis toe (zo nodig met gebruik van de Tablet voor sublinguaal gebruik met 50 microgram of 100 microgram) toegediend worden.

Dosissen hoger dan 800 microgram werden niet geëvalueerd in klinische studies.

Om het risico op bijwerkingen gerelateerd aan opioïden te minimaliseren, en om de gepaste dosis te identificeren, is het noodzakelijk dat de patiënten tijdens het titratieproces van nabij opgevolgd worden door zorgverleners.

Onderhoudstherapie:

Eens een gepaste dosis is bepaald, wat meer dan een tablet kan zijn, moeten de patiënten deze dosis aanhouden en het verbruik beperken tot maximaal vier Rapinyl dosissen per dag.

Aanpassen van de dosis:

Indien de respons (pijnstilling of bijwerkingen) op de getitreerde Rapinyl dosis merkbaar verandert, kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn om een optimale dosis te behouden.

Als men meer dan vier episodes doorbraakpijn per dag ondervindt tijdens een periode van meer dan vier opeenvolgende dagen, moet de dosis van het langwerkende opioïd gebruikt voor aanhoudende pijn opnieuw worden geëvalueerd. Als het langwerkende opioïd of de dosis van het langwerkende opioïd veranderd wordt, moet de dosis Rapinyl opnieuw worden geëvalueerd, en waar nodig getitreerd opdat de patiënt een optimale dosis heeft.

Het is noodzakelijk dat een zorgverlener elke hertrinitatie van een dosis voor elke pijnstillers opvolgt.

Stopzetten van de therapie:

Voor patiënten die niet langer een opioïdtherapie nodig hebben moet men de dosis Rapinyl in overweging nemen voor een geleidelijke titratieverlaging van opioïden, om de mogelijke ontwenningseffecten te minimaliseren.

Bij patiënten die hun chronische opioïdtherapie blijven doornemen voor aanhoudende pijn, maar geen behandeling meer nodig hebben voor doorbraakpijn, mag de therapie met Rapinyl gewoonlijk onmiddellijk stopgezet worden.

Gebruik bij kinderen en adolescenten:

Rapinyl mag niet gebruikt worden bij patiënten jonger dan 18 jaar oud vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Gebruik bij oudere patiënten

De dosistitratie moet bijzonder voorzichtig gebeuren en de patiënten moeten onder zorgvuldig toezicht staan voor wat betreft tekenen van fentanyl toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met nier- en leveraandoeningen

Patiënten met nier- en leverdysfunctie moeten onder zorgvuldig toezicht staan voor wat betreft tekenen van fentanyl toxiciteit tijdens de Rapinyl titratiefase (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Het gebruik van Rapinyl is gecontra-indiceerd in opioïd-naïeve patiënten omwille van het risico op levensbedreigende ademhalingsdepressie.

Ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten en hun verzorgers moeten ingelicht worden dat Rapinyl een werkzaam bestanddeel bevat in een hoeveelheid die voor een kind kan fataal zijn, en daarom moeten alle tabletten buiten bereik en uit het zicht van kinderen bewaard worden.

Omwille van de mogelijk ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij het nemen van een opioïdtherapie, zoals Rapinyl, moeten de patiënten en hun verzorgers zich volledig bewust zijn van het belang Rapinyl correct in te nemen, en welke actie te ondernemen bij symptomen van een overdosis. Voordat men met een Rapinyl therapie begint, is het belangrijk dat de behandeling van de patiënt met langwerkend opioïd voor het beheersen van hun aanhoudende pijn werd gestabiliseerd.

Bij herhaaldelijke toediening van opioïden zoals fentanyl kan een tolerantie en fysische en/of psychologische gewenning optreden. Iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden is zeldzaam.

Net zoals alle opioïden bestaat het risico op klinisch significante ademhalingsdepressie verbonden aan gebruik van Rapinyl. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van Rapinyl bij patiënten met chronische obstructieve longziekten of andere medische aandoeningen die hen aanleg geven tot ademhalingsdepressie (v.b. myasthenia gravis) omwille van het risico op verdere ademhalingsdepressie, wat kan leiden tot respiratoire insufficiëntie.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Rapinyl aan patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn aan de intracraniale effecten van hypercapnie, zoals zij die bewijs vertonen van een verhoogde intracraniale druk, verlaagd bewustzijn, coma of hersentumoren. Bij patiënten met hoofdletsels kan het klinische verloop gemaskeerd zijn door het gebruik van opioïden. Gebruik opioïden in een dergelijk geval enkel indien absoluut noodzakelijk.

Van intraveneus fentanyl werd aangetoond dat het bradycardie veroorzaakt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Rapinyl bij patiënten met bradyaritmie.

Gegevens uit intraveneuze studies met fentanyl suggereren dat oudere patiënten een verlaagde klaring en een verlengde halfwaardetijd kunnen hebben, en dus gevoeliger kunnen zijn aan het werkzame bestanddeel dan jongere patiënten. Houd zorgvuldig toezicht op bejaarden, cachectische, of verzwakte patiënten voor wat betreft tekenen van fentanyl toxiciteit en verlaag de dosis indien nodig.

Rapinyl moet bedachtzaam toegediend worden aan patiënten met lever- of nierdysfunctie, in het bijzonder tijdens de titratiefase. Het gebruik van Rapinyl bij patiënten met nier- of leverstoornissen kan de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen en de systemische klaring verlagen, wat kan leiden tot accumulatie en verhoogde en verlengde effecten van de opioïden.

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met hypovolemie en hypotensie.

Rapinyl werd niet bestudeerd bij patiënten met wonden in de mond of met mucositis. Bij deze patiënten kan het risico op verhoogde systemische blootstelling aan geneesmiddelen voorkomen, en daarom wordt extra waakzaamheid tijdens de dosistitratie aanbevolen.

Er zijn normaal geen merkbare effecten voor het stopzetten van de behandeling met Rapinyl, maar mogelijke ontwenningsverschijnselen zijn angst, tremor, zweten, bleek zijn, misselijkheid en overgeven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fentanyl wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit remmen, zoals macrolide-antibiotica (v.b. erytromycine), azol-antimycotica (v.b. ketoconazol, itraconazol) of bepaalde proteaseremmers (v.b. ritonavir) kunnen de biologische beschikbaarheid van fentanyl verhogen door het verlagen van de systemische klaring ervan, wat mogelijk de effecten van opioïden verhoogt of verlengt. Ook van grapefruitsap is bekend dat het CYP3A4 remt. Wees daarom voorzichtig bij het toedienen van Fentanyl tegelijk met CYP3A4-inhibitoren aan patiënten.

Gelijktijdig gebruik van andere neurodepressoren, zoals andere morfinederivaten (pijnstillende en hoeststillende middelen), algemene anesthetica, spierrelaxantia, sedatieve antidepressiva, sedatieve H1-antihistaminica, barbituraten, anxiolytica (d.w.z. benzodiazepines), hypnotica, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen kunnen verhoogde neurodepressoreffecten produceren. Ademhalingsdepressie, hypotensie en diepe sedatie kunnen optreden.

Alcohol potentieert de sedatieve effecten van pijnstillende middelen op morfinebasis, daarom is het gelijktijdig toedienen van Rapinyl met alcoholische dranken of medicinale producten met alcohol niet aanbevolen.

Rapinyl is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die monoamine oxidase (MAO)-remmers hebben ontvangen in de afgelopen 14 dagen omdat ernstige en onvoorspelbare potentiatie door MAO-remmers gemeld zijn met opioïd pijnstillende middelen.

Het gelijktijdige gebruik van partiële opioïd-agonisten/opioïd-antagonisten (v.b. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) is niet aanbevolen. Ze hebben een hoge affiniteit voor opioïdreceptoren met relatief lage intrinsieke activiteit en daarom werken ze gedeeltelijk het pijnstillend effect van fentanyl tegen, en kunnen ze ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij opioïdverslaafde patiënten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fentanyl tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Fentanyl mag enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer dit strikt noodzakelijk is.

Langetermijnbehandeling tijdens de zwangerschap kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij het pasgeboren kind.

Fentanyl mag niet gebruikt worden tijdens de weeën en baring (met inbegrip van een keizersnede) aangezien fentanyl doorheen de placenta gaat en ademhalingsdepressie bij de foetus of bij het pasgeboren kind kan veroorzaken.

Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij het zogende kind. Fentanyl mag enkel door vrouwen die borstvoeding geven gebruikt worden als de voordelen duidelijk groter zijn dan de mogelijke risico's voor zowel moeder en kind.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Fentanyl kan echter de mentale of fysieke vaardigheid om mogelijk gevaarlijke taken uit te voeren, zoals rijden of machines bedienen, nadelig beïnvloeden. Patiënten moeten het advies krijgen om niet te rijden of machines te bedienen als ze duizelig of slaperig worden, of onscherp of dubbel zien tijdens het nemen van Rapinyl.

4.8 Bijwerkingen

Typische bijwerkingen van opioïden zijn te verwachten voor Rapinyl; bij voortgezet gebruik hebben ze de neiging te dalen in intensiteit. De meest ernstige mogelijke bijwerkingen verboden aan het gebruik van opioïden zijn ademhalingsdepressie (wat kan leiden tot ademhalingsstilstand), hypotensie en shock. Andere zeer vaak gemelde bijwerkingen omvatten: misselijkheid, overgeven, constipatie, hoofdpijn, slaperigheid/vermoeidheid en duizeligheid.

De bijwerkingen uit klinische studies met Rapinyl bij patiënten en vrijwilligers, met een vermoedelijke relatie tot de behandeling, zijn hieronder opgesomd volgens het orgaanclassificatiesysteem en de frequentie (zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100, < 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zenuwstelselaandoeningen

*Ze*er vaak: Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn

Vaak: Vasovagale reactie, hypesthesie, paresthesie, hyperacusis

Oogaandoeningen

Vaak: Abnormaal zicht

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Ademhalingsdepressie, rhinitis, faryngitis

Maagdarmstelselaandoeningen

*Ze*er vaak: Misselijkheid

Vaak: Overgeven, buikpijn, diarree, constipatie, maagongemak, dyspepsie, droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag, pruritus

Bloedvataandoeningen

Vaak: Orthostatische hypotensie, blozen, opvliegers

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Ze*er vaak: Vermoeidheid

Vaak: Asthenie, irritatie op de plaats van toediening

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, anorexie, concentratiestoornissen, euforie

Al de bijwerkingen hierboven werden gemeld bij opioïd-naïeve vrijwilligers bij wie Rapinyl toegediend werd. De patiënten (n=23) behandeld met Rapinyl ervoeren enkel duizeligheid, misselijkheid en overgeven.

De volgende bijwerkingen verbonden aan andere fentanyl producten zijn ook gemeld (zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100, < 1/10$; soms $\geq 1/1.000, < 1/100$; zelden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$; zeer zelden $< 1/10.000$; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)):

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie, tachycardie, hypertensie

*Ze*er zelden: Aritmieën

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Myoclonus, slapeloosheid, smaakstoornissen

Soms: Abnormale tred/coördinatie, vertigo, amnesie, spraakstoornissen, tremor

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hypoventilatie, astma, dyspneu

*Ze*er zelden: Apneu, hemoptyse

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Gastro-intestinale occlusie, dysfagie, mondzweren/stomatitis, tongstoornissen

Soms: Vergroot abdomen, flatulentie, dorst

Zelden: Hik

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Urineretentie, verandering in de urinefrequentie

Zeer zelden: Urineblaas spasme, oligurie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Zweten

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Vaak: Accidenteel letsel

Bloedvataandoeningen

Vaak: Vasodilatatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Malaise

Psychische stoornissen

Vaak: Hallucinaties, verwarring, angst, nervositeit, abnormaal denken, abnormale dromen

Soms: Agitatie, depersonalisatie, emotionele labiliteit

4.9 Overdosering

De symptomen van een fentanyl overdosering zijn een uitbreiding van de farmacologische werkingen, het meest ernstige effect is ademhalingsdepressie, wat kan leiden tot ademhalingsstilstand.

Het beheer van een opioïd-overdosering op onmiddellijke termijn omvat het verwijderen van alle overblijvende Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik uit de mond, fysieke en verbale stimulering van de patiënt en een inschatting van het bewustzijnsniveau. Een duidelijke luchtweg moet worden ingesteld en onderhouden. Indien nodig moet een orofaryngeale luchtweg of endotracheale buis ingebracht worden, zuurstof toegediend, en begonnen met mechanische ventilering, zoals gepast. Adequate lichaamstemperatuur en parenterale vloeistofinname moet worden onderhouden.

Voor de behandeling van accidentele overdosering in opioïd-naïeve personen moet naloxon of andere opioïd-antagonisten gebruikt worden zoals klinisch aangeduid en in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken ervan. Herhaalde toediening van de opioïd antagonist kan nodig zijn als de ademhalingsdepressie voortduurt.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van naloxon of andere opioïd-antagonisten om de overdosering bij patiënten met opioïd-onderhoudsbehandeling te behandelen, omwille van het risico een acuut ontwenningsverschijnsel te versnellen.

Als ernstige of aanhoudende hypotensie voorkomt moet men hypovolemie in overweging nemen, en moet de aandoening beheerd worden met een gepaste parenterale vloeistoftherapie.

Spierstijfheid die interfereert met de ademhaling is gemeld voor fentanyl en andere opioïden. In deze situatie kan endotracheale intubatie, geassisteerde ventilatie en het toedienen van zowel opioïd-antagonisten als spierrelaxantia nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Fenylpiperidine-derivaten. ATC-code: N02AB03

Fentanyl is een krachtig μ -opioïd analgeticum met een snel optreden van de analgesie en een korte werkingsduur. Fentanyl is ongeveer 100 maal krachtiger dan morfine als analgeticum.

Bijwerkingen van fentanyl op het centraal zenuwstelsel (CZS), de ademhaling en de gastro-intestinale functie zijn kenmerkend voor opioïd-analgetica, en deze worden beschouwd als zijnde klasse-effecten.

De analgetische effecten van fentanyl zijn verbonden aan de bloedspiegel van het werkzaam bestanddeel; in opioïd-naïeve patiënten liggen de minimum effectieve analgetische serumconcentraties van fentanyl tussen 0,3-1,2 ng/ml, terwijl een bloedspiegel van 10-20 ng/ml chirurgische anesthesie en diepe ademhalingsdepressie produceert.

Men heeft bij patiënten met chronische kankerpijn op een stabiele onderhoudsdosering van opioïden aangetoond dat Rapinyl, vergeleken met een placebo, vanaf 15 minuten na de toediening significant meer verzachting van de doorbraakpijn induceert en dat er significant minder nood is aan analgetische rescue-therapie. De veiligheid en werkzaamheid van Rapinyl werd geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel namen bij het opkomen van de episode met doorbraakpijn. Preventief gebruik van Rapinyl voor voorspelbare pijnepisodes werd niet in de klinische onderzoeken onderzocht.

Fentanyl, net zoals alle μ -opioïd receptor agonisten, produceert dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Dit risico is hoger bij opioïd-naïeve personen dan bij patiënten die ernstige pijn ervaren of die chronische opioïdtherapie ondergaan. Langetermijnbehandeling met opioïden leidt kenmerkend tot de ontwikkeling van tolerantie voor hun bijwerkingen.

Terwijl opioïden in het algemeen de tonus van de gladde spier van de urineweg verhogen, is het netto effect eerder variabel, in sommige gevallen produceert het urinaire aandrang, in andere gevallen moeilijkheden bij het urineren.

Opioïden verhogen de tonus en verlagen de propulsieve contracties van de gladde spier van het spijsverteringskanaal, dit leidt tot een langere gastrointestinale transittijd wat verantwoordelijk kan zijn voor het constiperende effect van fentanyl.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fentanyl is een zeer lipofiel geneesmiddel dat zeer snel geabsorbeerd wordt door de orale mucosa en trager door het spijsverteringskanaal. Oraal toegediende fentanyl ondergaat uitgesproken hepatische en intestinale first-pass-effecten.

Rapinyl is een snel oplossende Tablet voor sublinguaal gebruik. Er is een snelle absorptie van fentanyl ongeveer 30 minuten na toediening van Rapinyl. De biologische beschikbaarheid van Rapinyl werd niet bestudeerd maar wordt geschat op ongeveer 70%. De gemiddelde maximale plasmaconcentraties van fentanyl liggen tussen 0,2 en 1,3 ng/ml (na toediening van 100 tot 800 μ g Rapinyl) en worden bereikt binnen 22,5 tot 240 minuten.

Ongeveer 80-85% van fentanyl is gebonden aan plasmaproteïnes, voornamelijk α 1-glycoproteïne en in mindere mate aan albumine en lipoproteïne. Het verdelingsvolume van fentanyl bij steady state is ongeveer 3-6 l/kg.

Fentanyl wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP3A4 tot een aantal farmacologisch inactieve metabolieten, met inbegrip van norfentanyl. Binnen 72 uur intraveneuze toediening van fentanyl wordt ongeveer 75% van de dosis uitgescheiden in de urine, meestal als metabolieten, met minder dan 10% als onveranderd geneesmiddel. Ongeveer 9% van de dosis wordt teruggevonden in de feces, hoofdzakelijk als metabolieten. De totale plasmaklaring van fentanyl is ongeveer 0,5 l/h/kg. Na de toediening van Rapinyl is de halfwaardetijd van voornaamste eliminatie van fentanyl ongeveer 7 uur (tussen 3-12,5 uur), en de uiteindelijke halfwaardetijd is ongeveer 20 uur (tussen 11,5-25 uur).

Er is aangetoond dat de farmacokinetica van Rapinyl proportioneel is met de dosis binnen de dosisgrenzen 100 tot 800 μ g.

Farmacokinetica bij speciale groepen

Stoornissen van de nier- of leverfunctie kunnen verhoogde serumconcentraties veroorzaken. Bejaarden, cachectische, of verzwakte patiënten kunnen een lagere fentanylklaring hebben, wat een langere uiteindelijke halfwaardetijd voor de stof kan veroorzaken (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheidsfarmacologie en de toxiciteitsgegevens bij herhaalde dosis duiden niet op een speciaal risico voor mensen dat nog niet besproken werd in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken. Dierproeven hebben een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde mortaliteit bij de foetus van de rat aangetoond. Teratogene effecten zijn daarentegen niet aangetoond.

Testen voor de mutageniciteit op bacteriën en knaagdieren gaven negatieve resultaten. Net zoals andere opioïden toonde fentanyl *in vitro* mutagene effecten op zoogdiercellen. Een mutageen risico bij het therapeutische gebruik lijkt zeer onwaarschijnlijk aangezien de effecten enkel werden geïnduceerd bij heel hoge concentraties.

Er werden geen studies uitgevoerd voor wat betreft de carcinogeniciteit op lange termijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Gesilicifieerd microkristallijn cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik zijn verpakt in OPA/PVC/aluminium/aluminium blisters verpakt in een kartonnen doos. De verpakking heeft een kleurencode voor elke dosering van de Rapinyl Tablet voor sublinguaal gebruik.

Verpakkingsgrootte: Verpakkingen van 10 of 30 Tabletten voor sublinguaal gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Afvalstoffen dienen op een veilige manier te worden weggegooid. Patiënten/verzorgers moeten aangemoedigd worden om alle ongebruikte producten terug naar de apotheek te brengen, waar ze dienen te worden vernietigd overeenkomstig nationale en lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Karton Etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapinyl en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik
[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Rapinyl 100 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 200 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 300 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 400 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 600 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 800 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke sublinguale tablet bevat 50 microgram fentanyl (als citraat)

100 microgram fentanyl (als citraat)

200 microgram fentanyl (als citraat)

300 microgram fentanyl (als citraat)

400 microgram fentanyl (als citraat)

600 microgram fentanyl (als citraat)

800 microgram fentanyl (als citraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet voor sublinguaal gebruik

10 tabletten

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Sublinguaal gebruik

Onder de tong oplossen.

Niet inslikken

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag ENKEL worden gebruikt zoals voorgeschreven. Als het product door anderen wordt gebruikt kan dit ERNSTIG risico opleveren voor hun gezondheid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: (maand/jaar)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Houd Rapinyl op een afgesloten bewaarplaats

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet-gebruikte producten moeten, indien mogelijk, naar uw apotheker gebracht worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot: XXXX

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[Nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapinyl en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 µg Tabletten voor sublinguaal gebruik

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Rapinyl 100 µg Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 200 µg Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 300 µg Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 400 µg Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 600 µg Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 800 µg Tabletten voor sublinguaal gebruik

Fentanyl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Rapinyl en geassocieerde namen (zie Bijlage I) **50 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik**
[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Rapinyl 100 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 200 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 300 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 400 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 600 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Rapinyl 800 microgram Tabletten voor sublinguaal gebruik

Fentanyl

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Rapinyl en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Rapinyl inneemt
3. Hoe wordt Rapinyl ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Rapinyl
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS RAPINYL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Rapinyl is een behandeling voor mensen **die al regelmatig sterke pijnstillende medicijnen (opioiden) moeten nemen** voor de aanhoudende kankerpijn, maar die een behandeling voor hun doorbraakpijn nodig hebben. Bespreek dit met uw arts als u niet zeker bent.

Doorbraakpijn is pijn die plots optreedt, ook al hebt u uw gewoonlijke opioïd pijnstillende medicijnen ingenomen of gebruikt.

Het werkzaam bestanddeel in Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik is fentanyl. Fentanyl behoort tot een groep sterke pijnstillende medicijnen die opioïden genoemd worden.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U RAPINYL INNEEMT

Gebruik Rapinyl niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent aan fentanyl of voor één van de andere bestanddelen van Rapinyl
- als u ernstige ademhalingsproblemen hebt

Voordat u start met de behandeling met Rapinyl, **moet u al regelmatig voorgeschreven sterke pijnstillende medicijnen, opioïden geheten, nemen of gebruiken om uw aanhoudende pijn te beheersen**. Zoniet kan dit geneesmiddel ernstige ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken (zie rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen). Bespreek dit met uw arts als u niet zeker bent.

Wees extra voorzichtig met Rapinyl

Raadpleeg uw arts voorafgaand aan de behandeling als u een van de volgende heeft of kort geleden gehad heeft, aangezien uw arts hier rekening mee moet houden bij het voorschrijven van uw dosis:

- hoofdlletsel, omdat Rapinyl de mate van het letsel kan verdoezelen
- ademhalingsproblemen of aan myasthenia gravis lijden (een aandoening gekenmerkt door spierzwakte)
- een traag hartritme of lage bloeddruk
- lever- of nierziekte, aangezien dit kan maken dat uw arts de dosis voorzichtiger moet aanpassen
- een hersentumor en/of verhoogde intracraniale druk (een verhoging van de druk in de hersenen die ernstige hoofdpijn veroorzaakt, misselijkheid en troebel zicht)
- mondwonden of mucositis (zwellen en roodheid aan de binnenkant van de mond)

Wanneer u Rapinyl neemt en u moet een chirurgische ingreep ondergaan, breng dan uw dokter of tandarts op de hoogte dat u dit geneesmiddel neemt.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt (andere dan uw gewoonlijke opioïd pijnstillende medicijnen. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect van Rapinyl verhogen:

- Bepaalde types antimycotica met v.b. ketoconazol of itraconazol (gebruikt bij het behandelen van schimmelinfecties).
- Bepaalde types antibiotica om infecties te behandelen (macroliden genaamd, met v.b. erythromycine).
- Bepaalde types antivirale geneesmiddelen om infecties veroorzaakt door virussen te behandelen (proteaseremmers genaamd, met v.b. ritonavir).
- Geneesmiddelen met alcohol
- Geneesmiddelen genaamd monoamine-oxidase (MAO)-remmers, gebruikt bij ernstige depressie en de ziekte van Parkinson. Vertel het uw arts als u dit type geneesmiddelen de afgelopen twee weken heeft gebruikt

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect van Rapinyl verlagen:

- Bepaalde types sterke pijnstillende geneesmiddelen met v.b. buprenorfine of pentazocine

Rapinyl kan het effect versterken van geneesmiddelen die u slaperig maken, met inbegrip van:

- Andere **sterke pijnstillende geneesmiddelen** (opioïd-type geneesmiddelen v.b. tegen de pijn en het hoesten)
- Algemene anesthetica (gebruikt om u tijdens operaties in slaap te brengen)
- Spierrelaxantia
- Slaaptabletten
- Geneesmiddelen voor het behandelen van
 - depressie
 - allergieën
 - angst en psychose
- Geneesmiddelen met clonidine (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen).

Inname van Rapinyl met voedsel en drank

Rapinyl kan sommige mensen slaperig maken. Drink geen alcohol zonder uw arts te raadplegen omdat dit u nog slaperiger kan maken dan gewoonlijk.

Drink geen grapefruitsap tijdens een voorgeschreven behandeling met Rapinyl omdat dit de bijwerkingen van Rapinyl kan versterken.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik geen Rapinyl tijdens de zwangerschap tenzij uw arts u dit specifiek heeft gezegd.

Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan extreme slaperigheid en oppervlakkig ademen veroorzaken in het zogende kind. Raadpleeg uw arts en gebruik geen Rapinyl tijdens de borstvoeding, tenzij uw arts vindt dat de voordelen voor u groter zijn dan de risico's voor het kind.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rapinyl kan de mentale en/of fysieke vaardigheid om mogelijk gevaarlijke taken uit te voeren, zoals rijden of machines bedienen, nadelig beïnvloeden.

Rijd niet of bedien geen machines als u zich duizelig voelt, slaperig of troebel zicht heeft wanneer u Rapinyl inneemt.

3. HOE WORDT RAPINYL INGENOMEN

Voordat u Rapinyl voor de eerste maal neemt zal uw arts u uitleggen hoe Rapinyl moet worden ingenomen om uw doorbraakpijn doeltreffend te behandelen.

Neem Rapinyl altijd exact zoals uw arts u verteld heeft. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Dit product mag UITSLUITEND door u gebruikt worden volgens de instructies van uw arts. Het mag door niemand anders gebruikt worden aangezien dit ERNSTIG risico voor hun gezondheid kan opleveren, in het bijzonder voor kinderen.

Beginfase – De meest gepaste dosering vinden

Om u goed te kunnen behandelen met Rapinyl moet uw arts de meest gepaste dosering voor een episode doorbraakpijn bepalen. Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik zijn beschikbaar in een reeks doseringen. Om de meest gepaste dosering te vinden kan het nodig zijn om een reeks verschillende doseringen van de Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik uit te proberen gedurende een aantal episodes doorbraakpijn. Uw arts zal u hierbij helpen en samen met u de beste dosering vinden om de tablet te gebruiken.

Als u onvoldoende pijnverlichting verkrijgt uit één tablet kan uw arts u vragen om twee tabletten in te nemen om een episode van doorbraakpijn te behandelen. Neem alleen een tweede tablet als uw arts u dat voorschrijft, aangezien dit in een overdosis kan resulteren. Uw arts zal u helpen om de beste tablet dosering te vinden.

Rapinyl is een type geneesmiddel dat verschilt van andere geneesmiddelen die u misschien heeft gebruikt om uw doorbraakpijn te behandelen. **Gebruik altijd de dosering Rapinyl zoals voorgeschreven door uw arts** – dit kan een andere dosering zijn dan de dosering die u voor andere geneesmiddelen heeft gebruikt om uw doorbraakpijn te behandelen.

Onderhoudsfase – Zodra u de meest geschikte dosering heeft gevonden

Zodra u samen met uw arts de meest geschikte dosering Rapinyl tabletten heeft gevonden voor het onderdrukken van uw doorbraakpijn, mag u deze dosis niet meer dan vier maal per dag innemen. **Een dosis Rapinyl kan bestaan uit meer dan één tablet.**

Als u denkt dat de dosis Rapinyl die u gebruikt uw doorbraakpijn niet bevredigend onderdrukt, meld dit aan uw arts, want hij moet uw dosis dan misschien aanpassen.

Verander uw dosis Rapinyl niet, tenzij uw arts dit vraagt.

Het geneesmiddel innemen

Rapinyl is bestemd voor sublinguaal gebruik. Dit wil zeggen dat de tablet onder de tong moet worden gelegd waar ze snel oplost opdat het fentanyl geabsorbeerd wordt doorheen de lagen van de mond. Zodra het is geabsorbeerd, begint fentanyl te werken om de pijn te verlichten.

Wanneer u een episode van doorbraakpijn heeft, neem als volgt de dosis geadviseerd door uw arts:

- Neem als u een droge mond heeft een slokje water om de mond te bevochtigen. Spuw het water uit of slik het in.
- Neem de tablet(ten) uit de blisterverpakking vlak voor het gebruik.
- Trek het treklijpje van de bovenlaag van een blister naar achter en haal de tablet er voorzichtig uit. Probeer de Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik niet door de bovenlaag te duwen zoals voor een normale tablet
- Leg de tablet zo ver als u kunt onder de tong en laat hem volledig oplossen.
- Rapinyl zal snel onder de tong oplossen en geabsorbeerd worden om de pijn te verlichten. Daarom is het belangrijk dat u niet zuigt of kauwt op de tablet, en hem niet inslikt.
- Tot de tablet onder uw tong volledig is opgelost mag u niets eten of drinken.

Wat u moet doen als u meer van Rapinyl heeft ingenomen dan u zou mogen

- verwijder alle overblijvende tabletten uit uw mond
- breng uw verzorger of iemand anders thuis op de hoogte wat is gebeurd
- uzelf of uw verzorger moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts, apotheker of het plaatselijke ziekenhuis om te bespreken wat u moet doen
- terwijl gewacht wordt op de arts, moet men de persoon wakker houden door tegen hem/haar te praten of hem/haar nu en dan dooreen te schudden

Symptomen van een overdosis omvatten:

- extreme slaperigheid
- traag, oppervlakkig ademen

Zoek onmiddellijk spoedeisende medische hulp als deze optreden.

Zoek onmiddellijk medische spoedhulp als u denkt dat iemand Rapinyl per ongeluk heeft ingenomen.

Als u stopt met het innemen van Rapinyl

Uitsluitend op advies van uw arts mag u ophouden de Rapinyl Tabletten voor sublinguaal gebruik te nemen. U moet uw gewoonlijke opioïd pijnstillende medicijnen voor aanhoudende pijn blijven innemen zoals geadviseerd door uw arts.

Er zijn normaal geen merkbare effecten voor het stopzetten van de behandeling met Rapinyl, maar mogelijke ontwenningsverschijnselen zijn angst, tremor, zweten, bleek zijn, misselijkheid en overgeven.

Praat echter met uw arts als u bezorgd bent over de verlichting van uw pijn.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Rapinyl bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Als u zich ongewoon of extreem slaperig voelt, of uw ademhaling wordt traag en oppervlakkig, moet uzelf of uw verzorger onmiddellijk contact opnemen met uw arts of het plaatselijke ziekenhuis voor spoedhulp (zie ook rubriek 3 “Wat u moet doen als u meer van Rapinyl heeft ingenomen dan u zou mogen”).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid/vermoeidheid, duizeligheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 gebruikers):

- overgeven, diarree, constipatie, maagpijn, opgeblazen gevoel, indigestie, eetlustverlies
- depressie, concentratiemoeilijkheden, overdreven gevoel van welzijn
- verhoogde gevoeligheid voor geluid en lawaai, troebel of dubbel zicht
- lage bloeddruk, opvliegers/het warm hebben, traag oppervlakkig ademen, zich zwak voelen, zich flauw voelen, verminderde gevoeligheid voor aanraken, gevoelloosheid of prikkeling
- lopende of verstopte neus, droge mond, pijnlijke keel, jeuken van de huid, huiduitslag, irritatie onder de tong

Andere bijwerkingen verbonden met fentanyl producten:

- Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (meer dan 1 op de 10 gebruikers):
overmatig zweten
- Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 gebruikers):
zich verward voelen, zich angstig of nerveus voelen, hallucinaties, abnormaal denken, spierschokken, moeilijkheden om te slapen, vreemde dromen, tong- of smaakproblemen, blozen, mondzweren/-blaren, blokkade van de darm, slikproblemen, vatbaar voor ongelukken
- Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1000 gebruikers):
rusteloos gevoel, onthecht gevoel, stemmingswisselingen, beven, spraakproblemen, vergeetachtigheid, coördinatieverlies, vertigo, trage of snelle hartslag, hoge bloeddruk, moeilijk ademen, traag oppervlakkig ademen, astma, gezwollenheid, winderigheid, dorst, moeilijkheden om naar het toilet te gaan, verandering in de frequentie van het naar het toilet gaan, onwelzijn
- Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 gebruikers):
hik
- Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):
onregelmatige hartslag, stoppen met ademen, bloed in het speeksel, daling in de hoeveelheid urine, pijnlijke blaascontractie

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U RAPINYL

Het pijnstillend geneesmiddel in Rapinyl is erg sterk en kan levensbedreigend zijn als een kind dit per ongeluk inneemt. Houd Rapinyl buiten het bereik en zicht van kinderen.

Gebruik Rapinyl niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Bewaar Rapinyl op een afgesloten plaats.

Indien mogelijk moet het niet-gebruikte product naar uw apotheker gebracht worden voor een veilige verwijdering. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Rapinyl

Het werkzaam bestanddeel is fentanyl. Een Tablet voor sublinguaal gebruik bevat:

50 microgram fentanyl (als citraat)
100 microgram fentanyl (als citraat)
200 microgram fentanyl (als citraat)
300 microgram fentanyl (als citraat)
400 microgram fentanyl (als citraat)
600 microgram fentanyl (als citraat)
800 microgram fentanyl (als citraat)

De andere bestanddelen zijn mannitol (E421), gesilicifiseerde microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Rapinyl er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Rapinyl is een kleine witte tablet voor sublinguaal gebruik (om onder de tong te leggen). Het is verkrijgbaar in een reeks verschillende doseringen en vormen. Uw arts zal de dosering (vorm) en hoeveelheid van de voor u gepaste tabletten voorschrijven.

De 50 microgram tablet is een witte vijfhoekige tablet
De 100 microgram tablet is een witte ronde tablet
De 200 microgram tablet is een witte ovale tablet
De 300 microgram tablet is een witte driehoekige tablet
De 400 microgram tablet is een witte diamantvormige tablet
De 600 microgram tablet is een witte "D"-vormige tablet
De 800 microgram tablet is een witte capsulevormige tablet

Rapinyl tabletten zijn verkrijgbaar in dozen van 10 of 30 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant:

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fabrikant:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Zweden
Tel. +46 8 6025200

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

BIJLAGE IV

VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De bevoegde nationale instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen waarborgen dat de vergunninghouders voldoen aan onderstaande voorwaarden:

De aanvrager verbindt zich ertoe de bevoegde nationale instantie van de rapporterende lidstaat de volgende informatie te verstrekken:

- de analyse van de 30% en 50% respondentpercentages op 10 en 15 minuten voor studie EN-3267-005;
- de definitieve resultaten van studies EN3267-005 en 3267-007, inclusief gedetailleerde blootstelling van patiënten en volledige veiligheidsanalyse.