

## **ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS DE LOS  
MEDICAMENTOS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES Y AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

| <b><u>Estado Miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b> | <b><u>Solicitante</u></b>   | <b><u>(Marca de fantasía)Nombre</u></b> | <b><u>Dosis</u></b>  | <b><u>Forma farmacéutica</u></b> | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|--|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Austria                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Bélgica                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Chipre                       |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl <sup>1</sup>                    | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |

---

<sup>1</sup> Nombre pendiente de aprobación

| <b><u>Estado Miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b> | <b><u>Solicitante</u></b>   | <b><u>(Marca de fantasía)Nombre</u></b> | <b><u>Dosis</u></b>  | <b><u>Forma farmacéutica</u></b> | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|--|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| República checa              |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Dinamarca                    |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Estonia                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Finlandia                    |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl <sup>2</sup>                    | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |

---

<sup>2</sup> Nombre pendiente de aprobación

| <b><u>Estado Miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b> | <b><u>Solicitante</u></b>   | <b><u>(Marca de fantasía)Nombre</u></b> | <b><u>Dosis</u></b>  | <b><u>Forma farmacéutica</u></b> | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|--|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Francia                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Alemania                     |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Grecia                       |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Hungría                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |

| <b><u>Estado Miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b> | <b><u>Solicitante</u></b>   | <b><u>(Marca de fantasía)Nombre</u></b> | <b><u>Dosis</u></b>  | <b><u>Forma farmacéutica</u></b> | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|--|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Islandia                     |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Irlanda                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Italia                       |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl <sup>3</sup>                    | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Letonia                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |

---

<sup>3</sup> Nombre pendiente de aprobación

| <b><u>Estado Miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b> | <b><u>Solicitante</u></b>   | <b><u>(Marca de fantasía)Nombre</u></b> | <b><u>Dosis</u></b>  | <b><u>Forma farmacéutica</u></b> | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|--|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Lituania                     |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Luxemburgo                   |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Noruega                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Polonia                      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |

| <b><u>Estado Miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b> | <b><u>Solicitante</u></b>   | <b><u>(Marca de fantasía)Nombre</u></b> | <b><u>Dosis</u></b>  | <b><u>Forma farmacéutica</u></b> | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|--|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Portugal                     |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| República de Eslovaquia      |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Eslovenia                    |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| España                       |  | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl <sup>4</sup>                    | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |

---

<sup>4</sup> Nombre pendiente de aprobación

| <b><u>Estado Miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>                    | <b><u>Solicitante</u></b>   | <b><u>(Marca de fantasía)Nombre</u></b> | <b><u>Dosis</u></b>  | <b><u>Forma farmacéutica</u></b> | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|---|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Suecia                       | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido |   | Abstral                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |
| Reino Unido                  |   | ProStrakan Ltd,<br>Galabank Business Park,<br>Galashiels TD1 1QH<br>Reino Unido | Rapinyl                                 | 50µg<br>100µg<br>200µg<br>300µg<br>400µg<br>600µg<br>800µg | Comprimido sublingual            | Vía sublingual                      |

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, LOS ETIQUETADOS Y LOS PROSPECTOS PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE RAPINYL Y NOMBRES ASOCIADOS (véase Anexo I)

El solicitante ProStrakan Ltd presentó, con arreglo al procedimiento descentralizado, una solicitud de autorización de comercialización para Rapinyl, un comprimido sublingual que contiene 50, 100, 200, 300, 400, 600 u 800 µg de fentanilo, en forma de citrato. El fentanilo es un analgésico opiáceo sintético, potente y de efecto rápido muy conocido y de uso generalizado, que se utiliza en el tratamiento de pacientes con dolor intenso. Rapinyl está indicado para el tratamiento del dolor intercurrente en pacientes que ya reciben tratamiento con opiáceos para el dolor crónico provocado por el cáncer.

La solicitud se basó en datos de la bibliografía sobre fentanilo, complementados con los datos farmacocinéticos sobre Rapinyl y una comparación de la biodisponibilidad de Rapinyl y de Actiq pastillas para chupar, un producto ya autorizado para la administración a demanda de fentanilo a través de la mucosa. Las características farmacocinéticas tras el tratamiento con Rapinyl y las comparaciones farmacocinéticas de Rapinyl frente a Actiq se han utilizado como base para extrapolar los extensos datos publicados sobre la eficacia clínica y la seguridad de productos ya autorizados que contienen fentanilo. Por tanto, sólo se han obtenido datos clínicos reducidos sobre el uso de Rapinyl. Algunos Estados miembros concernidos consideraron que esta estrategia de extrapolación era inaceptable e insuficiente y que la rápida disolución del comprimido de Rapinyl podía ser indicativa de una C<sub>max</sub> más alta y de un T<sub>max</sub> más breve. En consecuencia, se precisaban datos de eficacia y seguridad adicionales para poder aprobar Rapinyl en el tratamiento del dolor intercurrente en la población de destino y el procedimiento fue remitido al CHMP. El CHMP aprobó una lista de preguntas que el solicitante debía cumplimentar.

El solicitante presentó una síntesis de los conocimientos actuales sobre el dolor intercurrente en el cáncer (DIC) y describió el tratamiento actualmente disponible, los datos publicados y los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de otros productos que contienen fentanilo, concluyendo que el fentanilo es un analgésico ideal para el tratamiento del dolor intercurrente. Rapinyl se presenta en comprimidos sublinguales que se deshacen con rapidez concebidos para liberar fentanilo de manera rápida y predecible a través de la mucosa bucal. La variedad de dosis permite un ajuste individualizado del tratamiento, empezando con la dosis inicial recomendada y aumentándola progresivamente hasta conseguir una dosis que proporcione analgesia con efectos secundarios tolerables. El solicitante ha caracterizado el perfil farmacocinético de Rapinyl y ha demostrado una rápida liberación, una farmacocinética predecible en el intervalo de dosis propuesto y unas concentraciones plasmáticas y unos perfiles farmacocinéticos similares a los de Actiq con dosis tanto altas como bajas.

Igualmente, el solicitante consideró que la seguridad clínica de los productos que contienen fentanilo estaba claramente demostrada y que el producto era bien tolerado tanto en voluntarios como en la población de destino, y que el patrón de efectos secundarios se correspondía con el de otros productos que contienen fentanilo, como los utilizados para el tratamiento del DIC. El solicitante presentó datos que apoyaban la estrategia de extrapolación farmacocinética y que demostraban que el fentanilo liberado de Rapinyl proporciona un alivio eficaz del dolor en la población de destino. En los pacientes tratados con Rapinyl se consiguió una disminución estadísticamente significativa de la intensidad del dolor, así como un alivio clínicamente importante del dolor más rápido que en los tratados con placebo. El solicitante concluyó que Rapinyl es seguro y es bien tolerado por los pacientes, gracias a su perfil de seguridad satisfactorio para esta indicación.

El solicitante consideró asimismo que la actual estrategia de extrapolación era adecuada para la aprobación de Rapinyl en el intervalo de dosis de 100 a 800 µg en pacientes con DIC, ya que Rapinyl libera fentanilo que alcanza concentraciones plasmáticas que, según se ha constatado, son seguras y eficaces. La farmacocinética de Rapinyl es proporcional a la dosis y predecible con la administración de dosis únicas o múltiples, por lo que esta formulación sencilla y rápida de administrar satisface la necesidad que existía de un producto indicado para el tratamiento del dolor intercurrente en pacientes

con cáncer. El solicitante describió también el plan de gestión de riesgos propuesto, las modificaciones de la información del producto y el programa de educación dirigido a profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores que se introducirían en el momento del lanzamiento del producto. Por consiguiente, el solicitante cree que la relación entre beneficio y riesgo de Rapinyl es favorable y que los resultados de estudios clínicos adicionales sobre la seguridad y la eficacia de Rapinyl son previsibles, por lo que dichos estudios son innecesarios. Además, el promotor presentó una serie de opiniones independientes y abrumadoramente positivas sobre la relación entre beneficio y riesgo emitidos por expertos en cuidados paliativos.

El CHMP no respaldó las afirmaciones del solicitante sobre la linealidad farmacocinética entre Rapinyl y Actiq y, por tanto, no pudo llegar a una conclusión sobre la comparabilidad de la exposición sistémica obtenida con Rapinyl y Actiq. El CHMP consideró también necesaria una evaluación del informe completo del análisis sobre la comparabilidad de Rapinyl y Actiq, puesto que los datos farmacocinéticos disponibles no demostraban la similitud de ambos productos. Por consiguiente, era necesario demostrar el perfil de eficacia/seguridad de Rapinyl.

El CHMP reconoció que las propiedades farmacodinámicas y la eficacia del fentanilo están claramente demostradas y destacó el modelo de dolor en el DIC. Considerando el estrecho margen terapéutico del fentanilo, el perfil de eficacia/seguridad depende estrictamente de la exposición sistémica a este fármaco y, en consecuencia, la comparabilidad de la exposición sistémica es fundamental. Además, el CHMP no estaba convencido de la similitud entre Rapinyl y Actiq alegada por el solicitante en cuanto a la biodisponibilidad del fentanilo, por lo que solicitó una demostración sólida de dicha similitud en la exposición sistémica. El CHMP consideró tranquilizadora la baja incidencia de reacciones adversas en los pacientes con tolerancia a los opiáceos y destacó la advertencia en el RCP sobre el ajuste de la dosis. Destacó también la variación razonablemente pequeña de las concentraciones plasmáticas de fentanilo en un mismo paciente, incluida la variación relacionada con el consumo de líquidos o con la presencia de llagas bucales, xerostomía (sequedad de boca) y mucositis. No obstante, el CHMP siguió considerando que era necesario demostrar mejor la seguridad de Rapinyl, sobre todo en lo que respecta a la administración repetida, la dosis de 800 µg y el ajuste de la dosis.

En conclusión, el CHMP consideró que el solicitante había presentado poca información sobre el tratamiento de los pacientes (ajuste hasta conseguir la dosis eficaz, administración de dosis múltiples, administración hasta la dosis máxima), lo que impedía evaluar la eficacia y la seguridad de Rapinyl en el contexto clínico y describir el perfil completo y clínicamente relevante del efecto temporal del medicamento. Por tanto, aunque en opinión del CHMP, Rapinyl podría utilizarse para el tratamiento del dolor intercurrente en pacientes con cáncer, el conjunto de datos farmacocinéticos, farmacológicos y clínicos disponibles se consideró insuficiente y el CHMP pidió al solicitante que proporcionara una demostración clínica de la eficacia y la seguridad de Rapinyl en las dosis propuestas, incluida la superior.

El solicitante presentó datos procedentes de un estudio que había investigado la farmacocinética de Rapinyl en ocho pacientes de cáncer con tolerancia a los opiáceos y que demostró que los parámetros farmacocinéticos no diferían entre los pacientes y los voluntarios sanos, con una variabilidad farmacocinética similar. El solicitante examinó también los efectos de la xerostomía y la mucositis, y concluyó que no cabía esperar un efecto significativo en la disolución ni en la absorción de Rapinyl sublingual, si bien recordó que Rapinyl no estaba indicado en pacientes con mucositis grave.

El CHMP consideró que, aunque no hubiera motivos para sospechar que el ajuste individualizado de la dosis no fuera a funcionar en la mayoría de los pacientes, no se había estudiado la dosis más alta y el tamaño del estudio (n=8) era demasiado pequeño para extraer conclusiones fiables, dado el limitado número de observaciones y la ausencia de análisis estadísticos de los datos disponibles. El CHMP concluyó, por tanto, que no había quedado demostrada la comparabilidad entre pacientes y voluntarios sanos.

### **Conclusión sobre la lista de preguntas**

En conclusión, el CHMP señaló que el solicitante no había presentado nuevos datos adicionales durante el procedimiento pero discrepó del punto de vista del solicitante de que no se necesitaban más datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad; de hecho, la justificación se basaba enteramente en una estrategia de extrapolación que asume que la biodisponibilidad obtenida con Rapinyl es dos veces superior a la obtenida con Actiq en la misma dosis molar. El CHMP consideró que los datos presentados no demostraban este hecho debido a la dudosa fiabilidad del estudio EN3267-001, ya que los datos no permitían evaluar la biodisponibilidad de las dos formulaciones y el análisis combinado de los datos no podía ser respaldado. Además, el CHMP opinó que los datos clínicos presentados sobre la eficacia y la seguridad de Rapinyl en el tratamiento del DIC en condiciones normales eran escasos y que no se podía extraer ninguna conclusión del estudio clínico presentado. Además, dado que apenas se disponía de datos farmacocinéticos en pacientes, estos datos no podían compararse con los obtenidos en voluntarios sanos. Por consiguiente, el CHMP consideró que no se podía deducir el perfil de seguridad y eficacia de Rapinyl a partir de la documentación presentada. En conclusión, el CHMP solicitó datos adicionales que respaldasen la eficacia y la seguridad de Rapinyl (con independencia de Actiq) en el tratamiento del DIC y aprobó una lista de cuestiones importantes.

### **Respuestas a la lista de cuestiones pendientes y evaluación del CHMP**

El solicitante pudo presentar, en respuesta a la lista de cuestiones pendientes, los análisis intermedios de dos estudios clínicos activos de seguridad y eficacia en fase III (EN3267-005 y EN3267-007), realizados en los Estados Unidos por Endo. La información presentada se basaba en los datos clínicos de 221 voluntarios y 41 pacientes. El solicitante presentó también datos que demostraban que Rapinyl cumplía el criterio de valoración principal de la eficacia (suma de las diferencias en la intensidad del dolor entre el momento basal y 30 minutos después (SPID30)) y que los resultados tenían una elevada significación estadística ( $p=0,0004$ ). Además, se demostró un perfil de tiempo-efecto clínicamente relevante para un episodio de dolor intercurrente, así como beneficios clínicos importantes para los pacientes, que pudieron identificar una dosis eficaz de Rapinyl y utilizarla para controlar con éxito episodios múltiples de dolor intercurrente. El solicitante concluyó que una dosis óptima de Rapinyl consigue un rápido efecto analgésico que refleja el perfil del dolor intercurrente en el cáncer. El solicitante consideró que la frecuencia y el grado de absorción son similares para Rapinyl y Actiq y que se ha demostrado la similitud de los perfiles farmacocinéticos durante la primera fase de absorción rápida de 30 minutos. Además, los datos generados sobre Rapinyl y el considerable volumen de datos adicionales sobre la exposición de los pacientes con cáncer demuestran que los voluntarios y los pacientes tienen una farmacocinética similar, no siendo así necesario realizar estudios adicionales en voluntarios sanos.

El solicitante consideró que la dosis de Rapinyl puede ajustarse con eficacia y que el medicamento puede administrarse de forma repetida con eficacia y seguridad para tratar a los pacientes con episodios sucesivos de dolor intercurrente. Se han presentado también los datos de seguridad obtenidos de los estudios EN3267-005 y EN3267-007, basados en un corte provisional de la base de datos de seguridad realizado en enero de 2008, centrándose únicamente en los acontecimientos adversos graves (AAG). Hasta la fecha, no se han notificado AAG relacionados con Rapinyl en ninguno de esos estudios. Dado que la seguridad del fentanilo administrado a través de la mucosa está bien definida, cualquier problema de seguridad importante se habría considerado un acontecimiento adverso grave. El solicitante justificó también la dosis de 800 µg y la seguridad de Rapinyl añadido a un tratamiento continuo para el dolor con fentanilo o con opiáceos distintos del fentanilo, y consideró que la administración de fentanilo a través de la mucosa consigue resultados similares, independientemente del tipo de tratamiento de base.

En conclusión, el solicitante consideró que los resultados de los estudios EN3267-005 y EN3267-007 confirman las conclusiones basadas en la estrategia de extrapolación original y demuestran que Rapinyl puede utilizarse de manera segura y eficaz para tratar episodios sucesivos de dolor intercurrente por cáncer en pacientes que toleran los opiáceos. El solicitante cree que la estrategia de extrapolación original, sumada al considerable volumen de datos presentados que confirman la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes con cáncer, demuestra que Rapinyl presenta,

efectivamente, un perfil favorable de beneficio y riesgo. Con todo, el solicitante sigue comprometiéndose a poner en práctica el plan integral de gestión de riesgos propuesto.

El CHMP examinó los datos presentados, observando y evaluando los datos de los estudios clínicos EN3267-005 y EN3267-007. Los análisis intermedios mencionados antes sirven sobre todo para detectar nuevas señales de seguridad y para comparar la eficacia en relación con las observaciones anteriores. El CHMP consideró que la información presentada era suficiente para concluir que los datos sobre la administración de dosis repetidas de Actiq y Rapinyl son similares, y que la linealidad farmacocinética entre Actiq y Rapinyl ha quedado probada con los datos sobre la administración de dosis únicas, a la espera de disponer de nuevos datos clínicos sobre la seguridad y la eficacia. El CHMP reconoció también que el intervalo de dosis propuesto para Rapinyl está suficientemente documentado y que no se necesitan más datos de eficacia y seguridad sobre el ajuste de la dosis. A eso se suma la sólida experiencia que existe en el tratamiento del DIC en pacientes con cáncer crónico que ya reciben una dosis estable de analgesia de base con opiáceos potentes. No obstante, aunque los datos intermedios apoyan el intervalo de dosis propuesto para Rapinyl, el CHMP solicitó datos clínicos adicionales que demostraran claramente la eficacia y la seguridad de Rapinyl. El CHMP consideró escasos los datos farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos en comparación con pacientes, pero se mostró de acuerdo en que los datos disponibles no indican diferencias alarmantes.

El CHMP concluyó que, si bien los datos de eficacia demostraban una diferencia estadísticamente significativa a favor de Rapinyl frente a placebo en SPID 30, los criterios de valoración principales deberían incluir la evaluación de la diferencia en la intensidad del dolor mediante una escala sencilla y definir a los pacientes que respondan. En este estudio, el criterio principal utilizado (SPID) y el momento elegido para evaluar la eficacia (30 min) no parecen adecuados para valorar la eficacia de un tratamiento para episodios de DIC, cuando es sabido que la mediana de la duración de estos episodios es de 30 min. El CHMP opinó que el solicitante debía presentar un análisis del porcentaje de los pacientes con una respuesta del 30% y del 50% al cabo de 10 y 15 minutos para evaluar mejor el perfil tiempo-efecto clínicamente relevante. Por otra parte, aunque el CHMP aceptaba los motivos aducidos por el solicitante para analizar sólo los AAG en esta etapa y consideraba tranquilizadora la ausencia de nuevos problemas de seguridad importantes, el solicitante debía presentar un análisis completo de la seguridad. Por último, el CHMP consideró que la base de datos sobre la eficacia y la seguridad de Rapinyl en el tratamiento de los pacientes con cáncer y DIC es bastante pobre y solicitó que se presentaran análisis de seguridad adicionales: detalles de la exposición de los pacientes a Rapinyl, análisis completo de la seguridad, relación detallada de los fallecimientos.

Tras examinar los datos y las respuestas, el CHMP consideró que podía aprobarse la solicitud para Rapinyl, siempre que el solicitante respondiera satisfactoriamente a la lista de cuestiones pendientes.

### **Respuestas a la lista de cuestiones pendientes y evaluación del CHMP**

El solicitante confirmó que los comprimidos utilizados en los estudios de Endo en fase III, EN3267-005 y EN3267-007, son cualitativa y cuantitativamente idénticos a los comprimidos que se están evaluando actualmente en Europa y que el proceso de fabricación es el mismo, pues se emplea citrato de fentanilo del mismo proveedor y con idénticas especificaciones. Por tanto, las conclusiones de esos estudios podían extrapolarse a Rapinyl. El CHMP se mostró de acuerdo y consideró que la cuestión quedaba resuelta.

El solicitante presentó garantías adicionales sobre el uso de Rapinyl en pacientes con mucositis, basándose en publicaciones y en directrices, y concluyendo que los pacientes con mucositis leve o moderada pueden utilizar medicación oral, mientras que las formas de administración de fentanilo a través de la mucosa no son adecuadas para los pacientes con mucositis grave, siendo preferibles otras vías de administración de la analgesia en estos casos. El solicitante añadió una advertencia modificada en la sección 4.4 del RCP, recomendando especial precaución durante el ajuste de la dosis en pacientes con llagas bucales o mucositis. El solicitante presentó asimismo datos posteriores al corte de seguridad (enero de 2008) y concluyó que la información obtenida era comparativamente mejor que los valores presentados para Effentora y Actiq, pese a que el promotor no había indicado el motivo del abandono de los pacientes. Además, un médico o un enfermero inspeccionó la cavidad bucal entre 15 a 20

minutos después del tratamiento para comprobar si había irritación local, sin observarse resultados anómalos, y los comprimidos se toleraron bien después de la administración de dosis únicas y repetidas. El CHMP consideró que el número de pacientes que se ajustaron con éxito al tratamiento hasta conseguir una dosis eficaz se aproxima al observado tanto con Actiq como con Effentora y que, puesto que el 97% de los pacientes que consiguieron ajustar la medicación hasta una dosis eficaz finalizó la fase de aleatorización del estudio, no se había identificado ningún problema de seguridad concreto.

El solicitante se refirió al análisis presentado de la diferencia en la intensidad del dolor (PID) con Rapinyl frente a placebo a partir del punto temporal de 10 minutos en el estudio EN3267-005. Aunque en el análisis intermedio no se incluyó a los pacientes con una respuesta del 30% y del 50% a los 10 y 15 minutos, se solicitó dicho análisis al promotor en el informe final del estudio clínico. Al no disponer de dicha información, el solicitante presentó datos que demostraban una relación directa entre el análisis de los pacientes con una respuesta del 33% y la PID, y utilizó los datos actualmente disponibles sobre el dolor y los valores de la PID para estimar las tasas de respuesta al tratamiento con el principio activo y con el placebo en los primeros puntos temporales. Pese a no haber sido validados, los resultados obtenidos de las extrapolaciones son favorables a Effentora y Actiq. En conclusión, el solicitante cree que la demostración de una mejora estadísticamente significativa en la PID a los 10 y 15 minutos en el estudio EN3267-005 es el criterio adecuado y clínicamente relevante de la eficacia inicial de Rapinyl, y que la mejora en la PID se traduce directamente en un aumento de la tasa de pacientes con respuesta. Asimismo, el solicitante presentó y analizó en profundidad los datos de exposición correspondientes a los 131 pacientes que ajustaron con éxito la dosis en los estudios EN3267-005 y 007 y los pacientes que finalizaron los períodos de seguimiento de 3 y 12 meses.

El solicitante examinó el conjunto de datos sobre AAG presentados hasta el corte de seguridad del 18 de enero de 2008 y consideró que los nuevos datos sobre seguridad complementaban la estrategia de extrapolación y concordaban con otra revisión posterior de los datos de AAG hasta el 15 de mayo de 2008. El solicitante describió los signos de AAG observados y destacó que sólo un caso estuvo relacionado con el fármaco del estudio en opinión del investigador. El solicitante examinó también la diferencia entre los voluntarios (sin tratamiento previo con opiáceos) y la población de pacientes de destino (consumidores crónicos de opiáceos), constatando que el patrón de acontecimientos adversos relacionados se correspondía con el perfil de seguridad descrito en la literatura médica para los productos que contienen fentanilo, así como la ausencia de tendencias relacionadas con la dosis en la incidencia de acontecimientos adversos. En estos estudios en fase III se administraron muchas dosis distintas de Rapinyl y se utilizaron dosis altas de Rapinyl durante períodos prolongados, sin apreciarse ningún motivo de preocupación por la naturaleza y frecuencia de los AAG notificados. Por consiguiente, el solicitante consideró que el perfil de seguridad de Rapinyl era adecuado para esta indicación. El CHMP consideró tranquilizadora la ausencia de señales de seguridad relacionadas con los AAG, pero pidió al solicitante que presentara un análisis completo de la seguridad como condición para conceder las autorizaciones de comercialización.

El solicitante presentó las relaciones detalladas de todas las muertes notificadas al solicitante y revisó los acontecimientos adversos con resultado de muerte, concluyendo que los investigadores del estudio no consideraron que estas muertes estuvieran relacionadas con la medicación objeto de estudio. Un paciente consumió un intento de suicidio, pero aunque se sabe que las ideaciones suicidas son más frecuentes en los pacientes con cáncer que en la población general, ni el suicidio ni las ideaciones suicidas se han notificado como un acontecimiento adverso asociado a Actiq o a Fentora/Effentora. Considerando que el perfil farmacocinético de Rapinyl y Actiq es similar, el solicitante cree que se trata de un caso esporádico, coherente con la ausencia de relación determinada por el investigador. El CHMP examinó las relaciones detalladas de las muertes y refrendó las conclusiones del solicitante. Sin embargo, el intento de suicidio consumado requiere atención y, dado que la depresión y la inestabilidad del estado de ánimo son acontecimientos adversos que figuran en el RCP de Actiq, el CHMP consideró que ese tipo de episodios debe vigilarse de cerca y pidió que se hiciera un seguimiento de la cuestión como parte de la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

## **MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, LOS ETIQUETADOS Y LOS PROSPECTOS**

El CHMP acogió con satisfacción los nuevos análisis intermedios de los datos de eficacia y seguridad de Rapinyl, pero consideró que los nuevos datos son preliminares, ya que no se dispone aún de los resultados completos del ensayo para su evaluación. Aunque el número de pacientes analizado es más bien escaso, se dispone ya de información sobre el tratamiento del DIC en pacientes oncológicos con un intervalo de dosis de 100 a 800 µg, sin que haya señales nuevas de seguridad. Esa información está respaldada por las propiedades conocidas del fentanilo, los datos clínicos presentados, la versión modificada del RCP que recomienda un estricto ajuste individualizado de la dosis y el plan de gestión de riesgos propuesto.

Los datos de eficacia demuestran que Rapinyl es estadísticamente diferente del placebo en el tratamiento del DIC y esos resultados parecen clínicamente relevantes. El solicitante extrapoló los resultados de la PID a los 10 y 15 minutos a las tasas de pacientes con respuesta. Ese cálculo parece razonable, pero convendría facilitar el análisis de los pacientes con respuesta cuando se disponga de dicho análisis. El solicitante proporcionó los datos de exposición disponibles cuando se le solicitaron y, aunque no sean los definitivos, el CHMP consideró que la exposición a Rapinyl es suficiente en ese punto temporal. Debido al escaso número de pacientes expuestos durante períodos prolongados, la presentación de los resultados finales de los estudios EN3267-005 y EN-3267-007 es una condición indispensable para las autorizaciones de comercialización. Según los datos de eficacia y seguridad presentados, Rapinyl parece ser similar a otros productos que contienen fentanilo (Actiq y Effentora) para el tratamiento del DIC en pacientes con cáncer.

No obstante, dado que el número de pacientes expuestos durante períodos prolongados es relativamente bajo, se pidió al solicitante que presentara los resultados finales de los estudios EN3267-005 y EN3267-007, así como los datos completos del análisis de seguridad sobre los AAG como condición para otorgar las autorizaciones de comercialización. Asimismo, se deben vigilar las ideaciones suicidas, ya que la depresión y la inestabilidad del estado de ánimo forman parte de los AA descritos con Actiq.

En conclusión, el CHMP consideró que el solicitante había respondido a las preguntas adecuadamente. Tras examinar los datos y las respuestas del solicitante a la lista de cuestiones importantes y a la lista de cuestiones pendientes, el CHMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo es favorable para Rapinyl y que puede aprobarse la solicitud para Rapinyl comprimido sublingual 50, 100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg, siempre que el solicitante realice los cambios oportunos en el texto de la información del producto y cumpla las condiciones de la autorización de comercialización que se describen en el Anexo IV.

Considerando

- que las respuestas facilitadas por el solicitante, en particular los datos clínicos adicionales presentados durante el procedimiento de remisión al CHMP, han resuelto de forma adecuada las preguntas formuladas por el CHMP,
- que se considera demostrado el intervalo de dosis de Rapinyl y la linealidad farmacocinética entre Actiq y Rapinyl;
- y siempre que el solicitante cumpla las condiciones establecidas en el Anexo IV para la concesión de la autorización de comercialización;
- que el CHMP ha considerado favorable la relación entre beneficio y riesgo de Rapinyl;

el CPMP ha recomendado la modificación de los resúmenes de las características del producto y la concesión de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto,

etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Rapinyl y nombres asociados (véase el Anexo I). En el Anexo IV se enumeran las condiciones de la autorización de comercialización.

### **ANEXO III**

#### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapinyl y nombres asociados (véase el Anexo I) 50 microgramos comprimidos sublinguales  
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Rapinyl 100 microgramos comprimidos sublinguales  
Rapinyl 200 microgramos comprimidos sublinguales  
Rapinyl 300 microgramos comprimidos sublinguales  
Rapinyl 400 microgramos comprimidos sublinguales  
Rapinyl 600 microgramos comprimidos sublinguales  
Rapinyl 800 microgramos comprimidos sublinguales

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido sublingual contiene 50 microgramos de fentanilo (como citrato)

100 microgramos de fentanilo (como citrato)  
200 microgramos de fentanilo (como citrato)  
300 microgramos de fentanilo (como citrato)  
400 microgramos de fentanilo (como citrato)  
600 microgramos de fentanilo (como citrato)  
800 microgramos de fentanilo (como citrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido sublingual

El comprimido sublingual de 50 microgramos es un comprimido blanco con forma pentagonal.

El comprimido sublingual de 100 microgramos es un comprimido blanco redondo.

El comprimido sublingual de 200 microgramos es un comprimido blanco con forma oval

El comprimido sublingual de 300 microgramos es un comprimido blanco con forma triangular.

El comprimido sublingual de 400 microgramos es un comprimido blanco con forma de diamante.

El comprimido sublingual de 600 microgramos es un comprimido blanco con forma de “D”

El comprimido sublingual de 800 microgramos sublingual es un comprimido blanco con forma de cápsula.

## 4. DATOS CLINICOS

### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios.

### 4.2 Posología y forma de administración

Rapinyl se debe administrar únicamente a aquellos pacientes que toleren su tratamiento con opiáceos para el dolor persistente del cáncer. Se puede considerar que los pacientes toleran los opiáceos si toman al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 microgramos de fentanilo transdérmico por hora, o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

Rapinyl comprimidos sublinguales se debe administrar directamente bajo la lengua en la parte más profunda. Rapinyl comprimidos sublinguales no se debe tragar sino dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Se debe advertir a los pacientes de que no coman ni beban nada hasta que el comprimido sublingual esté completamente disuelto.

En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de tomar Rapinyl.

#### Ajuste de la dosis:

La dosis óptima de Rapinyl se determinará de forma individual mediante un ajuste ascendente. Están disponibles varias dosis para usar durante la fase de ajuste de dosis. La dosis inicial de Rapinyl utilizada debe ser de 100 microgramos, con aumento de la dosis según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles.

El comprimido sublingual de 50 microgramos se puede utilizar para una etapa intermedia de ajuste de dosis.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se alcance la dosis apropiada, que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables para cada episodio de dolor irruptivo.

No se debe cambiar a Rapinyl desde otros medicamentos que contengan fentanilo en un ratio de 1:1 debido a los diferentes perfiles de absorción. Si los pacientes cambian de otro medicamento que contenga fentanilo, será necesario un nuevo ajuste de dosis con Rapinyl.

Se recomienda el siguiente régimen de dosificación para el ajuste, aunque en todos los casos, el médico debe tener en cuenta la necesidad clínica del paciente, la edad y las enfermedades concomitantes.

Todos los pacientes deben iniciar el tratamiento con una dosis única de un comprimido sublingual de 100 microgramos. Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15-30 minutos siguientes posteriores a la administración de un comprimido sublingual, se puede administrar un segundo comprimido sublingual de 100 microgramos. Si se obtiene un alivio insuficiente del dolor con 2 comprimidos sublinguales de 100 microgramos, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible, para el siguiente episodio de dolor irruptivo. El aumento de la dosis se debe seguir paso a paso hasta que se consiga la analgesia adecuada. Este ajuste deberá seguir el curso de administración de un único comprimido sublingual y, si no se obtiene un alivio suficiente del dolor, con la administración de un segundo comprimido sublingual complementario a los 15-30 minutos. La concentración del comprimido sublingual complementario se debe aumentar de 100 a 200 microgramos para las dosis de 400 microgramos y superiores. Esto se representa en la tabla más abajo. No se deben administrar más de dos (2) comprimidos sublinguales para un solo episodio de dolor irruptivo durante esta fase de ajuste.

| Concentración (microgramos) del primer comprimido sublingual por episodio de dolor irruptivo | Concentración (microgramos) del comprimido sublingual complementario (segundo) que se toma a los 15-30 minutos después de la administración del primer comprimido, si fuera necesario |
|--|---|
| 100  | 100   |
| 200  | 100   |
| 300  | 100   |
| 400  | 200   |
| 600  | 200   |
| 800  | -   |

Si se obtiene una analgesia adecuada a altas dosis, pero los efectos adversos no son aceptables, se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido sublingual de 50 microgramos o 100 microgramos, cuando sea apropiado).

No se han evaluado dosis superiores a 800 microgramos en ensayos clínicos.

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con opioides y para identificar la dosis adecuada, es imprescindible que los profesionales sanitarios lleven un estrecho control de los pacientes durante el proceso de ajuste.

#### Tratamiento de mantenimiento:

Una vez determinada la dosis adecuada, que puede exceder de un comprimido, los pacientes deben mantener dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro dosis de Rapinyl al día.

#### Reajuste de la dosis:

Si cambia de manera importante la respuesta (analgesia o reacciones adversas) a la dosis ajustada de Rapinyl, podría ser necesario un reajuste de la dosis para asegurar que se mantiene una dosis óptima. Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un período de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se cambia el opiáceo de acción prolongada o la dosis del opiáceo de acción prolongada, puede que sea preciso revisar y reajustar la dosis de Rapinyl para asegurarse que el paciente este tomando la dosis óptima.

Cualquier reajuste de dosis de cualquier analgésico debe ser supervisado obligatoriamente por un profesional sanitario.

#### Suspensión del tratamiento:

En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de Rapinyl antes de la disminución gradual de los opiáceos para descartar la posibilidad de efectos de abstinencia.

En pacientes que continúen con una terapia crónica con opiáceos para el dolor persistente, pero que ya no sea necesaria para el dolor irruptivo, normalmente el tratamiento con Rapinyl puede suspenderse inmediatamente.

#### Uso en niños y adolescentes:

Rapinyl no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Uso en pacientes ancianos

El ajuste de dosis debe realizarse con especial precaución y debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si aparecieran signos de toxicidad por fentanilo (ver sección 4.4).

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal y hepática

Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática por si se detectaran signos de toxicidad por fentanilo (ver sección 4.4).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de Rapinyl está contraindicado en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con opioides debido al riesgo de depresión respiratoria que puede llegar a ser mortal.

Depresión respiratoria grave o condiciones obstructivas pulmonares graves.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes y sus cuidadores deberán estar informados de que Rapinyl contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal para un niño, por lo que todos los comprimidos se deben mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Debido a la posibilidad de efectos adversos potencialmente graves, que pueden aparecer durante el tratamiento con opioides como Rapinyl, deberá advertirse a los pacientes y a sus cuidadores de la importancia de tomar Rapinyl correctamente y de las acciones a tomar en el caso de que aparezcan síntomas de sobredosis.

Antes de comenzar el tratamiento con Rapinyl, es importante que el tratamiento opioide de larga duración que el paciente utilice para controlar su dolor persistente se encuentre estabilizado.

La administración repetida de opioides como fentanilo, puede producir tolerancia y dependencia física y/o fisiológica. Es rara la aparición de adicción yatrogénica tras el uso terapéutico de opioides.

Al igual que todos los opioides, existe un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativo, asociado al uso de Rapinyl. Deberán adoptarse precauciones especiales durante el ajuste de la dosis de Rapinyl, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras condiciones médicas que puedan predisponer a la depresión respiratoria (como miastenia gravis) debido al riesgo de una depresión respiratoria adicional que pueda producir insuficiencia respiratoria.

Rapinyl debe administrarse con extrema precaución en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia, coma o tumores cerebrales. En pacientes con daños craneales, el curso clínico puede enmascarse por el uso de opioides. En estos casos, los opioides deberán utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

El fentanilo intravenoso ha demostrado producir bradicardia. Rapinyl deberá utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias.

Los datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden mostrar un menor aclaramiento, con semivida prolongada y que por tanto, pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos, caquéxicos o debilitados deberán ser vigilados atentamente en la detección de signos de toxicidad por fentanilo, y reducir la dosis, si fuera necesario.

Rapinyl deberá administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, especialmente durante la fase de ajuste de dosis. El uso de Rapinyl en pacientes con insuficiencia hepática o renal, puede aumentar la biodisponibilidad de fentanilo y disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a su acumulación, aumentando y prolongando los efectos opioides. Deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de pacientes con hipovolemia e hipotensión.

No se han hecho estudios de Rapinyl en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica y por tanto, se recomiendan precauciones especiales durante la fase de ajuste de dosis.

No deberían observarse efectos notables al cesar el tratamiento con Rapinyl, si bien los síntomas posibles de la retirada son: ansiedad, temblor, sudoración, palidez, náusea y vómitos.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Fentanilo se metaboliza por el CYP3A4. Los fármacos que inhiben la actividad del CYP3A4 como los antibióticos macrólidos (como eritromicina), agentes antifúngicos azólicos (como ketoconazol o itraconazol) o ciertos inhibidores de la proteasa (como ritonavir) pueden aumentar la biodisponibilidad de fentanilo, disminuyendo su aclaramiento sistémico y potenciando o prolongando los efectos

opioides. También se sabe que el zumo de pomelo inhibe el CYP3A4. Por tanto, fentanilo deberá administrarse con precaución si se utiliza de forma concomitante con inhibidores de CYP3A4.

El uso concomitante de otros agentes depresores del SNC, como otros derivados de la morfina (analgésicos y antitusígenos), anestésicos generales, relajantes del músculo esquelético, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos, ansiolíticos (como benzodiazepinas), hipnóticos, antipsicóticos, clonidina y sustancias relacionadas, puede aumentar los efectos depresores sobre el SNC. También pueden aparecer depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.

El alcohol potencia los efectos sedantes de los analgésicos de tipo morfina, por lo no se recomienda la administración concomitante de Rapinyl con bebidas alcohólicas o con medicamentos que contengan alcohol.

No está recomendada la administración de Rapinyl en pacientes que hayan recibido Inhibidores de la MonoAmino Oxidasa (IMAOs) durante las dos semanas anteriores, ya que se ha comunicado una potenciación grave e impredecible, por parte de los IMAOs, con analgésicos opiáceos.

No está recomendado el uso concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciales (como buprenorfina, nalbuphina, pentazocina). Tienen gran afinidad por los receptores opioides y con una actividad intrínseca relativamente baja y por lo tanto antagonizan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo, pudiendo inducir síndrome de abstinencia en pacientes opioide-dependientes.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad del fentanilo en el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase sección 5.3). Se desconoce el riesgo en humanos. Fentanilo no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

El tratamiento prolongado durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Fentanilo no debe utilizarse durante el parto o alumbramiento (incluyendo cesárea) ya que fentanilo atraviesa la placenta y puede producir depresión respiratoria en el feto o en el recién nacido.

Fentanilo se excreta por leche materna y puede producir sedación y depresión respiratoria en el lactante. Fentanilo deberá administrarse a mujeres que estén amamantando sólo en el caso de que los beneficios superen los riesgos potenciales para la madre y el niño.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, fentanilo puede disminuir la capacidad mental o física para realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar máquinas. Deberá advertirse a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si se sienten mareados, somnolientos o si tienen visión borrosa o doble mientras estén tomando Rapinyl.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Cabe esperar que con Rapinyl se produzcan los efectos adversos típicos de los opioides; si bien tienden a disminuir en su intensidad con el uso continuado. Los efectos adversos potencialmente más graves, asociados al uso de opioides son la depresión respiratoria (que puede producir parada respiratoria), hipotensión y shock. Otras reacciones frecuentes incluyen: náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia/fatiga y mareos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas de los estudios clínicos con Rapinyl en pacientes y voluntarios, con sospecha de relación con el tratamiento, clasificadas por órgano/sistema y frecuencia (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

*Muy frecuentes:* mareos, somnolencia, dolor de cabeza

*Frecuentes:* reacción vasovagal, hipoestesias, parestesias, hiperacusia

#### **Trastornos oculares**

*Frecuentes:* Anormalidades de la visión

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Frecuentes:* depresión respiratoria, rinitis, faringitis

#### **Trastornos gastrointestinales**

*Muy frecuentes:* Náuseas

*Frecuentes:* vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, molestias estomacales, dispepsia, sequedad de boca.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* Erupción cutánea, prurito

#### **Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* hipotensión ortostática, rubor, sofocos

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Muy frecuentes:* fatiga

*Frecuentes:* Astenia, irritación en el lugar de aplicación

#### **Trastornos psiquiátricos**

*Frecuentes:* Depresión, anorexia, dificultad de concentración, euforia

Todas las reacciones adversas anteriores se comunicaron en pacientes que no había recibido tratamiento previo con opioides y a los que se administró Rapinyl. Los pacientes (N=23) tratados con Rapinyl solo experimentaron mareos, náuseas y vómitos.

También se han descrito las siguientes reacciones adversas asociadas con otros medicamentos a base de fentanilo (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; raras  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ; muy raras  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)):

#### **Trastornos cardiacos**

*Poco frecuentes:* bradicardia, taquicardia, hipertensión

*Muy raros:* arritmias

#### **Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuentes:* Mioclonia, insomnio, alteraciones del gusto

*Poco frecuentes:* alteraciones de la marcha/coordinación, vértigo, amnesia, alteraciones del habla, temblor

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Poco frecuentes:* hipoventilación, asma, disnea

*Muy raros:* apnea, hemoptisis

**Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* oclusión gastrointestinal, disfagia, úlceras bucales/estomatitis, alteraciones en la lengua

*Poco frecuentes:* ensanchamiento de abdomen, flatulencia, sed

*Raros:* Hipo

**Trastornos renales y urinarios**

*Poco frecuentes:* Retención urinaria, cambios en la frecuencia urinaria

*Muy raros:* Espasmos de vejiga, oliguria

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Muy frecuentes:* sudoración

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

*Frecuentes:* Lesiones accidentales

**Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* vasodilatación

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Poco frecuentes:* Malestar

**Trastornos psiquiátricos**

*Frecuentes:* alucinaciones, confusión, ansiedad, nerviosismo, pensamientos anormales, sueños anormales.

*Poco frecuentes:* Agitación, despersonalización, alteraciones emocionales

**4.9 Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis de fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto más grave la depresión respiratoria, que puede producir parada respiratoria.

La gestión inmediata de la sobredosificación de opioides incluye la eliminación de cualquier comprimido sublingual de Rapinyl que quede en la boca, estimulación física y verbal del paciente y valoración del nivel de conciencia. Deberá establecerse y mantenerse una vía aérea patente. Si fuera necesario se puede abrir una vía orofaríngea o insertar un tubo endotraqueal, administrar oxígeno o comenzar con ventilación mecánica, según proceda. Deberá mantenerse una temperatura corporal adecuada y administración parenteral de líquidos.

Para el tratamiento de la sobredosis accidental en pacientes que no hayan recibido opioides anteriormente, deberá utilizarse naloxona u otro antagonista opioide según esté indicado clínicamente y de acuerdo con su Resumen de las Características del Producto. Puede ser necesaria la administración repetida de antagonistas opioides si se prolonga la depresión respiratoria.

Deberá tenerse cuidado al utilizar naloxona u otros antagonistas opioides para tratar la sobredosis en pacientes mantenidos tratados con opioides, debido al riesgo de provocar un síndrome de abstinencia agudo.

Si apareciese hipotensión grave o persistente, se deberá considerar la posibilidad de hipovolemia y deberá manejarse la situación con una adecuada terapia parenteral de líquidos.

Tanto con el uso de fentanilo como de otros opioides, se ha descrito rigidez muscular que interfiere con la respiración. En esta situación puede ser necesaria la intubación endotraqueal, ventilación asistida y administración de antagonistas opioides, así como de relajantes musculares.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de fenilpiperidina. Código ATC: N02AB03

Fentanilo es un analgésico  $\mu$ -opioide potente que produce una aparición rápida de analgesia y de corta duración de acción. Fentanilo es aproximadamente 100 veces más potente que la morfina como analgésico. Los efectos secundarios de fentanilo sobre el sistema nervioso central (SNC) la función respiratoria y gastrointestinal son típicos de los analgésicos opioides y se consideran efectos de clase.

Los efectos analgésicos de fentanilo están relacionados con el nivel en sangre de la sustancia activa: en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con opioides, las concentraciones séricas analgésicas eficaces mínimas de fentanilo oscilan entre 0,3-1,2 ng/ml, mientras que niveles sanguíneos de 10-20 ng/ml producen anestesia quirúrgica y depresión respiratoria profunda.

En pacientes con dolor oncológico crónico con dosis de opioides de mantenimiento estables, Rapinyl ha demostrado inducir un alivio significativamente superior del dolor irruptivo en comparación con placebo, a partir de los 15 minutos de la administración, con una necesidad significativamente inferior del uso de terapia analgésica de rescate.

La seguridad y eficacia de Rapinyl se ha evaluado en pacientes que toman el fármaco al principio del episodio de dolor irruptivo. El uso preventivo de Rapinyl para los episodios de dolor previsible no se ha investigado en los ensayos clínicos.

Fentanilo, al igual que todos los agonistas de los receptores opioides  $\mu$ , produce depresión respiratoria dosis-dependiente. Este riesgo es más elevado en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con opioides que en pacientes que tienen dolor grave o que reciban tratamiento crónico con opioides. Los tratamientos prolongados con opioides suelen conducir al desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios.

Mientras que los opioides aumentan, por lo general, el tono del músculo liso del tracto urinario, el efecto neto tiende a ser variable, produciendo en algunos casos urgencia urinaria y en otros, dificultades en la micción.

Los opioides aumentan el tono y disminuyen las contracciones de propulsión del músculo liso del tracto gastrointestinal, produciendo una prolongación del tiempo de tránsito intestinal, que puede ser responsable del estreñimiento causado por el fentanilo.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Fentanilo es un fármaco muy lipofílico que se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa oral y más lentamente, a través del tracto gastrointestinal. El fentanilo administrado por vía oral sufre efectos de primer paso hepático e intestinal.

Rapinyl es una formulación de comprimido sublingual de disolución rápida. La absorción rápida de fentanilo tiene lugar a los 30 minutos tras la administración de Rapinyl. No se ha estudiado la biodisponibilidad de Rapinyl, pero se estima alrededor del 70%. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de fentanilo oscilan entre 0,2 y 1,3 ng/ml (tras la administración de 100 a 800  $\mu$ g de Rapinyl) y se alcanzan entre 22,5 a 240 minutos.

Aproximadamente el 80-85% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas, principalmente a  $\alpha$ 1-glicoproteína y en menor grado, a albúmina y lipoproteína. El volumen de distribución de fentanilo en fase estacionaria es de aproximadamente 3-6 l/kg.

Fentanilo se metaboliza principalmente mediante el CYP3A4 produciendo metabolitos farmacológicamente inactivos, incluyendo norfentanilo. En las 72 horas siguientes a la administración intravenosa de fentanilo, alrededor del 75% de la dosis se excreta por orina, en su mayoría en forma de metabolitos, con menos de un 10% de fármaco en forma inalterada. Alrededor del 9% de la dosis se

recupera en las heces, principalmente en forma de metabolitos. El aclaramiento plasmático total de fentanilo es de aproximadamente 0,5 l/h/kg. Tras la administración de Rapinyl, la semivida de eliminación principal de fentanilo es de aproximadamente 7 horas (intervalo 3-12,5 horas) y la semivida terminal es de aproximadamente 20 horas (intervalo 11,5-25 horas).

La farmacocinética de Rapinyl ha demostrado ser proporcional a la dosis en el intervalo de 100 a 800 µg.

#### Farmacocinética en grupos especiales

La insuficiencia hepática o renal puede producir un aumento de las concentraciones séricas. Los pacientes ancianos, caquéticos o con insuficiencia en general pueden mostrar un menor aclaramiento de fentanilo, que puede resultar en una semivida terminal más prolongada del compuesto (ver secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas, que no estén ya cubiertos en las otras secciones de esta ficha técnica. Los estudios en animales han demostrado reducción de la fertilidad y aumento de la mortalidad en los fetos de ratas. Sin embargo, no se han demostrado efectos teratogénicos.

Las pruebas de mutagenicidad en bacterias y roedores han mostrado resultados negativos. Al igual que otros opioides, fentanilo ha mostrado efectos mutagénicos *in vitro* en células de mamíferos. Sin embargo es poco probable el riesgo mutagénico con el uso terapéutico, ya que los efectos se indujeron únicamente a concentraciones muy elevadas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Celulosa microcristalina silicificada  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Rapinyl comprimidos sublinguales se acondiciona en blisters de OPA/PVC/aluminio/aluminio contenidos en el interior de un envase externo de cartón. El envase lleva un código de color para cada concentración de Rapinyl comprimidos sublinguales.

Tamaño del envase: Envases con 10 ó 30 comprimidos sublinguales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El material no utilizado debe ser eliminado de forma segura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN**

<[ Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{c-electrónico}>

## **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN**

<[Para completar a nivel nacional]>

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

<{Día/mes/año}>

<[Para completar a nivel nacional]>

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

<{Mes/año}>

<[Para completar a nivel nacional]>

**ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **Caja de Cartón**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rapinyl y nombres asociados (véase el Anexo I) 50 microgramos Comprimidos sublinguales

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Rapinyl 100 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 200 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 300 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 400 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 600 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 800 microgramos Comprimidos sublinguales

Fentanilo

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido sublingual contiene:

50 microgramos de fentanilo (como citrato)

100 microgramos de fentanilo (como citrato)

200 microgramos de fentanilo (como citrato)

300 microgramos de fentanilo (como citrato)

400 microgramos de fentanilo (como citrato)

600 microgramos de fentanilo (como citrato)

800 microgramos de fentanilo (como citrato)

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

[Para completar a nivel nacional]

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido sublingual

10 comprimidos

30 comprimidos

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía sublingual

Para disolver debajo de la lengua.

No tragar

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Este medicamento debe ser utilizado ÚNICAMENTE en la forma prescrita. Si el medicamento es utilizado por cualquier otra persona podría representar GRAVE riesgo a su salud.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: (mes/año)

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Se recomienda guardar Rapinyl en un espacio cerrado

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Deposite el medicamento sin utilizar, si es posible en su farmacia.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{c-electrónico}>

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**13. NUMERO DE LOTE**

Lote: XXXX

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b> |
|---------------------------------|

[Para completar a nivel nacional]

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>16. INFORMACION EN BRAILLE</b> |
|-----------------------------------|

Rapinyl 50 microgramos

Rapinyl 100 microgramos

Rapinyl 200 microgramos

Rapinyl 300 microgramos

Rapinyl 400 microgramos

Rapinyl 600 microgramos

Rapinyl 800 microgramos

|   |
|---|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b> |
|---|

|                 |
|-----------------|
| <b>Blísters</b> |
|-----------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Rapinyl y nombres asociados (véase el Anexo I) 50 microgramos Comprimidos sublinguales

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Rapinyl 100 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 200 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 300 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 400 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 600 microgramos Comprimidos sublinguales

Rapinyl 800 microgramos Comprimidos sublinguales

Fentanilo

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]>

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

## **PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Rapinyl y nombres asociados (véase el Anexo I) 50 microgramos comprimidos sublinguales**

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

**Rapinyl 100 microgramos comprimidos sublinguales**

**Rapinyl 200 microgramos comprimidos sublinguales**

**Rapinyl 300 microgramos comprimidos sublinguales**

**Rapinyl 400 microgramos comprimidos sublinguales**

**Rapinyl 600 microgramos comprimidos sublinguales**

**Rapinyl 800 microgramos comprimidos sublinguales**

Fentanilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Rapinyl y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Rapinyl
3. Cómo tomar Rapinyl
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rapinyl
6. Información adicional

## **1. QUE ES RAPINYL Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Rapinyl es un tratamiento para personas **que estén ya tomando regularmente medicamentos potentes para el dolor (opioides)**, para su dolor persistente por cáncer, pero que requieren tratamiento para los picos de dolor. Si no está seguro, consulte con su médico.

El pico de dolor es un tipo de dolor que aparece de repente, incluso aunque haya tomado o utilizado su medicamento habitual opioide para su dolor.

La sustancia activa de Rapinyl comprimidos sublinguales es fentanilo. Fentanilo pertenece a un grupo de medicamentos potentes para el dolor denominados opioides.

## **2. ANTES DE TOMAR RAPINYL**

### **No tome Rapinyl**

- Si es alérgico (hipersensible) al fentanilo o a cualquiera de los demás componentes de Rapinyl
- Si tiene problemas graves de respiración

Antes de que comience su tratamiento con Rapinyl, **usted deberá estar tomando o usando un medicamento de prescripción médica potente para el dolor, conocido como opioide, para controlar su dolor persistente.** Si no lo ha hecho, este medicamento puede producirle problemas graves en la respiración (Ver sección 4 – Posibles efectos adversos). Si no está seguro, consulte con su médico.

## Tenga especial cuidado con Rapinyl

Antes de iniciar el tratamiento con Rapinyl, informe a su médico si tiene o ha tenido alguno de los síntomas que se detallan a continuación, ya que necesitará tenerlo en cuenta cuando le prescriba su dosis:

- Una herida en la cabeza, ya que Rapinyl puede disimular la extensión del daño
- Problemas de respiración o miastenia grave (una condición caracterizada por la debilidad muscular)
- Pulso lento o tensión sanguínea baja
- Enfermedad de hígado o riñón, ya que puede necesitar que su médico ajuste la dosis con más precaución
- Tumor cerebral y/o presión intracraneal elevada (aumento de la presión en el cerebro que produce dolor de cabeza grave, sensación de mareo y visión borrosa)
- Heridas en la boca o mucositis (inflamación y enrojecimiento del interior de la boca)

Cuando esté tomando Rapinyl, si va a sufrir alguna operación, informe a su médico o dentista de que está tomando este medicamento.

## Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos (que no sean los medicamentos regulares opioides para el dolor), incluso los adquiridos sin receta.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de Rapinyl:

- Ciertos tipos de medicamentos antifúngicos conteniendo sustancias como ketoconazol o itraconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos).
- Ciertos tipos de medicamentos antibióticos utilizados para tratar infecciones (llamados macrólidos, conteniendo sustancias como eritromicina).
- Ciertos tipos de medicamentos antivirales utilizado para infecciones producidas por virus (denominados inhibidores de la proteasa, conteniendo sustancias como ritonavir).
- Medicamentos que contengan alcohol
- Medicamentos llamados inhibidores de monoamino-oxidasa (MAO), utilizados para el tratamiento de la depresión grave y enfermedad de Parkinson. Informe a su médico si ha tomado este tipo de medicamentos en las últimas dos semanas

Los siguientes medicamentos podrían reducir los efectos de Rapinyl:

- Ciertos tipos de medicamentos potentes para el dolor, por ejemplo buprenorfina o pentazocina

Rapinyl puede aumentar el efecto de los medicamentos que le hacen sentir sueño, incluidos:

- otros **medicamentos potentes para aliviar el dolor** (medicamentos tipo opioide, para el dolor y la tos)
- anestésicos generales (utilizados para dormirle durante las operaciones)
- relajantes musculares
- pastillas para dormir
- medicamentos utilizados para tratar
  - depresión
  - alergias
  - ansiedad y psicosis
- medicamentos que contengan clonidina (utilizada para tratar la tensión sanguínea elevada).

## Toma de Rapinyl con los alimentos y bebidas

Rapinyl puede producir sueño en algunas personas. No consuma alcohol sin consultar con su médico ya que puede hacerle sentir más somnoliento de lo habitual.

No beba zumo de pomelo durante su tratamiento con Rapinyl ya que puede aumentar los efectos adversos de Rapinyl.

### **Embarazo y lactancia**

No debe tomar Rapinyl durante el embarazo a menos que su médico se lo haya indicado expresamente.

Fentanilo pasa a la leche materna y puede causar somnolencia extrema y respiración poco profunda en el niño lactante. Consulte a su médico y no tome Rapinyl durante la lactancia a menos que su médico considere que beneficios para usted son superiores a los riesgos para el niño..

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento durante el embarazo o lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Rapinyl puede disminuir su capacidad mental y/o física para realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o usar máquinas.

Si se siente mareado, con sueño o tiene visión borrosa mientras toma Rapinyl, no conduzca ni maneje máquinas.

## **3. CÓMO TOMAR RAPINYL**

Antes de tomar Rapinyl por primera vez su médico le explicará cómo debe tomarlo para tratar de forma eficaz sus picos de dolor.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Rapinyl indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

SOLO deberá utilizar usted este medicamento conforme a las instrucciones de su médico. No lo deberá utilizar ninguna otra persona ya que podría causar GRAVES riesgos para su salud, especialmente en niños.

### Fase Inicial – Establecimiento de la dosis más adecuada

Para que el tratamiento con Rapinyl tenga éxito, su médico necesitará identificar la dosis más adecuada para el tratamiento de cada episodio de dolor. Rapinyl comprimidos sublinguales está disponible en una amplia variedad de dosis. Puede necesitar probar diferentes dosis de Rapinyl comprimidos sublinguales durante diferentes episodios de dolor antes de encontrar la dosis más adecuada. Su médico le ayudará en esta tarea y trabajará para encontrar la dosis del comprimido más adecuada para usted.

Si no obtiene un alivio adecuado al dolor con un comprimido, su médico le podrá indicar tomar dos comprimidos para tratar un episodio de dolor. No tome un segundo comprimido a menos que se lo indique su médico ya que podría sufrir una sobredosis. Su médico le aconsejará sobre la dosis del comprimido a utilizar.

Rapinyl es un tipo de medicamento diferente a otros haya podido utilizar para tratar sus picos de dolor. **Debe siempre utilizar la dosis de Rapinyl que le prescriba su médico** – ésta puede ser diferente a la que haya utilizado con otros medicamentos para tratar los picos de dolor.

### Fase de Mantenimiento – Una vez que se haya establecido la dosis más adecuada

Una vez que usted y su médico hayan establecido una dosis de Rapinyl que controle sus picos de dolor, no deberá tomar esta dosis más de cuatro veces al día. **Una dosis de Rapinyl puede consistir en más de un comprimido.**

Si cree que la dosis de Rapinyl que está utilizando no controla sus picos de dolor de forma satisfactoria, informe a su médico porque puede necesitar que se le ajuste la dosis.

No debe cambiar su dosis de Rapinyl a menos que se lo indique su médico.

### Toma del medicamento

Rapinyl debe utilizarse por vía sublingual. Esto significa que deberá colocarse el comprimido debajo de la lengua, donde se disolverá rápidamente para permitir que fentanilo se absorba a través del revestimiento de la boca. Una vez que se ha absorbido, fentanilo comienza a actuar para aliviar el dolor.

Cuando tenga un pico de dolor, tome la dosis indicada por su médico como sigue:

- Si tiene la boca seca, tome un sorbo de agua para humedecerla. Escupa o trague el agua.
- Extraer el (los) comprimido (s) del blister inmediatamente antes de su uso.
- Separe hacia atrás la parte superior del blister y extraiga el comprimido con cuidado. No intente presionar sobre los comprimidos sublinguales de Rapinyl a través de la lámina superior, como haría con un comprimido normal.
- Coloque el comprimido bajo su lengua lo más atrás que pueda, y déjelo disolver por completo.
- Rapinyl se disolverá rápidamente bajo la lengua y se absorberá para proporcionarle alivio a su dolor. Es por tanto importante que no chupe, ni mastique, ni trague el comprimido.
- No debe beber ni comer nada hasta que el comprimido se haya disuelto por completo bajo su lengua.

### **Si toma más Rapinyl del que debiera**

- Elimine cualquier comprimido restante de su boca
- Dígale a su cuidador o a otra persona en su domicilio lo que le ha ocurrido
- Debe contactar usted o su cuidador inmediatamente con su médico, farmacéutico u hospital local y preguntar las acciones a tomar
- Mientras espera al médico, mantenga a la persona despierta hablándole o agitándole de vez en cuando

Los síntomas de una sobredosis incluyen:

- Somnolencia extrema
- respiración lenta, poco profunda

Si ocurre esto, pida asistencia médica inmediatamente.

Si piensa que alguien ha tomado Rapinyl por accidente, busque asistencia médica de urgencia inmediatamente.

## **Si interrumpe el tratamiento con Rapinyl**

Solo debe dejar de tomar Rapinyl comprimidos sublinguales por consejo de su médico. Debe continuar tomado/usando su medicamento habitual para el tratamiento del dolor persistente como le indique su médico.

Pueden no aparecer efectos importantes si deja de tomar Rapinyl, pero los síntomas posibles de retirada pueden ser: ansiedad, temblor, sudor, palidez, náuseas y vómitos.

Sin embargo, si usted está preocupado por el control del dolor, debe consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLE EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Rapinyl producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

**Si empieza a sentir somnolencia inusual o extrema o su respiración se vuelve poco profunda y lenta, usted o su cuidador deben contactar con su médico u hospital local para buscar ayuda de urgencia (ver también sección 3 “Si toma más Rapinyl del que debiera”).**

Efectos adversos muy frecuentes (En más de 1 de cada 10 pacientes/personas) incluyen:

- Náuseas, dolor de cabeza, somnolencia/cansancio, mareos.

Efectos adversos frecuentes (En menos de 1 de cada 10 pacientes/personas) incluyen:

- Vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago, sensación de hinchazón, indigestión, pérdida de apetito
- Depresión, dificultad de concentración, excesiva sensación de bienestar
- Aumento de la sensibilidad al sonido y ruido, visión doble o borrosa
- Baja tensión sanguínea, sofocos/sensación de calor, respiración poco profunda y lenta, sensación de debilidad, sensación de mareo, menor sensibilidad al tacto, entumecimiento u hormigueo
- Nariz bloqueada o moqueo de nariz, sequedad de boca, dolor de garganta, picor de la piel, erupción en la piel, irritación bajo la lengua

Otros efectos adversos conocidos asociados con medicamentos de fentanilo incluyen:

- Efectos adversos muy frecuentes (En más de 1 de cada 10 pacientes/personas):  
Sudoración excesiva
- Efectos adversos frecuentes (En menos de 1 de cada 10 pacientes/personas):  
Sensación de confusión, sensación de ansiedad o nerviosismo, alucinaciones, pensamientos anormales, calambres musculares, dificultad para dormir, sueños extraños, problemas en la lengua o el gusto, rubor, úlceras/ampollas bucales, bloqueo del gusto, dificultad para tragar, propensión a tener accidentes.
- Efectos adversos poco frecuentes (En menos de 1 de cada 100 pacientes/personas):  
Sensación de cansancio, sensación de indiferencia, cambios de humor, temblores, dificultades en el habla, estado olvidadizo, pérdida de coordinación, vértigo, arritmia o taquicardia, latido cardíaco lento o rápido, aumento de la tensión sanguínea, hipertensión, dificultad de respiración, respiración lenta o poco profunda, asma, hinchazón, gases, cambios en la frecuencia de ir al baño, sed, estreñimiento, dificultad para ir al baño, sensación de malestar
- Efectos adversos raros (En menos de 1 de cada 1.000 pacientes/personas):  
Hipo
- Efectos adversos muy raros (En menos de 1 de cada 10.000 pacientes/personas):  
Latido cardíaco irregular, parada respiratoria, sangre en la saliva, disminución de la cantidad de orina, contracciones dolorosas de la vejiga

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

## **5. CONSERVACIÓN DE RAPINYL**

**El alivio del dolor del medicamento Rapinyl es muy fuerte y puede ser extremadamente peligroso si un niño lo tomara accidentalmente. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.**

No utilice Rapinyl después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Se recomienda conservar Rapinyl en un lugar cerrado o con llave.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Rapinyl**

El principio activo es fentanilo. Un comprimido sublingual contiene:  
50 microgramos de fentanilo (como citrato)

100 microgramos de fentanilo (como citrato)

200 microgramos de fentanilo (como citrato)

300 microgramos de fentanilo (como citrato)

400 microgramos de fentanilo (como citrato)

600 microgramos de fentanilo (como citrato)

800 microgramos de fentanilo (como citrato)

Los demás componentes son manitol (E421), celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Rapinyl es un pequeño comprimido sublingual de color blanco para ser insertado debajo de la lengua. Se presenta en una amplia variedad de dosis y formas. Su médico le prescribirá la dosis (forma) y número de comprimidos adecuado para usted.

El comprimido de 50 microgramos es un comprimido blanco con forma de pentágono

El comprimido de 100 microgramos es un comprimido blanco con forma redonda

El comprimido de 200 microgramos es un comprimido blanco con forma ovalada

El comprimido de 300 microgramos es un comprimido blanco con forma de triángulo

El comprimido de 400 microgramos es un comprimido blanco con forma de diamante

El comprimido de 600 microgramos es un comprimido blanco con forma de D

El comprimido de 800 microgramos es un comprimido blanco con forma de cápsula

Rapinyl está disponible en envases de 10 ó 30 comprimidos.

No todos los tamaños pueden estar comercializados

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

**Titular de la autorización de comercialización**

[Ver Anexo I – completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{c-electrónico}>

**Responsable de la fabricación**

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Suecia

Tel. +46 8 6025200

**Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.**

#### **ANEXO IV**

#### **CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

El solicitante se compromete a presentar la siguiente información a la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia.

- Análisis de las tasas de pacientes con una respuesta del 30% y el 50% a los 10 y 15 minutos en el estudio EN-3267-005,
- Resultados finales de los estudios EN3267-005 y 3267-007, incluidos los detalles de la exposición de los pacientes y un análisis completo de la seguridad.