

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS ET LE TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Belgique		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Chypre		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl ¹	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
République tchèque		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale

¹ Nom en attente d'approbation

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Estonie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Finlande		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl ²	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
France		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale

² Nom en attente d'approbation

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Grèce		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Hongrie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Islande		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Italie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl ³	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Lettonie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Lituanie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale

³ Nom en attente d'approbation

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Norvège		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Pologne		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Portugal		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
République slovaque		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Slovénie		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Espagne		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl ⁴	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale
Suède	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni		Abstral	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale

⁴ Nom en attente d'approbation

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume- Uni		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Royaume-Uni	Rapinyl	50 µg 100 µg 200 µg 300 µg 400 µg 600 µg 800 µg	Comprimé sublingual	Voie sublinguale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE RAPINYL ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

La société ProStrakan Ltd a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché par procédure décentralisée pour Rapinyl, un comprimé sublingual contenant 50, 100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg de fentanyl sous forme de citrate. Le fentanyl est un puissant analgésique opioïde de synthèse, à courte durée d'action, bien connu et largement utilisé pour le traitement des patients présentant des douleurs sévères. Rapinyl est destiné au traitement des douleurs paroxystiques des patients utilisant déjà des opioïdes pour contrôler la douleur chronique d'origine cancéreuse.

La demande se fondait sur les données de la littérature concernant fentanyl, complétées par des données pharmacocinétiques pour Rapinyl et une comparaison de la biodisponibilité de Rapinyl avec celle des pastilles d'Actiq, une forme de fentanyl autorisée, administrée par voie transmuqueuse à la demande. La caractérisation pharmacocinétique à la suite du traitement par Rapinyl et des comparaisons pharmacocinétiques entre Rapinyl et Actiq ont servi de base pour le rapprochement avec les abondantes données publiées concernant l'efficacité clinique et les données de sécurité relatives aux médicaments autorisés contenant du fentanyl. Ainsi, seule une quantité limitée de données cliniques ont été générées pour l'utilisation de Rapinyl. Un certain nombre d'États membres concernés ont considéré que la stratégie d'étude d'un médicament comparable (*bridging strategy*) était inacceptable et insuffisante et que la dissolution rapide du comprimé de Rapinyl pourrait indiquer une C_{max} plus élevée et un T_{max} plus court. Par conséquent, davantage de données d'efficacité et de sécurité étaient requises pour l'approbation de Rapinyl pour la prise en charge des douleurs paroxystiques dans la population cible et la procédure a été transmise au comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP a adopté une liste de questions auxquelles le demandeur doit répondre.

Le demandeur a présenté une vue d'ensemble des connaissances actuelles sur les douleurs paroxystiques du cancer (DPC), décrivant les traitements actuellement disponibles, ainsi que les données publiées et les données de sécurité et d'efficacité disponibles pour d'autres médicaments contenant du fentanyl, en concluant que le fentanyl est un analgésique idéal pour le traitement des douleurs paroxystiques. Rapinyl est un comprimé sublingual qui se désintègre rapidement, conçu pour libérer rapidement et de manière prévisible du fentanyl à travers la muqueuse buccale. Toute une gamme de dosages permet une titration individualisée à doses croissantes à partir de la dose initiale recommandée jusqu'à une dose qui assure une analgésie avec des effets indésirables acceptables. Le demandeur a caractérisé le profil pharmacocinétique de Rapinyl en démontrant sa libération rapide, les propriétés pharmacocinétiques prévisibles pour la gamme de doses proposées et en montrant également que Rapinyl permet d'obtenir des concentrations plasmatiques et des profils pharmacocinétiques similaires à ceux d'Actiq, aux faibles doses comme aux doses élevées.

De même, le demandeur a considéré la sécurité clinique des médicaments contenant du fentanyl comme étant bien établie et bien tolérée, tant chez les volontaires que dans la population cible, et que le tableau des effets indésirables correspondait à celui d'autres médicaments contenant du fentanyl, notamment ceux utilisés pour traiter les DPC. Le demandeur a présenté des données étayant la stratégie d'étude pharmacocinétique d'un médicament comparable et démontrant que la libération rapide de fentanyl à partir de Rapinyl apporte un soulagement efficace des douleurs dans la population cible. Une diminution statistiquement significative de l'intensité des douleurs a été obtenue et des diminutions cliniquement importantes des douleurs sont intervenues plus rapidement chez les patients traités par Rapinyl que chez ceux ayant reçu un placebo. Le demandeur a conclu que Rapinyl est sûr et bien toléré chez les patients et présente un profil de sécurité approprié pour cette indication.

Le demandeur a également estimé que l'actuelle stratégie d'étude d'un médicament comparable est appropriée pour l'approbation de Rapinyl pour la gamme des doses de 100 à 800 µg visant à traiter les DPC chez les patients, car Rapinyl libère du fentanyl à des concentrations plasmatiques dont la sécurité et l'efficacité sont déjà établies. Les propriétés pharmacocinétiques de Rapinyl sont proportionnelles à la dose et prévisibles pour une posologie simple et multiple; cette formulation

simple et rapide à administrer répond ainsi à un besoin non satisfait d'un médicament indiqué pour le traitement des douleurs paroxystiques chez les patients cancéreux. Le demandeur a par ailleurs décrit le plan de gestion des risques proposé, les modifications des informations sur le produit et le programme de formation destiné aux professionnels de santé, aux patients et aux soignants, à mettre en place lors du lancement du médicament. Le demandeur estime de ce fait que le rapport bénéfices/risques de Rapinyl est positif et que les résultats de toute autre étude clinique de la sécurité et de l'efficacité de Rapinyl sont prévisibles et par conséquent non nécessaires. De plus, le promoteur a fourni un certain nombre de jugements indépendants émis par des experts, qui sont majoritairement positifs concernant le rapport bénéfices/risques dans le cadre des soins palliatifs.

Le CHMP n'approuve pas les allégations du demandeur en ce qui concerne la proportionnalité des doses entre Rapinyl et Actiq et n'a donc pas pu tirer de conclusion quant à la comparabilité de l'exposition systémique obtenue avec Rapinyl et Actiq. Le CHMP a également considéré qu'il est nécessaire d'évaluer l'intégralité du rapport d'analyse de la comparabilité de Rapinyl et d'Actiq, dans la mesure où les données pharmacocinétiques disponibles ne pouvaient étayer la similitude des deux produits. Par conséquent, les profils d'efficacité et de sécurité de Rapinyl doivent être établis.

Le CHMP a accepté le fait que les propriétés pharmacodynamiques et l'efficacité du fentanyl sont bien établies et a pris acte du modèle de douleurs pour les DPC. Compte tenu de l'étroite marge thérapeutique du fentanyl, les profils d'efficacité et de sécurité dépendent étroitement de l'exposition systémique à ce médicament et, par conséquent, la comparabilité de l'exposition systémique est un élément essentiel. En outre, le CHMP n'était pas convaincu par l'allégation du demandeur concernant la comparaison de la biodisponibilité du fentanyl contenu dans Rapinyl et dans Actiq et a demandé une démonstration solide de la similitude d'exposition systémique. Le CHMP a estimé que la faible incidence de la gamme des effets indésirables chez les patients tolérants aux opioïdes est rassurante et a pris acte de la déclaration faite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant la titration de la dose. La variation intra-individuelle raisonnablement faible des concentrations plasmatiques en fentanyl a également été notée, notamment la variation liée à l'ingestion de liquide, aux plaies buccales, à la xérostomie (bouche sèche) et à la mucite buccale. Cependant, le CHMP considère toujours que la sécurité de Rapinyl doit être davantage clarifiée, en particulier en ce qui concerne l'administration répétée, la dose de 800 µg et la titration de la dose.

En conclusion, le CHMP a estimé que le demandeur a présenté des informations limitées concernant le traitement des patients (titration visant à déterminer une dose efficace, administrations multiples, administration jusqu'à la posologie la plus élevée), qui n'ont pas permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Rapinyl lors de la détermination clinique et de la caractérisation du profil intégral de l'effet cliniquement important du médicament en fonction du temps. Par conséquent, bien que le CHMP considère que Rapinyl puisse être utilisé pour le traitement des douleurs paroxystiques chez les patients cancéreux, l'ensemble des données pharmacocinétiques, pharmacologiques et cliniques disponibles ont été jugées insuffisantes et le CHMP a invité le demandeur à fournir une démonstration clinique de l'efficacité et de la sécurité de Rapinyl aux posologies proposées, y compris la plus élevée.

Le demandeur a présenté des données issues d'une étude portant sur les propriétés pharmacocinétiques de Rapinyl chez 8 patients cancéreux tolérants aux opioïdes, qui démontraient que les paramètres pharmacocinétiques chez les patients ne différaient pas de ceux observés chez les volontaires sains, avec une variabilité pharmacocinétique similaire. Le demandeur a également envisagé la xérostomie et la mucite buccale et a estimé que, pour aucune des deux affections il n'était à escompter qu'elles modifient de façon significative la dissolution ou l'absorption du comprimé sublingual de Rapinyl, en faisant cependant remarquer que Rapinyl n'était pas susceptible d'être utilisé chez les patients présentant une mucite buccale sévère.

Le CHMP a constaté qu'en dépit de l'absence de raisons de suspecter qu'une titration individualisée de la dose ne fonctionnerait pas chez la majorité des patients, la dose la plus élevée n'a pas été étudiée et il a jugé la taille de l'étude (n = 8) trop petite pour tirer une conclusion fiable quelconque en raison du nombre limité d'observations et de l'absence d'analyse statistique des données disponibles. Le CHMP a par conséquent conclu que la comparabilité des patients avec des volontaires sains n'a pas été démontrée.

Conclusion concernant la liste de questions

En conclusion, le CHMP a constaté qu'aucune nouvelle donnée n'a été apportée par le demandeur au cours de la procédure, mais il n'était pas de l'avis du demandeur selon lequel d'autres données cliniques d'efficacité et de sécurité n'étaient pas nécessaires; la justification repose en effet entièrement sur une stratégie d'étude d'un médicament comparable, qui suppose que la biodisponibilité obtenue avec Rapinyl est deux fois plus élevée que celle obtenue avec Actiq à la même dose molaire. Le CHMP a considéré cela n'était pas démontré par les données présentées, en raison du caractère discutable de la fiabilité de l'étude EN3267-001, du fait que les données ne permettent pas d'évaluer la biodisponibilité de deux formulations et que l'analyse globale ne peut être approuvée. En outre, le CHMP a estimé que les données cliniques présentées concernant l'efficacité et la sécurité de Rapinyl dans le traitement des DPC dans des conditions normales sont rares et qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée de l'étude clinique présentée. De plus, en raison de données pharmacocinétiques limitées obtenues chez les patients, ces données ne peuvent être comparées à celles obtenues chez des volontaires sains. Par conséquent, il était impossible au CHMP d'accepter le fait que les profils de sécurité et d'efficacité de Rapinyl puissent être anticipés à partir de la documentation fournie. En conclusion, le CHMP a demandé des données complémentaires étayant les profils d'efficacité et de sécurité de Rapinyl (indépendamment d'Actiq) dans le traitement des DPC et a adopté une liste de questions en suspens.

Réponses à la liste de questions en suspens et évaluation du CHMP

Le demandeur a été en mesure de présenter dans les réponses aux questions en suspens les analyses provisoires de deux études cliniques de phase III en cours sur la sécurité et l'efficacité (EN3267-005 et EN3267-007), réalisées aux États-Unis par Endo. Les données soumises reposent sur des données cliniques de 221 volontaires et de 41 patients. Le demandeur a également fourni des données démontrant que Rapinyl répondait au critère d'efficacité primaire à l'aide du score de douleur SPID30 (*Sum of Pain Intensity Difference*) exprimant la somme des différences d'intensité des douleurs entre la ligne de base et 30 minutes et que les résultats étaient statistiquement hautement significatifs ($p = 0,0004$). De plus, un profil de l'effet cliniquement important du médicament en fonction du temps approprié pour un épisode de douleurs paroxystiques et des bénéfices cliniques significatifs pour les patients ont été présentés; les patients ont pu identifier une dose efficace de Rapinyl et l'utiliser avec succès pour contrôler des épisodes multiples de douleurs paroxystiques. Le demandeur a conclu qu'une dose optimale de Rapinyl produit un début rapide d'analgésie, qui reflète le profil des douleurs paroxystiques du cancer. Le demandeur a considéré que la vitesse et le degré d'absorption sont similaires pour Rapinyl et Actiq et que la similitude des profils pharmacocinétiques durant les 30 premières minutes de la phase d'absorption rapide est établie. En outre, les données générées pour Rapinyl et la quantité substantielle d'informations supplémentaires relatives à l'exposition des patients cancéreux démontrent que les volontaires et les patients présentent des profils pharmacocinétiques similaires, annulant le besoin d'études complémentaires chez des volontaires sains.

Le demandeur a estimé que Rapinyl peut être titré avec succès et administré de façon répétée avec efficacité et en toute sécurité pour traiter les patients présentant des épisodes multiples de douleurs paroxystiques. Les données de sécurité des études EN3267-005 et EN3267-007 ont également été fournies sur la base d'un relevé provisoire dans la base des données de sécurité arrêté en janvier 2008, ne comprenant que des événements indésirables graves (EIG). Jusqu'à cette date, il n'existait aucun rapport mentionnant des EIG évalués comme étant liés à Rapinyl dans aucune des études. La sécurité de la forme transmuqueuse du fentanyl étant bien décrite, tout problème important de sécurité aurait été observé en tant qu'événement grave. Le demandeur a également défendu la dose de 800 µg et discuté de la sécurité de Rapinyl quand il est superposé à un traitement antidouleur continu par un opioïde contenant ou non du fentanyl et a considéré que l'administration de fentanyl par voie transmuqueuse donne des résultats cohérents, indépendants du type de traitement de base.

En conclusion, le demandeur a considéré que les résultats des études EN3267-005 et EN3267-007 confirment les conclusions fondées sur la stratégie initiale d'étude d'un médicament comparable et démontrent que Rapinyl peut être utilisé en toute sécurité et avec efficacité pour traiter les épisodes multiples de douleurs paroxystiques du cancer chez les patients tolérants aux opioïdes. Le demandeur

estime que la stratégie originale d'étude d'un médicament comparable plus le volume important de données d'efficacité et de sécurité confirmatives obtenues chez les patients cancéreux démontrent que Rapinyl a vraiment un profil bénéfices/risques positif. Le demandeur maintiendra néanmoins le plan détaillé de gestion des risques proposé qui sera mis en place.

Le CHMP a accepté les données présentées, en notant et en évaluant les données des études cliniques EN3267-005 et EN3267-007. Les analyses provisoires mentionnées servent principalement à détecter tout nouveau signal indiquant un problème de sécurité et à comparer l'efficacité par rapport aux résultats antérieurs. Le CHMP a estimé que les informations fournies étaient suffisantes pour conclure que les données obtenues après des doses répétées d'Actiq et de Rapinyl sont similaires et la proportionnalité des doses entre Actiq et Rapinyl a été considérée comme étant établie par les données concernant la dose unique, en attendant d'autres données cliniques de sécurité et d'efficacité. Le CHMP a également reconnu que la gamme des doses proposées pour Rapinyl est suffisamment documentée et que d'autres données d'efficacité et de sécurité relatives à la titration de la dose ne sont pas nécessaires. De plus, il y a une solide expérience du traitement des DPC chez les patients atteints de cancer chronique recevant déjà une dose stable d'opioïdes puissants pour une analgésie de fond. Cependant, bien que les données provisoires étayent la gamme des doses proposées pour Rapinyl, le CHMP a demandé des données cliniques supplémentaires démontrant clairement l'efficacité et la sécurité de Rapinyl. Le CHMP a considéré que les données pharmacocinétiques obtenues chez les volontaires sains comparées à celles des patients étaient limitées; il a toutefois accepté le fait que les données disponibles n'indiquent aucune différence alarmante.

Alors que les données d'efficacité présentaient une différence statistiquement significative en faveur de Rapinyl par rapport au placebo au niveau du score SPID 30, le CHMP a estimé que les critères d'évaluation primaires devaient inclure l'évaluation des différences d'intensité des douleurs à l'aide d'une échelle simple et la détermination des taux de répondeurs. Dans cette étude, le critère d'évaluation primaire choisi (le score SPID) et la durée choisie pour l'évaluation de l'efficacité (30 mn) ne semblent pas appropriés pour évaluer l'efficacité d'un traitement sur les épisodes DPC, connus pour avoir une durée moyenne de 30 mn. Le CHMP a estimé que le demandeur doit présenter une analyse du pourcentage des répondeurs à 30 % et à 50 % aux temps 10 et 15 minutes, afin de mieux évaluer le profil de l'effet cliniquement important du médicament en fonction du temps. En outre, alors que les raisons données par le demandeur pour une analyse se limitant aux seuls EIG à ce stade sont approuvées et que le CHMP a considéré que l'absence de nouveaux problèmes importants de sécurité était rassurante, une analyse complète de la sécurité doit être présentée par le demandeur. Enfin, le CHMP a considéré que la base de données sur l'efficacité et la sécurité de Rapinyl dans le traitement des patients cancéreux présentant des DPC est plutôt limitée et a demandé de fournir d'autres analyses du profil de sécurité: le détail de l'exposition des patients à Rapinyl, une analyse complète de la sécurité, les rapports des décès.

Se fondant sur l'examen des données et des réponses, le CHMP a estimé que la demande présentée pour Rapinyl pouvait être approuvée, sous réserve que le demandeur apporte des réponses satisfaisantes à la liste des problèmes non résolus.

Réponses aux problèmes non résolus et évaluation du CHMP

Le demandeur a confirmé que les comprimés utilisés dans les études de phase III EN3267-005 et EN3267-007 réalisées par Endo sont qualitativement et quantitativement identiques aux comprimés actuellement examinés en Europe et que le procédé de fabrication est le même, utilisant du citrate de fentanyl du même fournisseur et avec des spécifications identiques. Cela permet d'extrapoler les conclusions de ces études à Rapinyl. Le CHMP est d'accord et a considéré que le problème était résolu.

Le demandeur a apporté d'autres assurances concernant l'utilisation de Rapinyl chez les patients présentant une mucite buccale sévère, fondées sur des publications et des lignes directrices, concluant que les patients présentant une mucite légère à modérée peuvent prendre un médicament par voie orale, tandis que les formes transmuqueuses de fentanyl ne conviennent pas pour les patients présentant une mucite sévère, chez lesquels d'autres voies d'administration des analgésiques sont

préférables. Le demandeur a inséré une mention révisée de mise en garde dans le paragraphe 4.4 du RCP, recommandant une prudence spéciale pendant la titration chez les patients présentant des plaies ou une mucite buccales. Le demandeur a décrit de nouvelles données obtenues postérieurement à la date du relevé des données de sécurité (janvier 08) et a estimé que les informations qui en découlent sont favorablement comparables aux valeurs indiquées pour Effentora et Actiq, bien que le promoteur n'ait pas indiqué la raison de la sortie de l'étude des patients. De plus, la cavité buccale a été inspectée par le clinicien ou l'infirmière 15 à 20 minutes après le traitement pour vérifier la présence ou non d'une irritation locale; aucun résultat anormal n'a été identifié et les comprimés étaient bien tolérés après une dose unique et des doses multiples. Le CHMP a considéré que le nombre de patients chez lesquels la titration a conduit avec succès à une dose efficace est proche de celui observé pour Actiq et Effentora et a observé que, dans la mesure où 97 % des patients pour lesquels la titration a permis de déterminer une dose efficace ont pu achever la phase de randomisation de l'étude, aucun problème particulier de sécurité n'a été identifié.

Le demandeur a fait référence à l'analyse de la différence d'intensité des douleurs (score PID: *Pain Intensity Difference*) pour Rapinyl, par comparaison avec le placebo au temps 10 minutes, utilisée dans l'étude EN3267-005. Alors qu'aucune étude des répondeurs à 30 % et à 50 % aux temps 10 et 15 minutes n'a été réalisée dans l'analyse provisoire, le promoteur a demandé à ce que ces données figurent dans le rapport final de l'étude clinique. À défaut, le demandeur a présenté des données démontrant une corrélation directe entre l'analyse des répondeurs à 33 % et le score PID et a utilisé les données relatives aux douleurs et les valeurs de PID actuellement disponibles pour estimer les taux de répondeurs et leurs différences entre le traitement actif et le placebo à des temps antérieurs. Bien que non validés, les résultats obtenus à partir des extrapolations étaient favorables par comparaison avec Effentora et Actiq. En conclusion, le demandeur estime que la démonstration d'une amélioration statistiquement significative du score PID aux temps 10 et 15 minutes dans l'étude EN3267-005 constitue la mesure appropriée, cliniquement importante, de l'efficacité rapide de Rapinyl, et qu'une amélioration du score PID se reflète directement par une augmentation du taux des répondeurs. Le demandeur a également présenté et discuté en détail les données d'exposition pour les 131 patients chez lesquels la titration a réussi dans les études EN3267-005 et 007 et pour les patients qui ont achevé les périodes de suivi de 3 et 12 mois.

Le demandeur a discuté l'ensemble des données précédemment fournies sur les EIG jusqu'au relevé des données de sécurité du 18 janvier 2008 et a considéré que les nouvelles données de sécurité complétaient la stratégie d'étude d'un médicament comparable et étaient conformes à un autre examen des données sur les EIG recueillies jusqu'au 15 mai 08. Le demandeur a décrit les signaux EIG observés et a constaté que seul un cas a été évalué par l'investigateur comme étant lié au médicament à l'étude. Le demandeur a également examiné la différence entre les volontaires (naïfs d'opioïdes) et la population de patients cibles (utilisateurs chroniques d'opioïdes), en faisant remarquer que le tableau des événements liés au médicament correspondait à celui de la littérature disponible sur le profil de sécurité des médicaments contenant du fentanyl et l'absence de tendances, pour l'incidence des événements indésirables, à être liée à la dose. Un grand nombre de doses de Rapinyl ont été administrées pendant ces études de phase III et de fortes doses de Rapinyl ont été utilisées pendant de longues périodes de traitement, sans que la nature et la fréquence des EIG rapportés ne posent un problème quelconque. Le demandeur a donc estimé que le profil de sécurité de Rapinyl est approprié pour cette indication. Le CHMP était rassuré par le fait qu'aucun signal indiquant un problème de sécurité lié aux EIG n'a été rapporté, mais a invité le demandeur à soumettre une analyse complète de la sécurité comme condition des autorisations de mise sur le marché.

Le demandeur a présenté les rapports de cas de tous les décès qui lui ont été signalés; il a examiné les événements indésirables avec issue fatale et a conclu que ces décès n'étaient pas considérés par les investigateurs comme liés au médicament à l'étude. Un patient a fait une tentative réussie de suicide, mais bien qu'il soit connu que l'idée de suicide est plus fréquente chez les patients cancéreux que dans la population générale, ni le suicide ni l'idée de suicide n'ont été mentionnés comme étant un événement indésirable lié à Actiq ou à Fentora/Effentora et en se fondant sur le profil pharmacocinétique de Rapinyl similaire à celui d'Actiq, le demandeur pense qu'il s'agissait d'un cas sporadique, ce qui correspond à l'évaluation de l'investigateur qui le considère comme non lié au médicament. Le CHMP a examiné les rapports de décès et a accepté les conclusions du demandeur.

Toutefois, la tentative de suicide réussie doit être considérée avec attention, étant donné que la dépression et les troubles de l'humeur sont des événements indésirables mentionnés dans le RCP d'Actiq, le CHMP a considéré que ce type d'événements doit être étroitement surveillé et a demandé un suivi de ce problème dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Le CHMP a bien accueilli les nouvelles analyses provisoires des données d'efficacité et de sécurité pour Rapinyl, mais a estimé que les nouvelles données doivent être considérées comme des données préliminaires, puisque les résultats complets des essais ne sont pas encore disponibles pour une évaluation. Même si le nombre de patients analysés est un peu faible, des informations sont maintenant disponibles sur le traitement des DPC chez les patients cancéreux par une gamme de doses allant de 100 µg à 800 µg et il n'y a pas eu de nouveaux signaux indiquant un problème de sécurité. Cela a été étayé par les propriétés connues du fentanyl, par les données cliniques présentées, par la version révisée du RCP recommandant une stricte titration individuelle de la dose et par le plan de gestion des risques proposé.

Les données d'efficacité montrent que Rapinyl est statistiquement différent du placebo dans le traitement des DPC et ces résultats semblent cliniquement importants. Une extrapolation des scores PID à 10 et 15 minutes aux taux de répondeurs a été présentée par le demandeur. Ce calcul paraît raisonnable; toutefois, l'analyse des répondeurs doit être fournie dès qu'elle sera disponible. Les données disponibles sur l'exposition ont été présentées comme demandé et même si ce ne sont pas des données définitives, le CHMP a considéré que l'exposition à Rapinyl est suffisante à ce stade des études. En raison du faible nombre de patients exposés pendant une période prolongée, les résultats finals des études EN3267-005 et EN3267-007 doivent être présentés pour remplir les conditions des autorisations de mise sur le marché. D'après les données d'efficacité et de sécurité fournies, Rapinyl semble comparable aux autres médicaments contenant du fentanyl (Actiq et Effentora) pour le traitement des DPC chez les patients cancéreux.

Cependant, en raison du très faible nombre de patients exposés pendant une période prolongée, il a été demandé au requérant, comme conditions des autorisations de mise sur le marché, de présenter les résultats finals des études EN3267-005 et EN3267-007, ainsi que l'analyse complète des données de sécurité sur les EIG. De plus, la suicidabilité doit être surveillée car la dépression et les troubles de l'humeur font partie des événements indésirables rapportés pour Actiq.

En conclusion, le CHMP a estimé que le demandeur avait répondu aux questions de façon satisfaisante. Se fondant sur l'examen des données et sur les réponses apportées par le demandeur à la liste des questions en suspens et aux problèmes non résolus, le CHMP a considéré que le rapport bénéfices/risques de Rapinyl était positif et que la demande pour Rapinyl comprimé sublingual 50, 100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg pouvait être approuvée, sous réserve que le demandeur insère les modifications apportées au texte des informations sur le produit dans les RCP et remplisse les conditions des autorisations de mise sur le marché telles que décrites dans l'annexe IV.

Considérant que

- les réponses apportées par le demandeur, en particulier les données cliniques complémentaires présentées au cours de la procédure de saisine du CHMP, ont permis de lever les inquiétudes du CHMP;
- la gamme des doses de Rapinyl et la proportionnalité des doses entre Actiq et Rapinyl ont été considérées comme étant établies;
- sous réserve que le demandeur remplisse les conditions des autorisations de mise sur le marché mentionnées à l'annexe IV;

- le CHMP a estimé que le rapport bénéfices/risques de Rapinyl est positif,

le CHMP a recommandé la modification des résumés des caractéristiques du produit et l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III pour Rapinyl et les dénominations associées (voir annexe I). Les conditions des autorisations de mise sur le marché sont définies à l'annexe IV.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rapinyl et noms associés (voir annexe I) 50 µg, comprimés sublinguaux
[Voir annexe I – à compléter au niveau national]

Rapinyl 100 µg, comprimés sublinguaux
Rapinyl 200 µg, comprimés sublinguaux
Rapinyl 300 µg, comprimés sublinguaux
Rapinyl 400 µg, comprimés sublinguaux
Rapinyl 600 µg, comprimés sublinguaux
Rapinyl 800 µg, comprimés sublinguaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé sublingual contient 50 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
100 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
200 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
300 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
400 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
600 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
800 µg de fentanyl (sous forme de citrate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual

Comprimé sublingual 50 µg : comprimé blanc pentagonal
Comprimé sublingual 100 µg : comprimé blanc rond
Comprimé sublingual 200 µg : comprimé blanc ovale
Comprimé sublingual 300 µg : comprimé blanc triangulaire
Comprimé sublingual 400 µg : comprimé blanc en forme de losange
Comprimé sublingual 600 µg : comprimé blanc en forme de « D »
Comprimé sublingual 800 µg : comprimé blanc oblong

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

4.2 Posologie et mode d'administration

Rapinyl est réservé aux patients considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond de la douleur cancéreuse chronique. Peuvent être considérés comme tolérants aux morphiniques les patients recevant au moins 60 mg de morphine par jour par voie orale, au moins 25 µg de fentanyl par heure par voie transdermique ou une dose équianalgésique d'un autre morphinique depuis une semaine minimum.

Les comprimés sublinguaux de Rapinyl doivent être placés directement sous la langue, le plus loin possible. Les comprimés sublinguaux de Rapinyl ne doivent pas être avalés, mais fondre complètement sous la langue, sans être mâchés ni sucés. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas manger ni boire avant dissolution complète du comprimé sublingual.

Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise de Rapinyl.

Titration de la dose :

La dose optimale de Rapinyl doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. Plusieurs dosages sont disponibles et peuvent être utilisés pendant la phase de titration. La dose initiale de Rapinyl utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles.

Les comprimés sublinguaux dosés à 50 µg peuvent être utilisés pour les étapes de titration intermédiaires.

Les patients doivent être surveillés attentivement jusqu'à obtention de la dose efficace, c'est-à-dire procurant une analgésie adéquate, avec des effets indésirables acceptables, lors de chaque accès douloureux paroxystique.

La substitution de Rapinyl à d'autres produits contenant du fentanyl ne doit pas être effectuée dans un rapport de 1/1 dans la mesure où les différents produits ont des profils d'absorption différents. Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par Rapinyl doit donner lieu à une nouvelle titration.

Le schéma posologique suivant est recommandé pour la titration. Le médecin doit toutefois toujours prendre en compte les besoins cliniques du patient, son âge et ses maladies concomitantes.

Tous les patients doivent initier le traitement par un seul comprimé sublingual de 100 µg. Si une analgésie adéquate n'est pas obtenue dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration du comprimé sublingual, un deuxième comprimé sublingual de 100 µg peut être administré. Si les deux comprimés sublinguaux de 100 µg ne permettent pas d'obtenir un soulagement adéquat de la douleur, le passage au dosage immédiatement supérieur doit être envisagé pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant. L'augmentation posologique doit se poursuivre par étape jusqu'à obtention d'une analgésie adéquate. Cette adaptation doit suivre le schéma suivant : administration d'un seul comprimé sublingual, puis administration d'un deuxième comprimé sublingual 15 à 30 minutes plus tard si un soulagement adéquat de la douleur n'a pas été obtenu. Aux posologies égales ou supérieures à 400 µg, remplacer le comprimé sublingual supplémentaire de 100 µg par un comprimé de 200 µg, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Pendant la phase d'adaptation, le nombre maximal de comprimés sublinguaux administrés par accès douloureux paroxystique unique ne doit pas être supérieur à deux (2).

Dosage (en µg) du premier comprimé sublingual par accès douloureux paroxystique	Dosage (en µg) du second comprimé sublingual, à administrer au besoin 15 à 30 minutes après le premier comprimé
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Si la dose supérieure permettant d'obtenir une analgésie efficace provoque des effets indésirables considérés comme inacceptables, une dose intermédiaire peut être administrée (en utilisant selon le cas le comprimé de 50 µg ou de 100 µg).

Les doses supérieures à 800 µg n'ont pas été évaluées au cours des études cliniques.

Afin de minimiser le risque d'effet indésirable lié aux morphiniques et de déterminer la dose appropriée, les patients doivent être placés sous surveillance médicale stricte pendant le processus de titration.

Traitement d'entretien :

Lorsque la dose appropriée, qui peut être supérieure à un comprimé, a été déterminée, elle doit continuer à être utilisée ; la consommation doit être limitée à quatre doses de Rapinyl par jour.

Réajustement de la dose :

En cas d'observation d'une modification marquée de la réponse (analgésie ou effets indésirables), une nouvelle adaptation de la dose peut être nécessaire pour assurer le maintien d'une dose optimale.

Si le patient présente plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de quatre jours consécutifs, la dose du morphinique à longue durée d'action utilisé pour traiter la douleur chronique doit être réévaluée. En cas de modification de ce morphinique ou de sa posologie, la dose de Rapinyl doit être réévaluée et éventuellement réadaptée pour garantir l'utilisation d'une dose optimale.

Toute nouvelle adaptation de la dose d'un analgésique, quel qu'il soit, doit être impérativement effectuée sous surveillance médicale.

Arrêt du traitement :

Lorsque le traitement par morphinique n'est plus nécessaire, la dose de Rapinyl doit être prise en compte avant toute réduction progressive des morphiniques, afin de minimiser l'éventuel syndrome de sevrage.

Chez les patients poursuivant le traitement morphinique de la douleur chronique chez qui le traitement des accès douloureux paroxystiques n'est plus nécessaire, Rapinyl peut généralement être arrêté immédiatement.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :

Compte tenu de l'absence de données de sécurité et d'efficacité pour cette population, Rapinyl **ne doit pas être utilisé** chez les patients de moins de 18 ans.

Utilisation chez le sujet âgé

La titration de la dose doit être particulièrement prudente et l'apparition éventuelle de signes de toxicité du fentanyl doit faire l'objet d'une surveillance stricte (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux

L'apparition éventuelle de signes de toxicité du fentanyl doit faire l'objet d'une surveillance stricte chez les patients atteints de troubles hépatiques ou rénaux (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'utilisation de Rapinyl est contre-indiquée chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique, en raison du risque de dépression respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Dépression respiratoire sévère ou pathologies pulmonaires obstructives sévères.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients et le personnel soignant doivent être informés que Rapinyl contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant. Par conséquent, tous les comprimés doivent être conservés hors de la portée et de la vue des enfants.

En raison des effets indésirables potentiellement graves des traitements morphiniques comme Rapinyl, les patients et le personnel soignant doivent être informés de l'importance de la prise correcte de Rapinyl et informés des mesures à prendre en présence de symptômes de surdosage. Avant l'instauration de Rapinyl, le traitement morphinique à longue durée d'action utilisé pour contrôler la douleur chronique doit avoir été stabilisé.

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. La toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des morphiniques.

Comme tous les morphiniques, Rapinyl est associé à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative. La phase de titration doit être réalisée avec une prudence particulière chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou d'une autre pathologie (par ex. : myasthénie grave) les prédisposant à une dépression respiratoire, en raison de la majoration du risque de dépression respiratoire pouvant entraîner un arrêt respiratoire.

Rapinyl ne doit être administré qu'avec une extrême prudence aux patients susceptibles de présenter une sensibilité particulière aux effets cérébraux de l'hypercapnie, comme les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne, des troubles de la conscience, un coma ou des tumeurs cérébrales. Les morphiniques pouvant masquer l'évolution clinique chez les patients atteints de traumatismes crâniens, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas d'absolue nécessité.

Administré par voie intraveineuse, le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Rapinyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une bradyarythmie.

Les données obtenues à la suite de l'administration intraveineuse de fentanyl suggèrent la possibilité d'une réduction de sa clairance et d'une augmentation de sa demi-vie chez les patients âgés, qui pourraient être plus sensibles à la substance active que les patients plus jeunes. Les patients âgés, cachectiques ou affaiblis doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en cas d'apparition de signes de toxicité du fentanyl, entraînant si nécessaire une réduction de la dose.

Rapinyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux, en particulier pendant la phase de titration. L'utilisation de Rapinyl chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux pourrait augmenter la biodisponibilité du fentanyl et réduire sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner une augmentation et une prolongation des effets morphiniques.

Une prudence particulière doit être apportée au traitement des patients hypovolémiques ou hypotendus.

Rapinyl n'a pas été étudié chez les patients présentant des lésions buccales ou une mucite. Un risque d'augmentation de l'exposition systémique au médicament peut exister chez ces patients et une prudence particulière est donc recommandée pendant la titration.

La suspension du traitement par Rapinyl ne devrait pas entraîner d'effet notable, mais les symptômes possibles de sevrage incluent : anxiété, tremblements, sueurs, pâleur, nausées et vomissements.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fentanyl est métabolisé par le CYP3A4. Les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4 tels que les macrolides (par ex. : érythromycine), les antifongiques imidazolés (par ex. : kétoconazole, itraconazole) et certains inhibiteurs de la protéase (par ex. : ritonavir) sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité du fentanyl en diminuant sa clairance systémique, ce qui pourrait accroître ou prolonger les effets des morphiniques. Le jus de pamplemousse est également un inhibiteur du CYP3A4. Le fentanyl doit donc être administré avec prudence lorsque des inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés de façon concomitante.

L'administration concomitante d'autres dépresseurs du SNC tels que : autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs), anesthésiques généraux, myorelaxants, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques (benzodiazépines), hypnotiques, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées peuvent augmenter les effets dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde peuvent apparaître.

L'alcool potentialise les effets sédatifs des analgésiques morphiniques. L'administration concomitante de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool et de Rapinyl n'est donc pas recommandée.

L'utilisation de Rapinyl n'est pas recommandée chez les patients ayant reçu des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) dans les 14 jours précédant la prise, en raison de la potentialisation sévère et imprévisible des analgésiques morphiniques par les IMAO.

L'utilisation concomitante d'agonistes-antagonistes partiels morphiniques (par ex : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ceux-ci possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques, avec une activité intrinsèque relativement faible ; ils antagonisent donc partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent entraîner des symptômes de sevrage chez les patients morphinodépendants.

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité du fentanyl durant la grossesse n'a pas été démontrée. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fentanyl doit être utilisé au cours de la grossesse uniquement en cas de nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car il franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus ou le nouveau-né.

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Il doit être utilisé pendant l'allaitement, uniquement si le bénéfice attendu dépasse clairement les risques potentiels pour la mère et l'enfant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, le fentanyl peut altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicule ni utiliser de machine s'ils éprouvent une somnolence, des étourdissements ou des troubles visuels (vision floue ou double) pendant le traitement par Rapinyl.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables attendus avec Rapinyl sont les effets indésirables typiques des morphiniques qui diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement. Les réactions indésirables potentielles les plus graves associées aux morphiniques sont la dépression respiratoire (qui peut entraîner un arrêt respiratoire), l'hypotension et l'état de choc. Les autres réactions indésirables très

fréquentes incluent : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence/fatigue et étourdissements.

Les effets indésirables susceptibles d'être liés au traitement observés chez les patients et volontaires des études cliniques sur Rapinyl sont énumérés ci-dessous par système de classe d'organe et par fréquence (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité)

Affections du système nerveux

Très fréquent : étourdissements, somnolence, céphalées

Fréquent : réactions vasovagales, hypoesthésie, paresthésie, hyperacousie

Affections oculaires

Fréquent : troubles de la vision

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : dépression respiratoire, rhinite, pharyngite

Affections gastrointestinales

Très fréquent : nausées

Fréquent : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, constipation, gêne gastrique, dyspepsie, sécheresse buccale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash, prurit

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fatigue

Fréquent : asthénie, irritation au site d'application

Affections psychiatriques

Fréquent : dépression, anorexie, troubles de la concentration, euphorie

Tous les effets indésirables ci-dessus ont été rapportés chez des volontaires ayant reçu Rapinyl mais n'ayant jamais reçu d'autre traitement morphinique. Les patients (n = 23) traités par Rapinyl ont rapporté uniquement : étourdissements, nausées et vomissements.

Les effets indésirables suivants associés à d'autres produits contenant du fentanyl ont également été rapportés (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)) :

Affections cardiaques

Peu fréquent : bradycardie, tachycardie, hypertension

Très rare : arythmies

Affections du système nerveux

Fréquent : myoclonie, insomnie, dysgueusie

Peu fréquent : démarche anormale/incoordination, vertiges, amnésie, troubles de la parole, tremblements

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : hypoventilation, asthme, dyspnée

Très rare : apnée, hémoptysie

Affections gastro-intestinales

Fréquent : occlusion gastro-intestinale, dysphagie, ulcération buccale/stomatite, affections linguales

Peu fréquent : hypertrophie abdominale, flatulence, soif

Rare : hoquet

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : rétention urinaire, dysurie

Très rare : spasme vésical, oligurie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : sueurs

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : lésions accidentelles

Affections vasculaires

Fréquent : vasodilatation

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : malaise

Affections psychiatriques

Fréquent : hallucination, état confusionnel, anxiété, nervosité, troubles de la pensée, rêves anormaux

Peu fréquent : agitation, dépersonnalisation, labilité émotionnelle

4.9 Surdosage

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que son action pharmacologique. L'effet indésirable le plus grave est la dépression respiratoire qui peut entraîner un arrêt respiratoire.

Les mesures à prendre immédiatement en présence d'un surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé sublingual de Rapinyl de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient, déterminer son niveau de conscience. La perméabilité des voies respiratoires doit être assurée et une ventilation assistée (assistance respiratoire) doit être instaurée si nécessaire..Une température corporelle adéquate doit être maintenue et un apport liquidien par voie parentérale doit être instauré.

Pour le traitement du surdosage (ingestion accidentelle) chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique, administrer de la naloxone ou d'autres antagonistes morphiniques en se référant aux indications cliniques et au résumé des caractéristiques du produit en question. En cas de dépression respiratoire prolongée, il peut être nécessaire de répéter l'administration de l'antagoniste morphinique.

La naloxone et les autres antagonistes morphiniques doivent être utilisés avec prudence dans le traitement du surdosage chez les patients sous morphiniques en raison du risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

Une hypotension sévère ou persistante doit évoquer une hypovolémie, à prendre en charge par un apport liquidien approprié par voie parentérale.

Le fentanyl et d'autres morphiniques ont été associés à une rigidité musculaire inhibant la respiration. Dans ce cas, une intubation endotrachéale, l'instauration d'une ventilation assistée et l'administration d'un antagoniste des morphiniques ainsi que, d'un curarisant, peuvent être nécessaires.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, dérivés de la phénylpipéridine, code ATC : N02AB03.

Le fentanyl est un puissant analgésique agissant sur le récepteur morphinique μ et présente un effet analgésique rapide et une courte durée d'action. Le fentanyl présente un effet analgésique environ 100 fois plus puissant que celui de la morphine. Les effets secondaires du fentanyl sur le système nerveux central (SNC) et les fonctions respiratoire et gastro-intestinale sont ceux des analgésiques morphiniques et sont considérés comme des effets de classe.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés aux concentrations plasmatiques en substance active. Chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique, les concentrations sanguines minimales de fentanyl produisant un effet analgésique efficace sont comprises entre 0,3 et 1,2 ng/ml. Les concentrations comprises entre 10 et 20 ng/ml produisent un effet anesthésique chirurgical et une profonde dépression respiratoire.

Chez des patients cancéreux dont les douleurs chroniques étaient contrôlées par des administrations régulières de doses stables de morphiniques, Rapinyl a induit un soulagement des accès douloureux paroxystiques significativement supérieur à celui obtenu avec un placebo, dès 15 minutes après l'administration. La nécessité de recourir à un traitement analgésique de secours a également été significativement réduite. L'innocuité et l'efficacité de Rapinyl ont été évaluées chez des patients prenant le médicament dès l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. L'utilisation préventive de Rapinyl dans les épisodes douloureux prévisibles n'a pas été étudiée dans les essais cliniques.

Comme tous les agonistes des récepteurs morphiniques μ , le fentanyl provoque une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque est plus élevé chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique que chez les patients souffrant de douleurs sévères et recevant un traitement morphinique de fond. Le traitement prolongé par morphiniques entraîne généralement le développement d'une accoutumance à leurs effets secondaires.

Bien que les morphiniques augmentent en général la tonicité du muscle lisse urétral, l'effet global est variable, entraînant dans certains cas des urgences mictionnelles et dans d'autres cas une dysurie.

Les morphiniques augmentent la tonicité et réduisent les contractions péristaltiques du muscle lisse intestinal, prolongeant la durée du transit intestinal, pouvant ainsi être à l'origine de l'effet constipant du fentanyl.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl est un médicament très lipophile ; il est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. Administré par voie orale, le fentanyl subit un métabolisme par effets de premier passage hépatique et intestinal prononcés.

Rapinyl se présente sous la forme de comprimé sublingual à dissolution rapide. Le fentanyl est absorbé rapidement, au cours des 30 minutes suivant l'administration de Rapinyl. La biodisponibilité de Rapinyl n'a pas été étudiée mais elle est estimée à environ 70 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de fentanyl sont comprises entre 0,2 et 1,3 ng/ml (après administration de 100 à 800 μ g de Rapinyl). Elles sont obtenues respectivement en 22,5 et 240 minutes.

Environ 80 à 85 % du fentanyl se lie aux protéines plasmatiques, essentiellement à l' α -1 glycoprotéine et dans une moindre mesure à l'albumine et aux lipoprotéines. Le volume de distribution du fentanyl à l'état d'équilibre est d'environ 3 à 6 l/kg.

Le fentanyl est métabolisé en plusieurs métabolites pharmacologiquement inactifs, notamment en norfentanyl essentiellement sous l'effet du CYP3A4. Après administration intraveineuse de fentanyl, environ 75 % de la dose administrée est excrétée dans les urines dans les 72 heures, essentiellement sous forme de métabolites. Seuls 10 % sont excrétés sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est excrétée dans les selles, essentiellement sous forme de métabolites. La clairance plasmatique totale du fentanyl est d'environ 0,5 l/h/kg. Après administration de Rapinyl, la demi-vie d'élimination principale du fentanyl est d'environ 7 heures (3 à 12,5 heures) et sa demi-vie d'élimination terminale d'environ 20 heures (11,5 à 25 heures).

Les paramètres pharmacocinétiques de Rapinyl sont dose-proportionnels pour la gamme de dosages disponibles (100 à 800 µg).

Pharmacocinétique dans des populations particulières

L'insuffisance hépatique ou rénale risque d'entraîner une augmentation des concentrations sériques. La clairance du fentanyl pourrait être réduite chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, ce qui pourrait entraîner la prolongation de la demi-vie terminale du produit (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé d'autre risque particulier chez l'homme que ceux indiqués dans les autres rubriques de ce RCP. Des études sur le rat ont montré une réduction de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire. Aucun effet tératogène n'a toutefois été démontré.

Des tests de mutagénicité bactérienne et chez le rongeur ont abouti à des résultats négatifs. Comme d'autres morphiniques, le fentanyl a fait preuve d'effets mutagènes *in vitro* sur des cellules de mammifères. Il semble improbable que l'utilisation thérapeutique entraîne un risque mutagène puisque les effets ont été induits uniquement à des concentrations très élevées.

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline silicifiée
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquettes thermoformées OPA/PVC/aluminium/aluminium sous étui extérieur en carton. Emballage comportant un code couleur pour chaque dosage de comprimés sublinguaux Rapinyl.

Contenu de l’emballage extérieur : étuis de 10 ou 30 comprimés sublinguaux. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Les déchets doivent être éliminés en toute sécurité. Les patients et le personnel soignant doivent être incités à retourner tous les produits non utilisés à la pharmacie, où ils seront éliminés conformément à la réglementation nationale et locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[À compléter au niveau national]

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette de la boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rapinyl et noms associée (voir Annexe I) **50 µg, comprimés sublinguaux**

[Voir annexe I – à compléter au niveau national]

Rapinyl 100 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 200 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 300 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 400 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 600 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 800 µg, comprimés sublinguaux

Fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé sublingual contient **50** microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

200 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

300 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

600 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

800 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé sublingual

10 comprimés

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sublinguale.

Laisser fondre sous la langue.

Ne pas avaler.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
--

Ce produit doit être utilisé UNIQUEMENT comme indiqué. L'utilisation de ce produit par une autre personne pourrait entraîner un risque GRAVE pour sa santé.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : (mois/année)

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité.

Il est recommandé de conserver Rapinyl dans un espace de rangement fermé à clé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Dans la mesure du possible, les produits non utilisés doivent être retournés à votre pharmacie.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot : XXXX

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquettes thermoformées

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rapinyl et noms associés (voir Annexe I) 50 µg, comprimés sublinguaux

[Voir annexe I – à compléter au niveau national]

Rapinyl 100 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 200 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 300 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 400 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 600 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 800 µg, comprimés sublinguaux

Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

[Voir annexe I – à compléter au niveau national]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rapinyl et noms associés (voir annexe I) 50 µg, comprimés sublinguaux

[Voir annexe I – à compléter au niveau national]

Rapinyl 100 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 200 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 300 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 400 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 600 µg, comprimés sublinguaux

Rapinyl 800 µg, comprimés sublinguaux

Fentanyl

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave, ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rapinyl et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rapinyl ?
3. Comment utiliser Rapinyl ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rapinyl ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE RAPINYL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Rapinyl est un traitement réservé aux personnes **prenant déjà régulièrement des analgésiques puissants (morphiniques)** pour traiter des douleurs cancéreuses chroniques, mais chez qui un traitement des accès douloureux paroxystiques est nécessaire. En cas de doute, interrogez votre médecin.

L'accès douloureux paroxystique est une douleur soudaine qui survient même après la prise de votre analgésique morphinique habituel.

La substance active des comprimés sublinguaux de Rapinyl est le fentanyl. Le fentanyl appartient à un groupe d'analgésiques puissants, les morphiniques.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE RAPINYL ?

Ne prenez jamais Rapinyl :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans Rapinyl ;
- si vous souffrez de problèmes respiratoires graves.

Avant de commencer un traitement par Rapinyl, **vous devez avoir pris ou utilisé régulièrement un analgésique puissant, dit morphinique, prescrit pour soulager votre douleur persistante.** Si ce n'est pas le cas, Rapinyl risque de provoquer des difficultés respiratoires graves (voir rubrique 4 – Effets indésirables éventuels). En cas de doute, interrogez votre médecin.

Faites attention avec Rapinyl

Avant de commencer le traitement, informez votre médecin, qui devra en tenir compte pour la posologie à prescrire, si :

- vous avez subi un traumatisme crânien : Rapinyl pourrait masquer l'étendue de la lésion ;
- vous souffrez de problèmes respiratoires ou de myasthénie grave (une pathologie caractérisée par une faiblesse musculaire) ;
- votre rythme cardiaque est lent ou votre pression artérielle basse ;
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique ou rénale, qui pourrait exiger une adaptation posologique plus prudente ;
- vous êtes atteint d'une tumeur cérébrale et/ou d'une hypertension intracrânienne (une augmentation de la pression à l'intérieur du crâne, qui provoque des céphalées importantes, des sensations nauséuses et une vision floue) ;
- vous présentez une ulcération buccale ou une mucite (gonflement et rougeurs à l'intérieur de la bouche).

Si vous prenez Rapinyl et devez subir une intervention chirurgicale, indiquez à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez ce médicament.

Prise d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments (à l'exception de vos analgésiques morphiniques habituels), même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'augmenter les effets de Rapinyl :

- Certains types d'antifongiques (contenant par ex. du kétoconazole ou de l'itraconazole) utilisés dans le traitement des infections fongiques.
- Certains types d'antibiotiques (appelés macrolides, dont par ex. l'érythromycine) utilisés dans le traitement des infections.
- Certains types d'antiviraux (appelés inhibiteurs de la protéase, dont par ex. le ritonavir) utilisés dans le traitement des infections virales.
- Les médicaments contenant de l'alcool.
- Les médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), utilisés dans le traitement de la dépression sévère ou de la maladie de Parkinson.

Les médicaments suivants sont susceptibles de réduire les effets de Rapinyl :

- Certains types d'analgésiques puissants contenant par ex. de la buprénorphine ou de la pentazocine.

Rapinyl peut augmenter l'effet de médicaments entraînant une somnolence, notamment :

- d'autres **analgésiques puissants** (médicaments de type morphiniques, utilisés par ex. dans le traitement de la douleur et de la toux),
- les anesthésiques généraux (utilisés pour provoquer l'endormissement lors des interventions chirurgicales),
- les myorelaxants,
- les somnifères,
- les médicaments utilisés pour traiter :
 - la dépression,
 - les allergies,
 - l'anxiété et la psychose,
- les médicaments contenant de la clonidine (utilisés dans le traitement de l'hypertension).

Aliments et boissons

Rapinyl peut provoquer une somnolence chez certaines personnes. Ne consommez pas d'alcool sans consulter votre médecin : l'alcool risquerait d'augmenter la somnolence.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Rapinyl : le jus de pamplemousse peut augmenter les effets secondaires de Rapinyl.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Rapinyl si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous l'a formellement prescrit.

Le fentanyl passe dans le lait maternel et peut provoquer une somnolence extrême et une respiration superficielle chez le nourrisson. Consultez votre médecin et n'utilisez pas Rapinyl si vous allaitez, sauf si votre médecin considère que les bénéfices que vous en retirerez sont supérieurs aux risques pour votre enfant.

Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rapinyl peut altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine si vous ressentez une somnolence ou des étourdissements ou si votre vision est floue.

3. COMMENT UTILISER RAPINYL ?

Avant votre première prise de Rapinyl, votre médecin vous expliquera comment le prendre pour traiter efficacement vos accès douloureux paroxystiques.

Respectez toujours la posologie de Rapinyl indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ce produit doit être UNIQUEMENT utilisé conformément à l'ordonnance médicale. Il ne doit pas être utilisé par une autre personne, car il pourrait présenter un risque GRAVE pour sa santé, en particulier chez les enfants.

Phase d'instauration – Recherche de la dose appropriée

Pour que Rapinyl agisse de façon efficace, votre médecin vous aidera à déterminer la dose la plus adéquate pour le traitement des accès douloureux paroxystiques. Les comprimés sublinguaux de Rapinyl sont disponibles dans une gamme de plusieurs dosages. Vous devrez peut-être essayer différents dosages de comprimés sublinguaux de Rapinyl au cours de plusieurs accès douloureux paroxystiques avant de trouver la dose la plus adéquate. Votre médecin vous y aidera et s'emploiera à déterminer avec vous le dosage que vous devrez utiliser.

Si un comprimé ne suffit pas à obtenir un soulagement adéquat de la douleur, votre médecin pourra vous demander de prendre deux comprimés pour traiter un accès douloureux paroxystique. Ne prenez pas un deuxième comprimé sans que votre médecin ne vous dise de le faire, cela pourrait entraîner un surdosage. Votre médecin vous indiquera quel dosage de comprimé vous devez utiliser.

Rapinyl est un médicament d'un type différent des autres médicaments que vous avez pu utiliser pour traiter vos accès douloureux paroxystiques. **Prenez toujours la dose de Rapinyl prescrite par votre médecin.** Elle peut ne pas être la même que celle des autres médicaments que vous avez pris pour traiter les accès douloureux paroxystiques.

Phase d'entretien – Lorsque vous avez déterminé la dose la plus appropriée

Lorsque votre docteur et vous-même avez déterminé la dose de comprimés Rapinyl qui contrôle vos accès douloureux paroxystiques, vous ne devez pas prendre cette dose plus de quatre fois par jour. **Une dose de Rapinyl peut être constituée de plusieurs comprimés.**

Si vous estimez que la dose de Rapinyl que vous utilisez ne soulage pas vos accès douloureux paroxystiques de façon satisfaisante, parlez-en à votre médecin, qui devra peut-être adapter la dose.

Ne modifiez pas votre dose de Rapinyl sans que votre médecin ne le prescrive.

Prise du médicament

Rapinyl doit être administré par voie sublinguale, c'est-à-dire que le comprimé doit être placé sous la langue où il se dissout rapidement, pour que le fentanyl puisse être absorbé à travers la muqueuse buccale. Une fois absorbé, le fentanyl commence à agir pour soulager la douleur. En présence d'un accès douloureux paroxystique, prenez la dose indiquée par votre médecin de la façon suivante :

- Si vous avez la bouche sèche, prenez une gorgée d'eau pour l'humidifier. Recrachez ou avalez l'eau.
- Retirez le(s) comprimé(s) de la plaquette thermoformée juste au moment de le(s) prendre.
- Tirez sur la languette de l'opercule d'une alvéole et retirez délicatement le comprimé. N'essayez pas de pousser les comprimés sublinguaux de Rapinyl à travers l'opercule comme s'il s'agissait de comprimés habituels.
- Placez le comprimé sous la langue, aussi loin que possible, et laissez-le se dissoudre complètement.
- Rapinyl se dissout rapidement sous la langue et est absorbé pour soulager la douleur. Il est donc important de ne pas sucer, mâcher ni avaler le comprimé.
- Ne buvez pas et ne mangez pas avant la dissolution complète du comprimé sous la langue.

Si vous avez pris plus de Rapinyl que vous n'auriez dû :

- Retirez de la bouche tout comprimé qui pourrait y rester.
- Informez le personnel soignant ou une autre personne de votre foyer de ce qui s'est passé.
- Le personnel soignant ou vous-même devez immédiatement contacter votre médecin, votre pharmacien ou l'hôpital local afin de connaître les mesures à prendre.
- En attendant le médecin, empêchez la personne qui a pris trop de Rapinyl de dormir en lui parlant ou en la secouant de temps en temps.

Les symptômes du surdosage incluent :

- une somnolence extrême,
- une respiration lente et superficielle.

En présence de ces symptômes, contactez immédiatement un service d'urgence.

Si vous pensez qu'une personne a pris Rapinyl accidentellement, contactez immédiatement un service d'urgence.

Si vous arrêtez de prendre Rapinyl

Vous ne devez arrêter de prendre les comprimés sublinguaux de Rapinyl que sur les instructions de votre médecin. Vous devez continuer à prendre vos analgésiques morphiniques habituels pour le traitement des douleurs persistantes selon les instructions de votre médecin.

L'arrêt du traitement par Rapinyl ne devrait pas entraîner d'effets notables, mais les symptômes de sevrage possibles incluent : anxiété, tremblements, sueurs, pâleur, nausées et vomissements.

Si vous êtes inquiet pour le soulagement de vos douleurs, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Rapinyl peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous vous sentez anormalement ou extrêmement somnolent ou si votre respiration devient lente ou superficielle, vous-même ou le personnel soignant devez contacter immédiatement votre médecin ou un service médical d'urgence (voir également la rubrique 3 : « Si vous avez pris plus de Rapinyl que vous n'auriez dû »).

Effets indésirables très fréquents (touchant plus d'un patient sur 10) :

- nausées, céphalées, somnolence/fatigue, étourdissements.

Effets indésirables fréquents (touchant 1 à 10 patients sur 100) :

- vomissements, diarrhées, constipation, douleurs stomacales, sensations de ballonnement, indigestion, perte d'appétit ;
- dépression, difficultés de concentration, sensation de bien-être excessif ;
- augmentation de la sensibilité auditive, vision floue ou double ;
- hypotension, bouffées vasomotrices/sensation de chaleur, respiration lente/superficielle, faiblesse, sensation d'évanouissement, diminution de la sensibilité tactile, engourdissements ou picotements ;
- écoulement nasal, nez bouché, sècheresse buccale, maux de gorge, démangeaisons cutanées, éruption cutanée, irritation sous la langue.

Autres effets secondaires connus associés aux produits contenant du fentanyl :

- Effets indésirables très fréquents (touchant plus d'un patient sur 10) : sueurs excessives.
- Effets indésirables fréquents (touchant 1 à 10 patients sur 100) : sensations de confusion, d'anxiété ou de nervosité, hallucinations, troubles de la pensée, contractions musculaires, sommeil difficile, rêves étranges, problèmes au niveau de la langue ou troubles du goût, bouffées de chaleur, ulcères ou cloques dans la bouche, occlusion intestinale, difficultés à avaler, propension aux accidents.
- Effets indésirables peu fréquents (touchant 1 à 10 patients sur 1 000) : sensations d'agitation ou de détachement, sautes d'humeur, tremblements, troubles de la parole, distraction, perte de coordination, vertiges, ralentissement ou accélération du rythme cardiaque, hypertension, difficultés respiratoires, respiration lente ou superficielle, asthme, ballonnement, gaz abdominaux, soif, difficulté à uriner, modification de la fréquence des urines, sentiment général de malaise.

- Effets indésirables rares (touchant 1 à 10 patients sur 10 000) : hoquet.
- Effets indésirables très rares (touchant moins d'un patient sur 10 000) : irrégularité du rythme cardiaque, arrêt respiratoire, présence de sang dans la salive, réduction quantitative des urines, contraction douloureuse de la vessie.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER RAPINYL ?

L'analgésique contenu dans Rapinyl est très puissant et pourrait mettre en danger la vie d'un enfant en cas d'ingestion accidentelle. Tenir Rapinyl hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rapinyl après la date de péremption mentionnée sur l'étui en carton, après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité.

Il est recommandé de conserver Rapinyl dans un espace de rangement fermé à clé.

Dans la mesure du possible, tout médicament inutilisé doit être ramené à votre pharmacien qui l'éliminera en toute sécurité. Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Rapinyl ?

La substance active est le fentanyl. Chaque comprimé sublingual contient :

50 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
 100 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
 200 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
 300 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
 400 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
 600 µg de fentanyl (sous forme de citrate)
 800 µg de fentanyl (sous forme de citrate)

Les autres composants sont le mannitol (E421), la cellulose microcristalline silicifiée, la croscarmellose sodique et le stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Rapinyl et contenu de l'emballage extérieur

Rapinyl est un petit comprimé sublingual blanc à déposer sous la langue. Il en existe plusieurs dosages se présentant chacun sous une forme différente. Votre médecin vous prescrira le dosage (la forme) et le nombre de comprimés qui vous conviennent.

Le comprimé de 50 microgrammes est un comprimé blanc pentagonal

Le comprimé de 100 microgrammes est un comprimé blanc rond

Le comprimé de 200 microgrammes est un comprimé blanc ovale

Le comprimé de 300 microgrammes est un comprimé blanc triangulaire

Le comprimé de 400 microgrammes est un comprimé blanc en forme de losange

Le comprimé de 600 microgrammes est un comprimé blanc en forme de « D »

Le comprimé de 800 microgrammes est un comprimé blanc oblong

Les comprimés de Rapinyl sont présentés dans des étuis en carton de 10 ou de 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant :

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

[Voir annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fabricant :

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Suède

Tél. : +46 8 6025200

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {MM/AAAA}.

ANNEXE IV

CONDITIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités compétentes nationales, coordonnées par l'État membre de référence s'assureront que les conditions ci-dessous sont remplies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché.

Le demandeur s'engage à fournir les informations suivantes à l'autorité compétente nationale de l'État membre de référence:

- analyses des taux de répondeurs à 30 % et à 50 % aux temps 10 et 15 minutes pour l'étude EN-3267-005;
- résultats finals des études EN3267-005 et 3267-007, incluant les détails de l'exposition des patients et l'analyse complète de données de sécurité.