

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, REQUERENTES E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Áustria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Bélgica		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Chipre		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl ¹	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual

¹ Nome a aguardar aprovação

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
República Checa		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Dinamarca		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Estónia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Finlândia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl ²	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual

² Nome a aguardar aprovação

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
França		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Alemanha		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Grécia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Hungria		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Islândia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Irlanda		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Itália		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl ³	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Letónia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual

³ Nome a aguardar aprovação

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Lituânia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Luxemburgo		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Noruega		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Polónia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Portugal		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Eslováquia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Eslovénia		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Espanha		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl ⁴	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual

⁴ Nome a aguardar aprovação

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Suécia	ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido		Abstral	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual
Reino Unido		ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galashiels TD1 1QH Reino Unido	Rapinyl	50µg 100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	Comprimido sublingual	Via sublingual

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS, ROTULAGEM E FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO RAPINYL E DESIGNAÇÕES ASSOCIADAS (consultar Anexo I)

Foi submetido um pedido de autorização de introdução no mercado pelo Requerente ProStrakan Ltd, através do Procedimento Descentralizado, para o Rapinyl, um comprimido sublingual contendo 50, 100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg de fentanil sob a forma de citrato. O fentanil é um forte analgésico opióide sintético de curta duração, bem conhecido e amplamente empregue, sendo utilizado no tratamento de doentes com dor intensa. O Rapinyl destina-se ao tratamento da dor episódica intensa em doentes que utilizam a terapêutica opióide para a dor oncológica crónica.

O pedido baseou-se em dados da literatura sobre o fentanil, complementados por dados farmacocinéticos do Rapinyl e por uma comparação da biodisponibilidade do Rapinyl com a do Actiq pastilhas, um fármaco autorizado para a administração transmucosa de fentanil a pedido. A caracterização farmacocinética após o tratamento com o Rapinyl, e as comparações farmacocinéticas entre o Rapinyl e o Actiq, serviram de base para estabelecer a analogia com a grande quantidade de dados publicados relativos à eficácia clínica e com os dados de segurança referentes aos produtos autorizados contendo fentanil. Assim, foram criados apenas dados clínicos limitados sobre a utilização do Rapinyl. Vários Estados Membros Envolvidos consideraram que a estratégia de analogia era inaceitável e insuficiente, e que a rápida dissolução do comprimido de Rapinyl podia ser um indicativo de uma C_{máx} mais elevada e de um T_{máx} mais curto. Como consequência, foram solicitados dados de eficácia e segurança adicionais para a aprovação do Rapinyl para o tratamento da dor episódica intensa na população-alvo, sendo o procedimento remetido para o CHMP (Comité dos Medicamentos para Uso Humano). O CHMP adoptou uma Lista de Questões (LQ) a serem respondidas pelo Requerente.

O Requerente forneceu um resumo do conhecimento actual sobre a dor oncológica episódica e intensa (BTP, do inglês *breakthrough pain*), descrevendo o tratamento actualmente disponível, bem como os dados publicados e disponíveis sobre segurança e eficácia de outros produtos contendo fentanil, concluindo que o mesmo é um analgésico ideal para o tratamento da dor episódica intensa. O Rapinyl é um comprimido sublingual de rápida desintegração, concebido para fornecer fentanil rapidamente e de forma previsível através da mucosa oral. A existência de uma gama de dosagens permite o aumento individualizado da titulação ascendente, a partir da dose inicial recomendada, até uma dose que proporcione analgesia com efeitos secundários aceitáveis. O Requerente caracterizou o perfil farmacocinético do Rapinyl através da demonstração da libertação rápida e características farmacocinéticas prognosticáveis em toda as dosagens propostas, e demonstrando também que o Rapinyl alcança concentrações plasmáticas e perfis farmacocinéticos semelhantes aos do Actiq, tanto em doses baixas como em doses elevadas.

Além disso, o Requerente considerou a segurança clínica dos produtos contendo fentanil como estando bem estabelecida, sendo estes bem tolerados tanto em voluntários como na população-alvo, e que o padrão dos efeitos secundários era consistente com o de outros produtos contendo fentanil, incluindo os utilizados para o tratamento da dor episódica intensa. O Requerente forneceu dados que apoiam a estratégia de analogia farmacocinética e que demonstram que a libertação de fentanil, a partir do Rapinyl, proporciona um alívio eficaz da dor na população-alvo. Foi obtida uma diminuição estatisticamente significativa na intensidade da dor e, em comparação com o placebo, ocorreram mais rapidamente diminuições clinicamente importantes na dor em doentes tratados com o Rapinyl. O Requerente concluiu que o Rapinyl é seguro e bem tolerado nos doentes, sendo o perfil de segurança do Rapinyl adequado para o fim a que se destina.

O Requerente também considerou que a actual estratégia de analogia é adequada para a aprovação do Rapinyl nas dosagens de 100 - 800 µg, para o tratamento da dor episódica intensa em doentes, dado que o Rapinyl proporciona uma concentração de fentanil no plasma que já se estabeleceu ser segura e eficaz. As características farmacocinéticas do Rapinyl são proporcionais à dose e prognosticáveis, tanto com a dosagem única como com a dosagem múltipla, e esta formulação simples e fácil de administrar satisfaz, por conseguinte, uma necessidade não colmatada para um produto indicado para o tratamento da dor episódica intensa em doentes oncológicos. O Requerente também descreveu o

Plano de Gestão de Risco proposto, as alterações à Informação do Produto e o programa de formação dirigido a profissionais de cuidados de saúde, doentes e prestadores de cuidados de saúde, a ser introduzido aquando do lançamento do produto. O Requerente acredita, portanto, que o rácio benefício/risco para o Rapinyl é positivo, e que o resultado de quaisquer estudos adicionais de segurança e eficácia clínica realizados com o Rapinyl são prognosticáveis e, como tal, desnecessários. Além disso, o promotor forneceu vários pareceres independentes, elaborados por peritos em cuidados paliativos, que apontam para uma opinião esmagadoramente positiva em relação ao rácio benefício/risco.

O CHMP não sancionou as alegações do Requerente de que existe uma relação de dose entre o Rapinyl e o Actiq e, por conseguinte, não conseguiu chegar a uma conclusão sobre a comparabilidade das exposições sistémicas obtidas com o Rapinyl e com o Actiq. O CHMP também considerou necessário avaliar o relatório completo da análise da comparabilidade do Rapinyl e do Actiq, dado que os dados de farmacocinética disponíveis não conseguiram fundamentar a similaridade de ambos os produtos. Por conseguinte, o perfil de eficácia/segurança do Rapinyl pôde ser estabelecido.

O CHMP concordou com o facto de as propriedades farmacodinâmicas e a eficácia do fentanil estarem bem estabelecidas, e registou o modelo de dor na dor episódica intensa. Considerando a estreita margem terapêutica do fentanil, o perfil de eficácia/segurança é fortemente dependente da exposição sistémica a este fármaco e, conseqüentemente, a comparabilidade da exposição sistémica é essencial. Para além disso, o CHMP não ficou convencido da alegação, feita pelo Requerente, da comparação da biodisponibilidade de fentanil entre o Rapinyl e o Actiq, solicitando uma demonstração inequívoca de similaridade em termos de exposição sistémica. O CHMP considerou a baixa incidência de eventos adversos em doentes com tolerância aos opióides como sendo tranquilizadora, e registou a afirmação no RCM relativa à titulação da dose. A variação intra-individual razoavelmente baixa, em termos de concentrações de fentanil no plasma, também foi registada, incluindo a variação relacionada com a ingestão de fluido, feridas na boca, xerostomia (boca seca) e mucosite. No entanto, o CHMP continua a considerar que a segurança do Rapinyl necessita de mais clarificação, em particular no que respeita à administração repetida, à dose de 800 µg e à titulação da dose.

Em conclusão, o CHMP considerou que o Requerente forneceu informação limitada sobre o tratamento do doente (titulação no sentido de se obter uma dose eficiente, administrações múltiplas, administração até à dosagem mais elevada), o que impediu uma avaliação da eficácia e segurança do Rapinyl no contexto clínico e a caracterização de todo o perfil tempo-efeito clinicamente relevante do fármaco. Por conseguinte, embora o CHMP tenha considerado que o Rapinyl poderia ser utilizado para o tratamento da dor episódica intensa em doentes oncológicos, os dados combinados farmacocinéticos, farmacológicos e clínicos disponíveis foram considerados insuficientes, pelo que solicitou ao Requerente que fornecesse uma demonstração clínica da eficácia e segurança do Rapinyl nas dosagens propostas, incluindo a mais elevada.

O Requerente apresentou dados obtidos a partir de um estudo que investigou a farmacocinética do Rapinyl em 8 doentes oncológicos e com tolerância aos opióides, dados esses que demonstraram que os parâmetros farmacocinéticos verificados nos doentes não eram diferentes dos obtidos em voluntários saudáveis, revelando uma variabilidade farmacocinética semelhante. O Requerente também se pronunciou sobre a xerostomia e a mucosite, sendo da opinião de que nenhuma destas condições pode afectar significativamente a dissolução ou absorção do Rapinyl sublingual, embora referindo que não é de esperar que o Rapinyl seja utilizado em doentes com mucosite grave.

O CHMP considerou que, embora não existissem razões para suspeitar que a titulação de dose individualizada não resultaria para a maioria dos doentes, a dose mais elevada não foi estudada e o tamanho do estudo (n = 8) era demasiado pequeno para permitir quaisquer conclusões fiáveis, devido ao limitado número de observações e à ausência de análises estatísticas dos dados disponíveis. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a comparabilidade entre doentes e voluntários saudáveis não foi demonstrada.

Conclusão sobre a LQ

Em conclusão, o CHMP salientou que o Requerente não forneceu dados novos, durante o procedimento e discordou do ponto de vista do Requerente de que não são necessários dados adicionais sobre eficácia clínica e segurança; na verdade, a justificação assentava inteiramente numa estratégia de analogia, que assumia que a biodisponibilidade obtida com o Rapinyl era duas vezes mais elevada do que a obtida com o Actiq, na mesma dose molar. O CHMP considerou que este facto não foi demonstrado pelos dados fornecidos, devido à questionabilidade da fiabilidade do estudo EN3267-001, porque os dados não permitem a avaliação da biodisponibilidade das duas formulações e porque não é possível corroborar a análise agrupada. Para além disso, o CHMP considerou que os dados clínicos fornecidos relativos à eficácia e segurança do Rapinyl no tratamento da dor episódica intensa sob condições normais eram escassos e que não se poderia retirar qualquer conclusão a partir do estudo clínico fornecido. Além disso, considerando que os dados de farmacocinética disponíveis em doentes são limitados, estes não podem ser comparados com os dados obtidos em voluntários saudáveis. Por conseguinte, o CHMP não pôde concordar que o perfil de segurança e eficácia do Rapinyl poderia ser previsto a partir da documentação fornecida. Em conclusão, o CHMP solicitou dados adicionais que apoiassem a eficácia e segurança do Rapinyl (de forma independente do Actiq) no tratamento da dor episódica intensa, e adoptou uma Lista de Questões por Esclarecer (LQPE).

Respostas à LQPE e avaliação do CHMP

O Requerente forneceu, na resposta à LQPE, a análise interina de 2 estudos clínicos de segurança e eficácia de Fase III (EN3267-005 e EN3267-007), realizados pela Endo, que estão a decorrer nos EUA. Os dados submetidos baseiam-se em dados clínicos obtidos a partir de 221 voluntários e 41 doentes. O Requerente também forneceu dados demonstrando que o Rapinyl satisfaz o parâmetro de avaliação primário relativo à eficácia (Soma da Diferença na Intensidade da Dor entre a situação de referência e os 30 minutos (SPID30)), e que os resultados foram altamente significativos a nível estatístico ($p = 0,0004$). Além disso, foram apresentados um perfil tempo-efeito clinicamente relevante apropriado para um episódio de dor episódica intensa, assim como benefícios com significado clínico para os doentes; os doentes podiam identificar uma dose eficaz de Rapinyl e utilizá-la com êxito para controlar vários episódios de dor episódica intensa. O Requerente concluiu que uma dose ideal de Rapinyl proporciona o início rápido de analgesia, o que reflecte o perfil da dor oncológica episódica e intensa. O Requerente considerou que a velocidade e extensão da absorção eram semelhantes para o Rapinyl e para o Actiq, e que a similaridade dos perfis farmacocinéticos durante a primeira fase de absorção rápida de 30 minutos foi estabelecida. Para além disso, os dados gerados para o Rapinyl e os substanciais dados adicionais relativos à exposição ao fármaco de doentes oncológicos, demonstram que os voluntários e os doentes têm perfis farmacocinéticos semelhantes, anulando a necessidade de estudos adicionais em voluntários saudáveis.

O Requerente considerou que o Rapinyl pode ser titulado com sucesso e administrado repetidamente, de forma eficaz e segura, para tratar doentes com vários episódios de dor episódica intensa. Os dados de segurança obtidos a partir dos estudos EN3267-005 e EN3267-007 também foram fornecidos, baseados num corte interino da base de dados de segurança realizado em Janeiro de 2008, compreendendo apenas eventos adversos graves (EAGs). Até esta altura não existiam relatórios de quaisquer EAGs considerados como estando relacionados com o Rapinyl, em nenhum dos estudos. Como a segurança do fentanil de administração por via transmucosa está bem descrita, quaisquer questões de segurança relevantes teriam sido encaradas como eventos graves. O Requerente também defendeu a dose de 800 ug e pronunciou-se sobre a segurança do Rapinyl quando administrado sucessivamente numa terapêutica opióide contínua da dor, com e sem fentanil, e considerou que a administração de fentanil por via transmucosa produz resultados consistentes, independentemente do tipo de terapêutica na situação de referência.

Em conclusão, o Requerente considerou que os resultados obtidos nos estudos EN3267-005 e EN3267-007 confirmam as conclusões baseadas na estratégia de analogia original, e demonstram que o Rapinyl pode ser utilizado com segurança e eficácia para tratar vários episódios de dor oncológica episódica e intensa, em doentes com tolerância aos opióides. O Requerente acredita que a estratégia de analogia original, juntamente com o conjunto significativo de dados confirmatórios de eficácia e segurança fornecido, obtidos em doentes oncológicos, demonstram que o Rapinyl possui, de facto, um

perfil benefício/risco positivo. Apesar disto, o Requerente mantém o seu compromisso para com o plano abrangente de gestão de risco proposto, que será implementado.

O CHMP teve em consideração os dados submetidos, registando e avaliando os dados obtidos a partir dos estudos clínicos EN3267-005 e EN3267-007. A principal utilização da análise interina referida reside na detecção de quaisquer novos problemas de segurança, e como meio de comparação da eficácia relativamente aos achados iniciais. O CHMP considerou que a informação fornecida era suficiente para concluir que os dados da administração de doses repetidas de Actiq e Rapinyl, são semelhantes, e que a proporcionalidade de dose entre o Actiq e o Rapinyl podia considerar-se como estando estabelecida através dos dados referentes à dose única, até que estivessem disponíveis dados adicionais sobre segurança e eficácia clínica. O CHMP também concordou que as dosagens propostas para o Rapinyl estão suficientemente documentadas, não sendo necessários dados adicionais sobre a eficácia e segurança dessas titulações. Além disso, existe uma experiência sólida no tratamento da dor episódica intensa em doentes com cancro crónico, que já recebem uma dose estável de analgesia de base com opióides fortes. No entanto, embora os dados interinos apoiem as dosagens propostas para o Rapinyl, o CHMP solicitou dados clínicos adicionais que demonstrassem claramente a eficácia/segurança do medicamento. O CHMP considerou limitada a comparação de dados farmacocinéticos obtidos em voluntários saudáveis com os dados obtidos em doentes; contudo, concordou com o facto dos dados disponíveis não indicarem diferenças alarmantes.

O CHMP considerou que, embora os dados de eficácia revelassem uma diferença estatisticamente significativa a favor do Rapinyl *versus* o placebo no SPID 30, os parâmetros de avaliação primários deveriam incluir a avaliação da diferença na intensidade da dor através de uma escala simples e a definição de doente com resposta. Neste estudo, o critério primário escolhido (SPID) e o tempo escolhido para a avaliação da eficácia (30 minutos), não parecem apropriados para avaliar a eficácia do tratamento em episódios de dor episódica intensa, os quais se sabe apresentarem uma duração média de 30 minutos. O CHMP foi de opinião de que o Requerente deveria fornecer uma análise da percentagem de doentes com 30% e 50% de resposta aos 10 e aos 15 minutos, de forma a avaliar melhor o perfil tempo-efeito clinicamente relevante. Além disso, embora as razões apresentadas pelo Requerente para ter apenas analisado os EAGs nesta fase sejam admitidas, e a ausência de novas questões de segurança importantes fosse considerada tranquilizadora pelo CHMP, o Requerente deveria fornecer uma análise de segurança completa. Por último, o CHMP considerou que a base de dados sobre eficácia e segurança do Rapinyl no tratamento de doentes oncológicos com dor episódica intensa é bastante reduzida, pelo que, solicitou que fossem fornecidas análises de segurança adicionais: detalhes da exposição dos doentes ao Rapinyl, análise de segurança completa, narrativas das mortes.

Com base na revisão dos dados e nas respostas apresentadas, o CHMP considerou o pedido de autorização de introdução no mercado para o Rapinyl como sendo aprovável, desde que o Requerente respondesse satisfatoriamente à Lista de Questões Pendentes.

Respostas às Questões Pendentes e avaliação do CHMP

O Requerente confirmou que as tabelas utilizadas nos estudos de Fase III da Endo, EN3267-005 e EN3267-007, são qualitativamente e quantitativamente idênticas às tabelas que actualmente estão a ser revistas na Europa, e que o processo de fabrico é o mesmo, utilizando citrato de fentanil proveniente do mesmo fornecedor, com especificações idênticas. Isto permite a extrapolação das conclusões destes estudos para o Rapinyl. O CHMP concordou e considerou a questão esclarecida.

O Requerente forneceu novas garantias sobre a utilização do Rapinyl em doentes com mucosite, com base em publicações e directivas, concluindo que os doentes com mucosite ligeira/moderada podem utilizar medicação oral, ao passo que as formas de administração do fentanil por via transmucosa não são adequadas para utilização em doentes com mucosite grave, casos estes em que são preferíveis outras vias de administração de analgesia. O Requerente implementou uma frase de advertência revista na secção 4.4 do RCM, recomendando cuidados extra durante a titulação de doentes com feridas na boca ou mucosite. O Requerente descreveu também os dados obtidos na altura do corte (*cut-off*) da base de dados de segurança (Janeiro de 2008), e considerou que a informação derivada se comparava

favoravelmente com os valores obtidos para o Effentora e para o Actiq, embora o motivo para a desistência dos doentes não tenha sido indicado pelo promotor. Além disso, a cavidade oral foi inspecionada pelo médico ou enfermeira 15 a 20 minutos após o tratamento, para verificar a existência de irritação local; não foram identificados resultados anormais e os comprimidos foram bem tolerados, quer após dose única quer após doses repetidas. O CHMP considerou que o número de doentes titulados com sucesso até atingirem uma dose eficaz está próximo do número observado para o Actiq e para o Effentora, e salientou que cerca de 97% dos doentes titulados com sucesso até atingirem uma dose eficaz puderam completar a fase de aleatorização do estudo, não tendo sido identificadas questões de segurança particulares.

O Requerente fez referência à análise fornecida relativa à Diferença na Intensidade da Dor (PID, do inglês *Pain Intensity Difference*) para o Rapinyl em comparação com o placebo, a partir do ponto temporal correspondente aos 10 minutos, no estudo EN3267-005. Embora não tenha sido realizada a análise dos doentes com 30% e 50% de resposta aos 10 e 15 minutos na análise interina, esta foi solicitada ao promotor no relatório final do estudo clínico. Na ausência de dados, o Requerente forneceu outros dados que demonstram uma correlação directa entre a análise dos doentes com 33% de resposta e a PID, e utilizou os dados relativos à dor actualmente disponíveis e os valores da PID para calcular as taxas de doentes com resposta entre o tratamento activo e o tratamento com placebo, em pontos temporais mais cedo. Embora não tenham sido validados, os resultados obtidos a partir das extrapolações comparam-se favoravelmente com o Effentora e o Actiq. Em conclusão, o Requerente acredita que a demonstração de uma melhoria estatisticamente significativa na PID, aos 10 e 15 minutos, no estudo EN3267-005, constitui a medida apropriada e clinicamente relevante da eficácia inicial do Rapinyl, e que uma melhoria na PID se reflecte directamente num aumento da taxa de doentes com resposta. O Requerente também apresentou os dados de exposição ao fármaco (pronunciando-se extensivamente sobre os mesmos) obtidos para os 131 doentes que foram titulados com sucesso nos estudos EN3267-005 e 007, e para os doentes que completaram os períodos de acompanhamento de 3 e 12 meses.

O Requerente pronunciou-se sobre o conjunto de dados relativos a EAGs previamente fornecido, contendo dados obtidos até ao corte da base de dados de segurança ocorrido em 18 de Janeiro de 2008, e considerou que os novos dados de segurança complementavam a estratégia de analogia, e estavam em consonância com uma revisão posterior dos dados relativos a EAGs, obtidos até 15 de Maio de 2008. O Requerente descreveu os sinais dos EAGs observados e referiu que apenas um caso foi avaliado pelo investigador como estando relacionado com o fármaco em estudo. O Requerente também se pronunciou sobre a diferença verificada entre os voluntários (que nunca tinham recebido opióides) e a população-alvo de doentes (utilizadores crónicos de opióides), referindo que o padrão de eventos relacionados era consistente com a literatura disponível sobre o perfil de segurança de produtos contendo fentanil e a ausência de tendências relacionadas com a dose na incidência de eventos adversos. Foi administrado um grande número de doses de Rapinyl durante estes estudos de Fase III, e foram utilizadas doses elevadas de Rapinyl durante longos períodos de administração, sem quaisquer motivos de preocupação relativamente à natureza e frequência dos EAGs registados. Logo, o Requerente considerou o perfil de segurança do Rapinyl como sendo apropriado para o fim a que se destina. O CHMP foi tranquilizado pela ausência de problemas de segurança relacionados com EAGs registados, mas solicitou ao Requerente que apresentasse uma análise de segurança completa como condição para a atribuição da Autorização de Introdução no Mercado.

O Requerente forneceu as narrativas de todos os casos de morte sobre os quais tinha sido notificado, e reviu os eventos adversos que tinham resultado em morte, tendo concluído que estas mortes não tinham sido consideradas, pelos investigadores dos estudos, como estando relacionadas com o fármaco em estudo. Um doente cometera suicídio mas, embora se saiba que a tendência para o suicídio é mais comum em doentes com cancro do que na população em geral, nem o suicídio, nem a tendência para o mesmo, foram reportados como constituindo um evento adverso associado ao Actiq ou ao Fentora/Effentora e, com base no perfil farmacocinético semelhante do Rapinyl e do Actiq, o Requerente acredita que este foi um caso esporádico, consistente com a avaliação do investigador de que o mesmo não esteve relacionado com o fármaco em estudo. O CHMP analisou as narrativas das mortes e concordou com as conclusões do Requerente. No entanto, a tentativa de suicídio bem sucedida requer atenção, e dado que a depressão e as alterações de humor são efeitos adversos

indicados no RCM do Actiq, o CHMP considerou que este tipo de eventos deverão ser monitorizados de perto e recomendou que a questão fosse acompanhada na farmacovigilância pós-comercialização.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O CHMP acolheu com satisfação a nova análise interina dos dados de eficácia e segurança relativos ao Rapinyl, mas considerou que os mesmos têm de ser considerados como dados preliminares, dado que os resultados do ensaio completo ainda não estão disponíveis para avaliação. Mesmo considerando que o número de doentes analisados é bastante baixo, agora já está disponível informação sobre o tratamento da dor episódica intensa em doentes oncológicos, com dosagens entre os 100 µg e os 800 µg, e não se verificaram novos problemas de segurança. Isto é apoiado pelas propriedades conhecidas do fentanil, pelos dados clínicos submetidos, pela versão revista do RCM recomendando uma titulação de dose estritamente individual e pelo Plano de Gestão de Risco proposto.

Os dados de eficácia mostram que o Rapinyl é estatisticamente diferente do placebo no tratamento da dor episódica intensa, e estes resultados aparentam ser clinicamente relevantes. O Requerente forneceu uma extrapolação da PID aos 10 e 15 minutos para as taxas de doentes com resposta. Este cálculo parece razoável, no entanto deve ser fornecida uma análise dos doentes com resposta quando estiver disponível. Tal como solicitado, foram fornecidos os dados disponíveis sobre a exposição ao fármaco e, mesmo tendo em conta que os dados não são os definitivos, o CHMP considerou que a exposição ao Rapinyl é suficiente nestes pontos temporais. Devido ao baixo número de doentes expostos ao fármaco durante um longo período, os resultados finais dos estudos EN3267-005 e EN3267-007 devem ser fornecidos como condições para a atribuição de Autorização de Introdução no Mercado. Pela análise dos dados de eficácia e segurança fornecidos, o Rapinyl aparenta ser comparável com outros produtos que contêm fentanil (Actiq e Effentora), para o tratamento da dor episódica intensa em doentes oncológicos.

No entanto, devido ao número bastante baixo de doentes expostos ao fármaco durante um longo período, foi solicitado ao Requerente que apresentasse os resultados finais dos estudos EN3267-005 e EN3267-007, bem como os dados da análise de segurança completa relativos aos EAGs, como condições para a atribuição de Autorização de Introdução no Mercado. Além disso, a tendência para o suicídio deve ser monitorizada, dado que a depressão e as alterações de humor fazem parte dos EAs reportados para o Actiq.

Em conclusão, o CHMP considerou que o Requerente respondeu adequadamente às questões. Com base na revisão dos dados e nas respostas do Requerente à Lista de Questões por Esclarecer e às Questões Pendentes, o CHMP considerou o rácio benefício/risco do Rapinyl como sendo positivo e o pedido de AIM para o Rapinyl comprimido sublingual, nas doses de 50, 100, 200, 300, 400, 600 e 800 µg, como sendo aprovável, desde que o Requerente implemente as alterações feitas ao texto da Informação do Produto e cumpra as condições para a atribuição da Autorização de Introdução no Mercado, conforme descrito no Anexo IV.

Considerando que

- as respostas fornecidas pelo Requerente, em particular os dados clínicos adicionais submetidos durante o procedimento de arbitragem do CHMP, respondem com sucesso às dúvidas do CHMP,
- as dosagens do Rapinyl e a proporcionalidade de dose entre o Actiq e o Rapinyl foram consideradas como estando estabelecidas
- e desde que o Requerente cumpra as condições para a atribuição da Autorização de Introdução no Mercado conforme indicadas no Anexo IV
- o CHMP considerou o rácio benefício/risco do Rapinyl como sendo positivo

o CHMP recomendou a alteração do Resumo das Características do Produto e a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Produto, rotulagem e folheto informativo estão estabelecidos no Anexo III para o Rapinyl e designações associadas (consultar Anexo I). As condições para a concessão da Autorização de Introdução no Mercado são indicadas no Anexo IV.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapinyl e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas comprimidos sublinguais
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Rapinyl (100 microgramas) comprimidos sublinguais
Rapinyl (200 microgramas) comprimidos sublinguais
Rapinyl (300 microgramas) comprimidos sublinguais
Rapinyl (400 microgramas) comprimidos sublinguais
Rapinyl (600 microgramas) comprimidos sublinguais
Rapinyl (800 microgramas) comprimidos sublinguais

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contém 50 microgramas de fentanilo (como citrato)

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido sublingual

O comprimido sublingual de 50 microgramas é um comprimido branco em forma de pentágono

O comprimido sublingual de 100 microgramas é um comprimido branco e redondo

O comprimido sublingual de 200 microgramas é um comprimido branco em forma oval

O comprimido sublingual de 300 microgramas é um comprimido branco em forma de triângulo

O comprimido sublingual de 400 microgramas é um comprimido branco em forma de diamante

O comprimido sublingual de 600 microgramas é um comprimido branco em forma de “D”

O comprimido sublingual de 800 microgramas é um comprimido branco em forma de cápsula

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios súbitos de dor em doentes adultos utilizando tratamento com opióides para a dor crónica provocada pelo cancro.

A dor episódica é uma exacerbação transitória da dor crónica provocada pelo cancro controlada em outros contextos.

4.2 Posologia e modo de administração

O Rapinyl deve ser administrado apenas em doentes que sejam considerados tolerantes ao seu tratamento com opióides para a dor persistente provocada pelo cancro. Os doentes são considerados tolerantes aos opióides se tomarem diariamente pelo menos 60 mg de morfina por via oral, 25 microgramas de fentanilo transdérmico por hora ou uma dose equianalgésica de outro opióide, durante uma semana ou mais.

Os comprimidos sublinguais de Rapinyl devem ser administrados directamente debaixo da língua, na sua parte mais profunda.

Os comprimidos sublinguais de Rapinyl não devem ser engolidos, devendo ser permitida a sua completa dissolução na cavidade sublingual, sem mastigação ou sucção. Os doentes devem ser aconselhados a não comer ou beber nada até que o comprimido sublingual esteja completamente dissolvido.

Nos doentes que sofram de xerostomia, poderá usar-se água para humedecer a mucosa bucal antes da administração de Rapinyl.

Ajuste da dose:

A dose óptima de Rapinyl será determinada por ajuste ascendente, individualmente para cada doente. Estão disponíveis várias doses para utilização durante a fase de ajuste da dose. A dose inicial de Rapinyl usada deverá ser 100 microgramas, e o ajuste deverá ser crescente, conforme necessário, através da gama de dosagens disponíveis.

A dosagem do comprimido sublingual de 50 microgramas pode ser utilizado para um ajuste de dose intermédio.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados até que se alcance uma dose apropriada, i.e. que permita alcançar um estado de analgesia adequada, com reacções adversas aceitáveis para cada caso de dor episódica.

A mudança de outros medicamentos que contenham fentanilo para o Rapinyl não deverá ocorrer num rácio de 1:1 devido a diferentes perfis de absorção. Se os doentes mudarem de outro medicamento que contenha fentanilo, é necessário proceder-se a um novo ajuste de dose com Rapinyl.

Recomenda-se o seguinte regime de dose para o ajuste, embora em todos os casos o médico deva ter em consideração a necessidade clínica, a idade e a doença concomitante do doente.

Todos os doentes deverão iniciar o tratamento com um único comprimido sublingual de 100 microgramas. Caso não se obtenha analgesia adequada, dentro de um período de 15-30 minutos após a administração de um único comprimido sublingual, pode administrar-se um segundo comprimido sublingual de 100 microgramas. Caso se consiga um nível insuficiente de alívio da dor com 2 comprimidos sublinguais de 100 microgramas, deverá considerar-se um aumento da dose para o nível superior de dosagens a administrar no próximo episódio de dor. O aumento da dose deverá ser continuado, passo a passo, até que se consiga alcançar um estado de analgesia adequado. Este ajuste deverá seguir o esquema de administração de um único comprimido sublingual, com administração de um segundo comprimido sublingual suplementar após 15-30 minutos, caso se consiga um nível insuficiente de alívio da dor. A dose do comprimido sublingual suplementar deverá ser aumentado de 100 para 200 microgramas, em doses de 400 microgramas ou mais. Isto é ilustrado na tabela abaixo apresentada. Não devem ser administrados mais de dois (2) comprimidos sublinguais para um único caso de dor episódica durante esta fase de ajuste.

Dosagem (microgramas) do primeiro comprimido sublingual por caso de dor episódica	Dosagem (microgramas) do segundo comprimido sublingual suplementar a administrar, se necessário, 15-30 minutos depois do primeiro comprimido
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Caso se consiga um nível adequado de analgesia através da administração da dose superior, mas os efeitos indesejáveis sejam considerados inaceitáveis, poderá administrar-se uma dose intermédia (com um comprimido sublingual de 50 ou 100 microgramas, conforme se julgue apropriado).

As doses superiores a 800 microgramas não foram avaliadas em estudos clínicos.

De forma a minimizar o risco de reacções adversas relacionadas com os opióides e a identificar a dose apropriada, é imperativo que os doentes sejam monitorizados de perto pelos profissionais de saúde durante o processo de titulação.

Tratamento de manutenção:

Assim que tenha sido estabelecida uma dose apropriada, a qual poderá corresponder a mais do que um comprimido, os doentes devem ser mantidos nesta dose e devem limitar o consumo a um máximo de quatro doses de Rapinyl por dia.

Reajuste da dose:

Caso a resposta (analgesia ou reacções adversas) à dose titulada de Rapinyl se altere claramente, poderá ser necessário um ajuste da dose para garantir que se mantém uma dose óptima.

Caso se verifiquem mais de quatro casos de dor episódica por dia, durante um período de mais de quatro dias consecutivos, a dose do opióide de longa acção utilizado para a dor persistente deverá ser reavaliada. Se o opióide ou a dose do opióide de longa acção for alterado(a), a dose de Rapinyl deverá ser reavaliada e re-titulada, conforme necessário, com vista a garantir que o doente se encontra numa dose óptima.

É imperativo que o re-titulação da dose de qualquer analgésico seja monitorizado por um profissional de saúde.

Interrupção do tratamento:

Para doentes que já não necessitem de qualquer tratamento com opióides, deverá considerar-se a dose de Rapinyl antes de uma titulação decrescente gradual de opióides de forma a minimizar possíveis efeitos de privação.

Em doentes que continuem com o seu tratamento crónico com opióides para a dor persistente, mas que já não necessitem de tratamento para a dor episódica, o tratamento com Rapinyl pode geralmente ser imediatamente descontinuado.

Utilização em crianças e adolescentes:

O Rapinyl não deverá ser utilizado em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Utilização em idosos:

A titulação de dose deve ser efectuada com especial cuidado e os doentes deverão ser cuidadosamente observados devido à possibilidade de manifestação de sintomas de toxicidade ao fentanilo (ver secção 4.4).

Utilização em doentes com perturbação renal e hepática

Os doentes com disfunção renal ou hepática deverão ser observados atentamente devido à possibilidade de manifestação de sintomas de toxicidade ao fentanilo durante a fase de ajuste do Rapinyl (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Doentes a quem nunca foram administrados opioides devido ao risco de depressão respiratória potencialmente fatal.

Depressão respiratória grave ou situações de obstrução pulmonar grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes e os seus prestadores de cuidados devem ser informados de que o Rapinyl contém uma substância activa numa quantidade que pode ser fatal para uma criança e que, assim sendo, devem manter todos os comprimidos fora do alcance e da vista das crianças.

Devido à possibilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis graves quando se faz um tratamento com opióides como o Rapinyl, os doentes e os seus prestadores de cuidados deverão ser alertados para a importância da correcta administração de Rapinyl e para a forma como devem reagir caso se manifestem sintomas de sobredosagem.

Antes de se dar início ao tratamento com Rapinyl, é importante que a terapêutica do doente com opióides de longa acção utilizado para controlar a sua dor persistente tenha estabilizado.

A administração repetida de opióides tais como o fentanilo, pode desenvolver-se tolerância e dependência física e/ou psicológica. A dependência iatrogénica após o uso terapêutico de opióides é rara.

Tal como todos os opióides, existe um risco de depressão respiratória clinicamente significativa associado à utilização de Rapinyl. Deverão ser tomadas precauções especiais durante a titulação da dose com Rapinyl em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou outras condições médicas que os predisponham para a depressão respiratória (e.g. *myasthenia gravis*) devido ao risco de mais depressão respiratória, que pode mesmo provocar insuficiência respiratória.

O Rapinyl apenas deve ser administrado com muito cuidado em doentes que se possam ser particularmente susceptíveis aos efeitos intracranianos de hipercapnia, tais como os que apresentam sinais de pressão intracraniana elevada, consciência reduzida, coma ou tumores cerebrais. Em doentes com lesões na cabeça, a evolução clínica pode ser mascarado pela utilização de opióides. Nesse caso, deverão utilizar-se opióides apenas se estritamente necessário.

Foi comprovado que o fentanilo intravenoso causa bradicardia. O Rapinyl deve ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias.

Os dados de estudos intravenosos com fentanilo sugerem que os doentes idosos podem apresentar depuração reduzida, uma semi-vida prolongada e podem ser mais sensíveis à substância activa que os doentes mais novos. Os doentes idosos, caquéticos ou debilitados deverão ser cuidadosamente observados devido à possibilidade de manifestação de sintomas de toxicidade ao fentanilo e, se necessário, a dose deve ser reduzida.

O Rapinyl deve ser administrado com cuidado em doentes com disfunção hepática ou renal, especialmente durante a fase de titulação. A utilização de Rapinyl em doentes com disfunções hepáticas ou renais pode aumentar a biodisponibilidade do fentanilo e diminuir a sua depuração sistémica, o que pode provocar acumulação e efeitos opióides aumentados e prolongados.

Deve prestar-se especial atenção à administração em doentes com hipovolemia e hipotensão.

O Rapinyl não foi ainda estudado em doentes com feridas bucais ou mucosite. Nestes doentes, poderá haver um risco de exposição sistémica aumentada ao medicamento e, por isso, recomenda-se especial atenção durante a titulação da dose.

Não se prevêem efeitos relevantes na paragem do tratamento com Rapinyl, embora se possam verificar sintomas de privação, tais como ansiedade, tremor, sudção, palidez, náuseas e vômitos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O fentanilo é metabolizado pelo CYP3A4. Substâncias activas que inibem a actividade do CYP3A4 tais como os antibióticos macrólidos (e.g. eritromicina), os agentes antifúngicos azol (e.g. cetoconazol, itraconazol) ou alguns inibidores da protease (e.g. ritonavir) podem aumentar a biodisponibilidade do fentanilo ao diminuírem a sua depuração sistémica, potencialmente aumentando ou prolongando os efeitos dos opióides. O sumo de toranja é um conhecido inibidor do CYP3A4. Por isso, deverá administrar-se o fentanilo com precaução nos doentes quando em simultâneo com os inibidores do CYP3A4.

A utilização concomitante de outros depressores do SNC, tais como outros derivados da morfina (analgésicos e antitússicos), anestésicos gerais, relaxantes dos músculos esqueléticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos (i.e. benzodiazepinas), hipnóticos, antipsicóticos, clonidina e substâncias relacionadas, poderá produzir efeitos aumentados de depressão do SNC. Poderá ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda.

O álcool potencia os efeitos sedativos dos analgésicos à base de morfina, e por isso, não é recomendada a administração de bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool concomitantemente com Rapinyl.

A utilização de Rapinyl não é recomendada em doentes a quem tenham sido administrados inibidores de monoamino-oxidase (IMAO) no período dos 14 dias anteriores, uma vez que foi reconhecida a potenciação grave e imprevisível dos analgésicos opióides pelos inibidores de MAO.

A utilização concomitante de agonistas/antagonistas opióides parciais (e.g. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) não é recomendada. Possuem elevada afinidade para os receptores opióides com uma actividade intrínseca relativamente baixa e, por esta razão, antagonizam parcialmente o efeito analgésico do fentanilo e podem induzir sintomas de privação em doentes dependentes de opióides.

4.6 Gravidez e aleitamento

A segurança do fentanilo na gravidez não foi ainda estabelecida. Os estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O fentanilo deve apenas ser utilizado durante a gravidez quando estritamente necessário.

O tratamento a longo prazo durante a gravidez poderá causar sintomas de privação no recém-nascido.

O fentanilo não deve ser utilizado durante o trabalho de parto ou parto (incluindo cesariana) uma vez que o fentanilo atravessa a placenta e pode causar depressão respiratória no feto ou no recém-nascido.

O fentanilo é excretado para o leite materno e pode causar sedação e depressão respiratória na criança em amamentação. O fentanilo deve apenas ser utilizado pelas mulheres a amamentar se os benefícios ultrapassarem claramente os riscos potenciais para a mãe e para a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, o fentanilo pode diminuir a capacidade mental ou física para a realização de tarefas potencialmente perigosas tais como a condução ou utilização de maquinaria. Os doentes devem ser advertidos para o facto de não deverem conduzir ou utilizar maquinaria, caso sintam tonturas ou sonolência ou tenham visão turva ou dupla visão enquanto tomam Rapinyl.

4.8 Efeitos indesejáveis

É esperada a manifestação dos efeitos indesejáveis típicos dos opióides com Rapinyl; estes tendem a diminuir de intensidade com o uso continuado. As reacções adversas potenciais mais graves associadas à utilização de opióides são a depressão respiratória (que pode provocar paragem respiratória), hipotensão e choque. Outras reacções adversas muito comumente reportadas incluem: náuseas, vômitos, obstipação, dor de cabeça, sonolência/fadiga e tonturas.

As reacções adversas em ensaios clínicos com Rapinyl em doentes e voluntários, com uma suspeita relação com o tratamento, são listados abaixo, por sistema órgão-classe e frequência (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Tonturas, sonolência, dor de cabeça

Frequentes: Reacção vasovagal, hipoestesia, paraestesia, hiperacúsia

Afecções oculares

Frequentes: Visão anormal

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Depressão respiratória, rinite, faringite

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náuseas

Frequentes: Vômitos, dor abdominal, diarreia, obstipação, desconforto no estômago, dispepsia, xerostomia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Frequentes: Erupção cutânea, prurido

Vasculopatias

Frequentes: Hipotensão ortostática, vermelhidão, afrontamentos

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Fadiga

Frequentes: Astenia, irritação local

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Depressão, anorexia, falta de concentração, euforia

Todas as reacções adversas supramencionadas foram reportadas em voluntários que nunca tinham sido tratados com opióides, aos quais foi administrado Rapynil. Os doentes (n=23) tratados com Rapinyl apenas sentiram tonturas, náuseas e vômitos.

As seguintes reacções adversas associadas a outros medicamentos contendo de fentanilo também foram reportadas (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros $< 1/10.000$; desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Cardiopatias

Pouco frequentes: Bradicardia, taquicardia, hipertensão

Muito raros: Arritmias

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Mioclonia, insónias, distúrbios do paladar

Pouco frequentes: Marcha/coordenação anormal, vertigens, amnésia, distúrbios da fala, tremores

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Hipoventilação, asma, dispneia

Muito raros: Apnea, hemoptise

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Oclusão gastrointestinal, disfagia, úlceras bucais/estomatite, distúrbio da língua

Pouco frequentes: Abdómen aumentado, flatulência, sede

Raros: Soluços

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: Retenção urinária, alteração da frequência urinária

Muito raros: Espasmo vesical, oligúria

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Muito frequentes: Sudação

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Frequentes: Lesões acidentais

Vasculopatias

Frequentes: Vasodilatação

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: Mal-estar

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Alucinações, confusão, ansiedade, nervosismo, pensamento anormal, sonhos anormais

Pouco frequentes: Agitação, despersonalização, instabilidade emocional

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem provocados pelo fentanilo são um prolongamento das suas acções farmacológicas, sendo o efeito mais grave a depressão respiratória, a qual pode provocar paragem respiratória.

No imediato a gestão de sobredosagem provocada por opióides inclui a remoção de restos de comprimidos sublinguais de Rapinyl da boca, a estimulação física e verbal do doente e uma avaliação do seu nível de consciência. Deve ser estabelecida e mantida uma via de ventilação desobstruída. Se necessário, deve ser inserida uma cânula orofaríngea ou uma sonda endotraqueal, deve ser administrado oxigénio e deve ser iniciada a ventilação mecânica, conforme se julgue adequado. A temperatura corporal deve ser mantida estável e devem ser administrados fluidos parentéricos em quantidades adequadas.

Para o tratamento da sobredosagem acidental em indivíduos que sofram de dor oncológica, deve usar-se naloxona ou outros antagonistas opióides, conforme clinicamente indicado e de acordo com o respectivo Resumo das Características do Medicamento. A administração repetida de antagonistas opióides pode revelar-se necessária caso a duração da depressão respiratória se prolongue.

Deve tomar-se especial cuidado aquando da utilização de naloxona ou de outros antagonistas opióides no tratamento da sobredosagem em doentes já habituados aos opióides devido ao risco de ocorrência precipitada de síndrome de abstinência aguda.

Caso se verifiquem sintomas de hipotensão severa ou persistente, deverá considerar-se a hipovolemia e esta condição deve ser compatibilizada com um tratamento adequado à base de fluidos parentéricos.

Foi registada rigidez do músculo em interferência com a respiração no caso do fentanilo e em outros opióides. Nesta situação, poderá ser necessário proceder a entubação endotraqueal, ventilação assistida e administração de antagonistas opióides bem como de relaxantes musculares.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: derivados da fenilpiperidina, código ATC: N02AB03

O fentanilo é um analgésico μ -opióide potente com rápido início de analgesia e curta duração de acção. O fentanilo é aproximadamente 100 vezes mais potente do que a morfina enquanto analgésico. Os efeitos secundários do fentanilo no sistema nervoso central (SNC), nas funções respiratória e gastrointestinal são características nos analgésicos opióides e são considerados efeitos de classe.

Os efeitos analgésicos do fentanilo estão associados ao nível sanguíneo da substância activa; em doentes que sofram de dor oncológica, as concentrações mínimas eficazes de soro analgésico de fentanilo variam de 0,3-1,2 ng/ml, enquanto os níveis sanguíneos de 10-20 ng/ml produzem anestesia cirúrgica e depressão respiratória profunda.

Em doentes com dor crónica de cancro em doses estáveis de manutenção de opióides foi demonstrado que o Rapinyl induz significativamente uma maior atenuação da dor episódica quando comparado com o efeito placebo 15 minutos após a administração, revelando uma necessidade significativamente inferior de recurso a tratamento analgésico. A segurança e eficácia do Rapinyl foram avaliadas em doentes que tomavam o medicamento no início do caso de dor episódica. A utilização preventiva de Rapinyl em relação a casos previsíveis de dor episódica não foi investigada nos ensaios clínicos.

O fentanilo, tal como todos os agonistas dos receptores μ -opióides, provoca depressão respiratória dose-dependente. Este risco é mais elevado em casos de doentes que sofram de dor oncológica do que em doentes que sofram de dores crónicas ou em tratamento da dor crónica com opióides. O tratamento a longo prazo com opióides provoca normalmente o desenvolvimento de tolerância aos seus efeitos secundários.

Enquanto os opióides aumentam habitualmente o tónus do músculo liso do tracto urinário, os efeitos práticos tendem a ser variáveis, provocando, em alguns casos, urgência urinária e, em outros, dificuldade de micção.

Os opióides aumentam o tónus e diminuem as contracções propulsivas do músculo liso do tracto intestinal levando a um prolongamento do tempo do trânsito gastrointestinal, que pode ser responsável pelo efeito obstipante do fentanilo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fentanilo é um medicamento altamente lipofílico absorvido muito rapidamente através da mucosa oral e mais lentamente através do tracto gastrointestinal. Sendo administrado por via oral, o fentanilo passa por efeitos hepáticos e intestinais de primeira passagem acentuados.

O Rapinyl é uma fórmula de comprimido sublingual de rápida dissolução. A rápida absorção do fentanilo ocorre cerca de 30 minutos depois da administração de Rapinyl. A biodisponibilidade do Rapinyl não foi ainda estudada mas estima-se que ronde os 70%. A média de concentrações máximas de plasma no fentanilo varia de 0,2 to 1,3 ng/ml (após a administração de 100 a 800 μ g de Rapinyl) e são alcançados dentro de 22,5 a 240 minutos.

Cerca de 80-85% de fentanilo encontra-se ligado às proteínas do plasma, especialmente α 1-glicoproteína e, numa extensão mais reduzida, albumina e lipoproteína. O volume de distribuição do fentanilo em estado estacionário é de cerca de 3-6 l/kg.

O fentanilo é metabolizado principalmente através do CYP3A4 para um número de metabolitos farmacologicamente inativos, nomeadamente norfentanilo. Nas 72 horas após a administração de fentanilo intravenoso, cerca de 75% da dose é excretada para a urina, principalmente sob a forma de metabolitos, com menos de 10% como fármaco inalterado. Aproximadamente 9% da dose é recuperada nas fezes, essencialmente sob a forma de metabolitos. A depuração plasmática total do fentanilo ronda os 0,5 l/h/kg. Depois da administração de Rapinyl, a principal semi-vida de eliminação do fentanilo é de cerca de 7 horas (variância de 3 a 12,5 horas) e a semi-vida terminal é de cerca de 20 horas (variância de 11,5 a 25 horas).

Demonstrou-se que a farmacocinética do Rapinyl é proporcional à dose de 100 a 800 µg.

Farmacocinética em grupos especiais

A perturbação da função hepática ou renal pode provocar concentrações avultadas de soro sanguíneo. Os doentes idosos, caquéticos ou com perturbações gerais podem apresentar uma depuração plasmática inferior de fentanilo, esta passível de provocar uma semi-vida terminal mais prolongada para o composto (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança de farmacologia e de toxicidade repetida da dose não revelam qualquer outro perigo especial para os humanos para além dos abrangidos por outras secções deste SPC. Os estudos com animais revelaram fertilidade reduzida e mortalidade acentuada nos fetos de rato. Os efeitos teratogénicos não foram, contudo, demonstrados.

A análise de mutagenicidade nas bactérias e nos roedores produziram efeitos negativos. Tal como os restantes opióides, o fentanilo revelou efeitos mutagénicos *in vitro* em células de mamífero. O risco mutagénico com utilização terapêutica revela-se improvável uma vez que os efeitos foram induzidos apenas em concentrações muito elevadas.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Celulose microcristalina siliciada
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Guardar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos sublinguais de Rapinyl são embalados em blísteres de OPA/PVC/alumínio/alumínio inseridos numa caixa de cartão externa. A embalagem está diferenciada por cores para cada dosagem do comprimido sublingual de Rapinyl.

Dimensões da embalagem: Embalagens de 10 ou 30 comprimidos sublinguais. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os resíduos deverão ser eliminados de forma segura. Os doentes/prestadores de cuidados deverão ser encorajados a devolver qualquer medicamento não utilizado à Farmácia para ser eliminado de acordo com os requisitos nacionais e locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo da caixa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapinyl e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas comprimidos sublinguais

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Rapinyl (100 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (200 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (300 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (400 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (600 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (800 microgramas) comprimidos sublinguais

Fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 50 microgramas de fentanilo (como citrato)

100 microgramas de fentanilo (como citrato)

200 microgramas de fentanilo (como citrato)

300 microgramas de fentanilo (como citrato)

400 microgramas de fentanilo (como citrato)

600 microgramas de fentanilo (como citrato)

800 microgramas de fentanilo (como citrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido sublingual

10 comprimidos

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via sublingual.

Para dissolver debaixo da língua

Não engolir.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Este medicamento deverá ser utilizado APENAS mediante prescrição médica. Caso o produto seja utilizado por qualquer outra pessoa, pode representar um risco GRAVE para a sua saúde.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP: (mês/ano)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

É aconselhável guardar o Rapinyl num local de conservação fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser entregue, se possível, ao seu farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: XXXX

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento Sujeito a Receita Médica Especial

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapinyl e nomes associados (ver Anexo I) 50 µg comprimidos sublinguais

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Rapinyl 100 µg comprimidos sublinguais

Rapinyl 200 µg comprimidos sublinguais

Rapinyl 300 µg comprimidos sublinguais

Rapinyl 400 µg comprimidos sublinguais

Rapinyl 600 µg comprimidos sublinguais

Rapinyl 800 µg comprimidos sublinguais

Fentanilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Rapinyl e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas comprimidos sublinguais

[Ver Anexo I –A ser completado nacionalmente]

Rapinyl (100 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (200 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (300 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (400 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (600 microgramas) comprimidos sublinguais

Rapinyl (800 microgramas) comprimidos sublinguais

Fentanilo

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Poderá ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhe prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Rapinyl e para que é utilizado
2. Antes de tomar Rapinyl
3. Como tomar Rapinyl
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rapinyl
6. Outras informações

1. O QUE É RAPINYL E PARA QUE É UTILIZADO

O Rapinyl é um tratamento para pessoas que estejam já a **tomar regularmente medicamentos para o alívio da dor severa (opióides)** devido à sua dor persistente provocado por cancro mas que necessitem de tratamento para a dor episódica. Caso não tenha a certeza, consulte o seu médico.

A dor episódica é a dor que se manifesta de repente mesmo que tenha tomado ou utilizado o seu medicamento normal de alívio da dor à base de opióides.

A substância activa dos comprimidos sublinguais de Rapinyl é o fentanilo. O fentanilo pertence a um grupo de medicamentos para o alívio da dor grave chamados opióides.

2. ANTES DE TOMAR RAPINYL

Não tome Rapinyl

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao fentanilo ou a qualquer outro componente de **Rapinyl**;
- se sofre de problemas respiratórios graves.

Antes de iniciar o tratamento com Rapinyl, **tem de estar já a tomar ou utilizar, regularmente e por prescrição, um medicamento para o alívio da dor grave, chamado opióide, para controlar a sua dor persistente.** Caso contrário, este medicamento pode provocar graves dificuldades respiratórias (ver secção 4 – Efeitos secundários possíveis). Caso não tenha a certeza, consulte o seu médico.

Tome especial cuidado com Rapinyl

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se sente ou sentiu recentemente alguns dos sintomas que se seguem uma vez que o seu médico necessitará de ter estes factores em consideração quando prescrever a sua dose:

- lesão na cabeça, uma vez que o Rapinyl pode esconder a extensão da lesão;
- problemas respiratórios ou *myasthenia gravis* (uma doença caracterizada por fraqueza muscular);
- baixa frequência cardíaca ou baixa tensão arterial;
- doença do fígado ou do rim, uma vez que este facto pode implicar que o seu médico seja mais prudente no ajuste da sua dose;
- tumor cerebral e/ou pressão intracranial elevada (um aumento de pressão no cérebro que provoca dores de cabeça intensas, sensação de enjoo e visão turva);
- feridas bucais ou mucosite (inchaço e vermelhidão da parte interna da boca).

Quando tomar Rapinyl e caso vá fazer uma cirurgia, informe o seu médico ou dentista de que está a tomar este medicamento.

Tomar Rapinyl com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar ou tenha estado a tomar recentemente outros medicamentos (para além do seu medicamento usual para o alívio da dor com opióides), nomeadamente medicamentos obtidos sem receita médica.

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de Rapinyl:

- determinados tipos de antifúngicos que contenham, por exemplo, cetoconazol ou itraconazol (utilizados no tratamento de infecções fúngicas);
- determinados tipos de antibióticos utilizados no tratamento de infecções (denominados macrolidos, que contenham, por exemplo, eritromicina);
- determinados tipos de antivíricos utilizados no tratamento de infecções provocadas por vírus (denominados inibidores de protease, que contenham, por exemplo, ritonavir);
- medicamentos que contenham álcool;
- medicamentos denominados inibidores de monoamine-oxidase (MAO), que são utilizados em casos de depressão grave e doença de Parkinson. Fale com o seu médico caso tenha tomado este tipo de medicamentos nas últimas duas semanas.

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de Rapinyl:

- determinados tipos de inibidores da dor intensa que contenham, por exemplo, buprenorfina e pentazocina.

O Rapinyl pode intensificar o efeito dos medicamentos que provocam sonolência, nomeadamente:

- outros **medicamentos intensos para o alívio da dor** (medicamentos à base de opióides tais como medicamentos para as dores e tosse);
- anestésicos gerais (utilizados para o fazer dormir durante as operações);
- relaxantes musculares;
- soníferos;
- medicamentos utilizados no tratamento de:
 - depressão;
 - alergias;
 - ansiedade e psicose.
- medicamentos que contenham clonidina (utilizado no tratamento da tensão arterial elevada).

Tomar Rapinyl com alimentos e bebidas

O Rapinyl pode provocar sonolência em algumas pessoas. Não consuma álcool sem consultar o seu médico uma vez que a administração deste medicamento pode fazer com que se sinta mais sonolento do que o habitual.

Não beba sumo de toranja durante o tratamento com Rapinyl na medida em que tal facto pode aumentar os efeitos secundários de Rapinyl.

Gravidez e aleitamento

Não deverá tomar Rapinyl durante a gravidez a menos que tenha recebido indicação clara do seu médico para o fazer.

O fentanilo passa para o leite materno e pode provocar grave sonolência extrema e respiração superficial no lactente. Consulte o seu médico e não utilize Rapinyl durante a amamentação a menos que o seu médico considere que os benefícios para si são superiores aos potenciais riscos para a criança.

No caso de estar grávida ou a amamentar consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Rapinyl pode perturbar a sua capacidade mental e/ou física de desempenhar tarefas potencialmente perigosas tais como a condução e utilização de maquinaria.

Caso sinta tonturas, sonolência ou visão turva enquanto está a tomar Rapinyl, não conduza ou utilize maquinaria.

3. COMO TOMAR RAPINYL

Antes de tomar Rapinyl pela primeira vez, o seu médico explicar-lhe-á como deve tomar este medicamento com vista a tratar eficazmente a sua dor episódica.

Tome o Rapinyl sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Este produto deve ser utilizado APENAS por si e de acordo com as instruções do seu médico. Não deve ser utilizado por mais ninguém uma vez que pode representar um GRANDE risco para a sua saúde, especialmente no caso das crianças.

Fase Inicial – Estabelecimento da dose mais apropriada

Para que o tratamento com Rapinyl seja completamente eficaz, o seu médico necessitará de identificar a dose mais apropriada para tratar um único caso de dor episódica. Os comprimidos sublinguais de Rapinyl estão disponíveis numa grande variedade de dosagens. Pode necessitar de experimentar diferentes dosagens dos comprimidos sublinguais de Rapinyl para vários casos de dor episódica até encontrar a dose mais apropriada. O seu médico ajudá-lo-á neste objectivo e colaborará consigo no sentido de encontrar a melhor dosagem de comprimidos para si.

Caso o alívio da dor conseguido com um comprimido seja insatisfatório, o seu médico pode prescrever-lhe dois comprimidos para tratar um caso de dor episódica. Não tome um segundo comprimido a menos que o seu médico assim o indique ou, caso contrário, poderá sofrer uma sobredosagem. O seu médico recomendar-lhe-á a dosagem que deve tomar.

O Rapinyl é um tipo de medicamento diferente dos outros que possa já ter utilizado no tratamento da sua dor episódica. **Deve sempre utilizar a dose de Rapinyl que o seu médico lhe tiver prescrito** – esta pode ser diferente da que pode ter tomado com outros medicamentos para a dor episódica.

Fase de Manutenção – Depois de se ter encontrado a dose mais apropriada

Depois de o doente e o médico terem encontrado uma dose de comprimidos de Rapinyl que controle a sua dor episódica deve tomá-la não mais de quatro vezes por dia. **Uma dose de Rapinyl pode abranger mais do que um comprimido.**

Se acha que a dose de Rapinyl que está a usar não está a controlar a sua dor episódica de forma satisfatória, avise o médico pois pode haver necessidade de ajustar a sua dose.

Não deve alterar a sua dose de Rapinyl sem indicação expressa do seu médico.

Administração do medicamento

O Rapinyl é um medicamento de administração sublingual. Deve colocar o comprimido debaixo da língua onde este se dissolve rapidamente com vista a permitir que o fentanilo seja absorvido pelas paredes da boca. Uma vez absorvido, o fentanilo começa a actuar no sentido de atenuar a dor. Num caso de dor episódica, tome a dose prescrita pelo seu médico de acordo com as indicações que se seguem.

- Se a sua boca estiver seca, beba um golo de água para a humedecer. Deite fora ou engula a água.
- Retire o comprimido da caixa de blísteres imediatamente antes de o tomar.
- Puxe a ponta da parte de cima da película de um blíster para trás e retire-o suavemente. Não tente fazer pressão sobre os comprimidos sublinguais de Rapinyl para que estes saiam de dentro da película como um comprimido normal.
- Coloque o comprimido debaixo da sua língua tão para trás quanto consiga e deixe-o dissolver-se completamente.
- O Rapinyl dissolver-se-á rapidamente debaixo da língua e será absorvido com vista a aliviar a dor. Por isso, é importante que não chupe, mastigue ou engula o comprimido.
- Não deverá beber ou comer nada até que o comprimido se tenha dissolvido por completo debaixo da sua língua.

Se tomar mais Rapinyl do que devia

- retire eventuais comprimidos remanescentes da sua boca;
- conte ao seu prestador de cuidados ou outra pessoa que esteja consigo o que aconteceu;
- deverá (ou o seu prestador de cuidados deverá) contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou hospital local para saber quais os procedimentos a realizar;
- enquanto espera pelo médico, deve tentar-se manter o doente acordado, falando com ele ou abanando-o(a) de vez em quando;

Os sintomas de sobredosagem incluem:

- grave sonolência;
- respiração lenta e superficial.

Caso estes sintomas se manifestem, procure ajuda médica de emergência o mais rapidamente possível.

Se pensa que alguém tomou Rapinyl acidentalmente, procure ajuda médica de emergência o mais rapidamente possível.

Se parar de tomar Rapinyl

Deverá apenas parar de tomar os comprimidos sublinguais de Rapinyl por indicação do seu médico. Deverá continuar a tomar/utilizar o seu medicamento regular para o alívio da dor com opióides para tratamento da dor persistente de acordo com as indicações do seu médico.

Não se prevêem efeitos relevantes na interrupção do tratamento com Rapinyl, embora possam verificar-se sintomas de abstinência tais como ansiedade, tremor, transpiração, palidez, náuseas e vômitos.

Contudo, se estiver preocupado com o alívio da sua dor, fale com o seu médico.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Rapinyl pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se começar a sentir-se estranho ou extremamente sonolento ou se a sua respiração se tornar lenta e superficial, deve (ou o seu prestador de cuidados deve) contactar imediatamente o seu médico ou o hospital local para procurar ajuda de emergência (ver também a secção 3 “Caso tome uma dose excessiva de Rapinyl”).

Os efeitos secundários muito frequentes (aqueles que afectam mais do que 1 doente em cada 10) incluem:

- náuseas, dor de cabeça, sonolência/fadiga, tonturas.

Os efeitos secundários frequentes (aqueles que afectam 1 doente em cada 10) incluem:

- vômitos, diarreia, obstipação, dor de estômago, sensação de inchaço, indigestão, perda de apetite;
- depressão, dificuldade de concentração, sensação excessiva de bem-estar;
- sensibilidade acentuada ao som e ao ruído, visão turva ou dupla;
- Baixa tensão arterial, rubor/sensação de calor, respiração lenta e superficial, sensação de fragilidade, sensação de debilidade, sensibilidade reduzida ao toque, entorpecimento ou formigueiro;
- nariz a pingar ou bloqueado, xerostomia, garganta inflamada, comichão, erupção cutânea, irritação debaixo da língua.

Outros efeitos secundários de que há conhecimento que estão associados aos medicamentos à base de fentanilo incluem:

- Efeitos secundários muito frequentes (aqueles que afectam mais do que 1 doente em cada 10): transpiração excessiva.
- Efeitos secundários frequentes (aqueles que afectam de 1 a 10 doentes em cada 100): sensação de confusão, ansiedade ou nervosismo, alucinações, pensamento anormal, contracção muscular, insónias, sonhos estranhos, problemas na língua ou no paladar, rubor, úlceras bocais/bolhas, bloqueio do intestino, dificuldade em engolir, propensão para acidentes.
- Efeitos secundários pouco frequentes (aqueles que afectam de 1 a 10 doentes em cada 1000): agitação, isolamento, alternâncias de humor, tremores, dificuldade em falar, esquecimento, perda de coordenação, vertigens, batimentos cardíacos lentos ou rápidos, tensão arterial elevada, dificuldade respiratória, respiração lenta ou superficial, asma, inchaço, hálito, sede, dificuldade em ir à casa de banho, variação da frequência de idas à casa de banho, indisposição.
- Efeitos secundários raros (aqueles que afectam de 1 a 10 doentes em cada 10 000): soluços.

- Os efeitos secundários muito raros (aqueles que afectam menos do que 1 doente em cada 10 000) incluem:
batimentos cardíacos irregulares, paragem respiratória, sangue na saliva, diminuição da quantidade de urina, contracção dolorosa da bexiga;

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR RAPINYL

O efeito analgésico de Rapinyl é muito forte, sendo que este medicamento pode ser extremamente perigoso se tomado acidentalmente por uma criança. O Rapinyl tem de ser mantido fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Rapinyl após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

É aconselhável guardar o Rapinyl num local fechado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Rapinyl

A substância activa é o fentanilo. Um comprimido sublingual contém:

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

Os outros componentes são manitol (E421), celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Qual o aspecto de Rapinyl e conteúdo da embalagem

O Rapinyl é um pequeno comprimido sublingual para ser colocado debaixo da língua. Está disponível numa vasta gama de dosagens e formas. O seu médico prescrever-lhe-á a dosagem (forma) e número de comprimidos mais indicados para o seu caso.

O comprimido de 50 microgramas é um comprimido branco em forma de pentágono.

O comprimido de 100 microgramas é um comprimido branco e redondo.

O comprimido de 200 microgramas é um comprimido branco em forma oval.

O comprimido de 300 microgramas é um comprimido branco em forma de triângulo.

O comprimido de 400 microgramas é um comprimido branco em forma de diamante.

O comprimido de 600 microgramas é um comprimido branco em forma de “D”.

O comprimido de 800 microgramas é um comprimido branco em forma de cápsula.

Os comprimidos de Rapinyl estão disponíveis em caixas de 10 a 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fabricante:

Recip AB

Lagervägen 7

136 50 Haninge

Suécia

Tel. +46 8 6025200

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

O Requerente compromete-se em fornecer a seguinte informação à Autoridade Nacional Competente do Estado Membro de Referência:

- Análise das taxas de doentes com 30% e 50% de resposta aos 10 e 15 minutos no estudo EN-3267-005,
- Resultados finais dos estudos EN3267-005 e 3267-007, incluindo informação detalhada sobre a exposição dos doentes ao fármaco e uma análise de segurança completa.