

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BREAKYL 200 microgramos película bucal
BREAKYL 400 microgramos película bucal
BREAKYL 600 microgramos película bucal
BREAKYL 800 microgramos película bucal
BREAKYL 1200 microgramos película bucal
BREAKYL Inicio 200, 400, 600, 800 microgramos película bucal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Breakyl 200 microgramos película bucal
Una película bucal contiene: 200 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo)

Breakyl 400 microgramos película bucal
Una película bucal contiene: 400 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo)

Breakyl 600 microgramos película bucal
Una película bucal contiene: 600 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo)

Breakyl 800 microgramos película bucal
Una película bucal contiene: 800 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo)

Breakyl 1200 microgramos película bucal
Una película bucal contiene: 1200 microgramos de fentanilo (como citrato de fentanilo)

Excipiente(s) con efecto conocido

Breakyl, dosis (microgramos)	200	400	600	800	1200
Excipiente					
Propilenglicol (E1520) (mg)	0,17	0,35	0,52	0,70	1,04
Benzoato de sodio (E211) (mg)	0,11	0,23	0,34	0,46	0,69
Parahidroxibenzoato de metilo (E218) (mg)	0,12	0,24	0,36	0,48	0,71
Parahidroxibenzoato de propilo (E216) (mg)	0,03	0,06	0,09	0,12	0,18

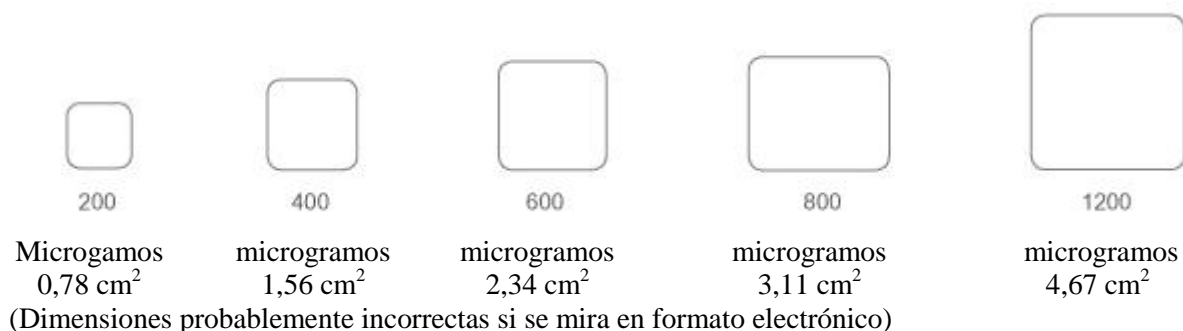
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película bucal.

Breakyl es una película bucal soluble, rectangular, plana y flexible, con una cara de color rosa y una cara blanca, diseñada para liberar fentanilo directamente al torrente circulatorio. La cara rosa contiene la sustancia activa fentanilo. La cara blanca reduce al mínimo la liberación de fentanilo a la saliva para evitar que la sustancia activa sea tragada.

El diagrama siguiente muestra los tamaños de las dosis disponibles de Breakyl:



Cada película bucal está individualmente precintada en un sobre resistente a los niños.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Breakyl está indicado en el tratamiento del dolor irruptivo (breakthrough pain = BTP) en adultos con cáncer que estén ya recibiendo terapia de mantenimiento con opioides por su dolor canceroso crónico.

Un BTP es una exacerbación transitoria del dolor, que tiene lugar sobre la base de un dolor persistente que, por lo demás, está controlado.

Los pacientes que reciben terapia de mantenimiento con opioides son aquellos que toman al menos 60 mg de morfina oral/día, al menos 25 microgramos de fentanilo transdérmico/hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona oral al día, o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y seguido bajo la supervisión de un médico experto en la terapia con opioides en pacientes oncológicos. Con objeto de minimizar los riesgos de reacciones adversas relacionadas con los opioides e identificar la dosis “eficaz”, es fundamental que los pacientes sean sometidos a una estrecha monitorización a cargo de profesionales sanitarios durante el proceso de titulación.

Dado que la dosis eficaz de Breakyl para el dolor irruptivo del cáncer no puede ser establecida de antemano a partir de la dosis diaria de mantenimiento de opioides o de otra medicación para el dolor irruptivo oncológico, es necesario determinarla por titulación de dosis.

Titulación de Dosis

Antes de que los pacientes inicien la titulación con Breakyl, cabe esperar que su dolor persistente de base esté controlado por el uso de una terapia de mantenimiento con opioides. En caso de que los pacientes

experimenten más de cuatro episodios de dolor irruptivo por día, deberá considerarse un incremento de la dosis de mantenimiento de opioides antes de iniciar el proceso de titulación con Breakyl.

Titulación de pacientes que cambian de otros productos que contienen fentanilo.

Debido a los diferentes perfiles de absorción, el cambio no se debe efectuar guardando una relación 1:1. Si la transición se produce desde otro producto oral de citrato de fentanilo, se requiere una titulación independiente de la dosis con Breakyl, puesto que la biodisponibilidad varía de forma significativa entre productos (véase el gráfico en la Sección 5.2).

Dosis Inicial:

La dosis inicial de Breakyl que se utilice debe ser de 200 microgramos, incrementando la titulación según sea necesario usando la gama de dosis disponible (200, 400, 600, 800, 1200 microgramos). El proceso de titulación se debe monitorizar cuidadosamente hasta que se alcance una dosis que proporcione la analgesia adecuada, con reacciones adversas aceptables, tras una única dosis por episodio de dolor irruptivo. Esta dosis se define como dosis eficaz. Las dosis de Breakyl deben estar separadas al menos por 4 horas.

Para la titulación de dosis hay disponibles dos presentaciones de Breakyl:

Breakyl Inicio, que contiene una película bucal de 200, 400, 600 y 800 microgramos cada una,
y
Breakyl 200 microgramos, película bucal.

Con Breakyl 200 microgramos, es posible alcanzar dosis mayores aplicando simultáneamente una combinación de películas bucales de Breakyl 200 microgramos:

- 1 película bucal de Breakyl 200 equivale a una dosis de 200 microgramos
- 2 películas bucales de Breakyl 200 equivalen a una dosis de 400 microgramos
- 3 películas bucales de Breakyl 200 equivalen a una dosis de 600 microgramos
- 4 películas bucales de Breakyl 200 equivalen a una dosis de 800 microgramos.

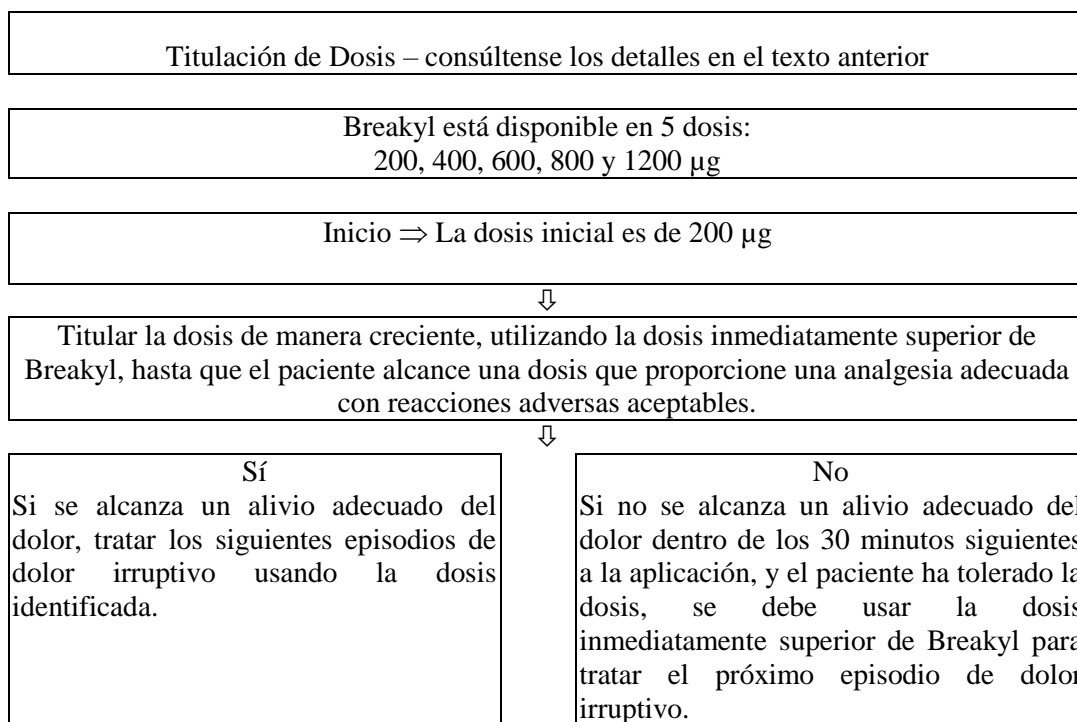
Si la dosis máxima de Breakyl Inicio (800 microgramos), o la combinación de 4 películas bucales de Breakyl 200 de una vez (800 microgramos), no es suficiente para aliviar el dolor, puede estar indicado el uso de Breakyl 1200. Esta es la máxima dosis disponible de Breakyl.

Si *se alcanza* un adecuado alivio del dolor tras la administración de una dosis particular, los episodios subsiguientes de dolor irruptivo se deberán tratar utilizando la dosis identificada de Breakyl.

Si *no se alcanza* un adecuado alivio del dolor dentro de los 30 minutos siguientes a la aplicación de una dosis particular de Breakyl, y el paciente ha tolerado la dosis, el paciente deberá tratar el siguiente episodio de dolor irruptivo usando la dosis de Breakyl inmediatamente superior.

Si *no se alcanza* un adecuado alivio del dolor dentro de los 30 minutos siguientes a la aplicación de la película bucal de 1200 mcg de Breakyl (la máxima dosis disponible), el paciente deberá analizar con su médico las opciones de tratamiento existentes. Durante la titulación es posible el uso combinado de películas bucales de la dosis inferior para alcanzar la siguiente dosis más alta. El uso combinado de dosis totales superiores a 1200 microgramos no se ha evaluado bajo condiciones controladas.

Durante cualquier episodio de dolor irruptivo, si *no se alcanza* un adecuado alivio del dolor dentro de los 30 minutos siguientes a la aplicación de una película bucal de Breakyl, el paciente puede utilizar una medicación de rescate para el dolor irruptivo, si así lo prescribe su médico. No obstante, no se deberá usar ninguna medicación de rescate con opioides cuando se hayan observado reacciones adversas inaceptables con Breakyl o signos de toxicidad con opioides.



Las dosis de Breakyl deben estar separadas por al menos 4 horas. Durante cualquier episodio de dolor irruptivo, si no se alcanza un alivio adecuado del dolor en un plazo de 30 minutos, el paciente puede utilizar medicación de rescate de acuerdo con las instrucciones recibidas.

Terapia de Mantenimiento

Una vez establecida la dosis eficaz, el uso de Breakyl debe limitarse a cuatro o menos episodios de dolor irruptivo al día, que deben estar separados por al menos 4 horas. Breakyl se debe emplear solamente una vez por episodio.

Reajuste de Dosis

En algunos pacientes, puede ser necesario ajustar tanto la dosificación de Breakyl como la analgesia de mantenimiento con opioides (durante todo el día) con el fin de seguir proporcionando un alivio adecuado del dolor irruptivo.

Será necesario considerar un incremento de la dosis de opioides durante todo el día para el dolor persistente en pacientes que experimenten más de cuatro episodios de dolor irruptivo durante un periodo de más de cuatro días consecutivos. Si se incrementa la dosis del opioide de acción prolongada, puede ser necesario revisar la dosis de Breakyl para tratar el dolor irruptivo. Toda re-titulación de dosis debe ser monitorizada obligatoriamente por un médico.

Si no hay un control del dolor adecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Interrupción del tratamiento

La administración de Breakyl debe interrumpirse inmediatamente si el paciente ya no sufre episodios de dolor irruptivo. El tratamiento para el dolor irruptivo persistente debe mantenerse conforme a la prescripción.

Si se interrumpen todos los tratamientos con opioides, el médico deberá vigilar estrechamente al paciente para tratar los posibles efectos de abstinencia por una retirada repentina.

Forma de administración

El paciente deberá:

- abrir el sobre de Breakyl inmediatamente antes de su uso, tal como indican las instrucciones impresas en el sobre
- utilizar la lengua para humedecer la cara interior de su mejilla, o enjuagarse la boca con agua para humedecer la zona de colocación de Breakyl
- con las manos secas, coger la película bucal de Breakyl entre el índice y el pulgar, con la cara rosa dirigida hacia el pulgar
- colocar la película bucal de Breakyl en el interior de la boca, de manera que la cara rosa entre en contacto suavemente con el revestimiento interior de la mejilla
- presionar y mantenerla en el mismo sitio durante un mínimo de 5 segundos, hasta que se adhiera firmemente; en ese momento la cara blanca debe ser visible.

(Comentario: el apartado siguiente se refiere solamente a la película bucal de Breakyl 200:)

- Cuando se aplique más de una película bucal de Breakyl al mismo tiempo, el paciente deberá asegurarse de que cada película se adhiera directamente a la mucosa. Para evitar solapamientos, es posible aplicar películas a ambos lados – derecho e izquierdo – de la mucosa bucal.

Después de este período, la película bucal de Breakyl deberá mantenerse adherida por sí misma. Se permite el consumo de líquidos después de 5 minutos.

Por lo general, la película bucal de Breakyl se disolverá por completo en el plazo de 15 a 30 minutos después de su aplicación. En casos aislados, la disolución completa del producto puede tardar más de treinta minutos, pero este hecho no afecta a la absorción de fentanilo. Se debe instruir al paciente para que evite manipular la película bucal con la lengua o los dedos, y que evite ingerir alimentos hasta que la película bucal se haya disuelto.

Si la película bucal de Breakyl se mastica y traga puede dar como resultado concentraciones máximas más bajas y una menor biodisponibilidad que cuando se utiliza de la forma indicada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Breakyl en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Uso en personas de edad avanzada

Se ha demostrado que las personas de edad avanzada son más sensibles a los efectos de fentanilo que la población más joven, cuando éste se administra por vía intravenosa. En personas de edad avanzada, la eliminación de fentanilo es más lenta y su semivida de eliminación terminal es más prolongada, lo que puede dar lugar a la acumulación de la sustancia activa, y a un mayor riesgo de reacciones adversas no deseadas. Por lo tanto, la titulación de la dosis se debe llevar a cabo con especial cuidado. Sin embargo, los estudios clínicos no han puesto de manifiesto diferencias en la dosis mediana titulada de Breakyl en pacientes de 65 años o mayores, en comparación con los menores de 65 años.

Uso en poblaciones de pacientes especiales

Es necesario actuar con especial cuidado durante el proceso de titulación en pacientes con disfunciones renales o hepáticas.

Los pacientes con mucositis de Grado 1 deben ser estrechamente monitorizados, y se pueden considerar ajustes de la dosis. La eficacia y seguridad de Breakyl en pacientes con mucositis de Grado mayor que 1 no se han estudiado.

No se debe utilizar la película bucal si el sobre que la contiene está deteriorado antes de abrirlo.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fentanilo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

El uso simultáneo de inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), o dentro de las 2 semanas siguientes a la interrupción de la administración de inhibidores de la MAO (ver también sección 4.5).

Depresión respiratoria grave o trastornos obstructivos pulmonares graves.

Pacientes sin terapia de mantenimiento con opioides (ver sección 4.1), puesto que existe un mayor riesgo de depresión respiratoria.

Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paciente y su cuidador deben ser advertidos de que Breakyl contiene una sustancia activa en una cantidad que puede resultar mortal para un niño, y deberán mantener por lo tanto Breakyl fuera de la vista y del alcance de niños y personas no enfermas en todo momento.

Con el fin de reducir al mínimo los riesgos de reacciones adversas relacionados con los opioides e identificar la dosis eficaz, es obligatorio que un médico supervise cuidadosamente al paciente durante el proceso de titulación.

Es importante que el tratamiento con opioides de acción prolongada usado para tratar el dolor persistente del paciente se encuentre estabilizado antes de iniciar la terapia con Breakyl.

Depresión respiratoria

Existe un riesgo de una depresión respiratoria clínicamente significativa asociado con el uso de fentanilo. Se debe proceder con especial precaución durante la titulación de la dosis de Breakyl en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no grave u otros trastornos clínicos que los predispongan a una depresión respiratoria, dado que incluso las dosis terapéuticas normales de Breakyl pueden reducir aún más el impulso respiratorio hasta el punto de provocar insuficiencia respiratoria.

Aumento de la presión intracraneal

La administración de Breakyl debe efectuarse con extrema precaución en pacientes que pueden ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, tales como los que dan muestras de presión intracraneal incrementada o conciencia alterada. Los opioides pueden enmascarar la evolución clínica de un paciente con lesión cerebral, y su uso debe estar limitado únicamente a los casos clínicamente justificados.

Cardiopatías

Fentanilo puede producir bradicardia. Fentanilo se debe utilizar con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes.

Se debe prestar especial consideración a pacientes con hipovolemia e hipotensión.

Insuficiencia hepática o renal

Además, Breakyl debe ser administrado con precaución a pacientes con disfunción hepática o renal. No se ha evaluado la influencia de los trastornos hepáticos o renales sobre la farmacocinética del medicamento. Sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa, se ha demostrado que el aclaramiento de fentanilo resulta alterado en presencia de enfermedad hepática o renal a causa de los trastornos del aclaramiento metabólico y de las proteínas del plasma. Después de la administración de Breakyl, una función hepática o renal alterada puede incrementar la biodisponibilidad de fentanilo y reducir su aclaramiento sistémico, lo que podría dar lugar a efectos opioides aumentados y prolongados. Por consiguiente, se debe actuar con

especial precaución durante el proceso de titulación en pacientes con enfermedad hepática o renal moderada o grave.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando Breakyl se administre de forma concomitante con fármacos que afecten a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con los fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir con la dosis recomendada.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de un síndrome serotoninérgico, debe suspenderse el tratamiento con Breakyl.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados. El uso concomitante de Breakyl y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir Breakyl concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

El paciente debe ser seguido de cerca en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Tolerancia, dependencia

Después de la administración repetida de opioides como el fentanilo, pueden producirse tolerancia y dependencia física o psicológica. Sin embargo, **se sabe que se produce** adicción iatrogénica después del uso terapéutico de opioides.

Hiperalgnesia

Como ocurre con otros opioides, en caso de control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgnesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo. Se debe informar a los deportistas de que el tratamiento con fentanilo puede dar resultados positivos en los análisis anti-dopaje.

Breakyl contiene benzoato de sodio, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y propilenglicol. El benzoato de sodio resulta levemente irritante para la piel, ojos y membranas mucosas. El parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

El propilenglicol puede provocar irritación de la piel.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por película bucal, es decir, está esencialmente libre de sodio.

Los pacientes con mucositis de Grado 1 deben ser estrechamente monitorizados, y se pueden considerar ajustes de la dosis. La eficacia y seguridad de Breakyl en pacientes con mucositis de Grado mayor que 1 no se han estudiado (ver también secciones 4.2 y 5.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Breakyl no se debe utilizar en pacientes que estén recibiendo o hayan recibido inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) dentro de los últimos 14 días, debido a que se ha informado de una potenciación importante e impredecible de los analgésicos opioides por parte de los inhibidores de la MAO (ver sección 4.3).

Medicamentos serotoninérgicos:

La administración concomitante de fentanilo con un fármaco serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal (ver sección 4.3).

La isoenzima CYP3A4 hepática y de la mucosa intestinal metaboliza fentanilo (ver también sección 5.2).

Los inhibidores de CYP3A4 tales como:

- antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina, telitromicina)
- antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol y fluconazol)
- ciertos inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir)
- bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem o verapamilo)
- antieméticos (p. ej., aprepitant o dronabinol)
- antidepresivos (p. ej., fluoxetina)
- antiácidos (p. ej., cimetidina)

pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo tragado, pudiendo también disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a efectos opioides incrementados o prolongados y provocar depresión respiratoria potencialmente fatal. Se han observado efectos similares tras la ingesta simultánea de zumo de pomelo, del que se sabe que inhibe CYP3A4. Por consiguiente, se recomienda precaución si se administra fentanilo simultáneamente con inhibidores de CYP3A4. Los pacientes tratados con Breakyl que inicien terapias, o incrementen la dosis, con inhibidores de CYP3A4 deben ser cuidadosamente evaluados en busca de signos de toxicidad por opioides durante un período prolongado de tiempo.

El uso simultáneo de Breakyl con potentes inductores de CYP3A4 tales como

- barbitúricos y otros sedantes (p. ej., fenobarbital)
- antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina)
- ciertos antivirales (p. ej., efavirenz, nevirapina)
- antiinflamatorios o inmunosupresores (p. ej., glucocorticoides)
- antidiabéticos (p. ej., pioglitazona)
- antibióticos para el tratamiento de la tuberculosis (p. ej., rifabutina, rifampicina)
- sustancias psicotrópicas (p. ej., modafinil)
- antidepresivos (p. ej., hierba de San Juan)

puede tener como resultado una reducción de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que podría disminuir la eficacia de Breakyl. En los pacientes tratados con Breakyl que interrumpan la terapia, o reduzcan la dosis de inductores de CYP3A4 se debe monitorizar la aparición de signos de actividad, o toxicidad, incrementada de Breakyl, debiéndose ajustar en consonancia la dosis de Breakyl.

Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados y otros depresores del SNC:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4)

El uso concomitante de otros depresores del SNC, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes músculo-esqueléticos, antihistamínicos sedantes y alcohol puede provocar efectos depresores aditivos.

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de los opioides (p. ej., buprenorfina, nalbufina, pentazocina), ya que tienen una elevada afinidad por los receptores opioides con una actividad intrínseca relativamente baja y, por tanto, contrarrestan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo y pueden inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de los opioides.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados acerca del uso de fentanilo en mujeres embarazadas. Estudios con animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en el ser humano. Fentanilo no se debe utilizar en el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Después del tratamiento prolongado, fentanilo puede provocar síntomas de abstinencia en el recién nacido. Se recomienda no utilizar fentanilo durante el parto (incluidas las cesáreas), porque fentanilo atraviesa la barrera placentaria y puede provocar depresión respiratoria del feto. Si se administra Breakyl, debe encontrarse fácilmente disponible un antídoto para el bebé.

Lactancia

Fentanilo pasa a la leche materna y puede provocar sedación y depresión respiratoria en el lactante. Las mujeres en período de lactancia no deben utilizar fentanilo y no debe reanudarse la lactancia hasta que hayan transcurrido al menos 5 días después de la última administración de fentanilo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad en humanos.

En estudios con animales, la fertilidad en machos y hembras se vio afectada a dosis que producen sedación (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los analgésicos opioides pueden alterar la capacidad mental y/o física necesaria para la realización de tareas potencialmente peligrosas (p. ej., conducir un vehículo o manejar máquinas). Es necesario advertir a los pacientes de que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan somnolencia, mareos, visión borrosa o doble mientras toman Breakyl.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de Breakyl cabe esperar las típicas reacciones adversas de los opioides. Frecuentemente, éstas desaparecerán o reducirán su intensidad con el uso continuado del producto, ya que el paciente es titulado con la dosis más apropiada. Las reacciones adversas más graves asociadas con todos los opioides, incluido Breakyl, son depresión respiratoria (que potencialmente puede dar lugar a parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock, y todos los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Debido a que los estudios clínicos de Breakyl fueron diseñados para evaluar la seguridad y eficacia en el tratamiento de pacientes con dolor irruptivo asociados con el cáncer, todos ellos estaban tomando simultáneamente otros opioides tales como morfina de liberación sostenida, oxicodona de liberación sostenida, o fentanilo transdérmico, para su dolor persistente. Por lo tanto, no resulta posible separar de manera específica los efectos de Breakyl solo.

Los datos de reacciones adversas que se presentan en este documento reflejan, por una parte, la experiencia actual con Breakyl para el dolor irruptivo, junto con un opioide concomitante para el dolor persistente. Por otra parte, los acontecimientos adversos considerados muy raros, que se han visto asociados con anterioridad con la sustancia fentanilo, no han sido observados en los estudios clínicos de Breakyl hasta la fecha. No se ha llevado a cabo ningún intento de corrección por el uso simultáneo de otros opioides, duración de la terapia con Breakyl, o síntomas asociados con el cáncer.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas han sido náuseas, somnolencia y mareos.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de reacciones adversas se basa en las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Los acontecimientos adversos que se consideran al menos posiblemente relacionados con el tratamiento fueron los siguientes:

Clasificación por sistema de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raros o frecuencia no conocida [#]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	confusión	ansiedad, alucinaciones, delusiones, sueños anormales, nerviosismo, insomnio, intranquilidad	Pensamiento anormal, despersonalización, depresión, labilidad emocional, euforia, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas, delirio
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, mareos, cefalea, sedación	disgeusia, letargo, amnesia, alteraciones cognitivas	mioclonos, parestesias (incluyendo hiperestesia/ parestesia circunmoral), marcha anormal/ descoordinación, convulsión
Trastornos oculares	Vision anormal (borrosa, diplopia)		
Trastornos vasculares		sofocos, enrojecimiento	vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Depresión respiratoria, congestión sinusal	disnea

Trastornos gastrointestinales	náuseas, estreñimiento, vómitos, boca seca.	diarrea, estomatitis, sangrado gingival, dispepsia, ulceraciones de la boca, dolor en la boca, odinofagia	Dolor abdominal, flatulencia, distension abdominal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito	hiperhidrosis, tendencia incrementada a sufrir hematomas	exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares, artralgia, debilidad muscular, dolor músculo-esquelético, dolor en las extremidades, dolor mandibular	
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales			Síndrome de abstinencia neonatal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio	astenia, escalofríos, pirexia, sed	malestar, edema periférico, síndrome de abstinencia*
Exploraciones complementarias		Presión arterial aumentada	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesión accidental (por ejemplo, caídas)	
<p># frecuencia no conocida: sólo síndrome de abstinencia</p> <p>* se han observado síntomas de abstinencia como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración, con el fentanilo transmucoso</p>			

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas

Cabe esperar que los síntomas de sobredosis o signos de toxicidad por Breakyl sean de naturaleza similar a los de fentanilo intravenoso y otros opioides, y sean una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo la depresión respiratoria el efecto secundario significativo más grave. Otros síntomas pueden ser la sedación profunda, coma, bradicardia, hipotonía, hipotermia, disminución del tono muscular, ataxia, convulsiones y miosis.

Tratamiento

Para el tratamiento de la depresión respiratoria se deben iniciar medidas inmediatas. Estas incluyen la retirada de cualquier película bucal de Breakyl, si todavía se encuentra en la boca, estimulación física y verbal del paciente, evaluación del nivel de conciencia y de la situación ventilatoria y circulatoria. Si la situación clínica lo justifica, se deben asegurar abiertas las vías respiratorias (posiblemente con una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal), administración de oxígeno y ventilación asistida o controlada, en caso necesario.

Debe instaurarse una vía intravenosa, y se pueden emplear naloxona u otro antagonista de opioides en la forma indicada clínicamente. La duración de la depresión respiratoria después de una sobredosis puede ser mayor que los efectos de la acción del antagonista opioide (p. ej., la semivida de naloxona se halla en el intervalo de 30 a 81 minutos) y puede ser necesaria la administración repetida o infusión continua de naloxona u otros antagonistas de opioides.

La inversión del efecto narcótico puede dar lugar a la aparición aguda de dolor y a la liberación de catecolaminas. En los *pacientes bajo mantenimiento con opioides*, el uso de naloxona u otro antagonista opioide se asocia con el riesgo de provocar un síndrome de abstinencia agudo.

Además, se debe mantener una adecuada temperatura corporal y la ingesta de líquidos. Si se produce hipotensión grave o persistente, se debe tener en cuenta la hipovolemia y la condición se debe manejar con terapia parenteral de líquidos. La rigidez muscular, en caso de que ocurra, debe tratarse de forma adicional mediante un agente bloqueante neuromuscular, como alternativa final.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésico opioide, derivados de fenilpiperidina
Código ATC: N02AB03

Fentanilo, un agonista opioide puro, actúa principalmente mediante la interacción con los receptores opioides μ localizados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El sitio principal de acción terapéutica es el sistema nervioso central (SNC). El efecto farmacológico clínicamente más beneficioso de la interacción de fentanilo con los receptores opioides μ es la analgesia.

En el paciente con dolor oncológico crónico, tratado con dosis estables de opioides de administración regular programada para controlar su dolor persistente, Breakyl reduce significativamente la intensidad del dolor, evaluada como la suma de las diferencias de intensidad del dolor (sum of pain intensity differences = SPID), en comparación con placebo, durante 15, 30, 45, 60 min después de la administración.

Los efectos analgésicos de fentanilo están relacionados con el nivel en sangre de la sustancia activa, si se respetan los tiempos de entrada y salida del SNC (un proceso con una semivida de 3-5 minutos). En individuos no tratados previamente con opioides, la analgesia se obtiene con niveles en sangre de 1 a 2 ng/ml, mientras que niveles en sangre de 10-20 ng/ml producirían anestesia quirúrgica y una profunda depresión respiratoria.

Sus acciones secundarias incluyen miosis y un incremento del tono y una reducción de las contracciones de la musculatura lisa gastrointestinal, lo que da como resultado una prolongación del tiempo de tránsito gastrointestinal y puede ser responsable del estreñimiento de los opioides.

Mientras que, por lo general, los opioides aumentan el tono de la musculatura lisa de las vías urinarias, el efecto global tiende a ser variable, produciendo en algunos casos urgencia urinaria y, en otros, dificultades para orinar.

Todos los agonistas del receptor opioides μ , incluido fentanilo, producen depresión respiratoria dependiente de la dosis. El riesgo de depresión respiratoria es menor en pacientes con dolores tratados con terapias crónicas de opioides, que desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria y a otros efectos de estos medicamentos.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados están el aumento de la prolactina sérica y la disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Puede haber signos y síntomas clínicos manifiestos como consecuencia de estos cambios hormonales

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

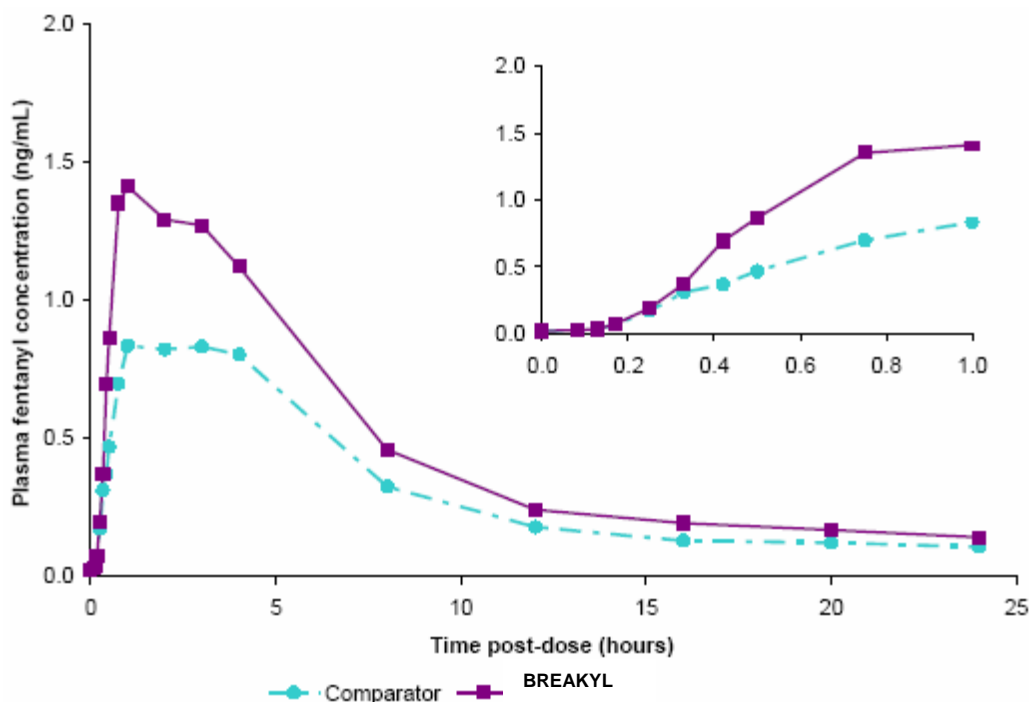
Fentanilo es altamente lipófilo y puede ser absorbido rápidamente a través de la mucosa oral y, más lentamente, por la vía gastrointestinal convencional. Está sujeto a metabolismo de primer paso hepático e intestinal, y los metabolitos no contribuyen a los efectos terapéuticos de fentanilo.

Absorción

En un estudio farmacocinético, tras la aplicación bucal, Breakyl fue rápidamente absorbido y su biodisponibilidad absoluta fue de 71%. Este estudio de biodisponibilidad absoluta demostró, igualmente, una farmacocinética similar en subconjuntos de 6 voluntarios normales masculinos y 6 femeninos.

La farmacocinética de absorción de fentanilo a partir de Breakyl es la combinación de una absorción inicial rápida por la mucosa bucal, y una absorción más prolongada del fentanilo tragado, por el tracto GI. En base al estudio de biodisponibilidad absoluta, aproximadamente un 51% de la dosis total de Breakyl se absorbe rápidamente desde la mucosa bucal, quedando disponible a nivel sistémico. El 49% restante de la dosis total es tragado con la saliva y entonces, absorbido lentamente desde el tracto GI. Aproximadamente una tercera parte de esta cantidad (20% de la dosis total) escapa a la eliminación de primer paso hepático e intestinal, y queda sistémicamente disponible. De esta forma, la biodisponibilidad absoluta del 71% observada para Breakyl se divide entre una absorción transmucosal rápida y una absorción GI más lenta. Si se mastica y traga una dosis unitaria de Breakyl, probablemente dará como resultado un menor pico de concentración y una menor biodisponibilidad que si se consume de acuerdo con las instrucciones.

Se ha demostrado la proporcionalidad de la dosis a través de todo el rango de dosificaciones disponible (200 a 1200 microgramos) de Breakyl. Después de consumir una única película bucal de Breakyl (200 a 1200 microgramos), la C_{max} media se halla habitualmente dentro del intervalo de 0,38 a 2,19 ng/ml (dependiendo de la dosis) y T_{max} oscila entre 45 y 240 minutos (media 60 min). La aplicación de Breakyl en un sitio de mucositis activa (Grado 1) en un grupo de pacientes oncológicos se asoció con descensos de C_{max} y AUC_{inf} . Se recomienda someter a los pacientes con mucositis de Grado 1 a una estrecha monitorización, y puede considerarse realizar ajustes de dosis. No se han estudiado la eficacia y seguridad de Breakyl cuando se utiliza en pacientes con una mucositis más grave que el Grado 1.



Concentración plasmática media de fentanilo frente a los perfiles de tiempo (24 horas y 1ª hora, sólo), después de dosis únicas de 800 µg de Breakyl u 800 µg de comparador (aplicador de fentanilo sobre la mucosa oral), en sujetos adultos sanos.

Distribución

Fentanilo es altamente lipófilo. Los datos en animales han demostrado que después de su absorción, fentanilo se distribuye rápidamente en el cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo, tras lo que se produce una redistribución más lenta a los músculos y tejido graso. La fijación de fentanilo a proteínas del plasma es de 80-85%. La principal proteína de unión es la glicoproteína alfa-1-ácida, pero tanto la albúmina como las lipoproteínas contribuyen en cierto grado. La fracción libre de fentanilo aumenta con acidosis. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) es de 4 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

La isoforma de CYP3A4 del citocromo P450 metaboliza fentanilo en el hígado y la mucosa intestinal para dar norfentanilo. Norfentanilo no ha evidenciado actividad farmacológica en estudios con animales. Fentanilo se elimina principalmente (más del 90%) por biotransformación en los metabolitos inactivos N-desalquilados e hidroxilados.

Eliminación

En la orina se excreta inalterado menos del 7% de la dosis, y solo alrededor de un 1% se excreta inalterado con las heces. Los metabolitos se excretan principalmente por la orina, mientras que la excreción fecal es menos importante. El aclaramiento plasmático total de fentanilo es de 0,5 l/h/kg (rango 0,3 a 0,7 l/h/kg). La semivida clínicamente relevante de fentanilo tras la administración de Breakyl es de aproximadamente 7 horas, y la semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 14 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos *no clínicos* no ponen de manifiesto ningún riesgo especial de fentanilo en el ser humano basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad

En estudios de toxicidad sobre el desarrollo embrio-fetal llevados a cabo con ratas y conejos no se observaron malformaciones o variaciones del desarrollo inducidas por el compuesto administrado durante el periodo de organogénesis. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, realizado con ratas, se observó a dosis altas (300 mcg/kg/día, s.c.) un efecto mediado por el macho, que es consistente con los efectos sedantes de fentanilo en estudios con animales. En estudios efectuados sobre el desarrollo pre- y post-natal en ratas, la tasa de supervivencia de las crías se redujo de forma significativa a las dosis que causaron una grave toxicidad materna. Hallazgos adicionales a dosis tóxicas para la madre en las crías F1 fueron retraso del desarrollo físico, de las funciones sensoriales, reflejos y comportamiento. Estos efectos podrían ser de carácter indirecto, debidos a una atención alterada por parte de la madre y/o menor tasa de lactancia, o un efecto directo de fentanilo sobre las crías.

Los estudios de carcinogenicidad (bioensayo alternativo cutáneo, de 26 semanas de duración, en ratones Tg AC transgénicos; estudio de carcinogenicidad subcutánea, de dos años de duración, en ratas) no produjeron hallazgos indicativos de potencial oncogénico.

La evaluación de los cortes histológicos de cerebro de ratas en el estudio de carcinogénesis reveló lesiones cerebrales en los animales tratados con altas dosis de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Capa activa:

propilenglicol (E1520)
benzoato de sodio (E211)
parahidroxibenzoato de metilo (E218)
parahidroxibenzoato de propilo (E216)
óxido de hierro (rojo) (E172)
ácido cítrico anhidro
acetato de todo-rac- α -tocoferol
dihidrógeno fosfato de sodio (anhidro)
hidróxido de sodio,
fosfato trisódico (anhidro),
policarbofilo,
hidroxipropil celulosa,
hidroxietil celulosa,
carmelosa sódica.

Capa de soporte:

benzoato de sodio (E211),
parahidroxibenzoato de metilo (E218),
parahidroxibenzoato de propilo (E216),
ácido cítrico anhidro,
acetato de todo-rac- α -tocoferol,
hidroxipropil celulosa,
hidroxietil celulosa,
dióxido de titanio (E171),
sacarina sódica,

aceite de menta.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada película bucal está individualmente acondicionada en un sobre resistente a los niños, consistente en un laminado de poliacrilonitrilo / aluminio / tereftalato de polietileno (PET) / papel

Breakyl 200, 400, 600, 800 y 1200 microgramos:

Cajas de 4, 10 ó 28 sobres, conteniendo cada uno una película bucal.

Breakyl Inicio

4 sobres con una película bucal de 200, 400, 600 y 800 microgramos cada una, acondicionados en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BREAKYL 200 microgramos, película bucal: 74.146

BREAKYL 400 microgramos, película bucal: 74.147

BREAKYL 600 microgramos, película bucal: 74.148

BREAKYL 800 microgramos, película bucal: 74.149

BREAKYL 1200 microgramos, película bucal: 74.150

BREAKYL Inicio 200, 400, 600, 800 microgramos, película bucal: 74.151

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2012

Fecha de la última renovación: {DD mes YYYY}

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019