

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avaric 67 microgramos, comprimidos sublinguales
Avaric 133 microgramos, comprimidos sublinguales
Avaric 267 microgramos, comprimidos sublinguales
Avaric 400 microgramos, comprimidos sublinguales
Avaric 533 microgramos, comprimidos sublinguales
Avaric 800 microgramos, comprimidos sublinguales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Avaric 67 microgramos comprimidos sublinguales:

Cada comprimido contiene 110 microgramos de fentanilo citrato, equivalente a 67 microgramos de fentanilo.

Avaric 133 microgramos comprimidos sublinguales:

Cada comprimido contiene 210 microgramos de fentanilo citrato, equivalente a 133 microgramos de fentanilo.

Avaric 267 microgramos comprimidos sublinguales:

Cada comprimido contiene 420 microgramos de fentanilo citrato, equivalente a 267 microgramos de fentanilo.

Avaric 400 microgramos comprimidos sublinguales:

Cada comprimido contiene 630 microgramos de fentanilo citrato, equivalente a 400 microgramos de fentanilo.

Avaric 533 microgramos comprimidos sublinguales:

Cada comprimido contiene 840 microgramos de fentanilo citrato, equivalente a 533 microgramos de fentanilo.

Avaric 800 microgramos comprimidos sublinguales:

Cada comprimido contiene 1260 microgramos de fentanilo citrato, equivalente a 800 microgramos de fentanilo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual

Avaric 67 microgramos comprimidos sublinguales:

Este medicamento viene en forma de comprimido triangular, convexo y de color blanco. Su altura es de 5,6 mm y tiene un “0” impreso con tinta negra en una cara.

Avaric 133 microgramos comprimidos sublinguales:

Este medicamento viene en forma de comprimido triangular, convexo y de color blanco. Su altura es de 5,6 mm y tiene un “1” impreso con tinta negra en una cara.

Avaric 267 microgramos comprimidos sublinguales:

Este medicamento viene en forma de comprimido triangular, convexo y de color blanco. Su altura es de 5,6 mm y tiene un “2” impreso con tinta negra en una cara.

Avaric 400 microgramos comprimidos sublinguales:

Este medicamento viene en forma de comprimido triangular, convexo y de color blanco. Su altura es de 5,6 mm y tiene un “4” impreso con tinta negra en una cara.

Avaric 533 microgramos comprimidos sublinguales:

Este medicamento viene en forma de comprimido triangular, convexo y de color blanco. Su altura es de 5,6 mm y tiene un “5” impreso con tinta negra en una cara.

Avaric 800 microgramos comprimidos sublinguales:

Este medicamento viene en forma de comprimido triangular, convexo y de color blanco. Su altura es de 5,6 mm y tiene un “8” impreso con tinta negra en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Avaric está indicado en el tratamiento del dolor irruptivo (DI) en pacientes adultos con cáncer que ya están recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para tratar el dolor crónico asociado al cáncer.

Un DI es una exacerbación transitoria del dolor, que se produce sobre la base de un dolor persistente que está controlado por otros medios.

Los pacientes que reciben terapia de mantenimiento con opioides son aquéllos 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

Posología

El tratamiento debe instaurarse y mantenerse bajo la supervisión de un médico experto en la terapia con opioides en pacientes oncológicos. Los médicos deberán tener en cuenta el potencial de abuso con fentanilo. Debe advertirse a los pacientes que no utilicen dos formulaciones diferentes de fentanilo a la vez para el tratamiento del dolor irruptivo, por ello cuando cambien a Avaric deberán desechar cualquier producto que contenga fentanilo y haya sido previamente recetado para el DI. Debe limitarse el número de presentaciones de comprimidos disponibles para los pacientes en cualquier momento para evitar la confusión y la posible sobredosis.

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).

Ajuste de la dosis

Antes de iniciar el ajuste de dosis con Avaric, los pacientes deben estar recibiendo tratamiento con opiodes para controlar el dolor persistente de base, y no deben sufrir, en general, más de 4 episodios de dolor irruptivo al día.

El objetivo del ajuste de la dosis es el de identificar la dosis óptima de mantenimiento para el tratamiento en curso de episodios de dolor irruptivo. Esta dosis óptima debe proporcionar una analgesia adecuada, con un nivel aceptable de reacciones adversas.

La dosis óptima de Avaric vendrá determinada por el ajuste ascendente, en base pacientes individuales. Se encuentran disponibles diversas dosis para el uso durante la fase de ajuste de la dosis. La dosis inicial utilizada de Avaric debe ser de 133 microgramos, que se incrementará según sea necesario, dentro del rango de dosis disponibles.

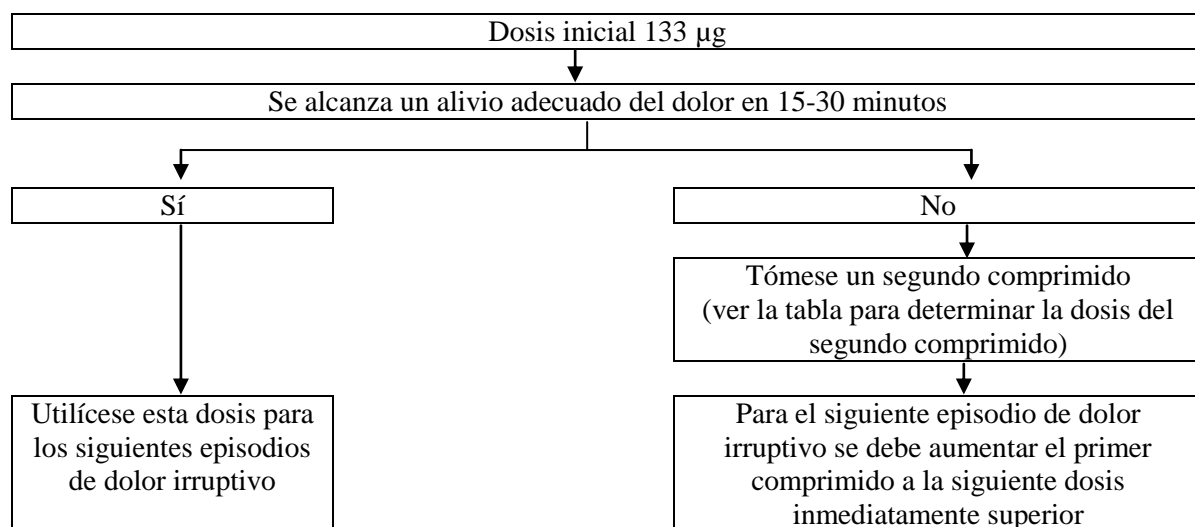
Debe controlarse a los pacientes cuidadosamente hasta que se alcance la dosis óptima.

Debido a los diferentes perfiles de absorción, el cambio de otros medicamentos que contengan fentanilo a Avaric, no debe hacerse en una proporción de 1:1. Si los pacientes cambian de otro medicamento que contenga fentanilo, será necesario un nuevo ajuste de dosis de Avaric.

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

Todos los pacientes deben iniciar el tratamiento con un único comprimido sublingual de 133 microgramos. Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15-30 minutos posteriores a la administración de un comprimido sublingual, se puede administrar un segundo comprimido (adicional) de 133 microgramos. Si para el tratamiento de un episodio de dolor irruptivo se requiere más de un comprimido, deberá considerarse un incremento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible (ver la figura a continuación). El aumento de la dosis debe continuar de manera escalonada hasta lograr una analgesia adecuada. En el caso de dosis iniciales de 533 microgramos, la dosis del comprimido adicional debe aumentarse de 133 a 267 microgramos. Esto queda ilustrado en el siguiente esquema. No se deben administrar más de dos (2) comprimidos para un solo episodio de dolor irruptivo durante la fase de ajuste de dosis.

PROCESO DE AJUSTE DE DOSIS DE AVARIC



Dosis (microgramos) del primer comprimido por episodio de dolor irruptivo	Dosis (microgramos) del comprimido adicional que se debe tomar a los 15-30 minutos después de la administración del primer comprimido, si fuera necesario
133	133
267	133
400	133
533	267

800	-
-----	---

Si se alcanza una analgesia adecuada con la dosis más elevada, pero los efectos adversos no se consideran aceptables, se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido de 67 microgramos o el de 133 microgramos).

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

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

Tratamiento de mantenimiento

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

Reajuste de la dosis

Si cambia de manera importante la respuesta (analgesia o reacciones adversas) a la dosis ajustada de Avaric, podría ser necesario un reajuste de la dosis para asegurar que se mantiene una dosis óptima. Si se experimentan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se cambia el opiáceo de acción prolongada o la dosis del opiáceo de acción prolongada, se debe revisar y, si es necesario, reajustar la dosis de Avaric para asegurar que el paciente esté tomando la dosis óptima.

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

Suspensión del tratamiento

La administración de Avaric 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.

Ancianos

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Avaric en la población pediátrica (menores de 18 años). No hay datos disponibles.

Forma de administración

Avaric debe administrarse directamente bajo la lengua, en la parte más profunda.

Avaric no debe tragarse, sino que debe dejarse disolver completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Debe advertirse a los pacientes que no coman ni beban nada hasta que el comprimido sublingual esté completamente disuelto.

Si después de 30 minutos quedase algún resto del comprimido de Avaric, debe tragarse.

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

Ver instrucciones para abrir el blíster en la sección 6.6.

No debe conservarse el comprimido una vez haya sido extraído del blíster, ya que su integridad no está garantizada y puede haber riesgo de exposición accidental a un comprimido (ver también la sección 4.4 en cuanto a advertencias en niños).

Debe advertirse a los pacientes que conserven Avaric en un lugar cerrado con llave.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento de mantenimiento con opioides (ver sección 4.1) debido al riesgo de depresión respiratoria.
- Uso simultáneo de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), o en las 2 semanas después de terminar el uso de los IMAO.
- Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.
- Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo.
- Pacientes que estén siendo tratados con medicamentos que contengan oxibato de sodio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe informarse a los pacientes y sus cuidadores de que Avaric contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal para un niño, por lo que todos los comprimidos se deben mantener siempre fuera del alcance y de la vista de los niños y de aquellos que no son pacientes.

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

Es importante que se encuentre establecido el tratamiento opioide de larga duración que el paciente utilice para controlar su dolor persistente antes de comenzar el tratamiento con Avaric, y que el paciente continúe con el tratamiento opioide de larga duración mientras toma Avaric.

Al igual que todos los opioides, existe un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativo, asociado al uso de fentanilo. Deberán adoptarse precauciones especiales durante el ajuste de la dosis de Avaric en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras patologías que puedan predisponer a la depresión respiratoria, ya que incluso las dosis terapéuticas normales de Avaric podrían llevar la depresión respiratoria hasta el punto de fallo respiratorio.

Trastornos respiratorios del sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios del sueño, entre los que se incluye la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia del sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis administrada. Valore la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides en pacientes con ACS.

Avaric debe administrarse con extrema precaución en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada o reducción de la conciencia. En pacientes con lesiones craneales, el curso clínico puede enmascarse por el uso de opioides y debe utilizarse únicamente si está clínicamente garantizado.

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

Enfermedad cardíaca

Fentanilo puede provocar bradicardia y debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes.

Asimismo, Avaric debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática o renal en la farmacocinética del medicamento. Sin embargo, se ha demostrado que cuando se administra por vía intravenosa, el aclaramiento de fentanilo se ve alterado con insuficiencia hepática o renal debido a las alteraciones del aclaramiento metabólico y las proteínas plasmáticas. Tras la administración de Avaric, las insuficiencias hepática y renal pueden aumentar la biodisponibilidad de fentanilo tragado y disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a efectos opioides aumentados y prolongados. Por tanto, se deberá prestar especial atención al ajuste de dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática o renal, moderada o grave.

Deben adoptarse precauciones en el tratamiento de pacientes con hipovolemia e hipotensión.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.

El uso concomitante de Avaric y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y 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 recetar Avaric concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para detectar 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).

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando Avaric 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 Avaric.

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

Trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)

Tras la administración repetida de opioides, como el fentanilo, se puede desarrollar tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, se sabe que se produce adicción iatrogénica tras el uso terapéutico de opioides.

El uso repetido de Avaric puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o el mal uso intencionado de Avaric puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollo TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (entre otros, el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos psíquicos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Debe realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de consumo de drogas (por ejemplo, solicitudes demasiado precoces de reposición). Esto incluye la revisión de los psicotrópicos y los opioides concomitantes (como las benzodiacepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No está recomendada la administración de Avaric en pacientes que hayan recibido Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) durante los 14 días anteriores, ya que se ha comunicado una potenciación grave e impredecible, de los IMAOs, con analgésicos opiáceos.

La isoenzima CYP3A4 hepática y de la mucosa intestinal metaboliza fentanilo. Los inhibidores de la CYP3A4 tales como

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

o el alcohol pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo tragado, pudiendo también disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a una potenciación o prolongación de los efectos opioides, y provocar una depresión respiratoria potencialmente fatal. Se han observado efectos similares tras la ingesta

simultánea de zumo de pomelo, del que se sabe que inhibe el CYP3A4. Por consiguiente, se recomienda precaución si se administra fentanilo simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. Los pacientes tratados con Avaric 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 Avaric con potentes inductores de CYP3A4 tales como

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

puede dar lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que podría disminuir la eficacia de Avaric. En los pacientes tratados con Avaric 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 Avaric, debiéndose ajustar en consonancia la dosis de Avaric.

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 (como 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.

Fármacos 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.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados

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 aditivo depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

El uso concomitante de medicamentos que contienen oxibato de sodio y fentanilo está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe interrumpir el tratamiento con oxibato de sodio antes de iniciar el tratamiento con Avaric.

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. Avaric 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 Avaric, debe encontrarse fácilmente disponible un antídoto para el bebé.

Lactancia

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

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 Avaric y que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que sepan cómo reaccionan al tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Cabe esperar que con Avaric se produzcan los efectos adversos típicos de los opioides. Frecuentemente, estos desaparecerán o reducirán su intensidad con el uso continuado del producto, ya que al paciente se le ha ajustado la dosis a la más apropiada. Sin embargo, las reacciones adversas más graves asociadas son depresión respiratoria (que potencialmente puede dar lugar a apnea o a parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock, y todos los pacientes deben ser estrechamente controlados.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia incluyen: náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia/fatiga y mareos.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Avaric y/u otros compuestos que contienen fentanilo provenientes de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Debido al tratamiento concomitante con opioides, durante los ensayos clínicos y en la práctica clínica no es posible separar definitivamente los efectos del fentanilo por sí solo.

A continuación se presentan las reacciones adversas con el término preferente de MedDRA, clasificadas por órgano/sistema y frecuencia (las frecuencias se definen como: 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):

MedDRA Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			anorexia	
Trastornos psiquiátricos		confusión, ansiedad, alucinaciones, pensamiento anormal	sueños anormales, despersonalización, depresión, labilidad emocional, euforia	insomnio, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas, delirio
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, sedación, mareo	pérdida de conciencia, vértigo, dolor de cabeza, mioclonos, perversión del gusto	coma, convulsión, parestesia (incluyendo hiperestesia / parestesia peribucal), marcha anormal / descoordinación	
Trastornos oculares			visión anormal (visión borrosa, doble)	
Trastornos vasculares		hipotensión		enrojecimiento y sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea, depresión respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	náusea, estreñimiento	vómitos, boca seca, dolor abdominal, dispepsia	íleo, flatulencia, abdomen agrandado, caries dental	pérdida de pieza dental, recesión gingival, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, sudoración	erupción	
Trastornos renales y urinarios			retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia	malestar general	fatiga, edema periférico, pirexia, síndrome de abstinencia*, síndrome de abstinencia neonatal

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		lesión traumática accidental (por ejemplo, caídas)		
---	--	--	--	--

* se han observado síntomas de abstinencia como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración, con el fentanilo transmucoso

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 sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es)

4.9. Sobredosis

Cabe esperar que los síntomas de sobredosis por fentanilo sean de naturaleza similar a los de fentanilo intravenoso y otros opioides, y sean una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo los efectos secundarios significativos más graves el estado mental alterado, pérdida de conciencia, coma, parada cardiorespiratoria, depresión respiratoria, dificultad respiratoria y fallo respiratorio, que han acabado en muerte. Se han observado casos de respiración de Cheynes-Stokes en situaciones de sobredosis de fentanilo, en especial, en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

El tratamiento inmediato de la sobredosis por opioides incluye la retirada de Avaric, si todavía se encuentra en la boca, asegurar abiertas las vías respiratorias, estimulación física y verbal del paciente, evaluación del nivel de conciencia, situación ventilatoria y circulatoria, y ventilación asistida (soporte de ventilación) en caso necesario.

Para el tratamiento de una ingesta accidental en personas que no han tomado previamente opioides, debe instaurarse una vía intravenosa, y 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 de naloxona u otros antagonistas de opioides. Consulte los datos de utilización del antagonista opioide individual en la correspondiente Ficha Técnica.

Para el tratamiento de la sobredosis en *pacientes bajo mantenimiento con opioides*, debe instaurarse también una vía intravenosa. En algunos casos, puede estar justificado el uso razonable de naloxona u otro antagonista opioide, pero se asocia con el riesgo de precipitar un síndrome de abstinencia agudo.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de fenilpiperidina. Código ATC: N02AB03

Mecanismo de acción

Fentanilo es un analgésico opioide, que actúa principalmente mediante la interacción con los receptores opioides μ .

Efectos farmacodinámicos

Las principales acciones terapéuticas de fentanilo son la analgesia y la sedación. Los efectos farmacológicos secundarios son depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

Los efectos analgésicos de fentanilo están relacionados con sus niveles plasmáticos. En general, la concentración efectiva y la concentración a la que se produce toxicidad, aumenta al aumentar la tolerancia a los opioides. La tasa de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos. Por ello, la dosis de Avaric debe ajustarse individualmente hasta alcanzar el efecto deseado (ver sección 4.2).

Todos los agonistas del receptor opioide 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.

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.

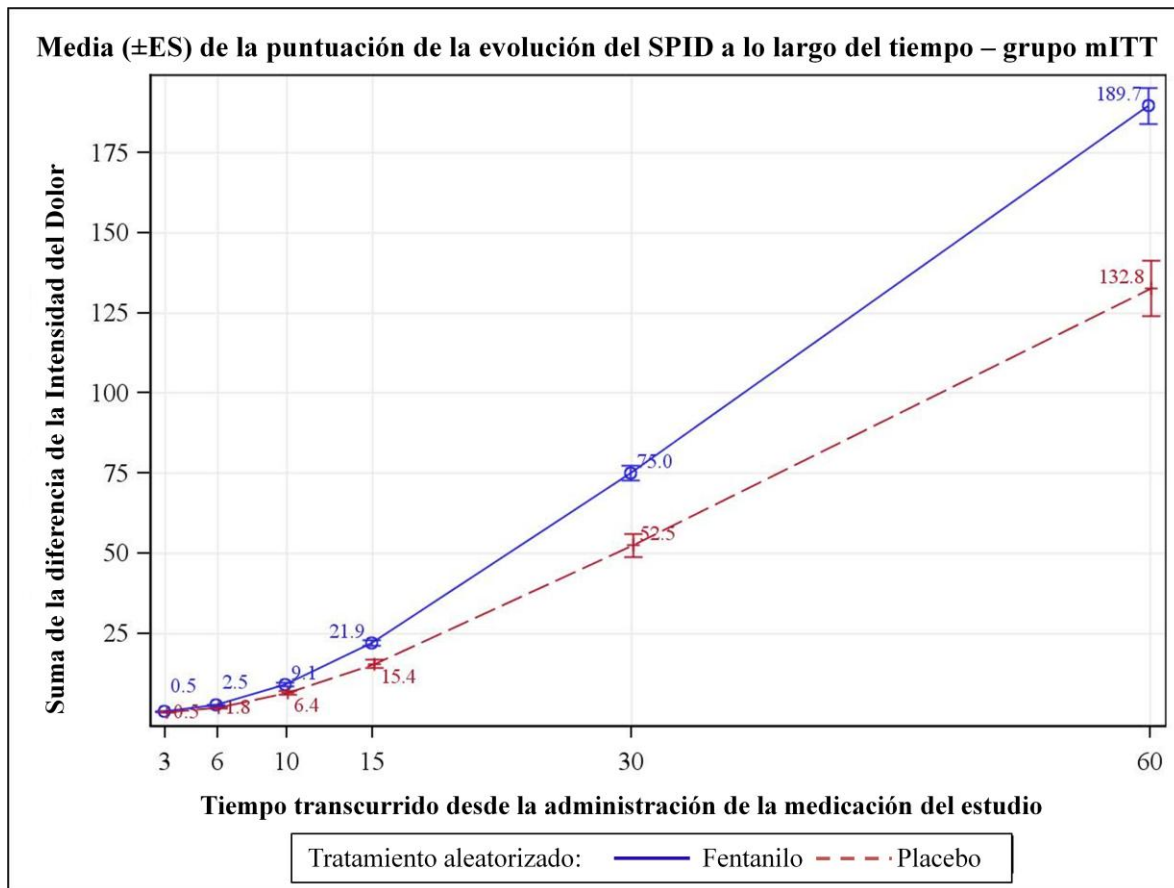
Los opioides aumentan el tono y una reducción de las contracciones de la musculatura lisa gastrointestinal, lo que da como resultado una prolongación del tiempo de tránsito gastrointestinal y puede ser responsable del estreñimiento del fentanilo.

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

Eficacia clínica y seguridad

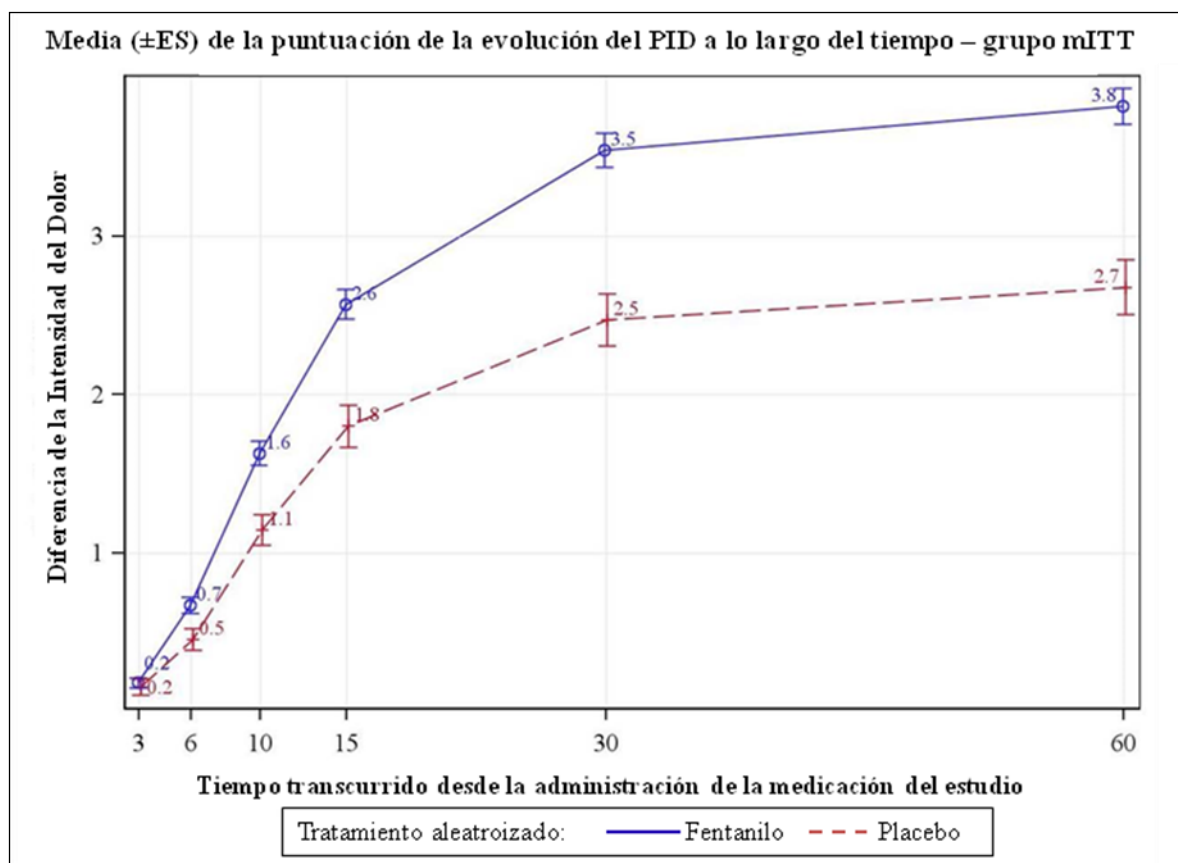
Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Avaric en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 91 pacientes adultos con cáncer en tratamiento con opioides y que experimentaban de 1 a 4 episodios de dolor irruptivo (DI) al día. La variable primaria fue la suma de la diferencia de intensidad del dolor a los 30 minutos después de la administración (SPID30), que fue estadísticamente significativa en comparación con placebo ($p < 0,0001$).

La suma de la diferencia de intensidad del dolor desde los 6 minutos después de la administración y hasta los 60 minutos también fue significativa en comparación con placebo ($p = 0,02$, después de 6 minutos y $p < 0,0001$ después de 60 minutos) (ver la siguiente figura).



Los datos de las variables secundarias apoyaron la mayor eficacia de Avaric sobre el placebo:

- la diferencia de intensidad del dolor (PID) media fue significativamente mayor para los episodios de DI tratados con fentanilo que para los tratados con placebo desde los 6 minutos después de la administración y hasta los 60 minutos ($p = 0,003$ y $p < 0,0001$ respectivamente) (véase el gráfico más abajo);



- la media del alivio del dolor fue significativamente mayor para los episodios de DI tratados con fentanilo que para los tratados con placebo desde 6 minutos después de la administración y hasta 60 minutos ($p = 0,002$ y $p < 0,0001$ respectivamente);
- los episodios de DI tratados con Avaric requirieron el uso de medicación de rescate con una frecuencia significativamente menor que en los episodios tratados con placebo;
- se notificó una mejora significativa en las puntuaciones de dolor (reducciones del $\geq 33\%$ y $\geq 50\%$) en episodios de DI tratados con Avaric a los 15 y 30 minutos.

Población pediátrica

No hay datos disponibles.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Avaric utiliza una tecnología que permite la liberación rápida del fentanilo y mejora la velocidad y grado de absorción de fentanilo a través de la mucosa oral. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Avaric, pero se estima que es aproximadamente del 70%.

Absorción

El rango medio de concentraciones plasmáticas es de 360 a 2070 pg/ml (tras la administración de 133 a 800 μ g de Avaric) y se alcanzan en unos 50 a 90 minutos.

Distribución

Fentanilo es altamente lipofílico y se distribuye bien por el sistema vascular, con un amplio volumen aparente de distribución. Tras la administración sublingual de Avaric, fentanilo experimenta una rápida distribución inicial que representa un equilibrio del fentanilo entre el plasma y los tejidos altamente perfundidos (cerebro, corazón y pulmones). Posteriormente, fentanilo se redistribuye entre los compartimentos de tejidos más profundos (músculo y grasa) y el plasma.

La unión de fentanilo a las proteínas plasmáticas es del 80% al 85%. La principal proteína de unión es la alfa-1-glicoproteína, pero tanto la albúmina como las lipoproteínas contribuyen en cierta medida. La fracción libre del fentanilo aumenta con la acidosis.

Biotransformación y eliminación

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.

Tras la administración intravenosa de fentanilo, en la orina se excreta inalterado menos del 7% de la dosis, y sólo 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.

La fase de eliminación total de fentanilo es el resultado de la redistribución entre el plasma y el compartimento de tejido profundo. Tras la administración de Avaric, la semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 12 horas.

Linealidad/ No linealidad

La proporcionalidad de la dosis de 133 microgramos a 800 microgramos ha sido demostrada.

Disfunción renal/hepática

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

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 dérmico alternativo de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC; estudio de carcinogenicidad subcutánea de 2 años en ratas) con fentanilo no pusieron de manifiesto ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. La evaluación de los cortes laminares de cerebro del estudio de carcinogenicidad en ratas mostró lesiones cerebrales en los animales tratados con dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Celulosa microcristalina
Hidrogenofosfato de sodio anhidro
Hipromelosa
Macrogol
Estearato de magnesio
Maltodextrina
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Tinta de impresión [shellac, óxido de hierro negro (E172)]

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no necesita condiciones de temperatura especiales para su conservación. Conservar en el blíster original, para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster que se puede desprender, a prueba de niños:

- Blister de poliamida-aluminio-PVC / lámina de aluminio, dentro de una caja de cartón externa.
- Blíster de poliamida-aluminio-PVC / lámina de aluminio -PET, dentro de una caja de cartón externa.

Presentaciones: 3, 4, 15 ó 30 comprimidos sublinguales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El blíster debe abrirse como se indica en el mismo, separando hacia atrás la parte superior del blíster, y extrayendo el comprimido sublingual con cuidado. No se debe presionar sobre el comprimido sublingual a través de la lámina superior.

Los comprimidos sublinguales con la sustancia activa restante no deben tirarse en la basura de casa.

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

ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L.

C. Osi, 7

08034 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Avaric 67 microgramos, comprimidos sublinguales – Nº Reg. 76.975

Avaric 133 microgramos, comprimidos sublinguales – Nº Reg. 76.976

Avaric 267 microgramos, comprimidos sublinguales – Nº Reg. 76.977

Avaric 400 microgramos, comprimidos sublinguales – Nº Reg. 76.978

Avaric 533 microgramos, comprimidos sublinguales – Nº Reg. 76.979

Avaric 800 microgramos, comprimidos sublinguales – Nº Reg. 76.980

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

Fecha de la primera autorización: 1 octubre 2012/Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19 de agosto de 2021