

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fentanilo Aristo 100 microgramos comprimidos bucales EFG
Fentanilo Aristo 200 microgramos comprimidos bucales EFG
Fentanilo Aristo 400 microgramos comprimidos bucales EFG
Fentanilo Aristo 600 microgramos comprimidos bucales EFG
Fentanilo Aristo 800 microgramos comprimidos bucales EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fentanilo Aristo 100 microgramos comprimidos bucales

Cada comprimido bucal contiene 100 microgramos de fentanilo (como citrato). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 67,1 mg de sorbitol.

Fentanilo Aristo 200 microgramos comprimidos bucales

Cada comprimido bucal contiene 200 microgramos de fentanilo (como citrato). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 67,1 mg de sorbitol.

Fentanilo Aristo 400 microgramos comprimidos bucales

Cada comprimido bucal contiene 400 microgramos de fentanilo (como citrato). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 67,1 mg de sorbitol.

Fentanilo Aristo 600 microgramos comprimidos bucales

Cada comprimido bucal contiene 600 microgramos de fentanilo (como citrato). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 67,1 mg de sorbitol.

Fentanilo Aristo 800 microgramos comprimidos bucales

Cada comprimido bucal contiene 800 microgramos de fentanilo (como citrato). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 67,1 mg de sorbitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucal.

Fentanilo Aristo 100 microgramos comprimidos bucales

Comprimido de color blanco, redondo y con bordes biselados, con “1” grabado en una cara.

Fentanilo Aristo 200 microgramos comprimidos bucales

Comprimido de color blanco, redondo y con bordes biselados, con “2” grabado en una cara.

Fentanilo Aristo 400 microgramos comprimidos bucales

Comprimido de color blanco, redondo y con bordes biselados, con “4” grabado en una cara.

Fentanilo Aristo 600 microgramos comprimidos bucales

Comprimido de color blanco, redondo y con bordes biselados, con “6” grabado en una cara.

Fentanilo Aristo 800 microgramos comprimidos bucales

Comprimido de color blanco, redondo y con bordes biselados, con “8” grabado en una cara.

Los comprimidos tienen un diámetro aproximado de 10 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fentanilo está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo (DI) en pacientes adultos con cáncer que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico asociado a cáncer.

El DI es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre un fondo de dolor persistente controlado por otros medios.

Los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con opioides son los que toman como mínimo 60 mg de morfina oral diarios, 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxicodona diarios, 8 mg de hidromorfona oral diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser instaurado y seguido bajo las directrices de un médico experimentado en la terapia con opioides en pacientes con cáncer. Los médicos deben considerar el riesgo del abuso del fentanilo. Se debe advertir al paciente que no debe utilizar dos concentraciones diferentes de fentanilo al mismo tiempo para el tratamiento del dolor irruptivo y que debe desechar cualquier producto de fentanilo prescrito para el dolor irruptivo cuando cambie a fentanilo. Con objeto de prevenir confusiones y posibles sobredosis, los pacientes deben disponer en cada momento del mínimo número de concentraciones de los comprimidos.

Posología

Ajuste de la dosis

Los comprimidos bucales de fentanilo deben ajustarse de forma individual hasta obtener una dosis “eficaz” que proporcione la analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. En los ensayos clínicos, la dosis eficaz de fentanilo para el DI no pudo predecirse a partir de la dosis diaria de mantenimiento de opioides. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente hasta que se establezca la dosis eficaz.

Ajuste de la dosis en pacientes que no cambian a fentanilo desde otros medicamentos que contienen fentanilo

La dosis inicial de los comprimidos bucales de fentanilo debe ser de 100 microgramos, que se incrementará según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles (100, 200, 400, 600 y 800 microgramos).

Ajuste de la dosis en pacientes que cambian a fentanilo tras recibir otros medicamentos que contienen fentanilo

Debido a los diferentes perfiles de absorción, el cambio no debe hacerse en una proporción de 1:1. Si el cambio se hace desde otro medicamento de fentanilo como citrato oral, se precisa un ajuste de la dosis independiente con comprimidos bucales de fentanilo puesto que la biodisponibilidad difiere notablemente de un medicamento a otro. Sin embargo, en estos pacientes se puede considerar una dosis inicial mayor de 100 microgramos.

Proceso de ajuste de la dosis

Durante el ajuste de la dosis, si no se consigue una analgesia adecuada en los 30 minutos siguientes a la administración de un único comprimido, puede administrarse un segundo comprimido de fentanilo de la misma concentración.

Si para tratar un episodio de DI se precisa más de un comprimido, para el tratamiento de futuros episodios de DI debe considerarse un aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible.

Durante el proceso de ajuste de la dosis, se pueden combinar diferentes comprimidos. Se pueden utilizar hasta cuatro comprimidos de 100 microgramos o hasta cuatro comprimidos de

200 microgramos para tratar un episodio aislado de DI durante el proceso de ajuste de la dosis de acuerdo con el siguiente esquema:

- Si el comprimido inicial de 100 microgramos no es eficaz, se podrá prescribir al paciente dos comprimidos de 100 microgramos para tratar el siguiente episodio de DI. Se recomienda colocar un comprimido a cada lado de la boca. Si se establece que esa es la dosis eficaz, los futuros episodios de DI podrán seguir tratándose con un único comprimido de fentanilo de 200 microgramos.
- Si un único comprimido de fentanilo de 200 microgramos (o dos comprimidos de 100 microgramos) no resulta eficaz, podrá prescribirse al paciente dos comprimidos de 200 microgramos (o cuatro comprimidos de 100 microgramos) para tratar el siguiente episodio de DI. Se recomienda colocar dos comprimidos a cada lado de la boca. Si se considera que esa es la dosis eficaz, los futuros episodios de DI podrán seguir tratándose con un único comprimido de fentanilo de 400 microgramos.
- Para el ajuste de la dosis con comprimidos de 600 microgramos y 800 microgramos, deben utilizarse comprimidos de 200 microgramos.

En los ensayos clínicos no se evaluaron dosis de más de 800 microgramos.

No deben utilizarse más de dos comprimidos para tratar un mismo episodio de DI, salvo cuando el ajuste de la dosis se realice utilizando cuatro comprimidos, como se ha explicado antes.

Durante el ajuste de la dosis, los pacientes deben esperar al menos 4 horas antes de tratar otro episodio de DI con fentanilo.

Tratamiento de mantenimiento

Una vez determinada la dosis eficaz por medio del proceso de ajuste, los pacientes deben mantener esa dosis y limitar el consumo a un solo comprimido con la concentración que corresponda.

Los episodios de dolor irruptivo pueden variar en intensidad y la dosis de fentanilo requerida puede aumentar con el tiempo debido a una progresión de la enfermedad oncológica subyacente. En estos casos se puede utilizar un segundo comprimido de fentanilo de la misma concentración.

En caso de que se necesite un segundo comprimido de fentanilo en diversas ocasiones consecutivas, se deberá reajustar la dosis de mantenimiento habitual (ver más abajo).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los pacientes deben esperar al menos 4 horas antes de tratar otro episodio de DI con fentanilo.

Reajuste de la dosis

La dosis de mantenimiento de fentanilo debe aumentarse si el paciente necesita más de un comprimido por episodio de DI en varios episodios consecutivos de DI. Para el reajuste de la dosis se aplican los mismos principios descritos para Ajuste de la dosis (ver más arriba).

Si el paciente presenta con frecuencia más de cuatro episodios de DI en 24 horas, se debe volver a calcular la dosis del tratamiento de mantenimiento con opioides.

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

El tratamiento con fentanilo se debe interrumpir inmediatamente si el paciente ya no presenta episodios de dolor irruptivo. El tratamiento del dolor de base persistente se debe mantener tal como estaba prescrito.

Si es necesario interrumpir la totalidad del tratamiento con opioides, el médico debe realizar un estrecho seguimiento del paciente con el fin de controlar el riesgo de efectos abruptos de abstinencia.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Los comprimidos bucales de fentanilo deben administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada o grave (ver sección 4.4).

Pacientes con xerostomía

Se recomienda a los pacientes con xerostomía beber agua para humedecerse la cavidad bucal antes de la administración de fentanilo. Si esta recomendación no basta para lograr una efervescencia suficiente, es posible que haya que cambiar de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En los ensayos clínicos se ha observado que los pacientes mayores de 65 años necesitan dosis más bajas que los pacientes más jóvenes. Se recomienda especial precaución al ajustar la dosis de fentanilo en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fentanilo en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Debe advertirse a los pacientes que no abran el blister hasta el instante antes de colocarse el comprimido en la cavidad bucal.

Apertura del blister

Se debe explicar al paciente que NO trate de sacar el comprimido presionándolo contra el blister, porque eso puede dañar el comprimido bucal. La forma correcta de sacar el comprimido del blister es la siguiente: Separar una de las unidades del blister del resto rasgándola por las perforaciones. Seguidamente, doblar la unidad del blister a lo largo de la línea impresa en la lámina posterior. Retirar la lámina posterior para dejar expuesto el comprimido.

También debe pedirse al paciente que no intente triturar ni partir el comprimido.

El comprimido no debe guardarse después de sacarlo del blister, pues no es posible garantizar su integridad ni evitar el riesgo de exposición accidental al medicamento.

Administración del comprimido

Los pacientes deben extraer el comprimido del alveolo blister e inmediatamente colocar el comprimido de fentanilo entero en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía).

El comprimido de fentanilo no debe chuparse, masticarse ni tragarse, ya que eso produciría unas concentraciones plasmáticas más bajas que cuando se disgrega en la boca.

El comprimido de fentanilo debe colocarse y mantenerse dentro de la cavidad bucal durante el tiempo necesario para la disgregación del comprimido, que suele tardar unos 30 minutos.

Como alternativa el comprimido puede colocarse en el espacio sublingual (ver sección 5.2).

Si al cabo de 30 minutos siguen quedando restos del comprimido de fentanilo, podrán tragarse con un vaso de agua.

El periodo de tiempo que tarda el comprimido en disgregarse completamente después de su administración bucal no parece que afecte a la exposición sistémica temprana al fentanilo.

Los pacientes no deben consumir ningún alimento ni bebida mientras tengan el comprimido en la cavidad bucal.

En caso de irritación de la mucosa bucal, se recomienda cambiar el lugar de colocación del comprimido dentro de la cavidad bucal.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Pacientes que no estén en tratamiento de mantenimiento con opioides, por el mayor riesgo de depresión respiratoria.
- Depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso accidental en niños

Debe advertirse a los pacientes y a sus cuidadores que fentanilo contiene un principio activo en cantidades que pueden causar la muerte, especialmente a un niño. Por lo tanto todos los comprimidos deben mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños.

Monitorización

Con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos relacionados con los opioides y para establecer la dosis eficaz, es indispensable que los profesionales sanitarios monitoricen cuidadosamente a los pacientes durante el proceso de ajuste de la dosis.

Tratamiento de mantenimiento con opioides

Es importante que el tratamiento de mantenimiento con opioides utilizado para tratar el dolor persistente del paciente se haya estabilizado antes de iniciar el tratamiento con fentanilo y que el paciente prosiga el tratamiento de mantenimiento con el opioide de mientras esté tomando fentanilo.

Depresión respiratoria

Como con todos los opioides, hay riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de fentanilo. La selección inapropiada del paciente (ej. uso en pacientes que no reciben tratamiento de mantenimiento con opioides) y/o la dosis incorrecta, ha tenido desenlaces mortales con el uso de fentanilo así como con otros productos a base de fentanilo.

Fentanilo sólo debe ser usado según las condiciones descritas en la sección 4.1.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Debe prestarse especial atención al ajuste de la dosis de fentanilo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no grave u otras afecciones que les predispongan a una depresión respiratoria, ya que incluso las dosis terapéuticas habituales de fentanilo pueden reducir el impulso respiratorio hasta provocar insuficiencia respiratoria.

Alcohol

El uso concomitante de alcohol con fentanilo puede producir un aumento de los efectos depresores, que pueden dar lugar a un desenlace mortal (ver sección 4.5).

Riesgos de la administración concomitante con benzodiazepinas o fármacos relacionados

El uso concomitante de opioides, incluido fentanilo, con benzodiazepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas o fármacos relacionados solo debe realizarse a aquellos pacientes en los que las opciones terapéuticas alternativas sean inadecuadas.

Si se decide prescribir fentanilo de forma concomitante con benzodiazepinas o fármacos relacionados, se deben escoger las dosis eficaces más bajas y las duraciones mínimas del uso concomitante. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (ver sección 4.5).

Aumento de la presión intracraneal, alteración del estado de conciencia

fentanilo sólo debe administrarse con precaución extrema en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, como aquellos con un aumento constatado de la presión intracraneal o con alteración del estado de conciencia. Los opioides pueden enmascarar la evolución clínica de un paciente con lesiones en la cabeza, y sólo deben utilizarse si están clínicamente justificados.

Bradiarritmias

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

Insuficiencia renal o hepática

Además, fentanilo debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha valorado la influencia de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética del medicamento; sin embargo, cuando éste se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que el aclaramiento del fentanilo está alterado en las enfermedades hepáticas y renales debido a la alteración del aclaramiento metabólico y de las proteínas plasmáticas. Tras la administración de fentanilo, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal pueden ambas aumentar la biodisponibilidad del fentanilo ingerido y disminuir su aclaramiento sistémico, lo cual puede aumentar y prolongar los efectos opioides. Así pues, debe prestarse especial atención al ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal moderada o grave.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con hipovolemia e hipotensión. Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando fentanilo 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 fentanilo. Tolerancia, dependencia

La administración repetida de opioides como el fentanilo puede inducir tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Se sabe que se produce adicción iatrogénica por el uso terapéutico de opioides.

Hiperalgnesia

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 hiperalgnesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

Anafilaxia e hipersensibilidad

Se han notificado anafilaxia e hipersensibilidad asociados al uso de medicamentos de fentanilo por vía oral transmucosa (ver sección 4.8)

Uso en deportistas

Este medicamento contiene fentanilo que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias especiales sobre los excipientes:

Este medicamento contiene 67,1 mg de sorbitol en cada comprimido bucal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que afectan a la actividad de CYP3A4

El fentanilo se metaboliza por medio del sistema del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando fentanilo se administra concomitantemente con fármacos que afectan a la actividad de CYP3A4.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de fármacos que inducen la actividad 3A4 puede reducir la eficacia de fentanilo.

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de fentanilo con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y neflavinir) o inhibidores moderados del CYP3A4 (como aprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo y verapamilo) puede aumentar la concentración plasmática de fentanilo, causando en ocasiones reacciones adversas graves, incluida una depresión respiratoria mortal. Los pacientes que reciban fentanilo e inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 concomitantemente deben controlarse estrictamente durante un amplio período de tiempo. El aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Fármacos que pueden aumentar los efectos depresores del SNC

La administración concomitante de fentanilo con otros depresores del sistema nervioso central, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos (incluidas las benzodiazepinas), anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y alcohol, puede producir efectos depresores aditivos, que pueden dar lugar a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

Medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o fármacos relacionados

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

Agonistas/antagonistas opioides parciales

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciales (p.ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que poseen una elevada afinidad por los receptores opioides con una actividad intrínseca relativamente baja y en consecuencia antagonizan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo, pudiendo inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de 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. No se recomienda el uso de fentanilo en pacientes que hayan recibido IMAO en los 14 días anteriores, porque se ha notificado que los IMAO producen una potenciación grave e impredecible de los analgésicos opioides.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debe utilizarse fentanilo durante el embarazo a no ser que fuese absolutamente necesario.

Con el uso a largo plazo de fentanilo, durante el embarazo existe riesgo de síndrome de abstinencia de opioides neonatal, que puede ser potencialmente mortal si no se identifica y se trata y que requiere tratamiento conforme a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. En caso de que se requiera el uso de opioides durante un periodo prolongado en una mujer embarazada, se debe advertir a la paciente del riesgo de síndrome de abstinencia de opioides neonatal y hay que asegurarse de que se dispone del tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Se aconseja no administrar fentanilo durante el parto (aunque sea por cesárea), ya que atraviesa la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto. Si se administra fentanilo, debe disponerse fácilmente de un antídoto para el niño.

Lactancia

El fentanilo se excreta a través de la leche materna y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. El fentanilo no debe utilizarse durante la lactancia, no pudiendo reiniciarse la lactancia hasta transcurridos como mínimo 5 días de la última administración de fentanilo.

Fertilidad

No existen datos sobre la fertilidad en humanos. En los estudios realizados con animales, la fertilidad en machos se vio afectada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej., conducir un coche o utilizar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes de que no conduzcan ni utilicen maquinaria si sienten somnolencia, mareos o alteraciones visuales mientras toman fentanilo, y de que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que no sepan cómo van a reaccionar.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que pueden esperarse de fentanilo son las típicas de los opioides. Frecuentemente, esos efectos adversos propios de los opioides cesan o disminuyen en intensidad con el uso continuado del medicamento, o con el ajuste de la dosis más adecuada para el paciente. No obstante, las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria (que potencialmente puede culminar en apnea o parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y colapso, reacciones que deben vigilarse estrechamente en todos los pacientes.

Los ensayos clínicos con fentanilo se diseñaron para valorar la seguridad y eficacia en el tratamiento del DI, y todos los pacientes tomaban ya opioides de forma concomitante, como morfina de liberación prolongada o fentanilo transdérmico, para su dolor persistente. Por consiguiente, no es posible distinguir con exactitud los efectos de fentanilo solo.

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con fentanilo y/u otros compuestos que contienen fentanilo provenientes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran a continuación según el término preferente de MedDRA por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia (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 $< 1/1.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles); las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia):

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral	Faringitis	Pústula oral	
Trastornos de la sangre y del sistema		Anemia Neutropenia	Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	
Trastornos endocrinos				Hipogonadismo	Insuficiencia suprarrenal Deficiencia de andrógenos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Depresión Ansiedad Estado confusional Insomnio	Euforia Nerviosismo Alucinaciones Alucinaciones visuales Cambios del estado mental Desorientación		Dependencia de drogas (adicción)* Abuso de drogas
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea	Disgeusia Somnolencia Letargia Temblores Sedación Hipoestesia Migraña	Nivel de conciencia deprimido Trastornos de la atención Trastorno del equilibrio Disartria	Trastorno cognitivo Disfunción motora	Pérdida de consciencia* Convulsión
Trastornos oculares			Alteraciones de la visión Hiperemia ocular Visión borrosa Disminución de la agudeza visual	Sensación anómala en el ojo Fotopsia	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Acúfenos Molestias en el oído		
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Bradicardia		
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipertensión	Enrojecimiento Sofocos		

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Dolor faringolaringeo	Depresión respiratoria Síndrome de apnea del sueño		Paro respiratorio*
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Estreñimiento Estomatitis Sequedad de boca Diarrea Dolor abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico Molestias estomacales Dispepsia Dolor dental	Íleo Ulceración de la boca Hipoestesia oral Molestias orales Decoloración de la mucosa oral Trastorno de los tejidos blandos de la boca Glosodinia Ampollas en la lengua Dolor gingival Ulceración de la lengua Trastornos de la lengua Esofagitis Labios agrietados Trastornos dentales	Ampollas en la mucosa oral Labios secos	
Trastornos hepatobiliares			Dilatación biliar		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Hiperhidrosis Rash	Sudor frío Edema facial Prurito generalizado Alopecia	Onicorrexia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia Dolor de espalda	Calambres musculares Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la aplicación, como sangrado, dolor, úlcera, irritación, parestesia, anestesia, eritema, edema, hinchazón y vesículas	Edema periférico Fatiga Astenia Síndrome de abstinencia* Escalofríos	Malestar general Pereza Molestias en el pecho Sensaciones anormales Sensación de inquietud Sed Sensación de frío Sensación de calor		Pirexia Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)

Exploraciones complementarias		Disminución de peso	Descenso del recuento de plaquetas Aumento de la frecuencia cardíaca Descenso del hematocrito Descenso de la hemoglobina		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas			
* Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas					

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tras la administración repetida de opioides como fentanilo puede desarrollarse tolerancia, dependencia física y/o psicológica (ver sección 4.4).

Con fentanilo por vía transmucosa se han observado síntomas de abstinencia de opioides tales como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblor y sudoración.

Se han observado pérdida de consciencia y paro respiratorio en el contexto de una sobredosis (ver sección 4.9).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en la experiencia post-comercialización, incluidos prurito, eritema, edema labial y facial y urticaria (ver sección 4.4).

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

Los síntomas de sobredosis con fentanilo son de naturaleza similar a los del fentanilo intravenoso y a los demás opioides, y son una prolongación de sus acciones farmacológicas, siendo los efectos graves más significativos la alteración del estado mental, pérdida de la consciencia, hipotensión, la depresión respiratoria, distrés respiratorio y el fallo respiratorio con resultado de muerte.

Tratamiento

El tratamiento inmediato en caso de sobredosis de opioides consiste en retirar el comprimido bucal de fentanilo, si el paciente todavía lo tiene en la boca, asegurando la apertura de las vías respiratorias; estimulación física y verbal del paciente; valoración del grado de conciencia, el estado ventilatorio y circulatorio; y respiración asistida (soporte ventilatorio) en caso necesario.

Sobredosis (ingestión accidental) en una persona que no haya tomado nunca opioides

Para el tratamiento de una sobredosis (ingestión accidental) en una persona que no haya tomado nunca opioides, se debe colocar una vía intravenosa y utilizar naloxona u otros antagonistas de los opioides según esté indicado clínicamente. La depresión respiratoria causada por la sobredosis puede durar más que los efectos de la acción del antagonista de los opioides (así, la semivida de la naloxona varía de 30 a 81 minutos), por lo que puede ser necesaria la administración repetida. Consultar los detalles sobre este tipo de uso en la ficha técnica o resumen de las características del producto del antagonista de los opioides utilizado.

Sobredosis en pacientes mantenidos con opioides

Para el tratamiento de una sobredosis en pacientes mantenidos con opioides, debe colocarse una vía intravenosa. El uso moderado de naloxona u otro antagonista opioide puede estar justificado en algunos casos, pero se asocia al riesgo de precipitar la aparición de un síndrome de abstinencia agudo.

Aunque no se ha observado rigidez muscular que interfiera con la respiración después del uso de fentanilo, es una reacción que puede manifestarse con fentanilo y otros opioides. Si aparece, debe tratarse con respiración asistida, un antagonista de los opioides y, como último recurso, un agente bloqueante neuromuscular.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos; opioides Código ATC: N02AB03.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El fentanilo es un analgésico opioide que actúa principalmente sobre los receptores de opioide μ . Sus efectos terapéuticos principales son la analgesia y la sedación. Los efectos farmacológicos secundarios son depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con su concentración plasmática. En general, la concentración eficaz y la concentración a la que aparece toxicidad aumentan a medida que aumenta la tolerancia a los opioides. La velocidad de aparición de tolerancia varía mucho de una persona a otra. En consecuencia, la dosis de fentanilo debe ajustarse individualmente para conseguir el efecto deseado (ver sección 4.2).

Todos los agonistas de los receptores de opioides μ , entre ellos el fentanilo, producen depresión respiratoria dependiente de la dosis. El riesgo de depresión respiratoria es menor en pacientes que reciben tratamiento crónico con opioides, puesto que desarrollan tolerancia a los efectos de depresión respiratoria.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipófiso-suprarrenal o hipotálamo-hipófiso-gonadal. Algunos cambios que se pueden observar incluyen un aumento de la concentración sérica de prolactina y una disminución de las concentraciones plasmáticas de cortisol y testosterona. Se pueden producir signos y síntomas clínicos derivados de estos cambios hormonales (ver también sección 4.8).

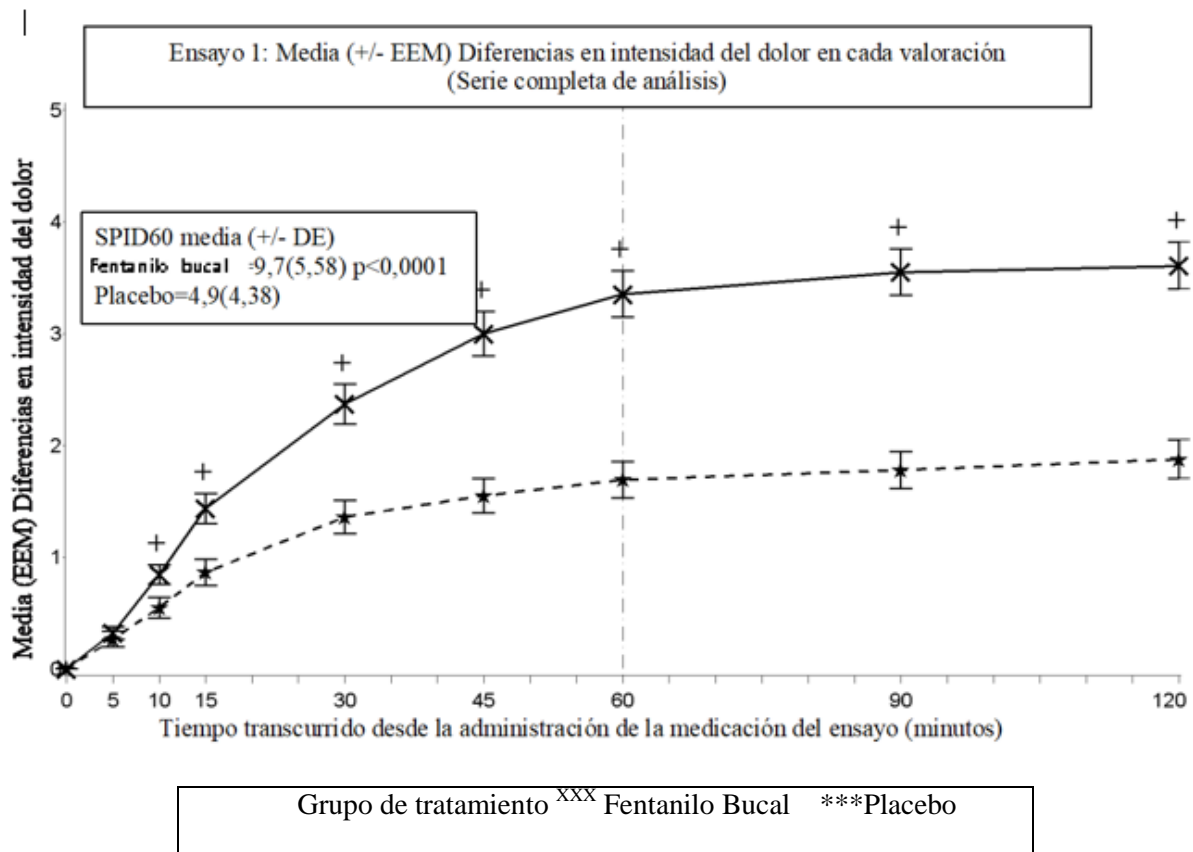
Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de fentanilo se han evaluado en pacientes que recibieron el medicamento al inicio de un episodio de dolor irruptivo. El uso preventivo de fentanilo para episodios de dolor predecibles no se ha investigado en ensayos clínicos. Se han realizado dos ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y cruzados en un total de 248 pacientes con DI y cáncer que experimentaron una media de 1-4 episodios de DI al día durante el tratamiento de mantenimiento con opioides. Durante una fase inicial abierta, se ajustó la dosis en cada paciente hasta establecer la dosis eficaz de fentanilo. Los pacientes en los que se estableció una dosis eficaz entraron en la fase doble ciego del estudio. El criterio principal de eficacia fue la valoración por el propio paciente de la intensidad del dolor. Los pacientes valoraron la intensidad del dolor utilizando una escala de 11 puntos. En cada episodio de DI se evaluó la intensidad del

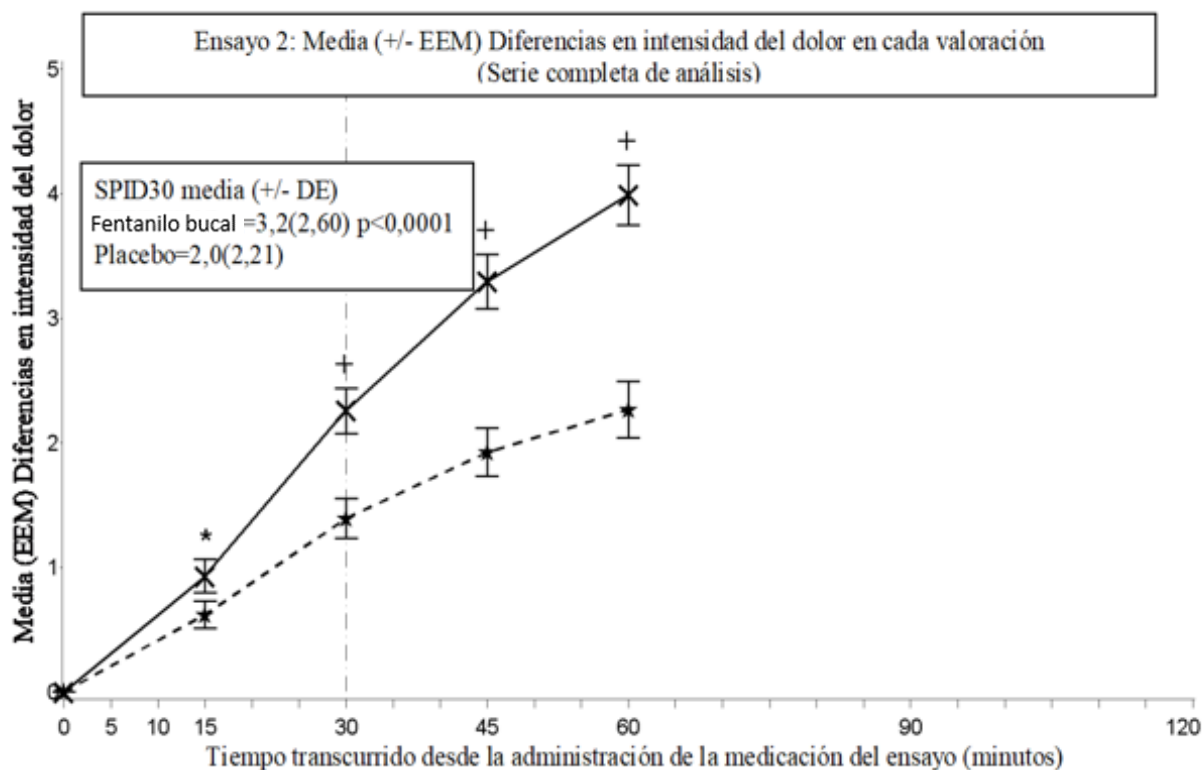
dolor antes y en varias ocasiones después del tratamiento.

En el 67% de los pacientes se pudo establecer una dosis eficaz.

En el ensayo clínico pivotal (ensayo 1), el criterio de valoración principal fue la media de la suma de las diferencias en los valores de la intensidad del dolor desde el momento de administrar la dosis hasta 60 minutos después, inclusive (SPID60), que fue estadísticamente significativa respecto a placebo ($p < 0,0001$).



+ $p < 0,0001$ Fentanilo bucal frente a placebo, a favor de Fentanilo bucal, mediante un análisis de la varianza DID=diferencia en intensidad del dolor; EEM=error estándar en la media



Grupo de tratamiento^{xxx} Fentanilo Bucal ***Placebo

* p<0,01 Fentanilo bucal frente a placebo, a favor de Fentanilo bucal, mediante una prueba de rangos con signo de Wilconxon para una sola muestra
 + p<0,0001 Fentanilo bucal frente a placebo, a favor de Fentanilo bucal, mediante una prueba de rangos con signo de Wilconxon para una sola muestra
 DID=diferencia en intensidad del dolor: EEM=error estándar de la media

En el segundo estudio fundamental (ensayo 2), el criterio de valoración principal fue SPID30, que fue también estadísticamente significativo respecto a placebo (p<0,0001).

Se observó una mejora estadísticamente significativa en la diferencia de intensidad del dolor con fentanilo frente a placebo ya a los 10 minutos en el Ensayo 1 y a los 15 minutos (primer punto temporal medido) en el Ensayo 2. En los dos ensayos, esas diferencias siguieron siendo significativas en todos los puntos temporales medidos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

El fentanilo es altamente lipofílico y puede ser absorbido muy rápidamente a través de la mucosa bucal y más lentamente por la vía gastrointestinal convencional. Está sujeto a un efecto de primer paso hepático e intestinal, y los metabolitos no contribuyen a los efectos terapéuticos del fentanilo.

El tiempo de disolución (definido como el tiempo que tarda el comprimido en disgregarse totalmente tras su administración bucal) no afecta a la exposición sistémica temprana al fentanilo. El estudio comparativo entre la administración bucal (es decir entre la encía y la mejilla) y la administración sublingual de un comprimido de 400 mcg de fentanilo cumplió los criterios de bioequivalencia.

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de fentanilo.

Absorción:

Tras la administración bucal de fentanilo, el fentanilo es absorbido rápidamente con una biodisponibilidad absoluta del 65%. El perfil de absorción de fentanilo es, en su mayor parte, el resultado de una absorción rápida inicial a través de la mucosa bucal; las concentraciones plasmáticas máximas según las muestras de sangre venosa suelen alcanzarse generalmente en el transcurso de la hora siguiente a la administración bucal. Alrededor del 50% de la dosis total administrada se absorbe rápidamente por la mucosa bucal y pasa a la circulación sistémica. La otra mitad de la dosis total se traga y se absorbe lentamente en el tubo digestivo. Casi el 30% de la cantidad tragada (50% de la dosis total) escapa a la eliminación hepática e intestinal de primer paso y pasa a estar disponible sistémicamente.

En la siguiente tabla se indican los principales parámetros farmacocinéticos.

Parámetros farmacocinéticos* en sujetos adultos tratados con fentanilo

Parámetro farmacocinético (media)	fentanilo 400 microgramos
Biodisponibilidad absoluta	65% ($\pm 20\%$)
Fración absorbida por la mucosa	48% ($\pm 31,8\%$)
T _{max} (minuto) **	46,8 (20-240)
C _{max} (ng/ml)	1,02 ($\pm 0,42$)
AUC _{0-tmax} (ng.h/ml)	0,40 ($\pm 0,18$)
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	6,48 ($\pm 2,98$)

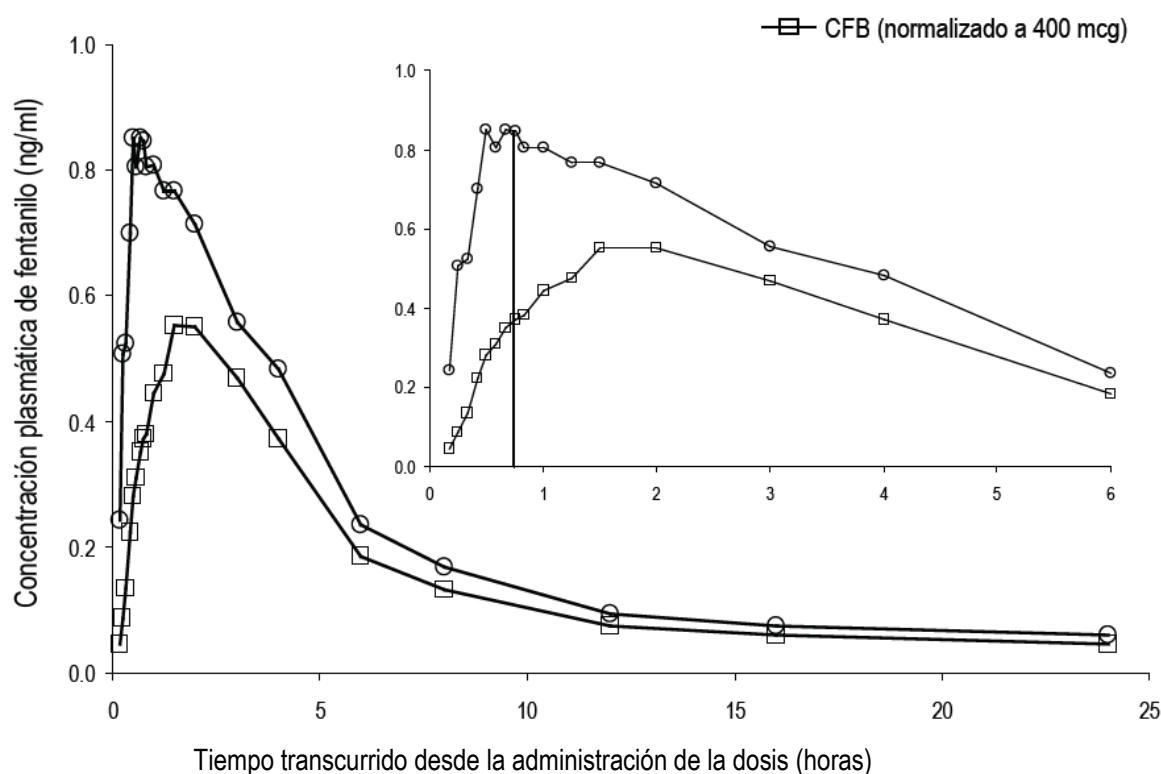
* Basado en muestras de sangre venosa (plasma). Las concentraciones de fentanilo en suero fueron superiores a las obtenidas en plasma: La AUC y la C_{max} séricas fueron superiores a la AUC y la C_{max} plasmáticas aproximadamente en un 20% y un 30%, respectivamente. Se desconoce la razón de dicha diferencia.

** Datos de T_{max} presentados como mediana (rango).

En estudios farmacocinéticos que compararon la biodisponibilidad absoluta y relativa de fentanilo comprimidos bucales y del citrato de fentanilo bucal (CFB), la velocidad y el grado de absorción del fentanilo en comprimidos bucales demostraron que la exposición era un 30%-50% mayor que la obtenida con el citrato de fentanilo transmucosa. Si se cambia desde otro producto de citrato de fentanilo oral, se precisa un ajuste de la dosis independiente con fentanilo puesto que la biodisponibilidad difiere notablemente de uno a otro producto. Sin embargo, en estos pacientes se puede considerar una dosis inicial mayor de 100 microgramos.

Concentración plasmática media frente a tiempo
Perfiles tras la administración de dosis únicas de *Fentanilo bucal* y CFB en sujetos sanos

⊖ 400 mcg *Fentanilo bucal*



Los datos de CFB se presentan ajustados (de 800 mcg a 400 mcg).

En un ensayo clínico de pacientes con mucositis de grado 1, se observaron diferencias en la exposición con fentanilo. La C_{max} y la AUC_{0-8} fueron entre un 1% y un 25% mayores en los pacientes con mucositis que en los pacientes sin mucositis, respectivamente. Las diferencias observadas no fueron clínicamente significativas.

Distribución

El fentanilo es altamente lipofílico y se distribuye rápidamente fuera del sistema vascular, con un elevado volumen de distribución aparente. Tras la administración bucal de fentanilo, el 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, el fentanilo se redistribuye entre el compartimento de los tejidos profundos (músculos y tejido adiposo) y el plasma.

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

Biotransformación

En los ensayos clínicos no se han caracterizado las rutas metabólicas tras la administración bucal de fentanilo. El fentanilo se metaboliza a norfentanilo en el hígado y en la mucosa intestinal por acción de la isoforma CYP3A4. El norfentanilo no es activo farmacológicamente en los estudios en animales. Más del 90% de la dosis administrada de fentanilo se elimina por biotransformación en metabolitos inactivos N-desalquilados e hidroxilados.

Eliminación

Tras la administración intravenosa de fentanilo, menos del 7% de la dosis administrada se elimina inalterada en la orina, y solamente un 1% se excreta inalterada en las heces. Los metabolitos se excretan principalmente en la orina, mientras que la excreción fecal es menos importante. Tras la administración de fentanilo, la fase de eliminación terminal de fentanilo es el resultado de la redistribución entre el plasma y el compartimento de los tejidos profundos. Esta fase de eliminación es lenta, con una mediana de la semivida de eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 22 horas tras la administración bucal de la

formulación efervescente y de aproximadamente 18 horas tras la administración intravenosa. El aclaramiento en plasma total del fentanilo después de la administración intravenosa es aproximadamente de 42 l/h.

Linealidad/no linealidad

Se ha demostrado la proporcionalidad de la dosis desde 100 microgramos hasta 1.000 microgramos.

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 y carcinogenicidad.

Los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario y fetal llevados a cabo en ratas y conejos no evidenciaron malformaciones ni alteraciones del desarrollo inducidas por el fármaco, administrado durante el período de la organogénesis.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, en ratas, se observó un efecto asociado a los machos a altas dosis (300 mcg/kg/día s.c.) y se considera secundario a los efectos sedantes del fentanilo en estudios animales.

En estudios sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas, la tasa de supervivencia de la progenie se redujo significativamente a dosis que causaban toxicidad materna severa. Los hallazgos adicionales en las crías de la generación F1, tras dosis maternas tóxicas, fueron retraso del desarrollo físico, de las funciones sensoriales, reflejos y comportamiento. Dichos efectos pueden ser indirectos debidos a una alteración de los cuidados maternos y/o disminución de la frecuencia de la lactancia o bien un efecto directo del 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

Manitol
Sorbitol
Ácido cítrico anhidro
Macrogol
L-arginina
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister laminado de PVC/lámina de aluminio/poliamida/PVC con cierre de papel/poliéster.

Los blister se presentan en cajas de 4 ó 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento utilizado o no utilizado pero que ya no se necesita 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019