FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FENTORA COMPRIMIDOS BUCALES 200 ~~mcg~~

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
02 ABR. 2020
N° Ref.: MT132 7954/20
Firma Profesional: _____

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fentora Comprimidos Bucales 200 mcg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Comprimido Bucal contiene: Fentanilo (como citrato) 200 mcg
Excipientes: ~~Manitol, carbonato de sodio hidrogenado, ácido cítrico anhidro, carbonato de sodio anhidro, almidón glicolato de sodio (tipo A), estearato de magnesio.~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucal.

Comprimido de caras planas, de color blanco, redondo y con bordes biselados, con una "C" grabado en una cara y en la otra con "2"

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fentora 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.
Observación: 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 Fentora. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Fentora debe 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 Fentora 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 Fentora desde otros medicamentos que contienen fentanilo
La dosis inicial de Fentora debe ser de 100 microgramos, que se incrementará según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles (100, 200 y 400 microgramos).

Ajuste de la dosis en pacientes que cambian a Fentora 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 Fentora 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 Fentora 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 Fentora de 200 microgramos.
- Si un único comprimido de Fentora 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 Fentora de 400 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 Fentora.

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 Fentora 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 Fentora de la misma concentración.
En caso de que se necesite un segundo comprimido de Fentora 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 Fentora.

Reajuste de la dosis

La dosis de mantenimiento de Fentora 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.
Se debe considerar en ausencia de un control adecuado del dolor, posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Interrupción del tratamiento

El tratamiento con Fentora 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:

Fentora debe 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 Fentora. 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 Fentora en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

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

Forma de administración

Cuando el comprimido de Fentora se expone a la humedad, inicia una reacción efervescente en la que se libera el principio activo. Por ello 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 Fentora entero en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía).

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

Fentora debe colocarse y mantenerse dentro de la cavidad bucal durante el tiempo necesario para la disgregación del comprimido, que suele tardar unos 14-25 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 Fentora, 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 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Debe advertirse a los pacientes y a sus cuidadores que Fentora 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.

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.

Es importante que el tratamiento con opioides de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente se haya estabilizado antes de iniciar el tratamiento con Fentora y que el paciente prosiga el tratamiento con el opioide de larga duración mientras esté tomando Fentora.

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 Fentora así como con otros productos a base de fentanilo.
Fentora 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 Fentora 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 Fentora pueden reducir el impulso respiratorio hasta provocar insuficiencia respiratoria.

Alcohol
El uso concomitante de alcohol con fentanilo puede producir efectos depresivos incrementados que pueden resultar en un resultado fatal (ver sección 4.5).

Riesgos de la administración concomitante con benzodiacepinas o fármacos relacionados.
El uso concomitante de opioides, incluyendo Fentora, con benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas o medicamentos relacionados debe hacerse solo en pacientes para los cuales las opciones alternativas del tratamiento son inadecuadas.
Si se toma la decisión de prescribir Fentora concomitantemente con benzodiazepinas o medicamentos relacionados, se deben elegir las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante. Se debe vigilar cercanamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (ver sección 4.5).

Aumento de la presión intracraneal, alteración del estado de conciencia

Fentora sólo debe administrarse con precaución extrema en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la retención de CO_2, 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
Fentanilo puede provocar bradicardia y debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes.

Insuficiencia renal o hepática
Además, Fentora 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 Fentora, 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.

Sindrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando Fentora 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]). Además con fármacos relajantes musculares, tales como: metaxalona y ciclobenzaprina. 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 Fentora.

Dependencia de drogas y potencial de abuso
La tolerancia, la dependencia física y la dependencia psicológica pueden desarrollarse con la administración repetida de opioides. Puede ocurrir adicción iatrogénica después de la administración de opioides. Se puede abusar del fentanilo de manera similar a otros opioides y todos los pacientes tratados con opioides requieren monitoreo para detectar signos de abuso y adicción. Los pacientes con antecedentes de drogodependencia / abuso de alcohol tienen más riesgo de desarrollar dependencia y abuso en el tratamiento con opioides. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

opioides aún pueden ser tratados adecuadamente con opioides; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo adicional para detectar signos de mal uso, abuso o adicción. El abuso o uso indebido intencional del fentanilo (pastillas o tabletas bucales) puede provocar una sobredosis y/o la muerte.

Los agonistas opioides parciales (por ejemplo, buprenorfina) y los agonistas-antagonistas opioides (por ejemplo, nalbufina, pentazocina, butorfanol) tienen una gran afinidad por los receptores opioides con una actividad intrínseca relativamente baja. El uso concomitante de agonistas opioides parciales o agonistas-antagonistas opioides puede antagonizar parcialmente el efecto analgésico del fentanilo y puede inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de opioides.

Insuficiencia suprarrenal
Los opioides pueden influir en los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal o gonadal. Algunos cambios que se pueden ver incluyen un aumento en la prolactina sérica y una disminución en el cortisol y la testosterona en plasma. Los signos y síntomas clínicos pueden manifestarse a partir de estos cambios hormonales.

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, incluidas las tabletas bucales de fentanilo, más a menudo después de más de un mes de uso. Separe al paciente del opioide para permitir que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticosteroides hasta que se recupere la función suprarrenal.

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

Hiperalgesia
Al igual que con otros opioides, en caso de un control insuficiente del dolor en respuesta a una dosis aumentada de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada una reducción de la dosis de fentanilo o la interrupción del tratamiento con fentanilo o la revisión del tratamiento.

Dietas pobres en sodio
Este medicamento contiene 10 mg de sodio por comprimido, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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

Delirio:
El riesgo de delirio es relevante para los medicamentos que contienen fentanilo, incluidos los productos para la vía de administración transmucosa y los productos de combinación de dosis fija.

Desórdenes respiratorios:
Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (CSA) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con CSA, considere disminuir la dosis de opioides utilizando las mejores prácticas para la reducción de opioides.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fentanilo se metaboliza por medio del sistema del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando Fentora se administra concomitantemente con fármacos que afectan a la actividad de CYP3A4. La administración concomitante de fármacos que inducen la actividad 3A4 puede reducir la eficacia de Fentora. El uso concomitante de Fentora con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) 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 Fentora 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.

La coadministración de fentanilo con otros depresores del sistema nervioso central, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos, incluyendo benzodiacepinas, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y alcohol, puede producir efectos depresivos aditivos.

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

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.

Agentes 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 Fentora en pacientes que hayan recibido inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) en los 14 días anteriores, porque se ha descrito que los inhibidores de la MAO 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 Fentora durante el embarazo a no ser que fuese absolutamente necesario.

Con el uso a largo plazo de fentanilo durante el embarazo, existe un riesgo de síndrome de abstinencia neonatal opioide que puede ser mortal si no se reconoce y trata, y requiere de gestión de acuerdo con los protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si el uso de opioides es necesario durante un período prolongado en una mujer embarazada, aconseje al paciente sobre el riesgo de síndrome de abstinencia de opiáceos neonatal y asegúrese de que el tratamiento apropiado estará disponible (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 Fentora, debe disponerse fácilmente de un antídoto para el niño.

Lactancia
Fentanilo se excreta a través de la leche materna y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. 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 Fentora, 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 Fentora 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 Fentora 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 Fentora solo.

Tabla de reacciones adversas
Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Fentora y/u otros compuestos que contienen fentanilo provenientes de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización . 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 ≥1/10, frecuentes

≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥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	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral	Faringitis	Pústula oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutropenia	Trombocito-penia		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Hipogonadismo	Insuficiencia adrenal, 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 Drogodependencia (adicción) Desorientación		La dependencia de drogas (adicción)* Abuso de drogas Delirio
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	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**
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 faringolaríngeo	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		

	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**
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) Dependencia de drogas (adicción) y abuso de drogas
Exploraciones complementarias		Disminución de peso	Descenso del recuento de plaquetas Aumento de la frecuencia cardiaca Descenso del hematocrito Descenso de la hemoglobina		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas			

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tras la administración repetida de opioides como fentanilo puede desarrollarse tolerancia, dependencia física y/o psicológica.

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.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en la experiencia postcomercialización, incluidos prurito, eritema, edema labial y facial y urticaria.

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 nacional de notificación incluido en el Anexo V.

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 Fentora, 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 la persona opiácea-tolerante
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 con opioide
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 Fentora, 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

Código ATC: N02AB03.Derivados fenilpiperidina

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
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 Fentora debe ajustarse individualmente para conseguir el efecto deseado (ver sección 4.2).

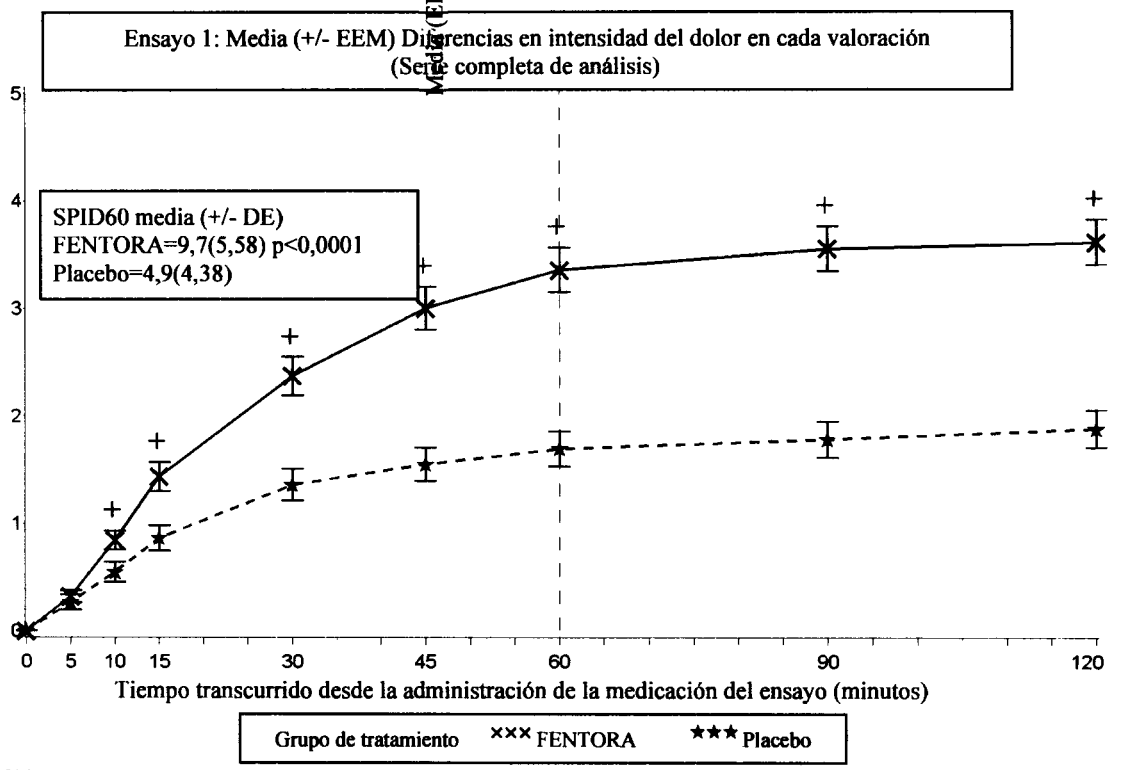
Todos los agonistas de los receptores de opioides μ, entre ellos el fentanilo, producen depresión respiratoria dependiente de la dosis. El riesgo de depresión respiratoria es menor en pacientes que reciben tratamiento crónico con opioides, puesto que desarrollan tolerancia a los efectos de depresión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

Los opioides pueden influir en los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal o -gonadal. Algunos cambios que se pueden ver incluyen un aumento de la prolactina sérica, y disminuciones en el cortisol y la testosterona en plasma. Los signos y síntomas clínicos pueden manifestarse a causa de estos cambios hormonales (ver también sección 4.8).

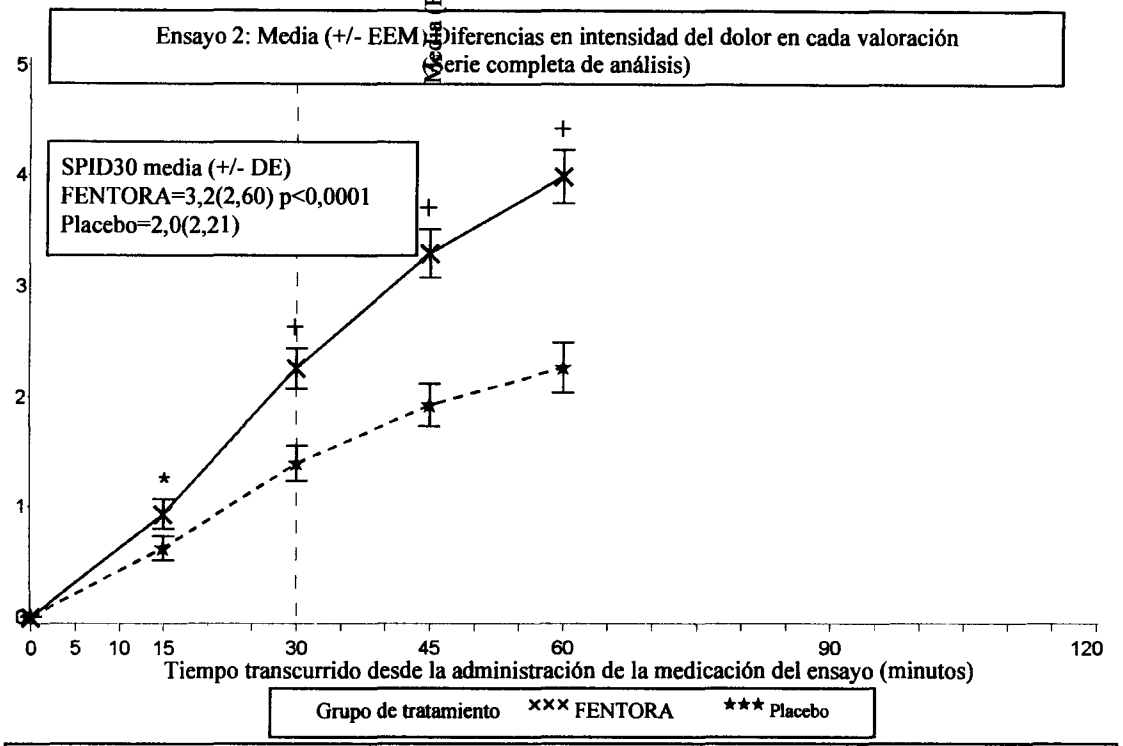
Eficacia clínica y seguridad
La seguridad y eficacia de Fentora se han evaluado en pacientes que recibieron el medicamento al inicio de un episodio de dolor irruptivo. El uso preventivo de Fentora para episodios de dolor predecibles no se ha investigado en ensayos clínicos. Se han realizado dos ensayos 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 Fentora. 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 ($p<0,0001$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



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



* p<0,01 FENTORA frente a placebo, a favor de FENTORA , mediante una prueba de rangos con signo de Wilcoxon para una sola muestra
+ p<0,0001 FENTORA frente a placebo, a favor de FENTORA , mediante una prueba de rangos con signo de Wilcoxon 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 Fentora 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
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.

La forma de liberación del principio activo se basa en una reacción efervescente que aumenta la velocidad y el grado de absorción del fentanilo a través de la mucosa bucal. Los cambios transitorios en el pH que acompañan a la reacción efervescente pueden optimizar la disolución (a un pH menor) y la permeabilidad de la membrana (a un pH mayor).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Fentora cumplió los criterios de bioequivalencia.

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

Absorción:
Tras la administración bucal de Fentora, el fentanilo es absorbido rápidamente con una biodisponibilidad absoluta del 65%. El perfil de absorción de Fentora 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 Fentora*

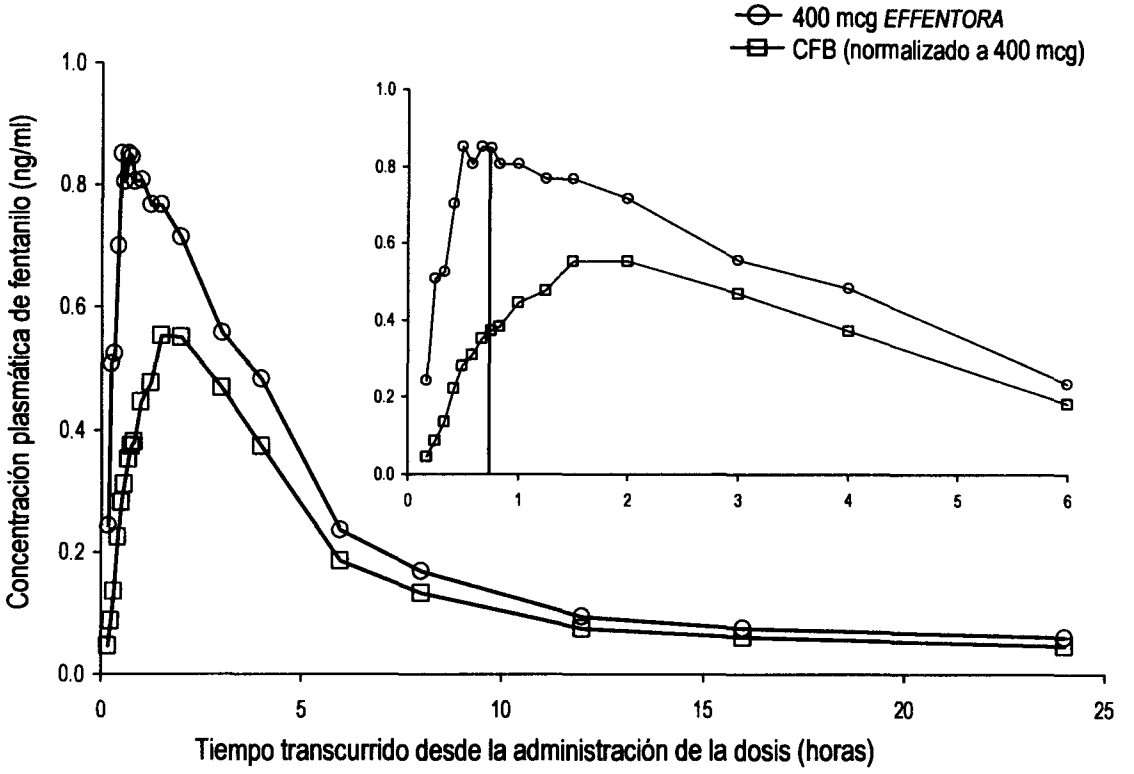
Parámetro farmacocinético (media)	Fentora **400 microgramos**
Biodisponibilidad absoluta	**65%** (±20%)
Fracción absorbida por la mucosa	**48%** (±31,8%)
T_{max} (minuto) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/ml)	**1,02** (± 0,42)
$AUC_{0\text{-}tmax}$ (ng.h/ml)	**0,40** (± 0,18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	**6,48** (± 2,98)

* Basado en muestras de sangre venosa (plasma). Las concentraciones de citrato de fentanilo en suero fueron superiores a las obtenidas en plasma: La AUC y la Cmax séricas fueron superiores a la AUC y la Cmax 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 Fentora y del citrato de fentanilo bucal (CFB), la velocidad y el grado de absorción del fentanilo de Fentora 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 Fentora 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 *EFFENTORA* y CFB en sujetos sanos



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 Fentora. 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

Fentanilo es altamente lipofílico y se distribuye rápidamente fuera del sistema vascular, con un elevado volumen de distribución aparente. Tras la administración bucal de Fentora, 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, Fentanilo se redistribuye entre el compartimiento 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 Fentora. 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 Fentora, la fase de eliminación terminal de fentanilo es el resultado de la redistribución entre el plasma y el compartimiento 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 maternales 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.

Precauciones especiales de conservación
No conservar a temperatura superior a 25°C

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FENTORA COMPRIMIDOS BUCALES 200 mcg

Conservar en el envase original

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL