

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PecFent 100 microgramos/pulverización, solución para pulverización nasal
PecFent 400 microgramos/pulverización, solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PecFent 100 microgramos/pulverización, solución para pulverización nasal

Cada ml de solución contiene 1000 microgramos de fentanilo (como citrato).

Una pulverización (100 microlitros) contiene 100 microgramos de fentanilo (como citrato).

Los frascos contienen:

0,95 ml (950 microgramos de fentanilo) - frasco de 2 pulverizaciones

o

1,55 ml (1550 microgramos de fentanilo) - frasco de 8 pulverizaciones.

PecFent 400 microgramos/pulverización, solución para pulverización nasal

Cada ml de solución contiene 4000 microgramos de fentanilo (como citrato)

1 pulverización (100 microlitros) contiene 400 microgramos de fentanilo (como citrato)

Cada frasco contiene 1,55 ml (6200 microgramos de fentanilo)

Excipientes con efecto conocido:

Cada pulverización contiene 0,02 mg de propilparahidroxibenzoato (E216).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal (pulverización nasal).

Solución transparente a prácticamente transparente, incolora y acuosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PecFent está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en los adultos que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor oncológico crónico. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre un dolor de base persistente, por lo demás, controlado.

Los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con opioides son aquellos que toman como mínimo 60 mg de morfina por vía oral al día, 25 microgramos de fentanilo por vía transdérmica por hora, 30 mg de oxycodona diarios, 8 mg de hidromorfona diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide, durante una semana o más.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento con opioides en los pacientes con cáncer. Los médicos deben tener en cuenta el potencial de abuso del fentanilo.

Posología

La dosis de PecFent debe ajustarse a una dosis “eficaz” que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas, sin causar reacciones adversas excesivas (o intolerables), durante dos episodios de dolor irruptivo tratados consecutivamente. La eficacia de una dosis determinada debe evaluarse durante el siguiente período de 30 minutos.

Se debe vigilar meticulosamente a los pacientes hasta que se alcance una dosis eficaz.

PecFent está disponible en dos concentraciones: 100 microgramos/pulverización y 400 microgramos/pulverización.

Una dosis de PecFent puede consistir en la administración de una pulverización (dosis de 100 microgramos o 400 microgramos) o dos pulverizaciones (dosis de 200 microgramos u 800 microgramos) de la misma concentración (concentración de 100 microgramos o 400 microgramos).

Los pacientes no deben usar más de cuatro dosis al día. Los pacientes deben esperar por lo menos cuatro horas después de una dosis, antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con PecFent.

PecFent puede administrar dosis de 100, 200, 400 y 800 microgramos de la siguiente manera:

Dosis requerida (microgramos)	Concentración del producto (microgramos)	Cantidad
100	100	Una pulverización administrada en una fosa nasal
200	100	Una pulverización administrada en cada fosa nasal
400	400	Una pulverización administrada en una fosa nasal
800	400	Una pulverización administrada en cada fosa nasal

Dosis inicial

- La dosis inicial de PecFent para tratar los episodios de dolor irruptivo es siempre de 100 microgramos (una pulverización), incluso en los pacientes que ya estaban tomando otros productos que contienen fentanilo para el dolor irruptivo y cambian el tratamiento.
- Los pacientes deben esperar por lo menos cuatro horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con PecFent.

Método de ajuste de la dosis

- Se debe recetar a los pacientes un frasco (dos pulverizaciones u ocho pulverizaciones) de PecFent 100 microgramos/pulverización para el ajuste inicial de la dosis.
- A los pacientes con dosis inicial de 100 microgramos y que necesiten una dosis más alta debido a una ausencia de efecto, se les puede indicar que usen dos pulverizaciones de 100 microgramos (una en cada fosa nasal) para su siguiente episodio de dolor irruptivo. Si esta dosis no es satisfactoria, se debe recetar al paciente un frasco de PecFent 400 microgramos/pulverización, y se les debe indicar que cambien a una pulverización de 400 microgramos para su siguiente episodio de dolor. Si esta dosis no es satisfactoria, se debe indicar al paciente que aumente a dos pulverizaciones de 400 microgramos (una en cada fosa nasal).
- Desde el inicio del tratamiento, se debe hacer un seguimiento estricto de cada paciente, y la dosis debe ajustarse hasta que se alcance una dosis eficaz, la cual debe confirmarse durante dos episodios de dolor irruptivo tratados consecutivamente.

Ajuste de la dosis en pacientes que cambian entre medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata

Pueden existir diferencias sustanciales en el perfil farmacocinético de los medicamentos de fentanilo de liberación inmediata, lo que produce diferencias clínicamente importantes en la velocidad y grado de absorción del fentanilo. Por lo tanto, al cambiar entre medicamentos que contienen fentanilo indicados para el tratamiento del dolor irruptivo, incluidas las formulaciones intranasales, es esencial volver a realizar a los pacientes el ajuste de la dosis del medicamento nuevo, y no hacer un cambio de dosis por dosis (microgramo por microgramo).

Tratamiento de mantenimiento

Una vez establecida una dosis eficaz durante el ajuste de la dosis, los pacientes deben seguir tomando esta dosis, hasta un máximo de cuatro dosis al día.

Reajuste de la dosis

En general, la dosis de mantenimiento de PecFent debe aumentarse solo si la dosis actual no trata adecuadamente el dolor irruptivo durante varios episodios consecutivos.

En los pacientes que presenten de manera constante más de cuatro episodios de dolor irruptivo cada 24 horas, puede ser necesario revisar la dosis del tratamiento de base con opioides.

Si las reacciones adversas son intolerables o persistentes, la dosis debe reducirse o el tratamiento con PecFent debe reemplazarse por otro analgésico.

Suspensión definitiva del tratamiento

El tratamiento con PecFent debe interrumpirse definitivamente y de inmediato si el paciente ya no sufre episodios de dolor irruptivo. El tratamiento del dolor de base persistente debe mantenerse de la manera prescrita.

Si se hace necesaria la suspensión definitiva de todo el tratamiento con opioides, el médico debe hacer un seguimiento estricto del paciente, ya que se precisa una disminución gradual de la dosis de opioides a fin de evitar la posibilidad de efectos abruptos de abstinencia.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el programa del estudio clínico de PecFent, 104 (26,1 %) pacientes tenían más de 60 años; 67 (16,8 %) más de 65 años y 15 (3,8 %) más de 75 años. No hubo ninguna indicación de que los pacientes de edad avanzada tendieran a ajustar la dosis a dosis más bajas o de que sufrieran más reacciones adversas. No obstante, en vista de la importancia de las funciones renal y hepática en el metabolismo y la depuración del fentanilo, se debe tener más cuidado cuando se use PecFent en las personas de edad avanzada. No se dispone de datos acerca de las propiedades farmacocinéticas de PecFent en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática o renal

PecFent debe administrarse con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada o grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de PecFent en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

PecFent se administra solo por vía nasal.

El frasco se debe extraer del envase con cierre de seguridad a prueba de niños inmediatamente antes de su uso, y el tapón protector se debe quitar. El frasco se debe cebar antes del primer uso; para ello, debe sostenerse en posición vertical, y se deben oprimir y soltar los agarres digitales en ambos lados de la boquilla, hasta que aparezca una barra verde en la ventana de recuento (debe aparecer después de cuatro pulverizaciones).

Frasco de 2 pulverizaciones:

El frasco de 2 pulverizaciones no se puede volver a cebar, y una vez que se han utilizado ambas dosis, o si han transcurrido más de 5 días desde el cebado, el frasco y su contenido deben desecharse como se describe en la sección 6.6.

Frasco de 8 pulverizaciones:

Si pasan cinco días sin que se use el producto, se debe volver a cebar pulverizando una vez. Se debe aconsejar al paciente que escriba la fecha del primer uso en el espacio proporcionado en la etiqueta del envase a prueba de niños.

Para administrar PecFent, la boquilla se coloca a corta distancia (aproximadamente 1 cm) en el interior de la fosa nasal, y se apunta ligeramente hacia el puente de la nariz. A continuación, se administra una pulverización; para ello, se oprimen y se sueltan los agarres digitales de cada lado de la boquilla. Se oirá un clic y el número que aparece en el contador avanzará en una unidad.

Se debe indicar a los pacientes que tal vez no sientan la administración de la pulverización, y que, por lo tanto, para confirmar que se ha administrado una pulverización, deben guiarse por el clic que oirán y por el número que avanza en el contador.

Las microgotas de la pulverización de PecFent forman un gel en la nariz. Se debe aconsejar a los pacientes que no se suenen la nariz inmediatamente después de la administración de PecFent.

Se debe volver a tapar el frasco con el tapón protector después de cada uso y el frasco debe volver a colocarse en el envase con cierre de seguridad a prueba de niños, para su conservación segura.

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 trastornos pulmonares obstructivos graves.
Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores que PecFent contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal para un niño.

A fin de reducir al mínimo los riesgos de reacciones adversas relacionadas con los opioides y para identificar la dosis efectiva, es imprescindible que los profesionales médicos vigilen atentamente a los pacientes durante el proceso de ajuste de la dosis.

Es importante que el tratamiento con opioides de acción prolongada usados para tratar el dolor persistente del paciente se haya estabilizado antes de comenzar el tratamiento con PecFent.

Depresión respiratoria

Hay un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada con el uso de fentanilo. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opioides pueden presentar una tolerancia a la depresión respiratoria y, por tanto, el riesgo de depresión respiratoria en estos pacientes es reducido. El uso simultáneo de depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar crónica

En los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, el fentanilo puede causar reacciones adversas más graves. En estos pacientes, los opioides pueden reducir la movilidad respiratoria y aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

Aumento de la presión intracraneal

PecFent debe administrarse solo con suma precaución a los pacientes que pueden ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, por ejemplo, los que tienen indicios de aumento de la presión intracraneal o alteración de la conciencia. Los opioides pueden enmascarar la evolución clínica de los pacientes con una lesión craneal y solo deben emplearse si ello está clínicamente justificado.

Cardiopatías

El fentanilo puede provocar bradicardia. Por tanto, PecFent debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes.

Insuficiencia hepática o renal

Además, PecFent debe administrarse con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se han evaluado los efectos de la insuficiencia hepática o renal sobre las características farmacocinéticas del medicamento; sin embargo, si se administra por vía intravenosa, se ha demostrado que la depuración del fentanilo está alterada en los pacientes con insuficiencia hepática o renal, debido a las alteraciones en la depuración metabólica y en las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, en los pacientes con insuficiencia hepática o renal, moderada o grave, debe tenerse un cuidado especial durante el proceso de ajuste de la dosis.

Debe prestarse una atención especial a los pacientes con hipovolemia o hipotensión.

Potencial de abuso y tolerancia

Después de la administración repetida de opioides como el fentanilo, pueden producirse tolerancia y dependencia física o psicológica. Sin embargo, la adicción yatrógena después del uso terapéutico de los opioides es rara.

Se debe informar a los deportistas de que el tratamiento con fentanilo puede dar resultados positivos en los análisis antidopaje.

Síndrome serotoninérgico

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

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de medicamentos 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 medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir con la dosis recomendada (ver sección 4.5).

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 PecFent.

Vía de administración

PecFent solo está indicado para la administración por vía nasal y no se debe administrar por otra vía. Debido a las propiedades fisicoquímicas de los excipientes incluidos en la formulación, debe evitarse en particular la inyección intravenosa o intrarterial.

Enfermedades nasales

Si el paciente sufre episodios recurrentes de epistaxis o molestias nasales mientras toma PecFent, debe plantearse otra forma de administración para el tratamiento del dolor irruptivo.

Excipientes de PecFent

PecFent contiene propilparahidroxibenzoato (E216), que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo (si el medicamento no se administra correctamente).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El fentanilo se metaboliza principalmente por medio del sistema de la isoenzima humana citocromo P450 3A4 (CYP3A4); por lo tanto, pueden producirse interacciones potenciales si PecFent se administra al mismo tiempo con medicamentos que afectan a la actividad del CYP3A4. La administración simultánea con medicamentos que inducen la actividad del CYP3A4 puede disminuir la eficacia de PecFent. El uso simultáneo de PecFent con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo y verapamilo) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones farmacológicas adversas graves, incluso depresión respiratoria mortal. Se debe vigilar estrictamente, durante un tiempo prolongado, a los pacientes que reciben PecFent simultáneamente con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4. El aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

El uso simultáneo de otros depresores del sistema nervioso central, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes del músculo esquelético, antihistamínicos sedantes y alcohol puede producir efectos depresores aditivos.

Medicamentos serotoninérgicos:

La administración concomitante de fentanilo con un medicamento 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 monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal.

No se recomienda el uso de PecFent en los pacientes que han recibido inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en los 14 días anteriores, porque se ha descrito una potenciación intensa e impredecible por los inhibidores de la MAO con los analgésicos opioides.

No se recomienda el uso simultáneo de agonistas o antagonistas parciales de los opioides (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Tienen una gran afinidad por los receptores de los opioides, con una actividad intrínseca relativamente baja y, por lo tanto, antagonizan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de los opioides.

Se ha demostrado que el uso simultáneo de oximetazolina administrada por vía nasal disminuye la absorción de PecFent (ver sección 5.2). Por lo tanto, durante el ajuste de la dosis, no se recomienda el uso simultáneo de descongestionantes vasoconstrictores administrados por vía nasal, ya que ello puede llevar a ajustar la dosis de los pacientes a una más alta de lo requerido. El tratamiento con mantenimiento con PecFent también puede ser menos eficaz en los pacientes con rinitis si se administra simultáneamente con un descongestionante vasoconstrictor nasal. Si esto ocurre, se debe aconsejar a los pacientes que suspendan la administración del descongestionante.

No se ha evaluado en estudios clínicos el uso simultáneo de PecFent y otros medicamentos (aparte de la oximetazolina) administrados por vía nasal. Deben evitarse otros tratamientos administrados por vía nasal en los 15 minutos posteriores a la administración de PecFent.

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 en los seres humanos. PecFent no deberá utilizarse durante el embarazo excepto si resulta claramente necesario.

Después del tratamiento prolongado, el fentanilo puede causar abstinencia en el recién nacido. Se aconseja no usar fentanilo durante el trabajo de parto y el parto (incluida la intervención cesárea) porque el fentanilo pasa a través de la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto. Si se administra PecFent, debe tenerse fácil acceso a un antídoto para el niño.

Lactancia

El fentanilo pasa a la leche materna, y puede causar sedación y depresión respiratoria en el niño que recibe lactancia materna. Las mujeres que amamantan no deben usar fentanilo y la lactancia materna no se debe reiniciar por lo menos hasta 5 días después de la última administración de fentanilo.

Fertilidad

No hay datos clínicos relativos a los efectos del fentanilo sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden alterar la capacidad mental o física requerida para conducir o utilizar máquinas.

Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan somnolencia, mareos, trastornos visuales u otras reacciones adversas que pudieran alterar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pueden esperarse las reacciones adversas características de los opioides con PecFent. Con frecuencia, estas cesarán o su intensidad disminuirá con el uso continuado del medicamento, a medida que se ajuste la dosis del paciente hasta encontrar la más adecuada. Sin embargo, las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria (que puede llevar a la apnea o a la parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock, y se debe vigilar a todos los pacientes por si aparecieran estas reacciones.

Los estudios clínicos de PecFent se diseñaron para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento del dolor irruptivo, y todos los pacientes recibían también tratamientos de base con opioides, como morfina de liberación prolongada y fentanilo transdérmico, para el dolor persistente. Por lo tanto, no es posible separar con certeza los efectos debidos únicamente a PecFent.

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con PecFent **y/u otros compuestos que contienen fentanilo** provenientes de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización (frecuencias definidas como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Neumonía Nasofaringitis Faringitis Rinitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación Hiperglucemia Disminución del apetito Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Desorientación	Abuso de drogas Delirio Alucinaciones Estado de confusión Depresión Trastorno por déficit de atención / hiperactividad Ansiedad Humor eufórico Intranquilidad	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Mareos Somnolencia Cefalea	Pérdida de la conciencia Depresión del nivel de conciencia Convulsiones Ageusia Anosmia Trastorno de la memoria Parosmia Trastorno del habla Sedación Letargo Temblores	

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardiacos		Cianosis	
Trastornos vasculares		Insuficiencia cardiovascular Linfedema Hipotensión Sofocos	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis Rinorrea Molestias nasales	Obstrucción de las vías respiratorias altas Dolor faringolaríngeo Rinalgia Trastorno de la mucosa nasal Tos Disnea Estornudos Congestión de las vías respiratorias altas Congestión nasal Hipoestesia intranasal Irritación de la garganta Goteo posnasal Sequedad nasal	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas Estreñimiento	Perforación intestinal Peritonitis Hipoestesia bucal Parestesia bucal Diarrea Arcadas Dolor abdominal Trastorno de la lengua Úlceras en la boca Dispepsia Sequedad de la boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Hiperhidrosis Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios		Anuria Disuria Proteinuria Dificultad para iniciar la micción	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hemorragia vaginal	

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico no cardíaco Astenia Escalofríos Edema facial Edema periférico Trastorno de la marcha Pirexia Fatiga Malestar Sed	Síndrome de abstinencia*
Exploraciones complementarias		Disminución del recuento de plaquetas Aumento del peso	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Uso inadecuado e intencionado de fármacos y drogas Error de la medicación	

*Consultar la siguiente sección a continuación

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han observado con fentanilo transmucosa síntomas de abstinencia a opioides tales como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración.

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

Se prevé que los síntomas de la sobredosis de fentanilo por la vía nasal sean de naturaleza similar a los del fentanilo y otros opioides por la vía intravenosa, y son una extensión de sus efectos farmacológicos, siendo el efecto significativo más grave la depresión respiratoria.

El tratamiento inmediato de la sobredosis por opioides consiste en asegurar una vía respiratoria permeable, la estimulación física y verbal del paciente, la evaluación del grado de conciencia, el estado ventilatorio y circulatorio, y, si es necesario, la ventilación asistida (apoyo ventilatorio).

Para el tratamiento de la sobredosis (ingestión accidental) de una persona que no ha tomado anteriormente opioides, debe obtenerse un acceso intravenoso y se deben emplear naloxona y otros antagonistas de los opioides, según esté clínicamente indicado. La duración de la depresión respiratoria después de la sobredosis puede ser más prolongada que los efectos de la acción de los antagonistas de los opioides (por ejemplo, la semivida de la naloxona es de 30 a 81 minutos), y puede ser necesaria la administración repetida. Se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del antagonista de los opioides concreto para obtener más información acerca de dicho uso.

Para el tratamiento de la sobredosis en los pacientes en mantenimiento con opioides, debe obtenerse un acceso intravenoso. En algunos casos, puede estar justificado el uso sensato de naloxona u otro antagonista de los opioides; sin embargo, se asocia al riesgo de precipitar un síndrome de abstinencia agudo.

Debe señalarse que, aunque se observaron aumentos estadísticamente significativos de la $C_{m\acute{a}x}$ después de una segunda dosis de PecFent administrada una o dos horas después de la dosis inicial, este aumento no se considera lo suficientemente grande como para sugerir que pudiera producirse una acumulación o una sobreexposición clínicamente preocupante, lo que proporciona un amplio margen de seguridad para el intervalo de administración recomendado de cuatro horas.

Aunque no se ha observado rigidez muscular que interfiera con la respiración después del uso de PecFent, esto es posible con el fentanilo y otros opioides. En caso de producirse, debe tratarse mediante ventilación asistida, con un antagonista de los opioides y, como alternativa final, con un bloqueador neuromuscular.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, opioides, derivados de la fenilpiperidina; código ATC: N02AB03.

Mecanismo de acción

El fentanilo es un analgésico opioide, que interactúa predominantemente con el receptor μ de los opioides. Sus principales efectos terapéuticos son la analgesia y la sedación. Los efectos farmacológicos secundarios son: depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

Efectos farmacodinámicos

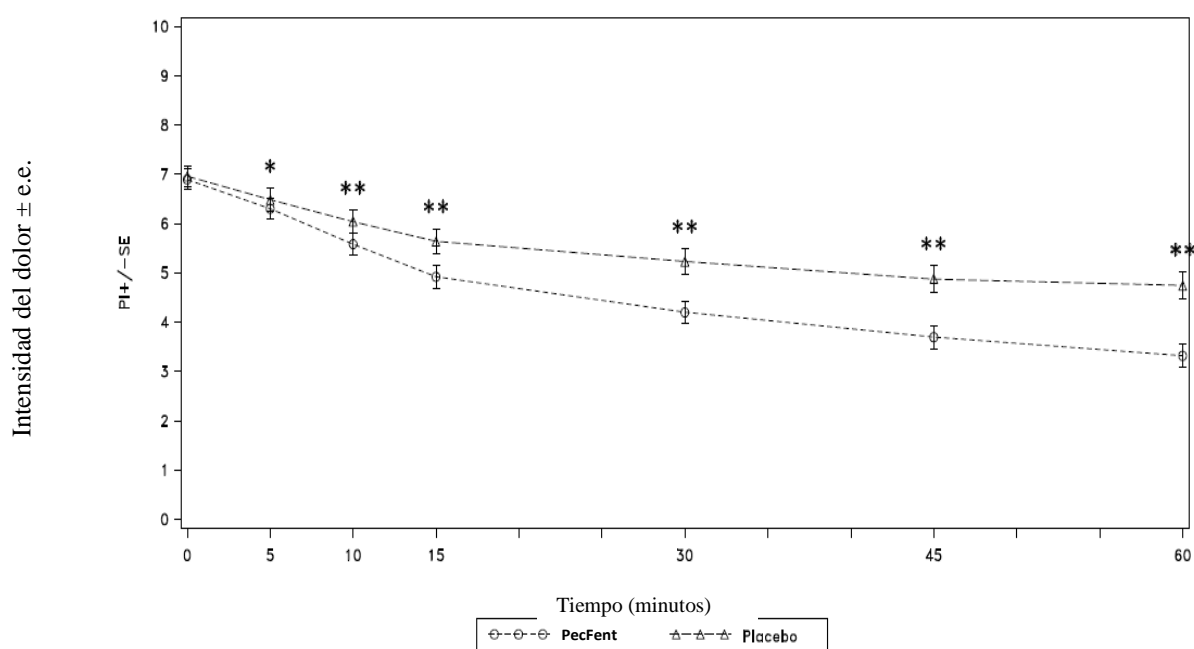
Se ha realizado un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado, en el cual 114 pacientes que sufrían, en promedio, de uno a cuatro episodios de dolor irruptivo al día mientras tomaban un tratamiento de mantenimiento con opioides, entraron en una fase inicial y abierta de ajuste de la dosis, a fin de identificar una dosis eficaz de PecFent (estudio CP043). Los pacientes que entraron en la fase de doble ciego recibieron tratamiento para hasta 10 episodios de dolor irruptivo bien con PecFent (7 episodios) o con placebo (3 episodios) conforme a un orden aleatorio.

De los pacientes que entraron en la fase de ajuste de la dosis, solo en siete (6,1 %) no se pudo ajustar la dosis para alcanzar una dosis eficaz, debido a la ausencia de eficacia, y seis (5,3 %) abandonaron el estudio a causa de reacciones adversas.

El criterio principal de valoración fue la comparación entre la diferencia sumada de la intensidad del dolor 30 minutos después de la administración del medicamento ($DSID_{30}$), que fue de 6,57 en los episodios tratados con PecFent, en comparación con 4,45 en el caso del placebo ($p < 0,0001$). La $DSID$ de los episodios tratados con PecFent también fue significativamente diferente en relación con el placebo, a los 10, 15, 45 y 60 minutos después de la administración.

Las puntuaciones medias de intensidad del dolor (73 pacientes) de todos los episodios tratados con PecFent (459 episodios), en comparación con los tratados con placebo (200 episodios), fueron significativamente inferiores, a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración (véase la figura 1).

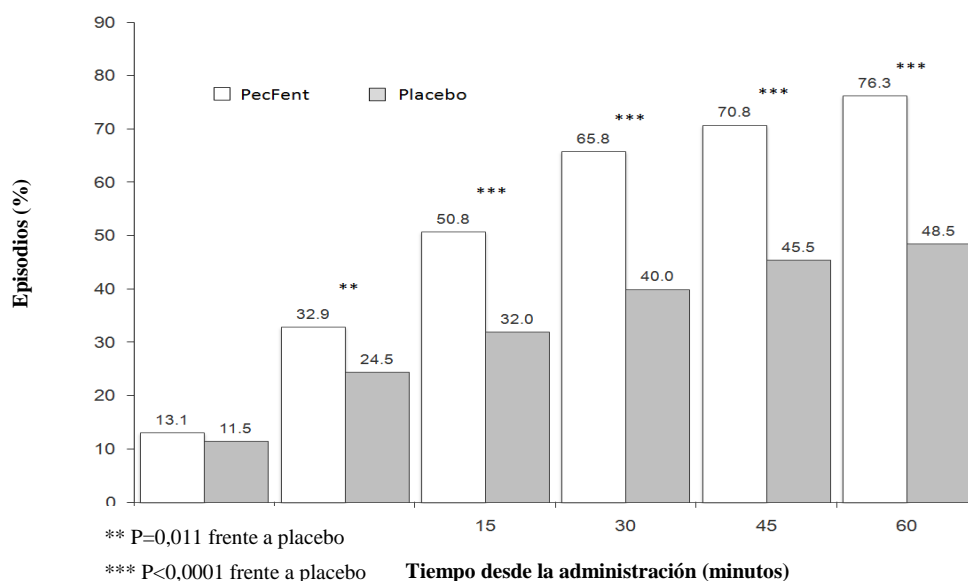
Figura 1. Media (\pm e.e.) de la puntuación de intensidad del dolor en cada punto temporal (población con intención de tratar modificada)



Nota: Puntuaciones de intensidad del dolor (media de las medias de los pacientes) después de la administración de PecFent y placebo.
 * Diferencia significativa detectada en el nivel $\alpha \leq 0,05$ entre PecFent y placebo en ese punto temporal.
 ** Diferencia significativa detectada en el nivel $\alpha \leq 0,01$ entre PecFent y placebo en ese punto temporal.

La eficacia superior de PecFent frente al placebo fue respaldada por los datos de los criterios de valoración secundarios, incluido el número de episodios de dolor irruptivo con un alivio del dolor clínicamente significativo, definido como una reducción en la puntuación de la intensidad del dolor de al menos 2 (Figura 2).

Figura 2: Alivio del dolor clínicamente significativo – PecFent frente al placebo: % de episodios de los pacientes con una reducción en la intensidad del dolor ≥ 2 puntos



** P=0,011 frente a placebo

*** P<0,0001 frente a placebo

Tiempo desde la administración (minutos)

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con un comparador (estudio 044), de un diseño parecido al del estudio 043, realizado en pacientes tolerantes a los opioides, con dolor irruptivo oncológico, que recibían dosis estables de opioides programados regularmente, se demostró que PecFent fue superior al sulfato de morfina de liberación inmediata. La superioridad se demostró por el criterio principal de valoración, la diferencia de la intensidad del dolor al cabo de 15 minutos, que fue de 3,02 en los pacientes tratados con PecFent, en comparación con 2,69 en los tratados con sulfato de morfina de liberación inmediata ($p=0,0396$).

En un estudio de seguridad abierto y a largo plazo (estudio 045), 355 pacientes entraron en la fase de tratamiento de 16 semanas, durante la cual 42 227 episodios de dolor irruptivo oncológico recibieron tratamiento con PecFent. Cien de estos pacientes continuaron el tratamiento durante un período de hasta 26 meses, en una fase de ampliación. De los 355 pacientes tratados en la fase abierta de tratamiento, el 90 % no precisó un aumento de la dosis.

En el estudio aleatorizado, controlado con placebo (CP043), en el 9,4 % de los 459 episodios de dolor irruptivo tratados con PecFent en 73 pacientes se tuvo que utilizar otros medicamentos adicionales (de rescate) en el plazo de 60 minutos de la administración. Durante el estudio abierto, a más largo plazo (CP045), esto ocurrió en el 6,0 % de los 42 227 episodios en 355 pacientes tratados con PecFent durante los 159 días de tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

El fentanilo es muy lipofílico y puede absorberse muy rápidamente a través de la mucosa nasal y más lentamente por la vía digestiva. Sufre un metabolismo hepático e intestinal de primer paso, y los metabolitos no contribuyen a los efectos terapéuticos del fentanilo.

PecFent utiliza el sistema PecSys de administración nasal de fármacos para modular la administración y la absorción del fentanilo. El sistema PecSys permite pulverizar el producto en la zona frontal de la cavidad nasal como una vaporización fina de microgotas, que se gelifican al entrar en contacto con los iones de calcio presentes en la mucosa nasal. El fentanilo se difunde desde el gel y se absorbe a través de la mucosa nasal; esta absorción del fentanilo modulada por gel restringe el valor máximo en la concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$), mientras que permite que se alcance pronto ese valor máximo ($T_{m\acute{a}x}$).

Absorción

En un estudio farmacocinético de comparación entre PecFent (100, 200, 400 y 800 μg) con citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT, 200 μg), se demostró que el fentanilo se absorbe rápidamente después de la administración de una dosis única de PecFent por vía intranasal, con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 15 a 21 minutos (el $T_{m\acute{a}x}$ del CFOT fue de aproximadamente 90 minutos). La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del fentanilo fue considerable después del tratamiento tanto con PecFent como con CFOT. La biodisponibilidad relativa del fentanilo procedente del tratamiento con PecFent, en comparación con 200 μg de CFOT, fue de aproximadamente el 120 %.

Los principales parámetros farmacocinéticos se muestran en la siguiente tabla.

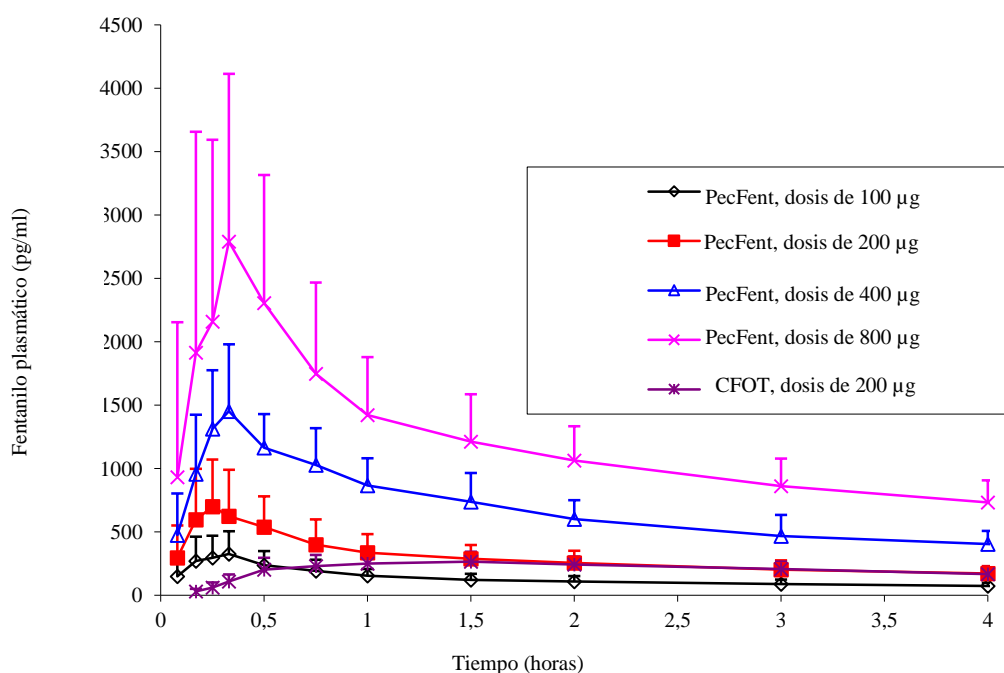
Parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos que recibieron PecFent y CFOT.

Parámetros farmacocinéticos (media (%CV))	PecFent				CFOT
	100 µg	200 µg	400 µg	800 µg	200 µg
T _{máx} (horas)*	0,33 (0,08–1,50)	0,25 (0,17–1,60)	0,35 (0,25–0,75)	0,34 (0,17–3,00)	1,50 (0,50–8,00)
C _{máx} (pg/ml)	351,5 (51,3)	780,8 (48,4)	1552,1 (26,2)	2844,0 (56,0)	317,4 (29,9)
AUC (pg.hora/ml)	2460,5 (17,9)	4359,9 (29,8)	7513,4 (26,7)	17272 (48,9)	3735,0 (32,8)
t _{1/2} (hora)	21,9 (13,6)	24,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

*Datos correspondientes al T_{máx} presentados como mediana (intervalo).

Las curvas correspondientes a cada nivel de dosis tienen formas parecidas y el aumento de los niveles de dosis produce el aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se demostró la proporcionalidad de la dosis para la C_{máx} y el área debajo de la curva (AUC) dentro del intervalo de dosis de 100 a 800 microgramos (véase la figura 3). Si se cambia el tratamiento del dolor irruptivo de otro producto de fentanilo a PecFent, se requiere un ajuste independiente de la dosis de PecFent, ya que la biodisponibilidad entre los productos difiere significativamente.

Figura 3. Concentraciones plasmáticas medias de fentanilo después de dosis únicas de PecFent y CFOT en personas sanas



Se realizó un estudio farmacocinético para evaluar la absorción y la tolerabilidad de una dosis única de PecFent en pacientes con rinitis alérgica estacional, inducida por el polen, mediante la comparación de los estados no expuesto, expuesto agudamente (con rinitis), y expuesto agudamente y luego tratado con oximetazolina.

No hubo ningún efecto clínicamente significativo de la rinitis aguda sobre la C_{máx}, el T_{máx} o la exposición total al fentanilo, cuando se compararon los estados no expuesto y expuesto agudamente. Después del tratamiento del estado de rinitis aguda con oximetazolina, hubo reducciones de la C_{máx} y de la exposición, y aumentos del T_{máx} que fueron estadística y, posiblemente, clínicamente significativos.

Distribución

El fentanilo es muy lipofílico y se distribuye bien más allá del aparato vascular, con un volumen aparente de distribución grande. Los datos en animales han demostrado que, después de la absorción, el fentanilo se distribuye rápidamente por el encéfalo, el corazón, los pulmones, los riñones y el bazo, y a continuación, hay una redistribución más lenta a los músculos y el tejido graso.

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

Biotransformación

No se han establecido las características de las vías metabólicas después de la administración nasal de PecFent en estudios clínicos. El fentanilo se metaboliza en el hígado, y la isoforma del citocromo CYP3A4 lo transforma en norfentanilo. Este no es farmacológicamente activo en estudios en animales. Se elimina más del 90 % mediante la biotransformación a metabolitos inactivos, N-desalquilados e hidroxilados.

Eliminación

No se han establecido las características de la eliminación del fentanilo después de la administración intranasal de PecFent en un estudio de equilibrio de masa. Menos del 7 % de una dosis administrada de fentanilo se excreta sin modificar en la orina y solo aproximadamente el 1 % se excreta sin modificar en las heces. Los metabolitos se excretan principalmente en la orina, mientras que la excreción fecal es menos importante.

La depuración plasmática total del fentanilo después de la administración por vía intravenosa es de aproximadamente 42 L/h.

Linealidad/No linealidad

Se demostró la proporcionalidad de la dosis para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC dentro de los límites de dosis de 100 a 800 μ g.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal o hepática sobre las características farmacocinéticas de PecFent.

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 potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos no se reveló ninguna malformación ni variación del desarrollo inducidas por el compuesto, cuando se administró durante el período de organogénesis.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observó un efecto mediado por los machos a dosis altas (300 mcg/Kg/día, por vía s.c.) y es compatible con los efectos sedantes del fentanilo en estudios en animales.

En estudios de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la tasa de supervivencia de las crías disminuyó significativamente a dosis que causaron una toxicidad materna grave. Otras observaciones con dosis tóxicas para las madres en crías F1 fueron el retraso del desarrollo físico, de las funciones sensitivas, de los reflejos y del comportamiento.

Estos efectos pudieron ser indirectos, debidos a la alteración de la atención materna o a una disminución de la tasa de lactancia, o bien un efecto directo del fentanilo sobre las crías.

Los estudios de carcinogenicidad (bioensayo alternativo dérmico de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC; estudio de carcinogenicidad por vía subcutánea durante dos años en ratas) con fentanilo no arrojaron ningún resultado indicativo de potencial carcinogénico. 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

Pectina (E440)

Manitol (E421)

Alcohol feniletílico

Propilparahidroxibenzoato (E216)

Sacarosa

Ácido clorhídrico (al 0,36 %) o hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frasco de 2 pulverizaciones: 18 meses

Tras el cebado, utilizar dentro de los 5 días posteriores.

Frasco de 8 pulverizaciones: 3 años

Después del primer uso: 60 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar el frasco dentro del envase a prueba de niños para protegerlo de la luz.

Conservar siempre el frasco dentro del envase a prueba de niños, incluso cuando esté terminado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco (vidrio transparente de tipo I) con una bomba de dosificación incluida, que incorpora un dosímetro audible y un tapón protector (tapón blanco opaco para el frasco de 2 pulverizaciones y tapón translúcido para el de 8 pulverizaciones). En cada caso el medicamento está acondicionado en un envase a prueba de niños, parecido a una concha de almeja.

Los frascos contienen:

0,95 ml que asegura la administración de dos pulverizaciones completas

o

1,55 ml que asegura la administración de ocho pulverizaciones completas.

Los frascos en sus envases a prueba de niños se suministran en cajas que contienen:

Para el frasco de 2 pulverizaciones: 1 frasco

Para el frasco de 8 pulverizaciones: 1, 4 o 12 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Los frascos de PecFent parcialmente utilizados pueden contener medicamento suficiente como para ser perjudicial o mortal para un niño. Incluso si queda poco o nada de medicamento en el frasco, PecFent se debe eliminar correctamente, de acuerdo con los siguientes pasos:

- Se debe indicar a los pacientes y a los cuidadores que eliminen correctamente todos los frascos de PecFent sin utilizar, parcialmente utilizados o utilizados. Se debe informar al paciente sobre cómo hacerlo correctamente.
- Si quedan en el frasco pulverizaciones terapéuticas que no se quieren, se debe indicar al paciente que las expulse del siguiente modo:

Frasco de 2 pulverizaciones:

- Dirigir el pulverizador lejos de sí mismo (y de cualquier otra persona) y expulsar la pulverización restante hasta que aparezca el número "2" rojo en la ventana de recuento y no se puedan obtener más pulverizaciones terapéuticas completas del frasco.
- Después de que el dosímetro haya avanzado a "2", el paciente debe continuar oprimiendo los agarres digitales (encontrará mayor resistencia) un total de cuatro veces para expulsar cualquier resto de medicamento del frasco.
- Después de haber emitido las 2 pulverizaciones terapéuticas, el paciente no escuchará un clic y el dosímetro no avanzará más allá del "2"; las pulverizaciones emitidas a partir de ese momento no serán pulverizaciones completas, y **no** se deben usar terapéuticamente.

Frasco de 8 pulverizaciones:

- Dirigir el pulverizador lejos de sí mismo (y de cualquier otra persona) y expulsar la pulverización restante hasta que aparezca el número "8" rojo en la ventana de recuento y no se puedan obtener más pulverizaciones terapéuticas completas del frasco.
- Después de que el dosímetro haya avanzado al "8", el paciente debe continuar oprimiendo los agarres digitales (encontrará mayor resistencia) un total de cuatro veces para expulsar cualquier resto de medicamento del frasco.
- Después de haber emitido las 8 pulverizaciones terapéuticas, el paciente no escuchará un clic y el dosímetro no avanzará más allá del "8"; las pulverizaciones emitidas a partir de este momento no serán pulverizaciones completas y **no** se deben utilizar terapéuticamente.

Apenas PecFent ya no sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes y a las personas que vivan en su domicilio que eliminen sistemáticamente y lo antes posible los frascos restantes de una receta; para ello, deben volver a colocarlos en el envase a prueba de niños y desecharlos, según las normativas locales, o devolverlos a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Archimedes Development Ltd
Albert Einstein Centre
Nottingham Science and Technology Park, University Boulevard
Nottingham
NG7 2TN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/644/007

EU/1/10/644/001

EU/1/10/644/002

EU/1/10/644/005

EU/1/10/644/003

EU/1/10/644/004

EU/1/10/644/006

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

Fecha de la primera autorización: 31/agosto/2010

Fecha de la última renovación: 17/julio/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.