



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 2853

BUENOS AIRES, 23 MAR 2017

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016789-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FENTORA / FENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BUCALES, FENTANILO (COMO CITRATO) 100 mcg - 200 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg; aprobada por Certificado Nº 58.010.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. Nº 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2853

ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FENTORA / FENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BUCALES, FENTANILO (COMO CITRATO) 100 mcg - 200 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg, los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente de fojas 59 a 82 y 102 a 155, desglosando de fojas 59 a 66 y 102 a 119.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2853

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.010, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016789-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

2853



**DR. ROBERTO LISSO**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



2853

Prospecto: información para el paciente 23 MAR 2017

FENTORA  
FENTANILO  
Comprimidos bucales

Industria Estadounidense

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN DE FENTORA**

El principio activo es fentanilo. Cada comprimido contiene:

- 100 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 200 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 400 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 600 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 800 microgramos de fentanilo (como citrato)

Los demás componentes son: Manitol, almidón glicolato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, ácido cítrico anhidro y estearato de magnesio vegetal.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS".

**¿QUE ES FENTORA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

El principio activo de Fentora es el citrato de fentanilo. Fentora es un medicamento para el alivio del dolor, este medicamento es conocido como un opioide que se utiliza para tratar el dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con otros opioides para su dolor persistente (presente todo el tiempo) asociado al cáncer.

El dolor irruptivo es un dolor añadido y repentino que aparece a pesar de estar recibiendo ya el tratamiento analgésico habitual con opioides.

**¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR FENTORA?**

**No use Fentora:**

- Si NO está usando regularmente un medicamento opioide prescrito por su médico (p. ej., codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, meperidina), todos los días a la misma hora, al menos durante una semana, para controlar el dolor persistente. Si NO ha estado usando estos medicamentos, **no DEEBE USAR** Fentora dado que su uso puede aumentar el riesgo de que su respiración se vuelva más lenta y/o poco profunda, e incluso de que llegue a pararse.
- Si no tolera bien los medicamentos de tipo opioide.
- Si es alérgico al fentanilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si sufre problemas respiratorios graves o enfermedad pulmonar obstructiva grave.

IVAX Argentina S.A. ROSA DE ADOLESCENTES Buenos Aires Argentina	IVAX Argentina S.A. ALFREDO VILLER Gerente General Argentina
--	---

4

• Si padece dolor de corta duración distinto al dolor irruptivo, como el causado por heridas o cirugía, dolor de cabeza o migrañas.

#### Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Fentora.

Durante el tratamiento con Fentora siga utilizando el medicamento opioide analgésico que toma para su dolor persistente (presente todo el tiempo) asociado al cáncer.

Mientras esté bajo tratamiento con Fentora no debe utilizar otros tratamientos a base de fentanilo que le hubiesen prescrito anteriormente para el dolor irruptivo.

Informe a su médico o farmacéutico antes de iniciar el tratamiento con Fentora si:

- El otro medicamento opioide que toma para su dolor persistente (presente todo el tiempo) asociado al cáncer aún no se ha estabilizado.
- Sufre algún trastorno que afecte a su respiración (como asma, sibilancias o dificultad respiratoria).
- Sufre lesiones en la cabeza.
- Presenta una frecuencia cardíaca excepcionalmente baja u otros problemas cardíacos.
- Tiene problemas hepáticos o renales, puesto que esos órganos afectan a la forma en que su cuerpo metaboliza el medicamento.
- Tiene escaso volumen de líquido en la circulación o hipotensión.
- Tiene problemas de corazón, especialmente frecuencia cardíaca baja.
- Toma antidepresivos o antipsicóticos; consulte la sección "Uso de Fentora con otros medicamentos".

#### ¿Qué debe hacer si alguien toma accidentalmente Fentora?

Si cree que alguien ha tomado accidentalmente Fentora, solicite atención médica inmediata. Trate de mantener a la persona despierta hasta que llegue el servicio de urgencias.

Si alguien toma accidentalmente Fentora, puede tener los mismos efectos secundarios descritos en la sección "Si usa más Fentora del que debe."

#### Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de edades comprendidas entre 0 y 18 años.

#### Uso de Fentora con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico antes de iniciar el tratamiento con Fentora si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los siguientes:

- Cualquier medicamento que pueda causarle normalmente somnolencia (que tenga un efecto sedante), como pastillas para dormir, medicamentos para tratar la ansiedad, antihistamínicos o tranquilizantes.
- Cualquier medicamento que pueda afectar a la forma en que su organismo metaboliza Fentora, como ritonavir, nelfinavir, amprenavir y fosamprenavir (medicamentos que ayudan a controlar la infección por VIH) u otros inhibidores del llamado CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol o fluconazol (utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas), troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas), aprepitant (usado para náuseas intensas) diltiazem y verapamilo (medicamentos para tratar la hipertensión o las enfermedades cardíacas).
- Medicamentos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (utilizados para la depresión grave), también si los ha usado en las dos últimas semanas.
- Cierta tipo de analgésicos potentes, llamados agonistas/antagonistas parciales, como la

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

buprenorfina, la nalbufina y la pentazocina (medicamentos para tratar el dolor). Mientras utiliza estos medicamentos, podría presentar síntomas de un síndrome de abstinencia (náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblor y sudoración).

- El riesgo de efectos adversos aumenta si está tomando medicamentos tales como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. Fentora puede interactuar con estos medicamentos y usted puede presentar cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones, coma) y otros efectos como temperatura corporal mayor de 38°C, aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial inestable y exageración de los reflejos, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos, diarrea). Su médico le dirá si Fentora es adecuado para usted.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

#### Uso de Fentora con alimentos, bebidas y alcohol

- Fentora puede administrarse antes o después de las comidas, pero no durante ellas. Puede beber un poco de agua antes de usar Fentora para ayudarse a humedecer la boca, pero no debe beber ni comer nada mientras esté tomando el medicamento.
- No debe beber zumo de pomelo mientras esté usando Fentora, ya puede afectar a la forma en que su organismo metaboliza este medicamento.
- No beba alcohol durante el tratamiento con Fentora. Puede aumentar el riesgo de efectos adversos peligrosos.

#### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se debe utilizar Fentora durante el embarazo, salvo que lo haya consultado con su médico.

El uso prolongado de fentanilo oral durante el embarazo puede provocar en el recién nacido lo que se denomina "síndrome de abstinencia neonatal" con amenaza de vida en caso que no sea reconocido o tratado.

No debe usar Fentora durante el parto, porque el fentanilo puede causar depresión respiratoria al recién nacido.

El fentanilo puede pasar a la sangre materna y causar efectos adversos en el lactante. No use Fentora si está dando el pecho a su hijo. No debe iniciar la lactancia hasta transcurridos al menos 6 días desde la última dosis de Fentora.

#### Conducción y uso de máquinas

Pregunte a su médico si puede conducir o utilizar máquinas sin peligro después de tomar Fentora. No conduzca ni utilice máquinas si: siente sueño o mareos, tiene la visión borrosa o ve doble o tiene dificultad para concentrarse. Es importante que sepa cómo reacciona a Fentora antes de conducir o utilizar máquinas.

#### Fentora contiene sodio

Cada comprimido de Fentora 100 microgramos contiene 10 mg de sodio. Cada comprimido de Fentora 200 microgramos, Fentora 400 microgramos, Fentora 600 microgramos y Fentora 800 microgramos contienen 20 mg de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Pida consejo a su médico.

IVAX Argentina S.A. Sucursal Córdoba Calle 14 de Mayo Córdoba, Argentina	IVAX Argentina S.A. Sucursal Buenos Aires Calle 14 de Mayo Buenos Aires, Argentina
---	---

**¿CÓMO USAR FENTORA?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**Dosificación y frecuencia**

Cuando empiece a usar Fentora por primera vez, su médico le ayudará a encontrar la dosis que aliviará su dolor irruptivo. Es muy importante que use Fentora exactamente como el médico le indique. La dosis inicial es de 100 microgramos.

Durante la determinación de la dosis correcta para usted, es posible que su médico le haga tomar más de un comprimido por episodio. Si no se alivia el dolor irruptivo pasados 30 minutos, use solamente 1 comprimido más de Fentora durante el periodo de ajuste de la dosis.

Una vez haya determinado la dosis correcta con su médico, use 1 comprimido para un episodio de dolor irruptivo como regla general. La dosis de analgésico que necesite puede variar a lo largo del tratamiento. Es posible que necesite dosis más altas. Si no se alivia el dolor irruptivo pasados 30 minutos, use solamente 1 comprimido más de Fentora durante este periodo de reajuste de la dosis.

Consulte con su médico si su dosis correcta de Fentora no le alivia el dolor irruptivo. Su médico decidirá si es preciso modificarle la dosis.

Esperere por lo menos 4 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con Fentora.

Debe informar al médico inmediatamente si necesita tomar Fentora más de cuatro veces al día, ya que es posible que le cambie la medicación que está recibiendo para controlar el dolor persistente.

Cuando el dolor persistente esté controlado de nuevo, puede que su médico tenga que cambiarle la dosis de Fentora. Para un alivio más eficaz, informe a su médico del dolor que sufre usted y de cómo está actuando Fentora en su caso, de manera que pueda modificar la dosis en caso necesario.

No cambie por su cuenta las dosis de Fentora ni de otros analgésicos. Cualquier cambio en la dosificación tiene que ser prescrito y vigilado por su médico.


Si no está seguro de la dosis adecuada, o si desea hacer alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, póngase en contacto con su médico.

**Forma de administración**

La forma de administración de Fentora comprimidos bucales es por vía bucal. Al colocar un comprimido en la boca, éste se disuelve y el medicamento se absorbe por la mucosa bucal y pasa a la sangre. Esta forma de tomar el medicamento permite que sea absorbido rápidamente para aliviar su dolor irruptivo.

**Como usar el medicamento**

- Abra el blíster sólo cuando vaya a usar el comprimido. El comprimido debe usarse inmediatamente después de haberlo retirado del blíster.
- Separe una de las unidades del blíster de la plaqueta rasgando por las perforaciones.
- Doble la unidad de blíster a lo largo de la línea indicada.
- Despegue la parte posterior del blíster para exponer el comprimido. NO trate de presionar el comprimido para sacarlo del blíster, porque eso puede dañarlo.

IVAX Argentina S.A. ROSARIO S. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



- Retire el comprimido del blíster y colóquelo **inmediatamente** sin romperlo cerca de una muela, entre la encía y la mejilla (como se indica en la fotografía). También es posible que su médico le indique colocar el comprimido debajo de la lengua.
- No intente triturar ni partir el comprimido.



- No muerda, chupe, mastique ni trague el comprimido, ya que eso hará que tenga un efecto analgésico menor que si sigue estas instrucciones.
  - El comprimido debe permanecer entre la mejilla y la encía hasta que se disuelva, lo que suele tardar entre 14 y 25 minutos.
  - Puede que sienta una ligera sensación efervescente entre la mejilla y la encía a medida que el comprimido se disuelve.
  - En caso de irritación puede cambiar la colocación del comprimido en la encía.
- Al cabo de 30 minutos, si siguen quedando restos del comprimido de Fentora, puede tragarlos con un vaso de agua.

**Si usa más Fentora del que debe:**

- Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareo o malestar. Si empieza a sentirse muy mareado o somnoliento antes de que el comprimido se haya disuelto del todo, enjuáguese la boca con agua y escupa de inmediato los restos del comprimido.
- Un efecto adverso grave de Fentora es la respiración lenta y/o poco profunda. Esto puede ocurrir si la dosis de Fentora es demasiado alta o si ha tomado demasiado Fentora. Si ocurre eso, solicite atención médica inmediata. Concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los Centros de Toxicología:
  - Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
  - Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?**

Si el dolor irruptivo persiste, puede tomar Fentora según las indicaciones de su médico. Si el dolor irruptivo ha desaparecido, no tome Fentora hasta el siguiente episodio de dolor irruptivo.

**Si interrumpe el tratamiento con Fentora:**

IVAX Argentina S.A. ROSANA M. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEFER Gerente General Apoderado
---	--



Debe suspender Fentora cuando ya no tenga ningún dolor irruptivo. Sin embargo, debe seguir tomando su medicamento analgésico opiode habitual para tratar el dolor canceroso persistente, tal como le ha indicado su médico. Cuando suspenda el tratamiento con Fentora, puede presentar síntomas de abstinencia similares a los posibles efectos adversos de Fentora. Si presenta síntomas de abstinencia o si le preocupa el alivio del dolor, debe consultar a su médico. Su médico evaluará si necesita medicamentos para reducir o eliminar los síntomas de abstinencia.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si aprecia cualquiera de ellos, informe a su médico.

**Los efectos adversos más graves son: respiración poco profunda, hipotensión y shock. Fentora al igual que otros productos a base de fentanilo, puede causar problemas respiratorios muy graves que pueden conducir a la muerte.**

**Si siente mucha somnolencia o tiene respiración lenta y/o poco profunda, usted o quien le cuide deben contactar inmediatamente con su médico y solicitar ayuda urgente.**

**Efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):**

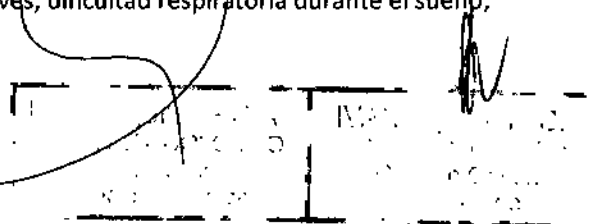
- Mareo, dolor de cabeza.
- Náuseas, vómitos.
- En el lugar de aplicación del comprimido: dolor, úlcera, irritación, sangrado, entumecimiento, pérdida de sensación, enrojecimiento, hinchazón o manchas.

**Efectos adversos frecuentes (que pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes):**

- Sensación de ansiedad o confusión, depresión, insomnio.
- Disminución de peso.
- Somnolencia, sedación, cansancio excesivo, debilidad, migraña, entumecimiento, inflamación de brazos o piernas, síndrome de abstinencia (que se puede manifestar por la aparición de los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblor y sudoración), temblores, caídas, escalofríos.
- Estreñimiento, inflamación de la boca, sequedad de la boca, diarrea, ardor de estómago, pérdida de apetito, dolor de estómago, molestias de estómago, indigestión, dolor dental, aftas bucales.
- Picores, sudoración excesiva, erupción.
- Falta de aliento, dolor de garganta.
- Disminución de los glóbulos blancos, disminución de los glóbulos rojos, disminución o aumento de la presión sanguínea, frecuencia cardíaca demasiado alta.
- Dolor muscular, dolor de espalda.
- Fatiga.

**Efectos adversos poco frecuentes (que pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):**

- Molestias de garganta.
- Disminución de las células que ayudan a la sangre a coagularse.
- Euforia, nerviosismo, extrañeza, inquietud o lentitud; ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones), alteración del estado de consciencia, cambios del estado mental, dependencia del medicamento (adicción), desorientación, falta de concentración, pérdida del equilibrio, vértigo, problemas al hablar, zumbidos en el oído, molestias en el oído.
- Visión alterada o borrosa, ojos enrojecidos.
- Frecuencia cardíaca demasiado baja, sensación de mucho calor (sofocos), hipertensión.
- Problemas respiratorios graves, dificultad respiratoria durante el sueño;


  
 [Illegible text from stamp/signature]

4

- Uno o más de los siguientes problemas en la boca: úlcera, pérdida de sensación, malestar, color anormal, alteración de los tejidos blandos, alteración de la lengua, dolor, ampollas o úlceras en la lengua, dolor de encías, labios agrietados trastornos dentales.
- Inflamación del esófago, parálisis intestinal, trastorno de la vesícula biliar.
- Sudor frío, edema facial, picores generalizados, pérdida del cabello, calambres musculares, debilidad muscular, malestar general, molestias en el pecho, sed, sensación de frío, sensación de calor, dificultad para orinar.
- Malestar general.
- Rubor.

**Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):**

- Trastornos del pensamiento, alteración del movimiento.
- Ampollas en la boca, labios secos, presencia de pus debajo de la piel en la boca.
- Falta de testosterona, sensación extraña en el ojo, observación de ráfagas de luz, uñas frágiles.
- Reacciones alérgicas como erupción cutánea, enrojecimiento, hinchazón de labios y cara, urticaria.

**Frecuencia no conocida:**

- Pérdida de la consciencia, paro respiratorio, convulsión (crisis epiléptica).

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en la experiencia postcomercialización, incluidos prurito (picor), eritema (enrojecimiento), edema (hinchazón) labial y facial, urticaria e insuficiencia y deficiencia adrenal (condición clínica que ocurre cuando las glándulas adrenales dejan de producir sus hormonas como es debido).

#### **CONSERVACIÓN DE FENTORA**

**El analgésico Fentora es muy fuerte y puede ser un riesgo para la vida si lo toma accidentalmente un niño. Este medicamento debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños.**

- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de los blíster y en la caja.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad y a temperaturas menores a los 30°C.

#### **PRESENTACIONES**

Fentora 100 mcg; 200 mcg; 400 mcg; 600 mcg; 800 mcg: Envases conteniendo 4 y 28 comprimidos bucales.

#### **RECORDATORIO**

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58.010

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

IVAX Argentina S.A. ROSA DE COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

2853



Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**2 8 5 3**

**FENTORA  
FENTANILO  
Comprimidos bucales**

**Industria Estadounidense**

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA**

Cada comprimido contiene:

- 100 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 200 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 400 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 600 microgramos de fentanilo (como citrato)
- 800 microgramos de fentanilo (como citrato)

Excipientes: Manitol, almidón glicolato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, ácido cítrico anhidro y estearato de magnesio vegetal.

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésicos; opioides Código ATC: N02AB03

**INDICACIONES**

Fentora se encuentra 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 oxycodona diarios, 8 mg de hidromorfona oral diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES**

**Farmacodinamia**

**Mecanismo de acción:**

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLONBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WESER Gerente General Apoderado
--	---


El fentanilo es un analgésico opioide que actúa principalmente sobre los receptores de opioide  $\mu$ . 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 POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION)


Todos los agonistas de los receptores de opioides  $\mu$ , 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.

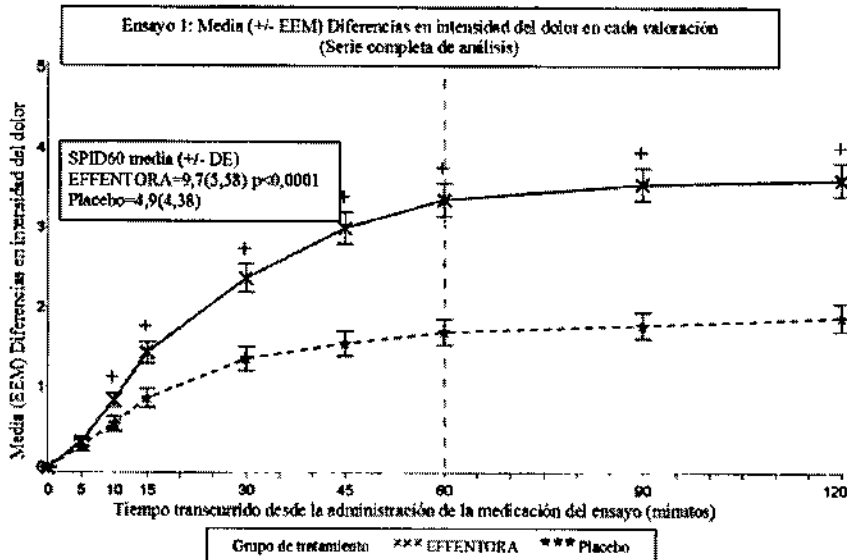
La seguridad y eficacia de Fentora se han evaluado en pacientes que recibieron el medicamento al inicio de un episodio de dolor irruptivo. El uso preventivo de Fentora para episodios de dolor predecibles no se ha investigado en ensayos clínicos. Se han realizado dos ensayos doble ciego, aleatorizados, 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 administración de la dosis hasta 60 minutos después, inclusive (SPID60), que fue estadísticamente significativa respecto a placebo ( $p < 0,0001$ ).

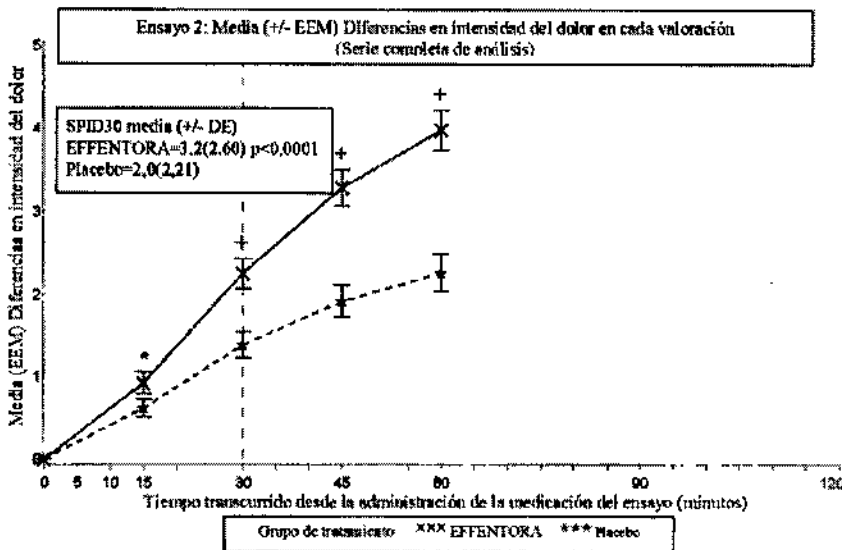


IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WILBER Gerente General Apoderado
---	---





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



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

4

WYLLIAMS PHARMACEUTICALS  
A. J. GILLESPIE  
CONSEJERO GENERAL  
LONDRES

Se observó una mejora estadísticamente significativa en la diferencia de intensidad del dolor con Fentora frente a placebo 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.

### Farmacocinética

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.

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).

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)	Effentora 400 microgramos
Biodisponibilidad absoluta	65% ( $\pm 20\%$ )
Fración absorbida por la mucosa	48% ( $\pm 31,8\%$ )
T <sub>max</sub> (minuto) **	46,8 (20-240)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,02 ( $\pm 0,42$ )
AUC <sub>0-12h</sub> (ng.h/ml)	0,40 ( $\pm 0,18$ )
AUC <sub>0-24h</sub> (ng.h/ml)	6,48 ( $\pm 2,98$ )

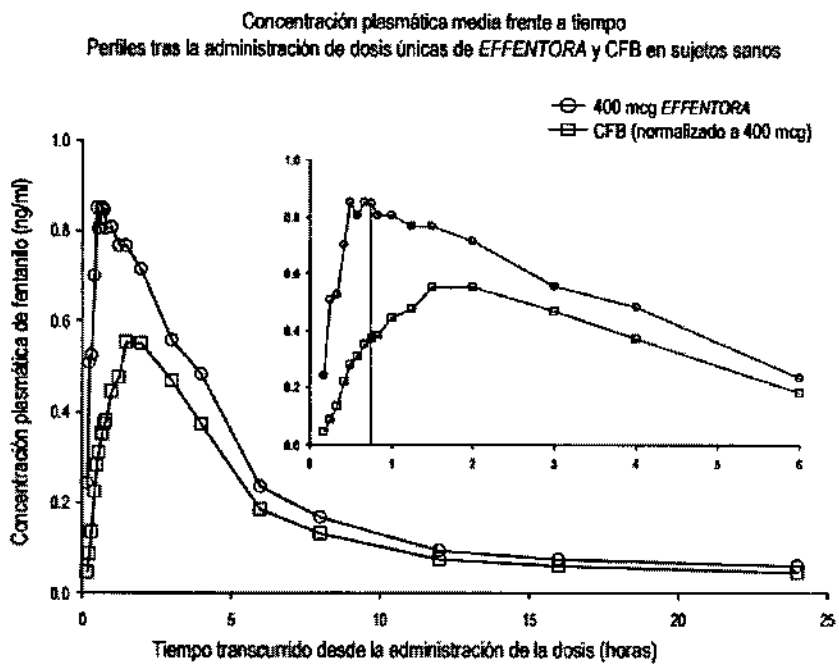
IVAX Argentina S.A.  
ROSANNE B. COLOMBO  
Farmacéutica  
Ejecutiva Técnica

IVAX Argentina S.A.  
ALFREDO WEBER  
Gerente General  
Apoderado

\* 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 Tmax 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.



En un ensayo clínico de pacientes con mucositis de grado 1, se observaron diferencias en la exposición con Fentora. La Cmax y la AUC0-8 fueron entre un 1% y un 25% mayor 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 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, el fentanilo se redistribuye entre el compartimento de los tejidos profundos (músculos y tejido

IVAX Argentina S.A. ROSEMARY COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

28



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. 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 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.

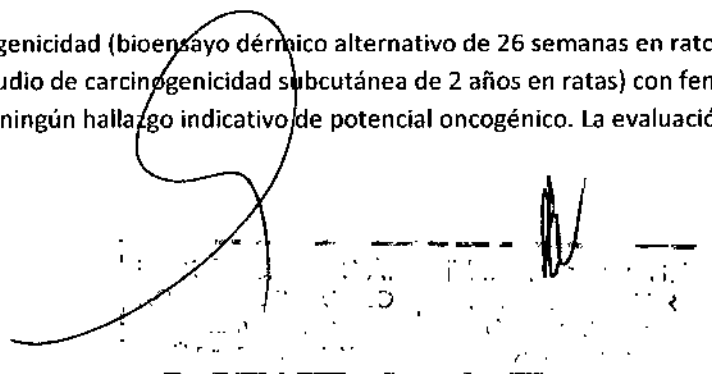
**Linealidad/no linealidad:** Se ha demostrado la proporcionalidad de la dosis desde 100 microgramos hasta 1.000 microgramos.

#### **DATOS PRECLINICOS 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

A large, stylized handwritten signature in black ink is written over a rectangular official stamp. The stamp contains some illegible text and a small graphic element. The signature is written in a cursive, flowing style.

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.

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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:

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 cambian a Fentora desde otros medicamentos que no contienen fentanilo:

La dosis inicial de Fentora en pacientes que no se hayan recibido antes medicamentos que contengan 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 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 a 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

IVAX Argentina S.A. ROSARIO, BUENOS AIRES Argentina Dirección Médica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WARNER Gerente General Apudareño
---	---

2853



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.
- 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 mayores 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.

#### 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

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Autorizado
---	---



2853

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 debido a que el fentanilo se metaboliza a nivel hepático y tiene una excreción renal.

**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 blíster hasta el instante antes de colocarse el comprimido en la cavidad bucal.

#### Apertura del blíster:

Se debe explicar al paciente que NO trate de sacar el comprimido presionándolo contra el blíster, porque eso puede dañar el comprimido bucal. La forma correcta de sacar el comprimido del blíster es la siguiente: Separar una de las unidades del blíster del resto rasgándola por las perforaciones. Seguidamente, doblar la unidad del blíster 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 blíster, 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 blíster 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, tragarse ni cortarse, 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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES). 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

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLONIZO Ejecutiva Técnica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO LAFER Gerente General Apoderado
--	--



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.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.
- Pacientes que no estén en tratamiento de mantenimiento con opioides, por el mayor riesgo de depresión respiratoria.
- Pacientes intolerantes a los opioides
- Depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo incluido el dolor por migraña
- Manejo del dolor postoperatorio

**ADVERTENCIAS**

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. Éste medicamento no debe ser administrado en pacientes intolerantes a los opioides.

**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 "POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN". El uso concomitante de otros depresores del Sistema Nervioso Central incluido el alcohol puede incrementar el efecto depresor que puede resultar fatal.

**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.

**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<sub>2</sub>, como aquellos con un

IVAX Argentina S.A. ROSA BLANCA 1030 Fábrica Dirección: 011 4631 1000	IVAX Argentina S.A. ALFREDO LEFER Gerente General Apellido:
--	--

*[Handwritten mark]*

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.

Enfermedad cardíaca:

El 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.

Síndrome 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 monoaminoxidasa [MAO]). 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).

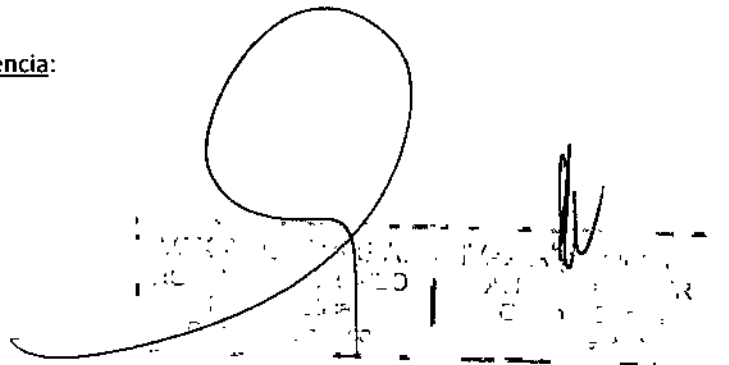
No se recomienda el uso de Fentora en pacientes que hayan recibido inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en los 14 días anteriores, porque se ha descrito que los inhibidores de la MAO producen una potenciación grave e impredecible de los analgésicos opioides.

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

Abuso:

Todos los pacientes tratados con opioides requieren de un cuidadoso monitoreo por signos de abuso y adicción.

Tolerancia, dependencia:

A large, stylized handwritten signature is written over a rectangular stamp. The stamp contains some illegible text and a date. To the left of the signature, there is a small handwritten mark.

La administración repetida de opioides como el fentanilo puede inducir tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, rara vez se produce adicción iatrogénica por el uso terapéutico de opioides.

**Dietas pobres en sodio:**

Cada comprimido de Fentora 100 microgramos contiene 10 mg de sodio. Cada comprimido de Fentora 200 microgramos, Fentora 400 microgramos, Fentora 600 microgramos y Fentora 800 microgramos contienen 20 mg de sodio, 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 REACCIONES ADVERSAS).

**Insuficiencia Adrenal:**

Se han reportado casos de insuficiencia adrenal con el uso de opioides incluyendo fentanilo oral, con mayor frecuencia en pacientes que llevan más de un mes de uso. Se indica en estos casos, discontinuar el tratamiento con opioides para permitir que la función suprarrenal se recupere y continuar el tratamiento con corticosteroides hasta que la función suprarrenal se recupere.

**Síndrome de abstinencia neonatal:**

El uso prolongado de fentanilo oral durante el embarazo puede llevar a un síndrome de abstinencia neonatal con amenaza de vida si no es reconocido o tratado y requiere manejo según protocolos por expertos en neonatología. Si el uso de opioides es requerido por un período prolongado en una mujer embarazada se debe aconsejar a la paciente sobre el riesgo del síndrome de abstinencia neonatal y asegurar que se disponga de un tratamiento apropiado para el mismo.

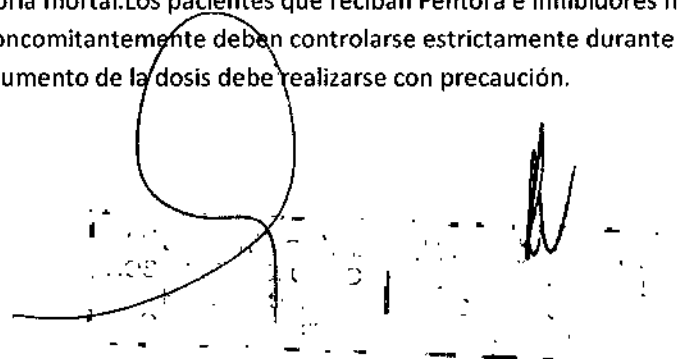
**Población pediátrica:**

No se recomienda el uso en pacientes menores a 18 años de edad debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad en este grupo etario.

**PRECAUCIONES**

**Interacciones medicamentosas**

El 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.



A large, stylized handwritten signature is written over a rectangular stamp. The signature is in black ink and appears to be a cursive name. The stamp is mostly illegible but contains some faint text and a grid-like pattern.



El uso concomitante con otros depresores del sistema nervioso central, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y alcohol, puede producir efectos depresivos aditivos.

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.

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.

#### 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 DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Solo podría ser utilizado solo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

El tratamiento prolongado durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido con amenaza de riesgo de vida en caso de no ser reconocido y tratado y requiere de un manejo acorde a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si el uso de opioides es requerido por un tiempo prolongado en una paciente embarazada se deberá aconsejar a la misma acerca del riesgo del "síndrome de abstinencia neonatal" y asegurar que se disponga de un tratamiento apropiado.

No se debe 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:

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 6 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 DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD).

#### Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

IVAX Argentina S.A. ROSANA A. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

4





2853

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 (por ejemplo, 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.

**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 post comercialización. Las reacciones adversas se enumeran a continuación según el término preferente de MedDRA por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia a (frecuencias se definen como: muy frecuentes  $\geq 1/10$ , frecuentes  $\geq 1/100$  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 enumeraran 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	Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Hipogonadismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			

44

  
  
 IVAX Argentina S.A.      IVAX Argentina S.A.  
 ROSANA COLOMBO      ALFREDO J. PEREZ  
 Ejecutiva      Gerente General  
 Directora Ejecutiva      Argentina

Trastornos psiquiátricos		Depresión Ansiedad Estado confusional Insomnio	Euforia Nerviosismo Alucinaciones Alucinaciones visuales Cambios del estado mental Drogodependencia (adicción) Desorientación		
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 conciencia 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 cardíacos		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

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora General

IVAX Argentina S.A.  
ALFREDO BER  
Gerente General  
Asesorado

y

2853

Trastornos hepato biliares			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
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			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Estreñimiento o Estomatitis Sequedad de boca Diarrea Dolor abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico Molestias estomacales Dispepsia Dolor dental	Íleo Ulceraación 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 Ulceraación de la lengua	Ampollas en la mucosa oral Labios secos	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLIMBO Farmacóloga Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WERER Gerente General Aprobado
--	---

yy



2853

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. Desórdenes endócrinos: insuficiencia y deficiencia adrenal.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

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.

#### Consideraciones generales:

-Para pacientes tratados con fentanilo oral el manejo de la sobredosis incluye pero no está limitado a: asegurar la vía aérea del paciente, asistir o controlar la ventilación, establecer un acceso endovenoso una vez que la vía aérea esté asegurada. En presencia de hipoventilación o apnea se debe asistir o controlar la ventilación con administración de oxígeno.

-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.

-Para el tratamiento de una sobredosis en pacientes mantenidos con opioides, se debe proveer soporte ventilatorio y 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.

En caso de ingestión accidental, avisar inmediatamente al médico.

IVAX Argentina S.A. ROSARIO COLOMO Farmacéutica Directora General	IVAX Argentina S.A. ALFREDO VECER Gerente General Apotecario
--	---



2853

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**PRESENTACIONES**

Fentora 100 mcg; 200 mcg; 400 mcg; 600 mcg; 800 mcg: Envases conteniendo 4 y 28 comprimidos bucales.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad y a temperaturas menores a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58.010

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

---

**TODOS LOS MEDICAMENTOS DEBEN PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

---

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

4