

KAPTIC®

Fentanilo (citrato)

MONOGRAFÍA  
DE PRODUCTO

 **ferrer**

# TABLA DE CONTENIDO

<b>1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DIO</b>	5
1.1 Definición, características principales, prevalencia, manejo habitual	5
1.2 Impacto económico	9
<b>2 FENTANILO</b>	9
2.1 Mecanismo de acción	9
2.2 Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas	10
2.3 Vías de administración	10
<b>3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE KAPTIC®</b>	11
3.1 Presentación y forma farmacéutica	11
3.2 Indicación terapéutica	11
3.3 Farmacocinética	11
3.4 Farmacodinamia	12
3.5 Administración	13
3.6 Posología	14
3.6.1 Ajuste de dosis	14
3.6.2 Suspensión de tratamiento	16
3.6.3 Posología en poblaciones especiales	17
<b>4 SEGURIDAD</b>	17
4.1 Advertencias y precauciones especiales	17
4.1.1 Uso en deportistas	17
4.1.2 Uso concomitante con otros medicamentos	17
4.1.3 Potencial de abuso y tolerancia	18
4.1.4 Otras precauciones	18
4.2 Interacciones con otros fármacos	19
4.3 Fertilidad, embarazo, lactancia	20
4.3.1 Embarazo	20
4.3.2 Lactancia	21
4.4 Reacciones adversas	21
4.5 Sobredosis	21
<b>5 COMPARACIÓN CON OTROS TIPOS DE FENTANILO DE ABSORCIÓN RÁPIDA</b>	22
<b>6 ESTUDIOS CLÍNICOS CON KAPTIC®</b>	22
6.1 Estudio de bioequivalencia	22
6.1.1 Diseño del estudio KP-FNT-72	22
6.1.2 Objetivos	22
6.1.3 Resultados	22
6.1.4 Conclusiones	23
<b>7 RESUMEN Y PUNTOS CLAVE</b>	24
<b>8 ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b>	24
<b>9 REFERENCIAS</b>	25
<b>10 FICHA TÉCNICA KAPTIC®</b>	25

## KAPTIC® Y EL DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO (DIO)

En los pacientes con cáncer, el término Dolor Irruptivo Oncológico (DIO), o su nombre en inglés Breakthrough Pain (BP) es una exacerbación transitoria del dolor que puede aparecer en cualquier momento, a pesar de tener dolor crónico estable y adecuadamente controlado.<sup>1-3</sup>

La eficacia del fentanilo en la reducción del DIO ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, por lo que constituye una opción terapéutica en estas situaciones.

Kaptic® es un comprimido sublingual de citrato de fentanilo disponible en seis dosis distintas. Es un medicamento genérico que ha demostrado tener la misma composición cuali-cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia. Además se ha realizado un estudio de bioequivalencia frente al producto de referencia Abstral® tal y como establece la "Guía de investigación sobre bioequivalencia CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1".<sup>4</sup>

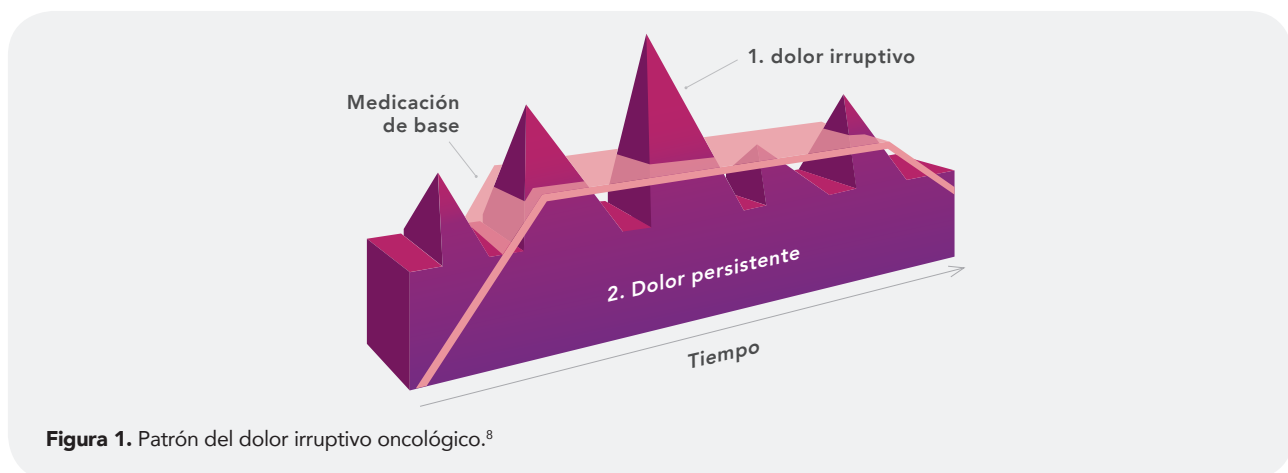
El presente documento es una recopilación de las principales características y recomendaciones relacionadas con el dolor irruptivo oncológico, así como de la información científica disponible acerca de Kaptic® y sus componentes.

# 1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DIO

## 1.1 DEFINICIÓN, CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES, PREVALENCIA, MANEJO HABITUAL

En la población oncológica, el dolor es uno de los síntomas más invalidantes que afecta aproximadamente entre el 66-70% de los pacientes.<sup>5,6</sup> No hay una definición consensuada para el dolor irruptivo oncológico, no obstante, las últimas definiciones hacen referencia a la exacerbación transitoria del dolor que se produce espontáneamente en el contexto del dolor crónico oncológico en tratamiento.<sup>1-3</sup> El requisito de dolor de base controlado, permite distinguir esta forma de los brotes de dolor al final del intervalo de dosis de los analgésicos y los brotes que se desarrollan durante la titulación de los analgésicos de base.<sup>3</sup>

Las principales sociedades nacionales en el manejo del paciente oncológico establecieron un documento consenso en el que asumieron el término "dolor irruptivo" y definen sus características principales como "una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores.<sup>7</sup>

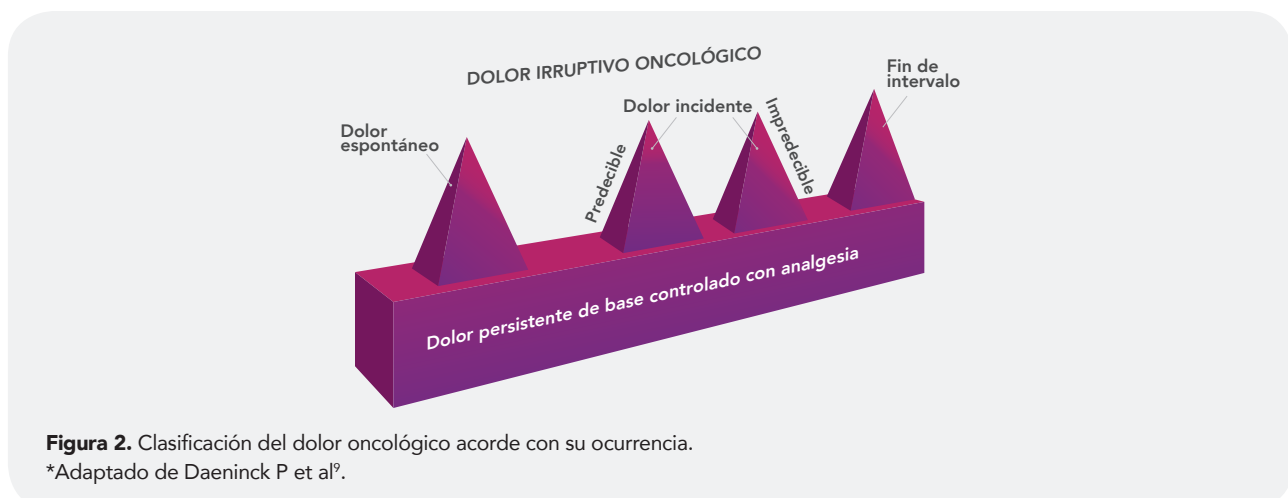


Se distinguen dos formas clínicas:<sup>9,10</sup>

1. **Incidental:** Aparece relacionado con algún factor desencadenante. Se describen tres clases:

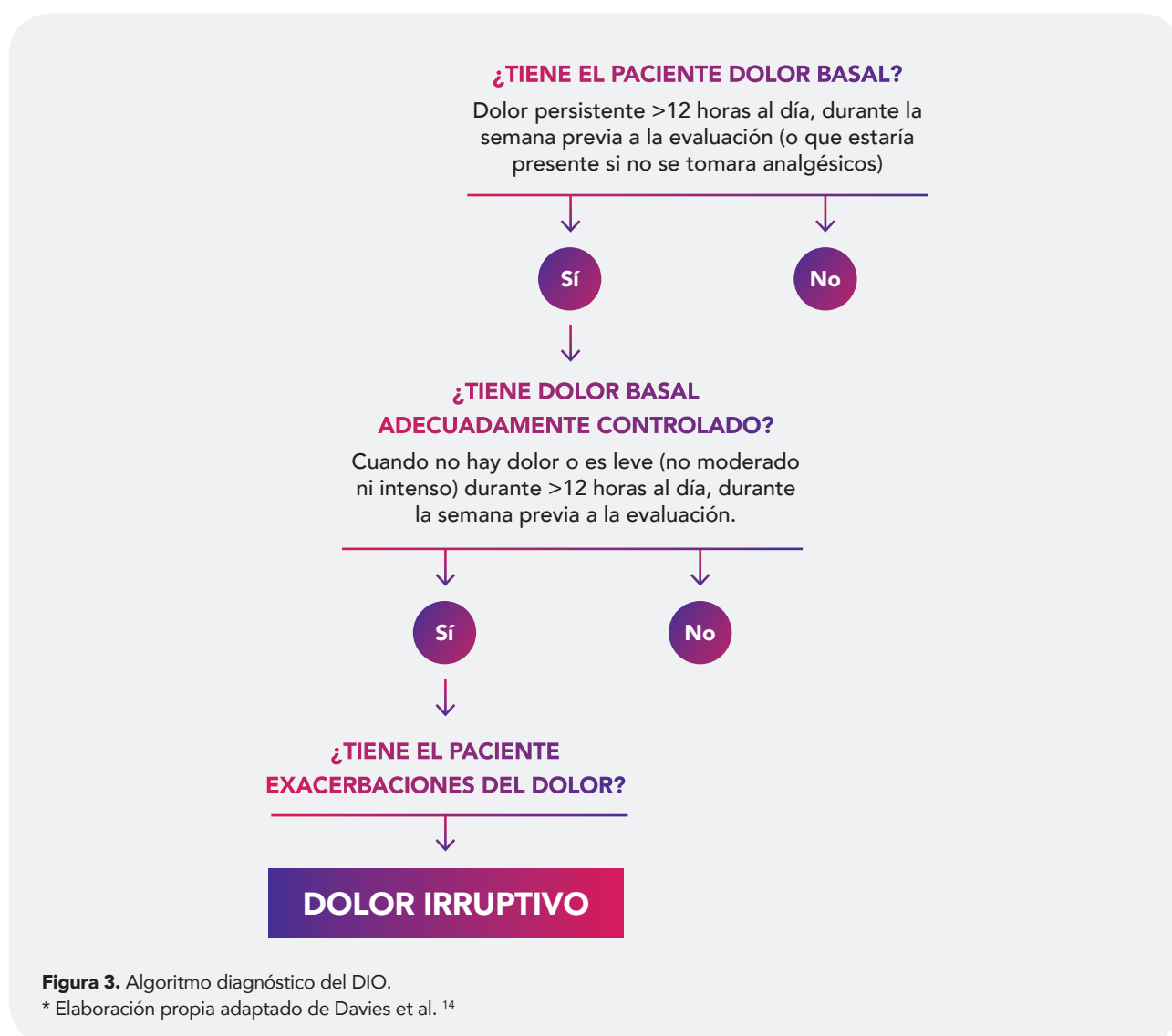
- **Volitivo:** precipitado por un acto voluntario (ej. deambulación).
- **No volitivo:** precipitado por un acto involuntario (ej. toser).
- **Procedimental:** relacionado con un acto terapéutico (ej. cura úlcera).

2. **Espontáneo:** aparece sin relacionarse con algún factor desencadenante.



Se trata de una condición heterogénea, con origen en causas neurobiológicas subyacentes y con una amplia variabilidad inter e intraindividual.<sup>11</sup> No obstante y pese a su relevancia clínica, todavía es una entidad infradiagnosticada e infratratada. Se estima que uno de cada dos pacientes con dolor oncológico experimentará DIO con cierta variabilidad según el entorno clínico, la población y los métodos de evaluación.<sup>5</sup> Según autores se presenta en 33%-65% de pacientes con dolor crónico por cáncer, con una incidencia que varía ampliamente según la población encuestada, el ajuste y la definición de DIO utilizada.<sup>12</sup>

Para el diagnóstico es importante realizar un análisis completo del historial de dolor, la frecuencia y la duración de los episodios, la monitorización de la intensidad del dolor mediante las escalas VNRS o VAS, el tipo de dolor, los desencadenantes, la medicación previa y la efectividad de la terapia de rescate, así como un examen físico del paciente. Webber et al. (2014) desarrollaron el único instrumento validado, hasta la fecha, para la evaluación del DIO, que consiste en un cuestionario de 14 preguntas, mientras que el algoritmo propuesto por Davies et al. (2009) continúa siendo ampliamente utilizado en la práctica clínica.<sup>13,14</sup> Con el fin de monitorizar la evolución y características del DIO se recomienda el seguimiento del mismo mediante el "Diario del Paciente".



Los opioides orales, particularmente la morfina oral, han sido clásicamente los principales recursos en el manejo del DIO. No obstante, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (inicio de analgesia: 20-30 min; pico analgesia: 60-90 min; y duración del efecto: hasta 3-6 h) así como sus efectos adversos han propiciado un desplazamiento hacia otros opioides (ver Tabla 1). En esa línea se han desarrollado nuevas formas de administración no-invasivas de fentanilo transmucoso (comprimido bucal, comprimido sublingual, film bucal soluble y espáis intranasales que buscan un inicio de acción rápido y que han probado su eficacia.<sup>6,15-17</sup>

**Tabla 1.** Características generales de los opioides de liberación rápida e inmediata.<sup>7</sup>

	Principio Activo	Inicio analgesia	Duración efecto	Ventajas (V) y Desventajas (D)
SAO	Morfina (oral)	30-40 min	4 h	<b>V.</b> Disponible en distintas presentaciones y concentración líquida <b>D.</b> Inicio lento de analgesia y biodisponibilidad muy variable
	Oxicodona (oral)	30 min	4 h	<b>V.</b> Disponible en distintas presentaciones y concentración líquida <b>D.</b> Inicio lento de analgesia y biodisponibilidad muy variable
	Hidromorfona (oral)	30 min	4 h	<b>D.</b> No disponible forma líquida. Inicio lento de analgesia para DIO
ROO	Metadona (oral)	10-15 min	4-6 h	<b>V.</b> Inicio de acción rápido <b>D.</b> Farmacología y farmacocinética complejas, duración del efecto más largo y variable en cada pacientes
	Fentanilo (transmucoso)	5-10 min	1-2 h	<b>V.</b> Inicio de acción rápido <b>D.</b> Requiere titulación de dosis

SAO: Opiode de acción rápida. ROO: Opiode de acción inmediata.

Adaptación de Escobar Álvarez et al.<sup>7</sup>

Las principales guías terapéuticas recomiendan tratar el DIO utilizando estos opioides de acción rápida o corta con dosis de rescate para ayudar a superar el fracaso al final de la dosis.<sup>6,18</sup>

Las características que guían la elección del tratamiento farmacológico del DIO se basan en:

- a. Las características temporales del DIO.
- b. La farmacocinética y farmacodinamia del fármaco (inicio de analgesia, pico y duración del efecto analgésico)
- c. Respuesta previa a los opioides (por ejemplo, eficacia y tolerabilidad)
- d. Preferencia del paciente por una vía de administración específica (hasta el 65% de los pacientes prefieren una vía transmucosa oral).<sup>19</sup>

O'Hagan et al. (2018) realizaron una encuesta entre profesionales de la salud y pacientes de cáncer diagnosticados con DIO. Los resultados de la misma revelan que muchos pacientes sufrieron innecesariamente episodios de DIO durante muchos meses debido a un diagnóstico tardío del mismo. Ello pone de manifiesto la necesidad de utilizar una definición consensuada de DIO para facilitar un diagnóstico más temprano y más preciso. Y hace esencial el uso de terapias que reflejen de manera más precisa sus características temporales para garantizar que se cumpla el deseo de los pacientes de un alivio del dolor más efectivo.<sup>20</sup>

## 1.2 IMPACTO ECONÓMICO

El impacto económico del DIO es elevado y está en relación con costes directos a expensas de mayor número de hospitalizaciones y visitas al consultorio médico.<sup>19,21-23</sup> Darbá et al. (2013) evaluaron el coste económico del uso de fentanilo en el manejo del DIO en España y concluyeron que si bien el impacto económico del tratamiento para DIO había aumentado en los últimos cuatro años debido al aumento de la población con patología oncológica, con el uso de los comprimidos de fentanilo bucal, el costo anual promedio por paciente se había reducido.<sup>12</sup>

El DIO interfiere con las actividades normales de los pacientes y puede tener un impacto generalizado en la calidad de vida (incluidas las actividades de la vida diaria, el sueño, las relaciones sociales y el estado de ánimo) y también puede aumentar los niveles de ansiedad y depresión, aumentar la percepción de la gravedad del dolor y hacer que los pacientes se sientan insatisfechos con el manejo general del dolor.<sup>5,12,24</sup>

## 2. FENTANILO

### 2.1 MECANISMO DE ACCIÓN

A mediados de la década de los 50, la morfina era el analgésico estándar para el control del dolor. En esta década se inició la investigación con opioides de mayor potencia, inicio de acción más rápido y menores efectos adversos. El fentanilo fue sintetizado por Paul Janssen en Janssen Pharmaceutical en 1959. A partir de la petidina, Janssen sintetizó moléculas más solubles en lípidos, entre ellas el fentanilo que es 80 veces más potente que la morfina.<sup>25-27</sup> Se trata de un analgésico que actúa sobre los receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ) localizados en el sistema nervioso, produciendo analgesia y sedación, aunque determinados análogos pueden producir efectos también a través de los receptores  $\kappa$  ( $\kappa$ ) y  $\delta$  ( $\delta$ ).<sup>25,28</sup>

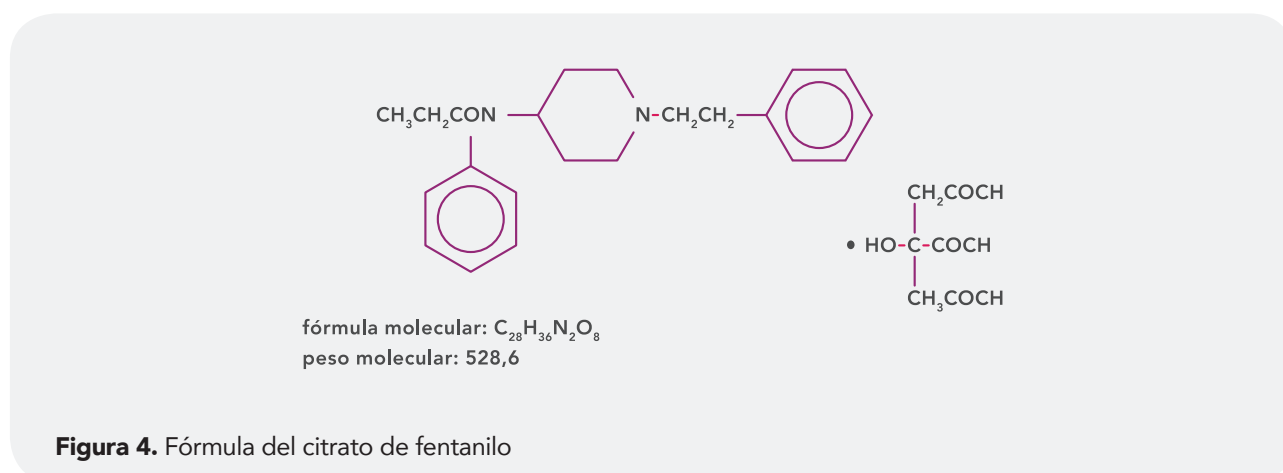


Figura 4. Fórmula del citrato de fentanilo

### 2.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

La farmacocinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, con un compartimiento central formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón). Tras la administración intravenosa, penetra con gran rapidez en el Sistema Nervioso Central (SNC), alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min. Posteriormente se redistribuye pudiéndose acumular en los tejidos muscular y adiposo. Se absorbe por el tracto gastrointestinal, pero sufre un metabolismo intestinal y hepático marcado (metabolismo de primer paso) que le da una biodisponibilidad de tan solo un 30%. Estas limitaciones estimularon el desarrollo de otras formulaciones de fentanilo, como son la transdérmica, de acción prolongada, y la transmucosa de absorción rápida, idónea para tratar el dolor irruptivo.

El fentanilo se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 dando lugar a norfentanilo, un metabolito inactivo. Ello condiciona que los inhibidores del CYP3A4 puedan acumular fentanilo hasta alcanzar niveles tóxicos. Se ha determinado que la eficacia analgésica se manifiesta con niveles de 0,3 a 1,2 ng/mL, y la depresión respiratoria entre los 10 y 20 ng/mL, datos indicativos de un buen margen terapéutico.<sup>25,26</sup>

### 2.3 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Entre las vías de administración en dolor irruptivo, la vía transmucosa bucal, sublingual y nasal son las más empleadas para esta indicación.

La vía transmucosa bucal tiene una serie de características que permiten la absorción de fármacos: una amplia superficie, temperatura uniforme, alta vascularización y buena permeabilidad, que se traducen en una absorción rápida y un rápido alivio del dolor. Esta vía evita el "efecto de primer paso" hepático y acelera la acción analgésica a la vez que aumenta los niveles plasmáticos del fármaco.<sup>29-31</sup>

La vía transmucosa sublingual es más permeable que la bucal, y tiene un riego sanguíneo mayor, por lo que es una vía de absorción muy rápida. Sin embargo, el epitelio sublingual está bañado por cantidades importantes de saliva, por lo que las presentaciones adhesivas a la mucosa sublingual no son deglutidas y la absorción es más eficaz.<sup>26,31,32</sup> La vía intranasal es una vía no invasiva que igualmente evita el primer paso hepático. Es una vía óptima en pacientes con dificultad para tragar o en presencia de náuseas o vómitos. La capacidad de la cavidad nasal es pequeña y acepta un volumen máximo de solo 0,2 mL por fosa. El fentanilo tiene una serie de características que hacen que sea un fármaco idóneo para administración intranasal. En primer lugar, presenta una alta lipofilia ( $\log p = 4,05$ ) y un bajo peso molecular (336 Da), lo que permite una buena absorción por difusión pasiva a través de esta vía.<sup>26</sup>

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE KAPTIC®

#### 3.1 PRESENTACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

Kaptic® es un comprimido sublingual de citrato de fentanilo disponible en 6 dosis distintas (100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg).

#### 3.2 INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Está indicado en el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer.

#### 3.3 FARMACOCINÉTICA

El comprimido sublingual se disuelve de forma rápida y la absorción de fentanilo tiene lugar a los 30 minutos. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta de Kaptic® es del 54%. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de fentanilo oscilan entre 0,2 y 1,3 ng/mL (tras la administración de 100 a 800 µg de Kaptic®) y se alcanzan entre 22,5 y 240 min.

Aproximadamente el 80-85% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas, principalmente a  $\alpha 1$ -glicoproteína y en menor grado, a albúmina y lipoproteína. El volumen de distribución de fentanilo en fase estacionaria (fase con concentraciones plasmáticas en equilibrio) es de aproximadamente 3-6 L/kg. Tras la administración de Kaptic®, la semivida de eliminación principal de fentanilo es de aproximadamente 7 horas (intervalo 3-12,5 h) y la semivida terminal es de aproximadamente 20 horas (intervalo 11,5-25 h).

La farmacocinética de Kaptic® ha demostrado ser proporcional a la dosis en el intervalo de 100 a 800 microgramos. Los pacientes de edad avanzada, caquéticos o con insuficiencia hepática/renal pueden mostrar un menor aclaramiento de fentanilo, ello se traduce en una semivida terminal más prolongada y un incremento de las concentraciones séricas con posibles efectos tóxicos.<sup>33</sup>

#### 3.4 FARMACODINAMIA

Kaptic® interactúa predominantemente con el receptor  $\mu$  opioide, pero también se une a los receptores opioides de tipo  $\kappa$  y  $\delta$ . Estos sitios de unión de  $\mu$  están distribuidos discretamente en el cerebro humano, médula espinal y otros tejidos. Sus principales acciones con finalidad terapéutica son la analgesia y sedación.<sup>33</sup>

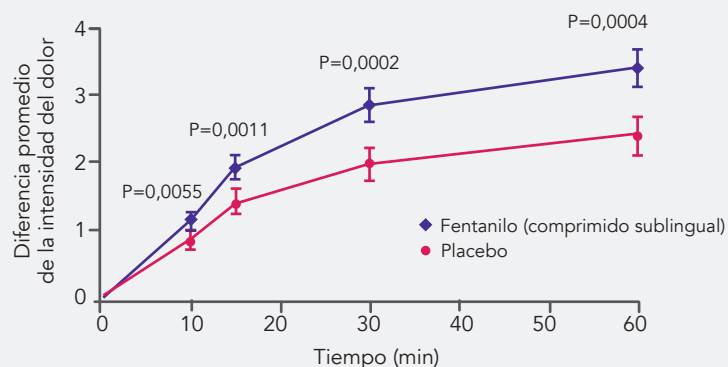
En pacientes con dolor oncológico crónico con dosis de opioides de mantenimiento estables, se ha observado una mejora estadísticamente significativa en la diferencia de la intensidad del dolor con Kaptic® frente a placebo, a partir de los 10 min de la administración (ver figura 6), con una necesidad significativamente inferior del uso de terapia analgésica de rescate.

Mientras que los opioides aumentan, por lo general, el tono del músculo liso del tracto urinario, el efecto neto tiende a ser variable, produciendo en algunos casos urgencia urinaria y en otros, dificultades en la micción.



Los opioides aumentan el tono y disminuyen las contracciones de propulsión del músculo liso del tracto gastrointestinal, produciendo una prolongación del tiempo de tránsito intestinal que puede ser responsable del estreñimiento causado por el fentanilo.

Igualmente pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisario-suprarrenal o gonadal con aumento de prolactina sérica y la disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos originando signos y síntomas con origen en cambios hormonales.<sup>33</sup>



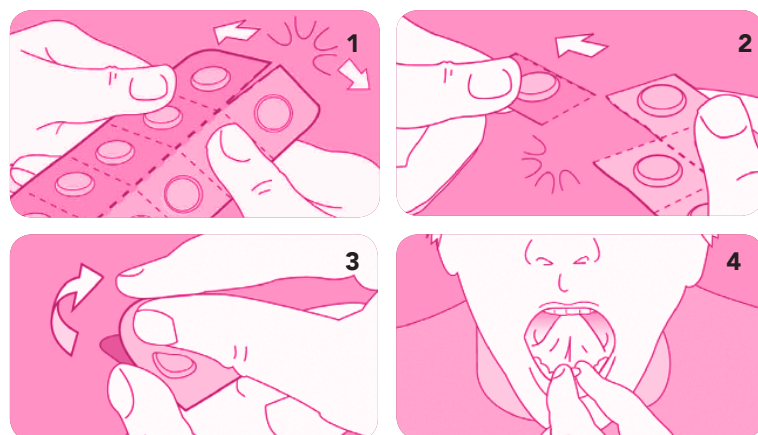
**Figura 6.** Diferencia Promedio de la Intensidad del Dolor desde la línea base ( $\pm$  SE) para Kaptic® comparada con Placebo (medida con la escala de tipo Likert del 0 al 10).

\* Fuente. Ficha Técnica Kaptic®<sup>33</sup>

### 3.5 ADMINISTRACIÓN

Kaptic® comprimidos sublinguales se debe administrar directamente bajo la lengua en la parte más profunda. No se debe tragar, sino dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Es importante advertir a los pacientes de que no coman ni beban nada hasta que el comprimido sublingual esté completamente disuelto. Y en pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de tomar Kaptic®.

Se recomienda separar las unidades del blíster doblándolo y partiéndolo por la línea perforada y extraer el comprimido retirando el papel aluminio del blíster individual sin empujar el mismo, ya que este podría resultar dañado.



**Figura 7.** Instrucciones manipulación del blíster y colocación en la cavidad bucal de Kaptic®.

### 3.6 POSOLOGÍA

Se debe administrar únicamente a aquellos pacientes que toleren el tratamiento con opiáceos para el dolor persistente del cáncer. Se puede considerar que los pacientes toleran los opiáceos si toman al menos 60 mg de

morfina oral al día, al menos 25 µg de fentanilo transdérmico por hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona oral al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.<sup>33</sup>

### 3.6.1 Ajuste de dosis

El objetivo del ajuste de dosis de Kaptic® es identificar una dosis óptima de mantenimiento para el tratamiento actual de los episodios de dolor irruptivo. Esta dosis óptima debe ofrecer la analgesia adecuada, con un nivel aceptable de efectos secundarios.<sup>33</sup>

La dosis óptima de Kaptic® se determina de forma individual mediante un ajuste ascendente para lo que están disponibles distintas dosis. No se debe cambiar a Kaptic® desde otros medicamentos que contengan fentanilo en una proporción de 1:1 debido a los diferentes perfiles de absorción.<sup>33</sup>

En la ficha técnica del medicamento se recomienda el siguiente régimen de dosificación para el ajuste, aunque en todos los casos, el médico debe tener en cuenta la necesidad clínica del paciente, la edad y las enfermedades concomitantes. Todos los pacientes deben iniciar el tratamiento con una dosis única de un comprimido sublingual de 100 µg. Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15-30 min posteriores a la administración de un comprimido sublingual, se puede administrar un segundo comprimido sublingual complementario de 100 µg. Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15-30 min posteriores a la primera dosis, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente dosificación más alta disponible, para el siguiente episodio de dolor irruptivo (ver la Figura 8).<sup>33</sup>

El aumento de la dosis se debe seguir paso a paso hasta que se consiga una analgesia adecuada con reacciones adversas tolerables. La dosis del segundo comprimido sublingual complementario se debe aumentar de 100 a 200 µg para las dosis de 400 µg y superiores. Esto se representa en la tabla inferior (Tabla 2). No se deben administrar más de dos dosis para un solo episodio de dolor irruptivo durante esta fase de ajuste.<sup>33</sup>

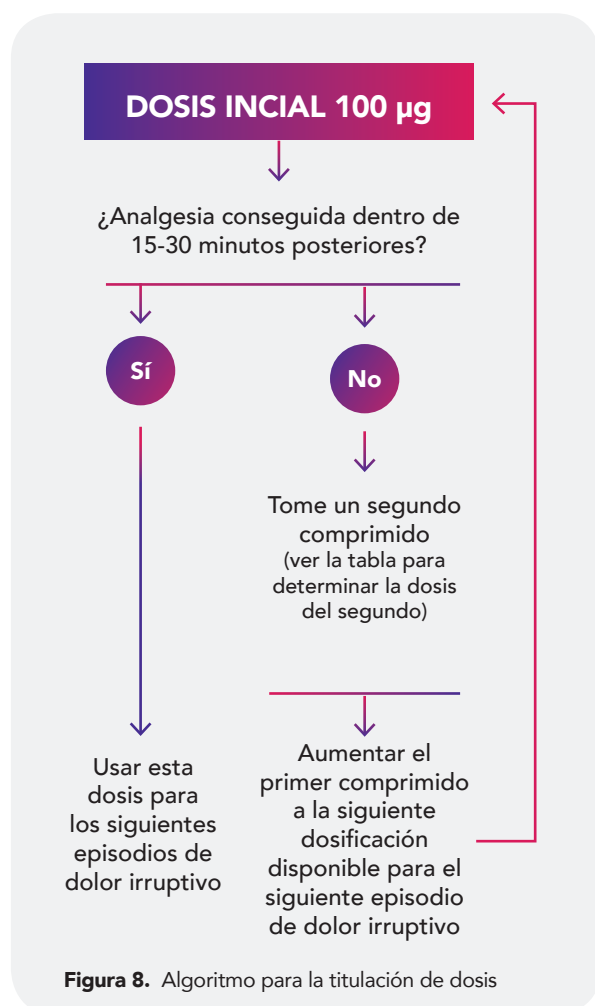


Tabla 2. Especificación de dosis del comprimido suplementario.

Dosis (µg) del primer comprimido sublingual por episodio de DIO	Dosis (µg) del comprimido sublingual complementario (segundo) que se toma a los 15-30 min después de la administración del primer comprimido, si fuera necesario.
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Si se obtiene una analgesia adecuada a altas dosis, pero los efectos adversos no son aceptables, se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido sublingual 100 µg, cuando sea apropiado).<sup>33</sup>

Durante el periodo de ajuste de la dosis, se puede indicar a los pacientes que usen múltiplos de comprimidos de 100 µg y/o comprimidos de 200 µg para cualquier dosis individual. No deben tomarse más de cuatro comprimidos de una sola vez.<sup>33</sup>

La eficacia y seguridad de dosis superiores a 800 µg no han sido evaluadas en pacientes de estudios clínicos.<sup>33</sup> Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con opioides y para identificar la dosis adecuada, es imprescindible que los profesionales sanitarios lleven un estrecho control de los pacientes durante el proceso de ajuste.<sup>33</sup>

Durante el periodo de ajuste de la dosis, los pacientes deben esperar como mínimo 2 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con Kaptic®.<sup>33</sup>

### 3.6.2 Suspensión de tratamiento

La administración de Kaptic® debe interrumpirse inmediatamente si el paciente ya no sufre episodios de dolor irruptivo.<sup>33</sup>

Si se interrumpen todos los tratamientos con opioides, el médico deberá vigilar estrechamente al paciente para tratar los posibles efectos de abstinencia por una retirada repentina.<sup>33</sup>

### 3.6.3 Posología en poblaciones especiales

#### 3.6.3.1 Pacientes jóvenes y niños

Kaptic® no debe ser utilizado en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.<sup>33</sup>

#### 3.6.3.2 Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada el ajuste de dosis debe realizarse con especial precaución y debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si aparecieran signos de toxicidad por fentanilo.<sup>33</sup>

El DIO varía de una persona a otra por lo que no puede establecerse una terapia generalizada. Cada anciano recibirá un tratamiento individualizado, acorde a su situación funcional, mental y social, y especialmente de acuerdo a su adherencia terapéutica, para evitar una inadecuada dosificación y aparición de efectos secundarios.<sup>34</sup>

#### 3.6.3.3 Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática por si se detectaran signos de toxicidad por fentanilo.<sup>33</sup>

## 4. SEGURIDAD

### 4.1 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

#### 4.1.1 Uso en deportistas

Es importante advertir a los deportistas que estén utilizando Kaptic® que este medicamento contiene fentanilo y puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.<sup>33</sup>

## 4.1.2 Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de Kaptic® y medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos debe reservarse a pacientes para los que no existan otros tratamientos alternativos. Si se decide prescribir Kaptic® de manera concomitante con otros medicamentos sedantes, debe utilizarse la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.<sup>33</sup>

Los pacientes deben estar monitorizados en cuanto a los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por ello, es altamente recomendable informar, tanto a los pacientes como a sus cuidadores, para que tengan en cuenta estos síntomas.<sup>33</sup>

## 4.1.3 Potencial de abuso y tolerancia

Después de la administración repetida de opioides como fentanilo, puede producir tolerancia y dependencia física o psicológica. Sin embargo, se sabe que se produce adicción yatrogénica después del uso terapéutico de opioides.<sup>33</sup>

## 4.1.4 Otras precauciones

### 4.1.4.1 Pacientes con enfermedad cardíaca

El fentanilo puede provocar bradicardia y debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes.<sup>33</sup>

### 4.1.4.2 Pacientes de edad avanzada

Los datos de estudios intravenosos con fentanilo sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden mostrar un menor aclaramiento, prolongando su semivida y que, por tanto, pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados deben ser vigilados atentamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo, y reducir la dosis, si fuera necesario.<sup>33</sup>

### 4.1.4.3 Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

Kaptic® debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, especialmente durante la fase de ajuste de dosis. El uso de Kaptic® en pacientes con insuficiencia hepática o renal puede aumentar la biodisponibilidad de fentanilo y disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a su acumulación, aumentando y prolongando los efectos opioides.<sup>33</sup>

### 4.1.4.4 Síndrome serotoninérgico

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con los fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)). Esto puede ocurrir incluso 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).<sup>33</sup>

#### 4.1.4.5 Otros

Deben adoptarse precauciones en el tratamiento de pacientes con hipovolemia e hipotensión.<sup>33</sup>

No se han realizado estudios de Kaptic® en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica y, por tanto, se recomiendan precauciones especiales durante la fase de ajuste de dosis.<sup>33</sup>

Al igual que todos los opioides, existe un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativo asociado al uso de Kaptic®. Deberán adoptarse precauciones especiales durante el ajuste de la dosis de Kaptic® en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras patologías que puedan predisponer a la depresión respiratoria (como miastenia gravis) debido al riesgo de una depresión respiratoria adicional que pueda producir insuficiencia respiratoria.<sup>33</sup>

Kaptic® debe administrarse con extrema precaución en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia, coma o tumores cerebrales. En pacientes con lesiones craneales, el curso clínico puede enmascarse por el uso de opioides. En estos casos, los opioides deberán utilizarse sólo si es estrictamente necesario.<sup>33</sup>

## 4.2 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS.

Los fármacos que inhiben la actividad del CYP3A4; antibióticos macrólidos (como eritromicina), agentes antifúngicos azólicos (como ketoconazol o itraconazol) o ciertos inhibidores de la proteasa (como ritonavir) pueden aumentar la biodisponibilidad de fentanilo, disminuyendo su aclaramiento sistémico y potenciando o prolongando los efectos opioides. También se sabe que el zumo de pomelo inhibe el CYP3A4.<sup>33</sup>

La coadministración con agentes que inducen la actividad del CYP3A4; antimicobacterianos (por ej. rifampicina, rifabutina), anticonvulsivos (por ej., carbamazepina, fenitoína y fenobarbital), productos a base de plantas (por ej., hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) puede reducir la eficacia de fentanilo. Los inductores del CYP3A4 ejercen su influencia en función del tiempo, y puede tomar como mínimo dos semanas para alcanzar el máximo efecto tras la introducción. Por el contrario, cuando se realice su suspensión, la inducción del CYP3A4 puede demorar un mínimo de dos semanas hasta observarse el descenso de la misma. Los pacientes en tratamiento con fentanilo que interrumpen el tratamiento, o disminuyen la dosis de inductores de la CYP3A4 pueden tener riesgo de un aumento de la actividad o toxicidad de fentanilo. Por tanto, debe administrarse con precaución si se utiliza de forma concomitante con inhibidores y/o inductores de CYP3A4.<sup>33</sup>

El uso concomitante de Kaptic® con otros agentes depresores del SNC, derivados de la morfina (analgésicos y antitusígenos), anestésicos generales, relajantes del músculo esquelético, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos, ansiolíticos (como benzodiazepinas), hipnóticos, antipsicóticos, clonidina y sustancias relacionadas puede aumentar los efectos depresores sobre el SNC, aumentando el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte.<sup>33</sup>

Dado el efecto potenciador de los efectos sedantes de los analgésicos de tipo morfina, no se recomienda la administración concomitante de Kaptic® con bebidas alcohólicas o con medicamentos que contengan alcohol.<sup>33</sup>

No está recomendado el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de los opioides (p.ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina), ya que tienen una elevada afinidad por los receptores opioides con una actividad intrínseca relativamente baja y por lo tanto contrarrestan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo y pueden inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de los opioides.<sup>33</sup>

Y como se ha mencionado en el apartado 4.1 de Advertencias y Precauciones Especiales, la administración concomitante de fentanilo con un fármaco serotoninérgico ISRS, IRSN o IMAO puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.<sup>33</sup>

## 4.3 FERTILIDAD, EMBARAZO, LACTANCIA

### 4.3.1 Embarazo

No se ha establecido la seguridad del fentanilo en el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, con deterioro de la fertilidad en ratas. Se desconoce el riesgo en humanos. Fentanilo no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.<sup>33</sup>

El tratamiento prolongado durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Fentanilo no debe utilizarse durante el parto o alumbramiento (incluyendo cesárea) ya que fentanilo atraviesa la placenta y puede producir depresión respiratoria en el feto o en el recién nacido.<sup>33</sup>

### 4.3.2 Lactancia

El fentanilo pasa a la leche materna y puede provocar sedación y depresión respiratoria en el lactante. Las mujeres en periodo de lactancia no deben utilizar fentanilo y no debe reanudarse la lactancia hasta que hayan transcurrido al menos cinco días desde la última administración de fentanilo.<sup>33</sup>

## 4.4. REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Kaptic® y/u otros compuestos que contienen fentanilos provenientes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas se clasifican por órgano/sistema y frecuencia (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).<sup>33</sup>

Las reacciones adversas observadas muy frecuentemente con Kaptic® son las náuseas. Descritas como frecuentes en aparición figuran la disnea, fatiga, estreñimiento, sequedad de boca, mareos, somnolencia, cefalea, estomatitis, vómitos e hiperhidrosis.<sup>33</sup>

## 4.5. SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis de fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto más grave la depresión respiratoria, que puede producir parada respiratoria.<sup>33</sup>

El tratamiento inmediato de la sobredosificación de opioides incluye la eliminación de cualquier comprimido sublingual de Kaptic® que quede en la boca, estimulación física y verbal del paciente y valoración del nivel de conciencia. Debe establecerse y mantenerse una vía aérea. Si fuera necesario se puede abrir una vía orofaríngea o insertar un tubo endotraqueal, administrar oxígeno o comenzar con ventilación mecánica, según proceda. Debe mantenerse una temperatura corporal adecuada y administración parenteral de líquidos.<sup>33</sup>

Para el tratamiento de la sobredosis accidental en pacientes que no hayan recibido opioides anteriormente, deberá utilizarse naloxona u otro antagonista opioide según esté indicado clínicamente. Puede ser necesaria la administración repetida de antagonistas opioides si se prolonga la depresión respiratoria.<sup>33</sup>

Si apareciese hipotensión grave o persistente, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia y deberá manejarse la situación con una adecuada terapia parenteral de líquidos.<sup>33</sup>

## 5. COMPARACIÓN CON OTROS TIPOS DE FENTANILO DE ABSORCIÓN RÁPIDA

**Tabla 3.** Comparación con otros tipos de fentanilos de absorción rápida.

	Fentanilo bucal				Fentanilo sublinguales			Fentanilo intranasal	
Nombre comercial	Abfentiq®	Actiq®	Effentora®	Breakyl®	Kaptic®	Avaric®	Abstral®	Instanyl®	PecFent®
Forma farmacéutica	Aplicador bucal integrado unido a un comprimido	Aplicador bucal integrado unido a un comprimido	Comprimido bucal fentanilo	Película bucal soluble fentanilo	Comprimido sublingual de fentanilo	Comprimido sublingual de fentanilo	Comprimido sublingual de fentanilo	Solución pulverización nasal	Solución pulverización nasal con pectina
Forma administración	Autoadministrado 15 minutos	Autoadministrado 15 minutos	Disgregación efervescente (14-25 min)	Disolución pasiva (15-30min)	Disolución pasiva	Disolución pasiva	Disolución pasiva	Pulverización nasal	Pulverización nasal
Lugar de aplicación	Mucosa bucal de la mejilla	Mucosa bucal de la mejilla	Mucosa bucal de la mejilla o sublingual	Mucosa bucal de la mejilla	Mucosa sublingual	Mucosa sublingual	Mucosa sublingual	Mucosa nasal	Mucosa nasal
Dosis disponibles (µg)	200, 400, 600, 800, 1200 y 1600	200, 400, 600, 800, 1200 y 1600	100, 200, 400, 600 y 800	200, 400, 600, 800 y 1200	100, 200, 300, 400, 600 y 800	67,133, 267, 400, 533 y 800	100, 200, 300, 400, 600 y 800	50, 100, y 200	100 y 400
Dosis de inicio (µg)	200	200	100-200	200	100	133	100	50	100
Biodisponibilidad (%)	50 (25 absorción rápida por la mucosa bucal)	50	65 (50 absorción rápida por la mucosa bucal)	71 (51 absorción rápida por la mucosa bucal)	54	70*	54	89	60**
Inicio de acción	15 min	15 min	10-15 min	15 min	10 min	6-15 min	10 min	10 min	5-15 min
Tmax	20-480 min		20-240 min	45-240 min	22,5-240 min	50-90 min	22,5-240 min	12-15 min	15-21 min
Duración del efecto	Hasta 60 minutos				Hasta 60 minutos			Hasta 60 minutos	
Readministración para la misma crisis de DIO	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Tiempo de readministración (min.)	30	30	30	30	15-30	15-30	15-30	10	30
Intervalo entre tratamientos en mantenimiento (h)	--	--	4	4	2	--	2	2-4	4
Consumo máximo diario en mantenimiento (administraciones)	4	4	4	4	4	4	4	4	4

\* Estimación no determinada.

\*\* Calculada 120% relativa a una dosis de 200 µg de Abfentiq 42®

Datos extraídos de las Fichas Técnicas de la AEMPS.<sup>33,35-43</sup>

## 6. ESTUDIOS CLÍNICOS CON KAPTIC®

Kaptic® es de un medicamento genérico que ha demostrado similar biodisponibilidad al producto de referencia Abstral® mediante un estudio de bioequivalencia.

### 6.1 ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

#### 6.1.1 Diseño del estudio KP-FNT-72

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, cruzado de dos formulaciones de comprimidos sublinguales de fentanilo 300 µg, en una dosis única administrada a voluntarios sanos en condiciones de ayuno. El comparador fue Abstral® comprimidos sublinguales, en la dosis de 300 µg.

## 6.1.2 Objetivos

El objetivo primario del estudio fue evaluar la biodisponibilidad relativa de la formulación test en comparación con la formulación comercial para demostrar su bioequivalencia según los criterios de las autoridades sanitarias. Como objetivo secundario se evaluó la tolerabilidad del medicamento en investigación.

## 6.1.3 Resultados

Para evaluar la bioequivalencia de las dos formulaciones se midió el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) (Tabla 4 y Figura 9).

Como se observa en la tabla 4, el valor medio obtenido de  $AUC_{0-t}$  ( $\pm$  SD) de fentanilo test fue de 3358,05 ( $\pm$ 1631,23) h\*pg/mL y el de Abstral® fue de 3398,87 ( $\pm$ 1657,86) h\*pg/mL. La relación entre las medias transformadas logarítmicamente del fentanilo test y Abstral® fue de 100,04, con un IC al 90% de 95,26 - 105,07, lo cual está dentro del intervalo de 80 a 125% propuesto por el actual Reglamento de la EMA para la bioequivalencia. La  $C_{max}$  de fentanilo después de la administración de la formulación test fue de 640,85 ( $\pm$  208.91) pg/mL y para Abstral® fue de 664,21 ( $\pm$ 213,41) pg/mL. De nuevo la relación media entre los valores de  $C_{max}$  también se encontró dentro del intervalo propuesto por la normativa vigente para bioequivalencia (Tabla 4 y Figura 9).

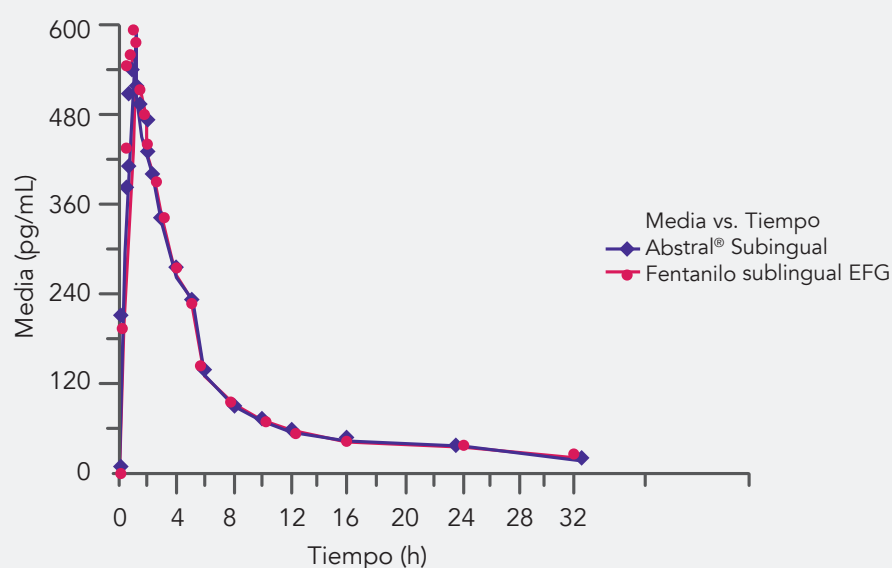
Por último, la mediana de la  $T_{max}$  fue de 1 h tanto para fentanilo test como para Abstral® y el rango fue de 0,33 a 2,5 h para fentanilo test y 0,33 - 2 h para Abstral®.

No se detectaron eventos adversos graves ni alteraciones analíticas significativas atribuibles a ninguna de las dos formulaciones.

**Tabla 4.** Resultados del estudio KP-FNT-72

Parámetros N=36	Medias geométricas		Ratio (%) R/T	Intervalo de Confianza 90%	VIS	Rango de Aceptación
	Test	Ref.				
<b><math>C_{max}</math> (pg/mL)</b>	640,85	664,21	96,93	89,82-104,60	19,11	80-125%
<b><math>AUC_{0-t}</math> (h*pg/mL)</b>	3358,05	3398,87	100,04	95,26-105,07	12,30	

\*VIS: Variabilidad Intrasujeto;  $C_{max}$ : Concentración máxima; AUC: Área Bajo la Curva



**Figura 9.** Representación gráfica de la media de las concentraciones plasmáticas en el tiempo de los productos test (comprimidos sublinguales Fentanilo 300 µg) y referencia (Abstral® sublingual).



## 6.1.4 Conclusiones

Los límites predefinidos por el protocolo del código de estudio KP-FNT-72 fueron 80 - 125% (IC 90%), por lo tanto, en vista de los resultados se puede concluir que el producto test es bioequivalente al producto de referencia en términos de área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) y con respecto a la concentración máxima ( $C_{max}$ ).

En base a lo anterior expuesto se concluyó que:

- Los parámetros farmacocinéticos para las formulaciones de fentanilo obtenidos en este estudio fueron similares a los ya publicados en la literatura.
- Kaptic® demostró ser bioequivalente a Abstral® cuando se administró en dosis única oral de 300 µg comprimidos sublinguales en condiciones de ayuno.
- La tasa general de eventos adversos y el perfil de seguridad fueron comparables entre ambas formulaciones.

## 7. RESUMEN Y PUNTOS CLAVE

- El dolor irruptivo oncológico (DIO) es una exacerbación transitoria del dolor que se produce de manera espontánea o por relación a un desencadenante predecible o no predecible, a pesar de tener dolor crónico estable y adecuadamente controlado.<sup>1-3</sup>
- Es un síntoma que puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y debe ser tratado tan pronto como aparezca.<sup>20,34</sup>
- Existe una gran variación inter e intraindividual en las crisis de dolor del DIO.<sup>11</sup>
- Los opioides de acción rápida pueden ser considerados el tratamiento "gold standard" de los episodios de dolor irruptivo oncológico.<sup>6,18</sup>
- Kaptic® se presenta en forma de comprimido sublingual con lo que la absorción del fentanilo a través de la mucosa oral se produce al disolverse poco a poco en la boca.
- La titulación de Kaptic® como opioide de rescate es un proceso que requiere de la monitorización estrecha de analgesia alcanzada con cada dosis y de los efectos secundarios.
- Y, por último, una parte del éxito del tratamiento del DIO se basa en la educación sanitaria que se logre transmitir al paciente y a su entorno acerca del dolor y su manejo, puesto que mejora el cumplimiento terapéutico y minimiza o previene los posibles efectos adversos.<sup>7</sup>

## 8. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**AUC** - Área Bajo la Curva.

**DE** - Desviación Estándar.

**DIO** - Dolor Irruptivo Oncológico.

**$C_{max}$**  - Concentración máxima del fármaco.

**EMA** - European Medicines Agency.

**IC** - Intervalo de Confianza.

**IMAO** - Inhibidor de la Monoamino Oxidasa.

**IRSN** - Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina.

**ISRS** - Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

**ROO** - Opiode de Acción Inmediata.

**SAO** - Opiode de Acción Rápida.

**SE** - Standard Error.

**$T_{max}$**  - Tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en la sangre.

**VAS** - Visual Analogic Scale.

**VIS** - Variabilidad Intrasujeto.

**VNRS** - Verbal Numerical Rating Scale.

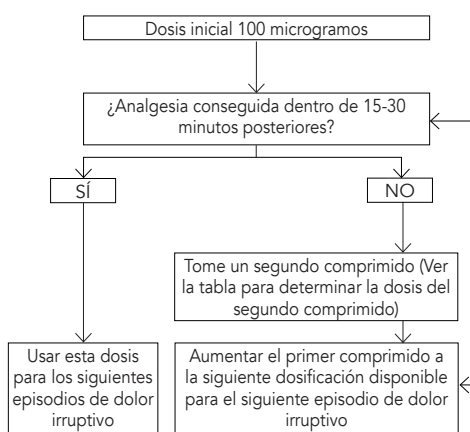
## 9. REFERENCIAS

- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990;41(3):273-81.
- Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. Pain. 2016;157(12):2657-63.
- Boceta J, De la Torre A, Samper D, Farto M, Sánchez-de la Rosa R. Consensus and controversies in the definition, assessment, treatment and monitoring of BTP: results of a Delphi study. Clin Transl Oncol. 2016;18(11):1088-97.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency (EMA). Guía de investigación sobre bioequivalencia CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. 2010.
- Caraceni A, Shkodia M. Cancer Pain Assessment and Classification. Cancers (Basel). 2019;11(4):510.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2018;29(July):166-91.
- Escobar Álvarez Y, Biete I, Solá A, Camba Rodríguez M, Gálvez Mateos R, Mañas Rueda A, Rodríguez Sánchez, C. A. Rodríguez Mesa D, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. Rev la Soc Española del Dolor. 2013;20(2):61-8.
- Davies A, Buchanan A, Zepetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. J Pain Symptom Manage. 2013;46:619-28.
- Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson JD, Shir Y, Zimmermann C, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. Curr Oncol. 2016;23(2):96-108.
- Cánovas Martínez L, Rodríguez Rodríguez, A. B. Castro Bande M, Pérez Ariza L, López Soto C, Román Nuñez R. Tratamiento del dolor irruptivo. Rev Soc Esp Dolor. 2012;19(6):318-24.
- Pérez Cajaraville J, Cánovas L, Santos J, Ortega E, Cuello JJ, Alborés R, Sáenz JA, Vara FJ, Carceller J, Sobrino J, Carpintero M, Gutiérrez A, Cabanas C et al. Inter- and intra-patient variability in breakthrough pain episodes of opioid-treated patients with underlying chronic pain.pdf. Rev la Soc Española del Dolor. 2016;23(1):6-15.
- Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Budget impact analysis of the fentanyl buccal tablet for treatment of breakthrough cancer pain. Clin Outcomes Res. 2013;6(1):1-9.
- Webber K, Davies AN, Zepetella G, Cowie MR. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2014;48(4):619-31.
- Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens A-M, Zepetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 2009 Apr;13(4):331-8.
- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: Randomized, Placebo-Controlled Trial for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients. Eur J Pain. 2002;6(12):1161-6.
- Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. Anesth Analg. 2011 Mar;112(3):693-702.
- Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of Rapid-Onset Oral Fentanyl Formulations vs. Oral Morphine for Cancer-Related Breakthrough Pain: A meta-analysis of comparative trials. J Pain Symptom Manage. 2013;46(4):573-80.
- Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortes-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Mar;11 Suppl 1:S29-36.
- Manuel J, Olarte N. Breakthrough cancer pain and rational drug use. 2017;25:11-7.
- O'Hagan P, Mercadante S. Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time. Eur J Pain (United Kingdom). 2018;22(7):1362-74.
- Fortner B V, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. J Pain. 2002;3(1):38-44.
- Fortner B V, Demarco G, Irving G, Ashley J, Keppler G, Chavez J, et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2003;25(1):9-18.
- García Ruiz AJ, Pérez Aguiar JL, García-Agüa Soler N. Gasto económico del tratamiento del dolor irruptivo. Med Paliativa. 2015;22:62-70.
- Hjermstad MJ, Kaasa S, Caraceni A, Loge JH, Pedersen T, Haugen DF, et al. Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer. BMJ Support Palliat Care. 2016 Sep;6(3):344-52.
- Moya Riera J, Murillo González M, Rodríguez Mesa D, Escobar Álvarez Y. Fentanilo en el dolor irruptivo oncológico. Rev la Soc Esp del Dolor. 2013;20(3):137-41.
- Álamo C, Zaragoza Arnáez C, Torres LM. Fentanyl: A molecule and multiple dose formulations of clinical transcendence in the treatment of breakthrough cancer pain. Rev la Soc Española del Dolor. 2017;24(4):188-200.
- Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. Neuropharmacology. 2018;134(Pt A):121-32.
- Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. Drugs. 2017 May;77(7):747-63.
- Campisi G, Paderni C, Saccone R, Di Fede O, Wolff A, Giannola LI. Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. Curr Pharm Des. 2010;16(6):641-52.
- Jandhyala R, Fullarton J. Various formulations of oral transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain: an indirect mixed treatment comparison meta-analysis. BMJ Support Palliat Care. 2012;2(2):156-62.
- Rathbone M, Senel S Pl. Oral mucosa drug delivery and therapy. Vol. 16. Boston, MA: Springer, Boston, MA; 2015. 279 p.
- Madhav NVS, Shakya AK, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems: a review. J Control Release. 2009;140(1):2-11.
- AEMPS. Ficha Técnica Kaptic®.
- Cabezón-Gutiérrez L, Vilorio-Jiménez MA, Pérez-Cajaraville J, Álamo-González C, López-Trigo JA, Gil-Grégorio P. Breakthrough cancer pain in the elderly. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(5):271-7.
- AEMPS. Ficha Técnica Actiq®.
- AEMPS. Ficha Técnica Effentora®.
- AEMPS. Ficha Técnica Breaklyl®.
- AEMPS. Ficha Técnica Abentq®.
- AEMPS. Ficha Técnica Abstral®.
- AEMPS. Ficha Técnica Avacic®.
- AEMPS. Ficha Técnica Instanyl®.
- AEMPS. Ficha Técnica PecFent®.
- Zepetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane database Syst Rev. 2013;(10):CD004311.

## 10. FICHA TÉCNICA KAPTIC®

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Kaptic 100 microgramos comprimidos sublinguales EFG. Kaptic 200 microgramos comprimidos sublinguales EFG. Kaptic 300 microgramos comprimidos sublinguales EFG. Kaptic 400 microgramos comprimidos sublinguales EFG. Kaptic 600 microgramos comprimidos sublinguales EFG. Kaptic 800 microgramos comprimidos sublinguales EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un comprimido sublingual contiene: 100 microgramos de fentanilo (como citrato). 200 microgramos de fentanilo (como citrato). 300 microgramos de fentanilo (como citrato). 400 microgramos de fentanilo (como citrato). 600 microgramos de fentanilo (como citrato). 800 microgramos de fentanilo (como citrato). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido sublingual. Kaptic 100 microgramos: comprimidos circulares de color blanco y 6 mm de diámetro. Kaptic 200 microgramos: comprimidos ovalados de color blanco, de 7 mm de longitud y 4,5 mm de ancho. Kaptic 300 microgramos: comprimidos triangulares de color blanco, de 6,2 mm de longitud y 6,2 mm de ancho. Kaptic 400 microgramos: comprimidos con forma de diamante de color blanco, de 8,5 mm de longitud y 6,5 mm de ancho. Kaptic 600 microgramos: comprimidos con forma de "D" de color blanco, de 8,5 mm de longitud y 6 mm de ancho. Kaptic 800 microgramos: con forma de cápsula de color blanco, de 10 mm de longitud y 6 mm de ancho. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. **4.2 Posología y forma de administración. Posología:** Kaptic se debe administrar únicamente a aquellos pacientes que toleren su tratamiento con opiáceos para el dolor persistente del cáncer. Se puede considerar que los pacientes toleran los opiáceos si toman al menos 60 mg de morfina oral al día, al menos 25 microgramos de fentanilo transdérmico por hora, al menos 30 mg de oxycodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona oral al día o una dosis equianalgesica de otro opioide durante una semana o más. **Forma de administración:** Kaptic comprimidos sublinguales se debe administrar directamente bajo la lengua en la parte más profunda. Kaptic comprimidos sublinguales no se debe tragar sino dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Se debe advertir a los pacientes de que no coman ni beban nada hasta que el comprimido sublingual esté completamente disuelto. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de tomar Kaptic. **Ajuste de la dosis:** El objetivo del ajuste de dosis es identificar una dosis óptima de mantenimiento para el tratamiento actual de los episodios de dolor irruptivo. Esta dosis óptima debe ofrecer la analgesia adecuada, con un nivel aceptable de efectos secundarios. La dosis óptima de Kaptic se determinará de forma individual mediante un ajuste ascendente. Están disponibles varias dosis para usar durante la fase de ajuste de dosis. La dosis inicial de Kaptic utilizada debe ser de 100 microgramos, con aumento de la dosis según sea necesario utilizando las distintas dosis disponibles. Se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se alcance la dosis óptima. No se debe cambiar a Kaptic desde otros medicamentos que contengan fentanilo en una proporción de 1:1 debido a los diferentes perfiles de absorción. Si los pacientes cambian de otro medicamento que contenga fentanilo, será necesario un nuevo ajuste de dosis con Kaptic. Se recomienda el siguiente régimen de dosificación para el ajuste, aunque en todos los casos, el médico debe tener en cuenta la necesidad clínica del paciente, la edad y las enfermedades concomitantes. Todos los pacientes deben iniciar el tratamiento con una dosis única de un comprimido sublingual de 100 microgramos. Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15-30 minutos posteriores a la administración de un comprimido sublingual, se puede administrar un segundo comprimido sublingual complementario de 100 microgramos. Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15-30 minutos posteriores a la primera dosis, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente dosificación más alta disponible, para el siguiente episodio de dolor irruptivo (ver la figura de más abajo). El aumento de la dosis se debe seguir paso a paso hasta que se consiga una analgesia adecuada con reacciones adversas tolerables. La dosis del segundo comprimido sublingual complementario se debe aumentar de 100 a 200 microgramos para las dosis de 400 microgramos y superiores. Esto se representa en la tabla más abajo. No se deben administrar más de dos (2) dosis para un solo episodio de dolor irruptivo durante esta fase de ajuste. Si se obtiene una analgesia adecuada a altas dosis, pero los efectos adversos no son aceptables, se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido sublingual 100 microgramos, cuando sea apropiado). Durante el periodo de ajuste de la dosis, se puede indicar a los pacientes que usen múltiplos de comprimidos de 100 microgramos y/o comprimidos de 200 microgramos para cualquier dosis individual. No deben tomarse más de cuatro (4) comprimidos de una sola vez. La eficacia y seguridad de dosis superiores a 800 microgramos no han sido evaluadas en pacientes de estudios clínicos. Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con opiáceos y para identificar la dosis adecuada, es imprescindible que los profesionales sanitarios lleven un estrecho control de los pacientes durante el proceso de ajuste. Durante el periodo de ajuste de la dosis, los pacientes deben esperar como mínimo 2 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con Kaptic. **Tratamiento de mantenimiento:** Una vez determinada la dosis adecuada, que puede exceder de un comprimido, los pacientes deben mantener dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro dosis de Kaptic al día. Durante el periodo de mantenimiento, los pacientes deben esperar como mínimo 2 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con Kaptic. **Reajuste de la dosis:** Si cambia de manera importante la respuesta (analgesia o reacciones adversas) a la dosis ajustada de Kaptic, podría ser necesario un reajuste de la dosis para asegurar que se mantiene una dosis óptima. Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un periodo de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se cambia el opiáceo de acción prolongada o la dosis del opiáceo de acción prolongada, se debe revisar y, si es necesario, reajustar la dosis de Kaptic para asegurar que el paciente esté tomando la dosis óptima. Si no hay un control del dolor adecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4). Cualquier reajuste de dosis de cualquier analgésico debe ser supervisado obligatoriamente por un profesional sanitario. **Suspensión del tratamiento:** La administración de Kaptic debe interrumpirse inmediatamente si el paciente ya no sufre episodios de dolor irruptivo. El tratamiento para el dolor irruptivo persistente debe mantenerse conforme a la prescripción. Si se interrumpen todos los tratamientos con opiáceos, el médico deberá vigilar estrechamente al paciente para tratar los posibles efectos de abstinencia por una retirada repentina. **Uso en niños y adolescentes:** Kaptic no debe ser utilizado en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Uso en pacientes de edad avanzada:** El ajuste de dosis debe realizarse con especial precaución y debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si aparecieran signos de toxicidad por fentanilo (ver sección 4.4). **Uso en pacientes con insuficiencia renal y hepática:** Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática por si se detectaran signos de toxicidad por fentanilo (ver sección 4.4). **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 opiáceos, por el mayor riesgo de depresión respiratoria. Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves. Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los pacientes y sus cuidadores deben estar informados de que Kaptic contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal para un niño, por lo que todos los comprimidos se deben mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Debido a la posibilidad de efectos adversos potencialmente graves, que pueden aparecer durante el tratamiento con opiáceos como Kaptic, deberá advertirse a los pacientes y a sus cuidadores de la importancia de tomar Kaptic correctamente y de las acciones a tomar en el caso de que aparezcan síntomas de sobredosis. Antes de comenzar el tratamiento con Kaptic es importante que se encuentre establecido el tratamiento opioide de larga duración que el paciente utilice para controlar su dolor persistente. Al igual que todos los opiáceos, existe un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativo asociado al uso de Kaptic. Deberán adoptarse precauciones especiales durante el ajuste de la dosis de Kaptic en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras patologías que puedan predisponer a la depresión respiratoria (como miastenia gravis) debido al riesgo de una depresión respiratoria adicional que pueda producir insuficiencia respiratoria. Kaptic debe administrarse con extrema precaución en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraniales de la hipercapnia, como los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia,

### Proceso de ajuste de Kaptic



Dosis (microgramos) del primer comprimido sublingual por episodio de dolor irruptivo	Dosis (microgramos) del comprimido sublingual complementario (segundo) que se toma a los 15-30 minutos después de la administración del primer comprimido, si fuera necesario
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa por frecuencia			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia. Disminución del apetito.	
Trastornos psiquiátricos			Depresión. Paranoia. Estado de confusión. Desorientación. Cambios del estado mental. Ansiedad. Euforia. Disforia. Labilidad. Emocional. Alteraciones de la atención. Insomnio.	Alucinaciones. Dependencia de drogas (adicción). Abuso de drogas. Delirio.
Trastornos del sistema nervioso		Mareos. Cefalea. Somnolencia.	Amnesia. Parosmia. Disgeusia. Temblor. Letargia. Hipoestesia. Trastornos del sueño.	Convulsión.
Trastornos oculares			Visión borrosa.	
Trastornos cardíacos			Taquicardia. Bradicardia.	
Trastornos vasculares			Hipotensión.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea.	Dolor faringo laríngeo. Opresión en la garganta.	Depresión respiratoria.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas.	Estomatitis. Vómitos. Estreñimiento. Sequedad de boca.	Ulceración de la boca. Ulceración gingival. Ulceración en los labios. Retraso del vaciado gástrico. Dolor abdominal. Dispepsia. Molestia de estómago. Trastornos en la lengua. Estomatitis aftosa.	Inflamación de la lengua. Diarrea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis.	Lesión cutánea. Erupción cutánea. Prurito alérgico. Prurito. Sudores nocturnos. Aumento de la tendencia a formar hematomas.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia. Rigidez musculoesquelética. Rigidez articular.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga.	*Síndrome de abstinencia. Astenia. Malestar.	Enrojecimiento y sofocos. Ede-ma periférico. Pirexia. Síndrome de abstinencia neonatal.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Sobredosis accidental.	Caídas.

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

**medicamentos y otras formas de interacción.** Fentanilo se metaboliza por el CYP3A4. Los fármacos que inhiben la actividad del CYP3A4 como los antibióticos macrólidos (como eritromicina), agentes antifúngicos azólicos (como ketoconazol o itraconazol) o ciertos inhibidores de la proteasa (como ritonavir) pueden aumentar la biodisponibilidad de fentanilo, disminuyendo su aclaramiento sistémico y potenciando o prolongando los efectos opioides. También se sabe que el zumo de pomelo inhibe el CYP3A4. Por tanto, fentanilo debe administrarse con precaución si se utiliza de forma concomitante con inhibidores de CYP3A4. La coadministración con agentes que inducen la actividad del CYP3A4, tales como antimicrobianos (por ej. rifampicina, rifabutina), anticonvulsivos (por ej., carbamazepina, fenitoína y fenobarbital), productos a base de plantas (por ej. hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) puede reducir la eficacia de fentanilo. Los inductores del CYP3A4 ejercen su influencia en función del tiempo, y puede tomar como mínimo 2 semanas para alcanzar el máximo efecto tras la introducción. Por el contrario, cuando se realice su suspensión, la inducción del CYP3A4 retrasarse demorar un mínimo de 2 semanas hasta observarse el descenso. Los pacientes en tratamiento con fentanilo que interrumpen el tratamiento, o disminuyen la dosis de inductores de la CYP3A4 pueden tener riesgo de un aumento de la actividad o toxicidad de fentanilo. Por tanto, fentanilo debe administrarse con precaución si se utiliza de forma concomitante con inhibidores y/o inductores de CYP3A4. El uso concomitante de Kaptic con otros agentes depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), como otros derivados de la morfina (analgésicos y antitusígenos), anestésicos generales, relajantes del músculo esquelético, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos, ansiolíticos (como benzodiazepinas), hipnóticos, antipsicóticos, clonidina y sustancias relacionadas, puede aumentar los efectos depresores sobre el SNC, aumentando el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debe limitarse la dosis y la duración de la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección 4.4). El alcohol potencia los efectos sedantes de los analgésicos de tipo morfina, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Kaptic con bebidas alcohólicas o con medicamentos que contengan alcohol. No está recomendada la administración de Kaptic en pacientes que hayan recibido Inhibidores de la MonoAmino Oxidasa (IMAOs) durante las dos semanas anteriores, ya que se ha comunicado una potenciación grave e impredecible, de los IMAOs, con analgésicos opiáceos. No está recomendado el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de los opioides (p.ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina), ya que tienen una elevada afinidad por los receptores opioides con una actividad intrínseca relativamente baja y por lo tanto contrarrestan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo y pueden inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de los opioides. **Fármacos serotoninérgicos:** La administración concomitante de fentanilo con un fármaco serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** No se ha establecido la seguridad del fentanilo en el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, con deterioro de la fertilidad en ratas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en humanos. Fentanilo no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. El tratamiento prolongado durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Fentanilo no debe utilizarse durante el parto o alumbramiento (incluyendo cesárea) ya que fentanilo atraviesa la placenta y puede producir depresión respiratoria en el feto o en el recién nacido. **Lactancia:** El fentanilo pasa a la leche materna y puede provocar sedación y depresión respiratoria en el lactante. Las mujeres en periodo de lactancia no deben utilizar fentanilo y no debe reanudarse la lactancia hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última administración de fentanilo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios con Kaptic de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se sabe que los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental o física para realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si se sienten mareados, somnolientos o si tienen visión borrosa o doble mientras estén tomando Kaptic. **4.8 Reacciones adversas.** Cabe esperar que con Kaptic se produzcan los efectos adversos típicos de los opioides; si bien tienden a disminuir en su intensidad con el uso continuado. Los efectos adversos potencialmente más graves, asociados al uso de opioides son la depresión respiratoria (que puede producir parada respiratoria), hipotensión y shock. Los ensayos clínicos con Kaptic se diseñaron para valorar la seguridad y la eficacia en el tratamiento de pacientes con dolor oncológico irruptivo; todos los pacientes tomaban opioides en forma concomitante, como morfina de liberación prolongada, oxycodona de liberación prolongada o fentanilo transdérmico, para su dolor persistente. En consecuencia, no es posible distinguir con exactitud los efectos de Kaptic solo. Las reacciones adversas observadas más frecuentemente con Kaptic incluyen las reacciones adversas típicas de los opioides, tales como náuseas, estreñimiento, somnolencia y cefalea. Resumen tabulado de las reacciones adversas con Kaptic y/u otros compuestos que contienen fentanilo: Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Kaptic y/u otros compuestos que contienen fentanilo provenientes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas se clasifican por órgano/sistema y frecuencia (muy frecuentes ≥ 1/10; frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9. Sobredosis.** Los síntomas de sobredosis de fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto más grave la depresión respiratoria, que puede producir parada respiratoria. El tratamiento inmediato de la sobredosis de opioides incluye la eliminación de cualquier comprimido sublingual de Kaptic que quede en la boca, estimulación física y verbal del paciente y valoración del nivel de conciencia. Debe establecerse y mantenerse una vía aérea. Si fuera necesario se puede abrir una vía orofaríngea o insertar un tubo endotraqueal, administrar oxígeno o comenzar con ventilación mecánica, según proceda. Debe mantenerse una temperatura corporal adecuada y administración parenteral de líquidos. Para el tratamiento de la sobredosis accidental en pacientes que no hayan recibido opioides anteriormente, deberá utilizarse naloxona u otro antagonista opioide según esté indicado clínicamente y de acuerdo con su Resumen de las Características del Producto. Puede ser necesaria la administración repetida de antagonistas opioides si se prolonga la depresión respiratoria. Debe tenerse cuidado al utilizar naloxona u otros antagonistas opioides para tratar la sobredosis en pacientes tratados de manera continuada con opioides, debido al riesgo de provocar un síndrome de abstinencia agudo. Si apareciera hipotensión grave o persistente, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia y deberá manejarse la situación con una adecuada terapia parenteral de líquidos. Tanto con el uso de fentanilo como de otros opioides, se ha descrito rigidez muscular que interfiere con la respiración. En esta situación puede ser necesaria la intubación endotraqueal, ventilación asistida y administración de antagonistas opioides, así como de relajantes musculares. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Manitol (E421). Celulosa microcristalina silicificada. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. **6.2. Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3. Periodo de validez.** 24 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Kaptic comprimidos se acondiciona en blísteres de aluminio (PA/Al/PVC) termosellados a una lámina de aluminio, contenidos en el interior de un envase externo de cartón. **Tamaño del envase:** Kaptic 100, 200, 300, 400 microgramos está disponible en envases de 10x1 o 30x1 comprimidos en blister precortado unidosis. Kaptic 600, 800 microgramos está disponible en envases de 30x1 comprimidos en blister precortado unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Ferrer Internacional, S.A./C/ Gran Via Carlos III, 94, 08028 Barcelona, España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 84158; 84159; 84160; 84161; 84162; 84163. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Mayo 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo 2019. **11. CARACTERÍSTICAS DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Con receta oficial de estupefacientes. **12. PRESENTACIONES Y PVP (IVA) DE PRESENTACIONES FINANCIADAS POR EL SISTEMA NACIONAL Y CON APORTACIÓN REDUCIDA (CÍCERO).** Kaptic 100 microgramos 10 comprimidos 55,08€; Kaptic 100 microgramos 30 comprimidos 157,82 €; Kaptic 200 microgramos 10 comprimidos 55,08€; Kaptic 200 microgramos 30 comprimidos 157,82 €; Kaptic 300 microgramos 10 comprimidos 18,55€; Kaptic 300 microgramos 30 comprimidos 55,64€; Kaptic 400 microgramos 10 comprimidos 24,73€; Kaptic 400 microgramos 30 comprimidos 74,18€; Kaptic 600 microgramos 30 comprimidos 111,27€; Kaptic 800 microgramos 30 comprimidos 146,59€.

coma o tumores cerebrales. En pacientes con lesiones craneales, el curso clínico puede enmascarse por el uso de opioides. En estos casos, los opioides deberán utilizarse sólo si es estrictamente necesario. **Uso en deportistas:** Este medicamento contiene fentanilo, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje. **Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados:** El uso concomitante de Kaptic y medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos debe reservarse a pacientes para los que no existan otros tratamientos alternativos. Si se decide prescribir Kaptic de manera concomitante con otros medicamentos sedantes, debe utilizarse la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Los pacientes deben estar monitorizados en cuanto a los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por ello, es altamente recomendable informar, tanto a los pacientes como a sus cuidadores, para que tengan en cuenta estos síntomas. (Ver sección 4.5). **Hiperalgia:** Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la supresión o revisión del tratamiento con fentanilo. **Potencial de abuso y tolerancia:** Después de la administración repetida de opioides como fentanilo, puede producirse tolerancia y dependencia física o psicológica. Sin embargo, se sabe que se produce adicción yrogénica después del uso terapéutico de opioides. **Enfermedad cardíaca:** El fentanilo puede provocar bradicardia y debe administrarse con precaución en pacientes con bradiaritmias previas o ya existentes. Los datos de estudios intravenosos con fentanilo sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden mostrar un menor aclaramiento, prolongando su semivida y que por tanto, pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados deben ser vigilados atentamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo, y reducir la dosis, si fuera necesario. Kaptic debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, especialmente durante la fase de ajuste de dosis. El uso de Kaptic en pacientes con insuficiencia hepática o renal puede aumentar la biodisponibilidad de fentanilo y disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a su acumulación, aumentando y prolongando los efectos opioides. Deben adoptarse precauciones en el tratamiento de pacientes con hipovolemia e hipotensión. No se han realizado estudios de Kaptic en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica y por tanto, se recomiendan precauciones especiales durante la fase de ajuste de dosis. No deberían observarse efectos notables al cesar el tratamiento con Kaptic, si bien los síntomas posibles de la retirada son: ansiedad, temblor, sudoración, palidez, náusea y vómitos. **Síndrome serotoninérgico:** Se recomienda precaución cuando Kaptic 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 (SRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con los fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa [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 labil, 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 Kaptic. **4.5 Interacción con otros**

**KAPTIC®**  
Fentanilo (otono)



 **ferrer**

KAP JUN 2020