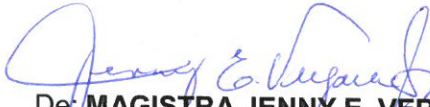


0022/CNFV/DFV/DNFD
21 de enero de 2016

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

INTERACCIÓN ENTRE FENTANILO, FÁRMACOS AFINES Y ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Algunos pacientes pueden presentar un aumento y una prolongación de los efectos de alfentanilo si se les administra fluconazol o voriconazol. Los datos in vitro indican que el itraconazol y el ketoconazol pueden interactuar de forma parecida. El fentanilo por vía intravenosa no parece interactuar con el itraconazol en sujetos sanos, pero se ha descrito un caso de posible intoxicación por opioides por la administración transdérmica de fentanilo.

Datos Clínicos

Alfentanilo

En un estudio cruzado, aleatorizado y a doble ciego, realizado en 9 individuos sanos tratados con 20 µg/Kg de alfentanilo por vía intravenosa tras administrarles 400 mg de fluconazol por vía oral o por infusión, se evidenció que el fluconazol redujo el aclaramiento de alfentanilo un 60%. También aumentaron la depresión respiratoria inducida por el alfentanilo y sus efectos subjetivos.

Un estudio aleatorizado y cruzado, llevado a cabo en 12 sujetos sanos, mostró que el voriconazol por vía oral (400 mg dos veces al día, el primer día y 200 mg dos veces al día, el segundo día) aumentó aproximadamente 5 veces el área bajo la curva (ABC) media de 20 µg/Kg de alfentanilo administrado por vía intravenosa 1 h después de la última dosis del antimicótico. El aclaramiento plasmático medio del alfentanilo disminuyó un 85% y su semivida de eliminación se prolongó de 1.5 a 6.6 h. Se produjeron náuseas en 5 sujetos y vómitos en 4.

Fentanilo

En un estudio cruzado realizado en 10 sujetos sanos, la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única intravenosa de 3 µg/Kg de fentanilo no se vieron alteradas por la administración de 200 mg de itraconazol una vez al día durante 4 días. Sin embargo, el laboratorio fabricante indica que se ha observado concentraciones plasmáticas aumentadas de alfentanilo en sujetos tratados con itraconazol, y en una notificación de un caso clínico, se describe signo de intoxicación por opioides (delirio con agitación, mioclonía bilateral de los músculos de la mano) en un hombre con cáncer y una grave candidiasis orofaríngea tratado con parches transdérmicos de 50 µg/h de fentanilo al día siguiente de iniciar un tratamiento con 200 mg de itraconazol por vía oral dos veces al día.

Mecanismo:

El fluconazol, itraconazol y voriconazol inhiben la isoenzima hepática CYP3A4 del citocromo P450, que intervienen en el metabolismo de alfentanilo y fentanilo. Sin embargo, el fentanilo experimenta una extracción hepática elevada, por lo que se afecta más por cambios en el flujo sanguíneo hepático que por cambios en las isoenzimas causantes del metabolismo; por tanto, se ve menos afectada por inhibidores de la isoenzima CYP3A4 que el alfentanilo. El sulfentanilo también tiene una elevada extracción hepática.

Importancia y orientación terapéutica

Según parece, la interacción del alfentanilo con el fluconazol y el voriconazol está bien establecida y es clínicamente importante. Los datos *in vitro* indican que el ketoconazol y el itraconazol puede interactuar de forma similar. El alfentanilo debe administrarse con precaución a los pacientes tratados recientemente con estos fármacos, y puede ser necesario administrar una dosis menor de alfentanilo. Hay que estar alerta ante cualquier indicio de prolongación de los efectos del alfentanilo y de depresión respiratoria.

El fentanilo intravenoso no se vio afectado por la administración de itraconazol en individuos sanos, pero la única notificación de un caso clínico con fentanilo transdérmico introduce una nota de precaución, en particular en los pacientes con enfermedad avanzada inestable. Son necesarios estudios adicionales. Los laboratorios fabricantes indican que el uso concomitante de potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol), con fentanilo oral o transdérmico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Esto puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas, que pueden producir una depresión respiratoria grave. Se necesita mantener un control estrecho y ajustar las dosis si es preciso.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).
- ❖ Solicitar a los laboratorios fabricantes de medicamentos que contengan fentanilo y afines, la inclusión de esta información de seguridad.

Recomendaciones:

- ❖ El alfentanilo debe administrarse con precaución a los pacientes tratados recientemente con fluconazol o voriconazol, por lo que puede ser necesario administrar una dosis menor de alfentanilo. Hay que estar alerta ante cualquier indicio de prolongación de los efectos del alfentanilo y de depresión respiratoria.
- ❖ *Los pacientes que reciban fentanilo con fluconazol u otros inhibidores del CYP3A4 (moderados o potentes) deberán ser cuidadosamente monitoreados, ajustando la dosis según necesidad.*
- ❖ *Los pacientes y/o cuidadores deberán ser advertidos de buscar atención médica si aparecen signos y síntomas potenciales de toxicidad, tales como: mareo, confusión, desmayo sedación extrema, bradicardia, respiración lenta o con dificultad y falta de respiración.*
- ❖ *Los pacientes tratados con formulaciones transdérmicas de fentanilo deben ser advertidos que las interacciones medicamentosas y los efectos del medicamento puede ser observados por periodos prolongados más allá de la remoción del parche, debido a que cantidades significativas de fentanilo son absorbidos desde la piel por 17 horas o más después que el parche es removido.*
- ❖ *Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.)*

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. BAXTER, Karen. Stockley. Interacciones Farmacológicas. Pharma Editores. Tercera edición. Barcelona. 2009. 1296 p.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76976/FT_76976.pdf>[consulta: 21/01/2016]

-----última línea-----

MD

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812: PANAMÁ 0618. PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsimil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa