

DOLOR ONCOLÓGICO DE DIFÍCIL CONTROL Y PAPEL DEL FENTANILO INTRANASAL CON PECTINA

Vías de administración de fentanilo para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico

Vicente Tormo Ferrero

Oncología Radioterápica, Hospital Universitari de Sant Joan D'Alacant, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Dolor irruptivo;
Cáncer;
Fentanilo;
Vías de administración

KEYWORDS

Breakthrough pain;
Cancer;
Fentanyl;
Routes of administration

Resumen

El dolor irruptivo se define como una exacerbación transitoria de dolor que se produce en un paciente con dolor de base bien controlado. Es muy frecuente entre los pacientes oncológicos. Por las características del dolor irruptivo es necesario que el opioide utilizado en su tratamiento sea potente, de acción rápida, con una duración de efecto corta y fácil de administrar. Por estos motivos, el fármaco ideal para su tratamiento es el fentanilo. En esta revisión se han evaluado 5 formas de administración del fentanilo, sus mecanismos de acción, sus perfiles farmacocinéticos y su eficacia. Se ha realizado una búsqueda utilizando las palabras «dolor irruptivo» y «cáncer» y «fentanilo» y/o «vías de administración». El fentanilo intranasal con pectina (PecFent®) presenta un perfil farmacocinético que se adapta de forma exacta a las características del dolor irruptivo oncológico. La administración intranasal es cómoda y de fácil manejo para el paciente. Se puede utilizar en pacientes que presentan intolerancia a la vía oral. Destaca su capacidad para proporcionar una respuesta analgésica rápida y uniforme episodio a episodio. Por estas razones se puede considerar de elección en pacientes oncológicos que presentan episodios de dolor irruptivo mal controlado.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Routes of fentanyl administration for the treatment of breakthrough cancer pain

Abstract

Breakthrough pain is defined as a transitory exacerbation of pain occurring in a patient with well-controlled background pain. This type of pain is highly common in cancer patients. Due to the characteristics of breakthrough pain, the opioid used in its treatment must be potent, fast-acting, with a short effect, and easy to administer. Consequently, the ideal drug for the treatment of breakthrough pain is fentanyl. The present review analyzes 5 routes of fentanyl administration, its mechanisms of action, its pharmaco-

netic profiles and its efficacy. A search was made using the words «breakthrough pain», «cancer» and «fentanyl» and/or «routes of administration». The pharmacokinetic profile of fentanyl pectin nasal spray (PecFent®) is perfectly tailored to the characteristics of breakthrough cancer pain. Intranasal administration is convenient and easy for the patient. This drug can be used in patients with intolerance to the oral route. It is able to provide a rapid and uniform analgesic response during repeat administrations. For these reasons, it can be considered the drug of choice in cancer patients with poorly-controlled breakthrough pain.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El dolor es uno de los síntomas más prevalentes en pacientes con cáncer, presente hasta en el 70-80% de los pacientes con enfermedad avanzada¹. Una de las formas de dolor más difíciles de controlar es el llamado dolor irruptivo, que se define como una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, que aparece sobre la base de un dolor de fondo persistente que, por otra parte, es estable y está bien controlado².

El dolor irruptivo presenta unas características especiales: intensidad elevada (> 7 en la escala visual analógica [EVA]), rapidez de instauración (1-5 min) y corta duración (usualmente < 30 min). Además, el 80% de los pacientes oncológicos en fase terminal presenta dificultad para la administración de medicamentos por vía oral (náuseas y vómitos, disfagia, obstrucción intestinal)³. Por estos motivos, el uso de vías de administración alternativas puede ser beneficioso y de gran utilidad para el control de este tipo de dolor.

Material y métodos

Para el desarrollo del presente trabajo se ha realizado una revisión no sistemática de la bibliografía publicada, a través de PubMed, utilizando palabras clave como «dolor irruptivo» y «cáncer» y «fentanilo» y/o «vías de administración».

En la presente revisión se incluyeron todos los trabajos que hacían referencia a farmacocinética, galénica de fármacos y distintas vías de administración de fentanilo.

Resultados

En la búsqueda se obtienen 17 trabajos (tabla 1). Existen 5 fórmulas eficaces para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico.

Vía transmucosa con citrato de fentanilo transmucosa oral (Actiq®)

Su administración es bucofaríngea y debe colocarse en la boca contra la mejilla, desplazando el aplicador. Debe chuparse, no masticarse, procurando tragar lo mínimo posible.

Tabla 1 Tipos de trabajos encontrados

Tipo de trabajo	Número
Galénica	5
Revisiones	3
Opinión de experto	1
Estudios abiertos de farmacocinética y farmacodinámica	7
Libros	1
Total revisados	17

El 25% del fentanilo disuelto se absorbe a través de la mucosa oral y es responsable del efecto terapéutico rápido⁴. El 75% restante pasa al tubo digestivo, donde una parte se absorbe de forma lenta por el tracto gastrointestinal y llega al sistema nervioso central⁴. De este modo, la administración transmucosa presenta una biodisponibilidad total del 50%⁴.

Su administración requiere 15 min⁴. El efecto analgésico se inicia a los 15 min y persiste aproximadamente durante 1-2 h⁴. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan a los 20-40 min de su administración⁴.

Entre los ensayos clínicos publicados destacamos el de John T. Farrar (1998), que compara citrato de fentanilo transmucosa oral (CFTO) con placebo en pacientes que presentaban dolor irruptivo oncológico y demuestra diferencias significativas en intensidad de dolor (PID) y alivio del dolor (PR) a partir de los 15 min en favor del CFTO.

El estudio de Coluzzi et al⁵ compara CFTO frente a sulfato de morfina de liberación rápida. Se obtuvieron mejores resultados con CFTO en PID, PR y evaluación global del tratamiento a los 60 min, pero no en cuanto a requerimientos de medicación de rescate adicional.

En una revisión Cochrane se determinó que la administración de CFTO producía mayor efecto analgésico, mejor satisfacción global y un inicio de acción más rápido que la medicación de rescate habitual, morfina de liberación inmediata.

Vía transmucosa con citrato de fentanilo en comprimidos bucales (Effentora®)

Se debe colocar en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía). No se debe chupar, masticar ni

tragar. Suele tardar 14-25 min para su disgregación⁶. No se han objetivado alteraciones en su absorción en pacientes con mucositis oral⁷.

Este compuesto añade ácido cítrico para mejorar la absorción de fentanilo. Así pues, disminuye el pH en la cavidad oral y aumenta la solubilidad del fentanilo, alcanzando una biodisponibilidad del 65%. El 50% de la dosis administrada se absorbe rápidamente por la mucosa bucal y pasa a la circulación sistémica, evitando el primer paso hepático, el otro 50% de la dosis se traga y se absorbe lentamente en el tubo digestivo⁶.

El efecto analgésico se inicia a los 10-15 min⁶. Su efecto máximo se alcanza 20-240 min tras su administración, con una mediana de 46,8 min⁶.

El estudio 009-14, fase III, aleatorizado, compara Effentora[®] con placebo en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor de Effentora[®] en las variables de suma de diferencia en intensidad de dolor (SPID) a los 30 min, PID a partir de los 15 min, PR > 33%, evaluación global de la medicación a los 30 y 60 min y en cuanto a empleo de medicación de rescate.

En el estudio C3039, fase III, aleatorizado, que comparaba con placebo nuevamente, se obtuvieron resultados similares al anterior a favor de Effentora[®].

Vía sublingual con citrato de fentanilo sublingual (Abstral[®])

Se debe administrar directamente bajo la lengua, en la parte más profunda. No se debe tragar, masticar ni chupar. Hay que dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual.

Dentro de la cavidad oral, la mucosa sublingual es la que presenta mayor permeabilidad.

Su tecnología, llamada oravescente, libera CO₂ en la cavidad bucal que disminuye el pH y facilita la solubilidad y absorción del fentanilo. Además contiene sustancias mucoadhesivas que provocan mayor retención sublingual y, como consecuencia, hay menor fentanilo vía oral. Ha demostrado biodisponibilidad proporcional a las distintas dosis⁸. No se ha estudiado la biodisponibilidad de este fármaco, pero se estima en alrededor del 70%⁹.

El efecto analgésico aparece en los primeros 10 min y su efecto máximo a los 22,5-240 min después de la administración¹⁰.

En los estudios SuF-002 (fase II, aleatorizado) y SF-005 (fase III, aleatorizado) se midió la eficacia de Abstral[®] comparado con placebo. En el SuF-002 se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la PID a los 5, 10, 15, 20 y 30 min en la evaluación global del tratamiento y en el uso de medicación de rescate, pero únicamente para la dosis de 400 µg. En el SF-005 se demostraron diferencias significativas en las variables siguientes: SPID a los 30 min, SPID a los 60 min, PID y PR a los 15, 30 y 60 min, evaluación global del tratamiento y empleo de medicación de rescate.

En el estudio observacional Sublime se evaluó retrospectivamente la efectividad de Abstral[®] en pacientes oncológicos con dolor irruptivo. Las conclusiones fueron que la eficacia del fentanilo sublingual estaba demostrada, porque hay un descenso significativo en valoración de la

EVA inicial. Además, la duración de los episodios de dolor irruptivo disminuye significativamente una vez iniciado el tratamiento con fentanilo sublingual.

Vía intranasal

La vía intranasal resulta fácil de usar para el paciente y la superficie de la mucosa nasal está muy vascularizada, por lo que esta vía de administración tiene una absorción y un inicio de acción especialmente rápidos¹¹. El fentanilo administrado a través de esta vía es absorbido rápida y efectivamente desde la mucosa nasal al torrente sanguíneo, evitando el efecto de primer paso en el hígado¹¹. Cuando el fentanilo se administra intranasalmente presenta una biodisponibilidad cercana al 70%¹¹.

El 5% de la cavidad nasal está relacionado con el sentido del olfato, dicha zona se encuentra situada en la parte superior de la cavidad nasal y puede permitir entrar en contacto con el fluido cerebroespinal¹². En consecuencia, la administración intranasal de fentanilo puede aportar analgesia de forma mucho más rápida rebasando la barrera hematoencefálica¹².

Vía intranasal con fentanilo en solución acuosa tamponada (Instanyl[®])

Su efecto analgésico se inicia a los 10 min¹³. Su efecto máximo se demuestra 12-15 min después de su administración¹³. Se estima una biodisponibilidad del 70-90%⁹.

En un estudio fase III, aleatorizado¹⁴, se comparó la eficacia del fentanilo intranasal con placebo en pacientes oncológicos que presentaban episodios de dolor irruptivo. Se demostró su inicio de acción a los 10 min. Las PID fueron mejores frente a placebo a los 10, 20, 40 y 60 min (p < 0,001) y las tasas de respuestas globales fueron del 51% para fentanilo intranasal y del 20% para placebo. Todo esto demuestra un mejor PR con Instanyl[®] durante 60 min.

Otro estudio¹⁵ comparó el fentanilo intranasal con CFTO (Actiq[®]). Prácticamente, el mismo número de pacientes fueron capaces de encontrar dosis efectivas tanto para los tratados con fentanilo intranasal como para los tratados con CFTO (85 y 87%, respectivamente). Por lo que respecta al tiempo, la PR media fue de 11 min para la vía intranasal y de 16 min para CFTO. La PID a 10 y 30 min fue mayor para la vía intranasal de forma significativa y para otros tiempos como 5, 15, 20 y 60 min¹⁴. Los pacientes prefirieron el fentanilo intranasal y lo encontraron más sencillo de usar¹⁴.

Pero con este sistema de administración intranasal, solución simple acuosa, no se puede controlar la absorción del fármaco, por lo que no existe control adecuado de las concentraciones plasmáticas, duración de la absorción o tiempo necesario para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas. Las soluciones acuosas simples pueden gotear, drenar rápidamente o tragarse, lo que puede modificar la respuesta terapéutica^{11,16}.

Vía intranasal con fentanilo en matriz de pectina (PecFent[®])

La administración intranasal con pectina puede incrementar la biodisponibilidad de fentanilo gracias al perfil farmacocinético de esta presentación¹². Aunque para los pacientes pasa inadvertido, la pectina modula la adminis-

Tabla 2 Datos comparativos más relevantes de las formas de administración de fentanilo para el tratamiento del dolor irruptivo^{4,6,10,13,22}

Productos especializados para dolor irruptivo	Forma de administración	Tiempo de aplicación (min)	Inicio de acción (min)	T _{max} (min)	Requiere saliva
Actiq®	Comprimido para chupar	15	15	20-40	Sí
Effentora®	Comprimido bucal	14-25	10-15	46,8	Sí
Abstral®	Comprimido sublingual	Disolución rápida	10	22,5-240	Sí
Instanyl®	Espray intranasal (solución acuosa)	Pulverización	10	12-15	No
PecFent®	Espray intranasal (con pectina)	Pulverización	5	15-21	No

T_{max}: tiempo máximo.

Datos extraídos de la ficha técnica de los distintos fármacos.

tración del fentanilo (evitando picos indeseados) y anula el goteo nasal y posnasal¹².

Este sistema libera en la cavidad nasal un fino aerosol de gotículas de fentanilo de igual tamaño, en una solución con pectina¹⁷. Las gotículas se gelifican y el fentanilo se difunde desde la matriz de gel, optimizando su administración al torrente sanguíneo¹⁷. El sistema PecSys™ de administración intranasal de fármacos creado a base de pectina se usa para modular la administración y la absorción del fentanilo¹⁷. Está diseñado para gelificarse al contacto con superficies mucosas como resultado de la interacción de la pectina con los iones calcio presentes en el fluido de la mucosa¹⁷. Esto permite controlar el perfil farmacocinético del fentanilo administrado¹⁷. Aumenta la duración de la acción, modificando las C_{max}, para que estas se encuentren dentro de los valores terapéuticos deseados a lo largo de la duración del episodio de dolor y ofreciendo un tiempo máximo (T_{max}) corto¹⁷. Posibilita una absorción rápida¹⁷. Controla la C_{max} de inicio evitando la aparición de «picos» de concentración plasmática, con posibles efectos adversos asociados, que sí aparecen con otros fármacos^{11,16,17}.

Se estima una biodisponibilidad del 70-90%⁹. Este sistema también ayuda a reducir el aclaramiento mucociliar del fármaco, evita el goteo nasal y la ingestión del medicamento. En un estudio en el que se comparó el espray intranasal de fentanilo con pectina (FINP) frente a CFTO se demostró que FINP consiguió su T_{max} en 15-21 min frente a los 90 min que precisó CFTO y que FINP 200 µg proporcionó una C_{max} 2,3 veces superior a CFTO 200 µg¹⁸.

En el estudio CP043, aleatorizado, se comparó la eficacia del fentanilo intranasal con pectina (PecFent®) con placebo en pacientes oncológicos que presentaban episodios de dolor irruptivo. Se demostró su inicio de acción a los 5 min¹⁹. El fentanilo fue más efectivo en la PID en todas las mediciones (5, 10, 15, 30, 45 y 60 min) y su acción analgésica fue más rápida que el placebo. También hubo menor necesidad de administrar medicación de rescate con PecFent®¹⁹.

El estudio CP044, de diseño parecido al anterior, probó que PecFent® fue superior al sulfato de morfina de liberación rápida y de nuevo demostró su inicio de acción a los 5 min²⁰.

Por último se realizó un estudio a largo plazo para analizar la seguridad y consistencia en la eficacia del fármaco (estudio CP045). Se realizaron exploraciones nasales objetivas y no se vio ningún dato de obstrucción, inflamación,

siendo la mayoría de las quejas síntomas subjetivos. Otros datos importantes de este estudio fueron que cerca del 90% de los pacientes no tuvo que aumentar la dosis inicial del fármaco y que en el 94% de los 42.227 episodios tratados no fue necesaria medicación adicional de rescate. Este estudio demuestra la tolerabilidad y que se mantuvo la eficacia de la dosis durante la administración prolongada del fármaco²¹.

PecFent® inicia su analgesia a los 5 min^{19,20,22}. Su C_{max} se logra a los 15-21 min de la administración y ha demostrado su seguridad y tolerabilidad a largo plazo^{18,21,22}.

Conclusiones

El agente ideal para el tratamiento del dolor irruptivo debe poseer gran rapidez de acción combinada con una duración de efecto corta, potencia analgésica elevada, debe ser útil para el tratamiento del dolor nociceptivo y somático, dosis/efecto controlable, no invasivo, fácil de usar y de gran seguridad.

La aplicación de fentanilo por vía intramucosa (oral/intranasal) permite un alivio casi inmediato del dolor, con un inicio de acción del fármaco de entre 5-15 min y una duración del efecto de 1-2 h. Por estos motivos, el fentanilo parece el fármaco ideal y la vía transmucosa la ruta que más se ajusta a los requerimientos del dolor irruptivo.

Se debe seleccionar la vía de administración de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente.

Las formulaciones oral y sublingual poseen limitada evidencia sobre su eficacia, por lo que se necesita la realización de estudios comparativos frente a otros fármacos. Se han publicado pocos estudios y en la mayoría el comparador es placebo. Su empleo puede ser inadecuado o problemático para los pacientes que experimentan disfagia, candidiasis, xerostomía o mucositis oral, aunque el tratamiento no está necesariamente contraindicado.

El fentanilo intranasal con pectina es seguro, de fácil aplicación, con un perfil de eficacia probado y una toxicidad similar a otros opioides conocidos. Con la administración intranasal se evitan complicaciones de la administración oral. Esta vía permite alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces de fentanilo más rápidamente que la vía transmucosa oral o sublingual (tabla 2; fig. 1). Este

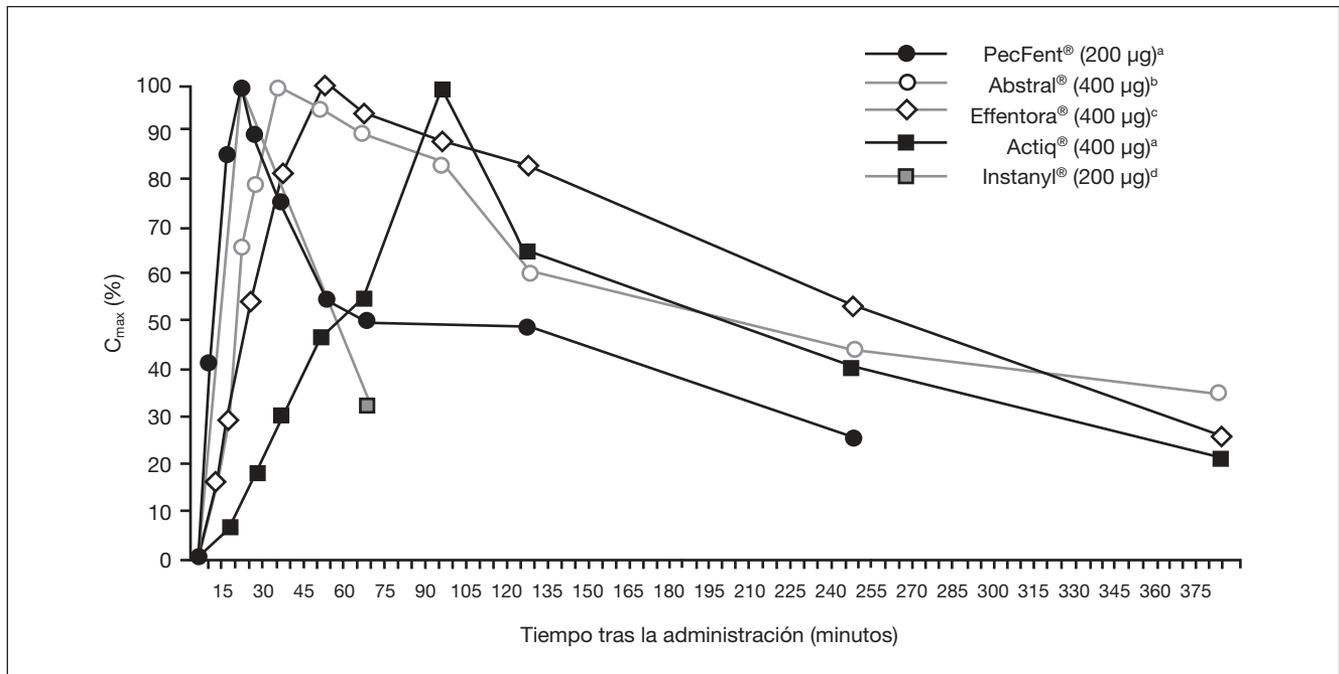


Figura 1 Gráfica de perfiles farmacocinéticos. Los perfiles están tomados de diferentes estudios (los valores de C_{max} se han calculado a través de concentraciones plasmáticas) y no pueden ser directamente comparados.

^aFisher et al. *Int J Clin Pharm Ther.* 2010;48:860-7¹⁸.

^bLennernas et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;59:249-53⁸.

^cDarwish et al. *Clin Drug Investig.* 2007;27:605-11⁷.

^dDatos obtenidos de su ficha técnica¹³.

rápido inicio de acción y la duración relativamente breve mimetizan de forma precisa el patrón característico de un episodio de dolor irruptivo oncológico. Además, la vía intranasal es una vía de administración no invasiva que presenta una alta aceptación por parte de los pacientes^{11,12,17,19,22}.

El sistema PecSys™ permite optimizar la absorción de fentanilo. Favorece una absorción rápida (T_{max} corto) y controlada (controla la C_{max} de inicio evitando picos de concentración y efectos adversos asociados)^{17,18}. Con este sistema se consigue modular y controlar la C_{max} consiguiendo valores terapéuticos deseados durante la totalidad del episodio de dolor irruptivo^{17,18,22}.

En mi opinión, el fármaco ideal para el control del dolor irruptivo oncológico es el fentanilo y la vía de administración preferida sería la vía intranasal con pectina, por su perfil farmacocinético, su eficacia demostrada y su fácil administración.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Velázquez I. Definición, clasificación y epidemiología. XIX Reunión de la Asociación Andaluza del Dolor: Cádiz, 2010. p. 6-8.
- Portenoy RK, Forbes K, Lussier D. Difficult pain problems an integrated approach. En: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Caiman K. *Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. p. 438-58.
- Trujillo CC, Montoya M, Bruera E. Vías alternativas a la vía oral para administración sistémica de opioides en cuidados paliativos. Revisión de la literatura. *Med Pal.* 2005;12:1-15.
- Actiq®. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001;91:123-30.
- Effentora®. Summary of Product Characteristics. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
- Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang JG. Absorption of fentanyl from fentanyl bucal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. *Clin Drug Investig.* 2007;27:605-11.
- Lennernas B, Hedner T, Holmberg M, Bredenberg S, Wystrom C, Lennernas H, et al. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;59:249-53.
- Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs.* 2012;72:191.
- Abstral®. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
- Prommer E, Thompson L. Intranasal fentanyl for pain control: current status with a focus on patient considerations. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:157-64.
- Taylor D, Galan V, Weinstein SM, Reyes E, Pupo-Araya AR, Rauck R, et al; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. Fentanyl

- pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. *J Support Oncol.* 2010;8:201.
13. Instanyl®. Ficha Técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
 14. Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 [mu] g for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther.* 2009;31:1177-91.
 15. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2805-15.
 16. Castile J, Cheng YH, Simmons B, Perelman M, Smith A, Watts P, et al. Development of in vitro models to demonstrate the ability of PecSys, an in situ nasal gelling technology, to reduce nasal run-off and drip. 2012; Early Online:1-9.
 17. Watts P, Smith A. PecSys: Tecnología de gelificación in situ para optimizar la administración nasal de fármacos. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6:543-53.
 18. Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Farmacocinética y biodisponibilidad relativa del espray intranasal de fentanilo con pectina 100-800 µg en voluntarios sanos. *Int J Clin Pharm Ther.* 2010;48:860-7.
 19. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicentre placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain.* 2010;151:617-24.
 20. Fallon M, Reale C, Davies A, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, et al. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol.* 2011;9:224-31.
 21. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres L, Sitte T, Deka AC, Herrera IG, et al. On behalf of the fentanyl nasal spray study 045 investigators group. Long-term safety, tolerability and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag.* 2010;6:319-28.
 22. PecFent®. Summary of Product Characteristics. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>