

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fendivia 12 microgramos/hora parche transdérmico
Fendivia 25 microgramos/hora parche transdérmico
Fendivia 50 microgramos/hora parche transdérmico
Fendivia 75 microgramos/hora parche transdérmico
Fendivia 100 microgramos/hora parche transdérmico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fendivia 12 microgramos/hora: Cada parche transdérmico contiene 1,38 mg de fentanilo en un parche de 4,2 cm² y libera 12 microgramos de fentanilo por hora.
Fendivia 25 microgramos/hora: Cada parche transdérmico contiene 2,75 mg de fentanilo en un parche de 8,4 cm² y libera 25 microgramos de fentanilo por hora.
Fendivia 50 microgramos/hora: Cada parche transdérmico contiene 5,50 mg de fentanilo en un parche de 16,8 cm² y libera 50 microgramos de fentanilo por hora.
Fendivia 75 microgramos/hora: Cada parche transdérmico contiene 8,25 mg de fentanilo en un parche de 25,2 cm² y libera 75 microgramos de fentanilo por hora.
Fendivia 100 microgramos/hora: Cada parche transdérmico contiene 11,0 mg de fentanilo en un parche de 33,6 cm² y libera 100 microgramos de fentanilo por hora.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

El parche de fentanilo es un parche rectangular y translúcido en una lámina protectora desechable. La lámina protectora es de mayor tamaño que el parche.

Los parches están marcados con una impresión en color indicando la marca comercial, el principio activo y la dosis:

Fendivia 12 microgramos/hora: Impresión de color marrón
Fendivia 25 microgramos/hora: Impresión de color rojo
Fendivia 50 microgramos/hora: Impresión de color verde
Fendivia 75 microgramos/hora: Impresión de color azul claro
Fendivia 100 microgramos/hora: Impresión de color gris

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Fendivia está indicado en el control del dolor crónico intenso, que requiere la administración continua de opioides a largo plazo.

Niños

Control a largo plazo del dolor crónico intenso en niños mayores de 2 años que estén recibiendo terapia con opioides.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis de Fendivia deben individualizarse en función del estado del paciente, y debe evaluarse periódicamente tras su aplicación. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja. Los parches se han diseñado para liberar aproximadamente 12, 25, 50, 75 y 100 $\mu\text{g/h}$ de fentanilo en la circulación sistémica, lo que representa alrededor de 0,3; 0,6; 1,2; 1,8; y 2,4 mg al día, respectivamente.

Selección de la dosis inicial

La dosis inicial adecuada de Fendivia se debe basar en la dosis actual de opioide que esté recibiendo el paciente. Se recomienda el uso de Fendivia en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores a considerar son las condiciones generales actuales y el estado médico del paciente, incluyendo peso corporal, edad y grado de debilidad, así como su grado de tolerancia a los opioides.

Adultos:

Pacientes con tolerancia a opioides

Para pasar a los pacientes con tolerancia a opioides de un opioide oral o parenteral a Fendivia, consulte la tabla inferior de conversión en potencia equianalgésica. La dosis se puede ajustar posteriormente incrementándola o disminuyéndola, si fuese necesario, en incrementos de 12 o 25 $\mu\text{g/h}$ para alcanzar la dosis apropiada más baja de Fendivia, dependiendo de la respuesta y las necesidades analgésicas adicionales.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides

En general, la vía transdérmica no está recomendada en pacientes sin tratamiento previo con opioides. Se deben considerar vías de administración alternativas (oral, parenteral). Para evitar la sobredosis, se recomienda que estos pacientes sin tratamiento previo con opioides, reciban dosis bajas de opioides de liberación inmediata (p. ej., morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) que deberán ajustarse hasta que se alcance una dosis analgésica equivalente a Fendivia con una velocidad de liberación de 12 $\mu\text{g/h}$ o 25 $\mu\text{g/h}$. Los pacientes podrán cambiar entonces a Fendivia.

Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que Fendivia es la única opción de tratamiento adecuada para los pacientes sin tratamiento previo con opioides, solo se valorará la dosis inicial más baja (es decir, 12 $\mu\text{g/h}$). En estos casos el paciente debe ser estrechamente monitorizado. Existe la posibilidad de que se produzca hipoventilación grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de Fendivia, al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides (ver secciones 4.4 y 4.9).

Conversión en potencia equianalgésica

En pacientes en tratamiento con analgésicos opioides, la dosis inicial de Fendivia se debe basar en la dosis diaria del opioide previo. Para calcular la dosis inicial adecuada de Fendivia, se deben seguir estos pasos.

1. Calcular la dosis cada 24 horas (mg/día) del opioide que se esté utilizando actualmente.
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral cada 24 horas equianalgésica utilizando los factores de multiplicación de la Tabla 1 correspondiente a la vía de administración.

3. Calcular la dosis de Fendivia correspondiente a la dosis equianalgésica calculada de morfina cada 24 horas, utilizando la tabla de conversión de dosis 2 o 3 tal y como se indica a continuación:
 - a. Tabla 2: Cuando se trate de pacientes adultos con necesidad de rotación de opioides o con una menor estabilidad clínica (el ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1).
 - b. Tabla 3: Cuando se trate de adultos estables y que toleran bien el tratamiento con opioides (el ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 100:1)

Tabla 1: Tabla de conversión - Factores de multiplicación para convertir la dosis diaria de los opioides previamente utilizados en la dosis equianalgésica de morfina oral cada 24 horas
(mg/día del opioide previo x factor = dosis equianalgésica de morfina oral cada 24 horas)

| Opioide anterior | Vía de administración | Factor de multiplicación |
|------------------|-----------------------|--------------------------|
| morfina | oral | 1 ^a |
| | parenteral | 3 |
| buprenorfina | sublingual | 75 |
| | parenteral | 100 |
| codeína | oral | 0,15 |
| | parenteral | 0,23 ^b |
| diamorfina | oral | 0,5 |
| | parenteral | 6 ^b |
| fentanilo | oral | - |
| | parenteral | 300 |
| hidromorfona | oral | 4 |
| | parenteral | 20 ^b |
| cetobemidona | oral | 1 |
| | parenteral | 3 |
| levorfanol | oral | 7,5 |
| | parenteral | 15 ^b |
| metadona | oral | 1,5 |
| | parenteral | 3 ^b |
| oxicodona | oral | 1,5 |
| | parenteral | 3 |
| oximorfona | rectal | 3 |
| | parenteral | 30 ^b |
| petidina | oral | - |
| | parenteral | 0,4 ^b |
| tapentadol | oral | 0,4 |
| | parenteral | - |
| tramadol | oral | 0,25 |
| | parenteral | 0,3 |

^a La potencia para la morfina oral/IM está basada en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

^b Basado en estudios de dosis única en los cuales cada dosis IM del principio activo mencionado se comparó con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son las recomendadas cuando se cambia de vía parenteral a vía oral.

Referencia: Adaptado de 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 y 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. En: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabla 2: Dosis de inicio recomendada de Fendivia basada en la dosis diaria de morfina oral (para pacientes

que necesitan rotación de opioides o pacientes con menor estabilidad clínica: la proporción de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1)¹

| Morfina oral de 24 horas (mg/día) | Dosis de Fendivia (µg/h) |
|--|---|
| < 90 | 12 |
| 90-134 | 25 |
| 135-224 | 50 |
| 225-314 | 75 |
| 315-404 | 100 |
| 405-494 | 125 |
| 495-584 | 150 |
| 585-674 | 175 |
| 675-764 | 200 |
| 765-854 | 225 |
| 855-944 | 250 |
| 945-1034 | 275 |
| 1035-1124 | 300 |

¹ En ensayos clínicos, estos intervalos de las dosis diarias de morfina oral se emplearon como base para la conversión a Fendivia.

Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de Fendivia basada en la dosis diaria de morfina oral (para pacientes que reciben terapia con opioides estable y bien tolerada: la proporción de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 100:1)

| Morfina oral de 24 horas (mg/día) | Dosis de Fendivia (µg/h) |
|--|---|
| ≤ 44 | 12 |
| 45-89 | 25 |
| 90-149 | 50 |
| 150-209 | 75 |
| 210-269 | 100 |
| 270-329 | 125 |
| 330-389 | 150 |
| 390-449 | 175 |
| 450-509 | 200 |
| 510-569 | 225 |
| 570-629 | 250 |
| 630-689 | 275 |
| 690-749 | 300 |

La evaluación inicial del efecto analgésico máximo de Fendivia no puede realizarse antes de que el parche permanezca aplicado durante 24 horas. Este periodo de retraso es debido al incremento gradual de la concentración de fentanilo sérico en las 24 horas posteriores a la aplicación inicial del parche

Por tanto, el tratamiento analgésico previo debe ser retirado gradualmente tras la aplicación inicial de la dosis hasta que se alcance un efecto analgésico con Fendivia.

Ajuste de dosis y mantenimiento del tratamiento

El parche de Fendivia debe sustituirse cada 72 horas.

La dosis se debe ajustar de manera individual y basándose en el uso diario medio de analgésicos suplementarios hasta que se alcance un equilibrio entre la eficacia analgésica y su tolerabilidad. El ajuste de la dosis debe realizarse normalmente en incrementos de 12 µg/h o 25 µg/h, aunque deberán tenerse en cuenta las necesidades de los analgésicos adicionales (morfina oral 45/90 mg/día ≈ Fendivia 12/25 µg/h) y la situación de dolor del paciente. Tras un aumento de la dosis, el paciente puede tardar hasta 6 días en

alcanzar un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por tanto, tras un aumento de la dosis, los pacientes deben llevar el parche con la dosis mayor durante dos aplicaciones de 72 horas antes de hacer más aumentos de la dosis.

Puede usarse más de un parche de Fendivia para dosis mayores de 100 µg/h. Los pacientes pueden precisar dosis suplementarias periódicas de algún analgésico de acción corta para el dolor irruptivo. Algunos pacientes pueden precisar métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis de Fendivia supera los 300 µg/h.

Si la analgesia es insuficiente, únicamente durante la primera aplicación, el parche de Fendivia se podrá sustituir a las 48 horas por otro de la misma dosis, o se podrá aumentar la dosis después de un periodo de 72 horas.

Si es necesario sustituir el parche (p. ej., si se cae el parche) antes de las 72 horas, se debe aplicar un parche de la misma dosis en una zona diferente de la piel. Esto puede hacer que aumenten las concentraciones séricas (ver sección 5.2) y se debe monitorizar estrechamente al paciente.

Duración y objetivos del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con Fendivia, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Interrupción del tratamiento con Fendivia

Si es necesario discontinuar el tratamiento con Fendivia, la sustitución por otros opioides debe ser gradual comenzando por una dosis baja y aumentando progresivamente. Esto es debido a que las concentraciones de fentanilo decaen gradualmente al retirar el parche de Fendivia. El periodo de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50% será como mínimo de 20 horas. En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver sección 4.8).

Los síntomas de abstinencia característicos del tratamiento con opioides pueden aparecer en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis.

Las Tablas 1, 2 y 3 se deben utilizar solamente para la conversión de otros opioides a Fendivia y no de Fendivia a otras terapias para evitar sobrestimar la dosis del nuevo analgésico y causar una potencial sobredosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben ser vigilados con cuidado y debe individualizarse la dosis basándose en el estado del paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes de edad avanzada y sin tratamiento previo con opioides, tan solo se debe considerar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. En estos casos, para el tratamiento inicial solo se deberá considerar la dosis de Fendivia 12 µg/h.

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser vigilados con cuidado y debe individualizarse la dosis basándose en el estado del paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes sin tratamiento previo con opioides con insuficiencia renal o hepática, solo se debe considerar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. En estos casos, para el tratamiento inicial solo se deberá considerar la dosis de Fendivia 12 µg/h.

Población pediátrica

Adolescentes desde 16 años de edad

Seguir la posología indicada en adultos.

Niños de 2 a 16 años de edad

Fendivia se debe usar únicamente en pacientes pediátricos (de 2 a 16 años) con tolerancia a los opioides y que ya estén recibiendo dosis equivalentes de al menos 30 mg de morfina oral al día. Para convertir las dosis de opioides orales o parenterales a Fendivia en pacientes pediátricos, se debe usar la tabla de conversión en potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de Fendivia en base a la dosis diaria de morfina oral (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de Fendivia recomendada para pacientes pediátricos¹ basada en la dosis diaria de morfina oral²

| Morfina oral de 24 horas (mg/día) | Dosis de Fendivia (µg/h) |
|--|-------------------------------------|
| 30-44 | 12 |
| 45-134 | 25 |

¹ La conversión a dosis mayores de 25 µg/h de Fendivia es la misma para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (Ver tabla 2).

² En ensayos clínicos, estos intervalos de dosis diarias de morfina oral se emplearon como base para la conversión a Fendivia.

En dos estudios pediátricos, la dosis necesaria de parches transdérmicos de fentanilo fue calculada de una manera conservadora: 30 mg a 44 mg de morfina vía oral por día o su dosis de opioide equivalente fue sustituido por un parche transdérmico de fentanilo 12 µg/hora. En niños se debe tener en cuenta que este programa de conversión solo aplica al cambio de morfina oral (o su equivalente) a parches transdérmicos de fentanilo. El programa de conversión no se debe usar para convertir fentanilo transdérmico en otros opioides, ya que se podría producir sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de Fendivia no será el máximo durante las primeras 24 horas. Por lo tanto, después del cambio a Fendivia, durante las 12 primeras horas se debe tratar al paciente con la dosis analgésica normal que se estuviese administrando anteriormente. En las 12 horas siguientes, estos analgésicos deberían ser administrados en base a la necesidad clínica.

Se recomienda la monitorización del paciente en cuanto a reacciones adversas, las cuales pueden incluir hipoventilación, durante al menos 48 horas después del inicio de tratamiento con Fendivia o durante el aumento de la dosis en la titulación (ver sección 4.4).

Fendivia no se debe utilizar en niños menores de 2 años porque no se ha establecido su eficacia y seguridad.

Ajuste de dosis y mantenimiento en niños

El parche de Fendivia debe sustituirse cada 72 horas. La dosis debe ser valorada de forma individualizada hasta que se alcance el equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad. La dosis no se debe aumentar en intervalos de menos de 72 horas. Si el efecto analgésico de Fendivia es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Se puede decidir aumentar la dosis dependiendo de las necesidades analgésicas adicionales y de la intensidad del dolor del niño. Los ajustes de dosis se deben hacer en incrementos de 12 µg/h.

Forma de administración

Fendivia es para uso transdérmico

Fendivia debe aplicarse en una zona de la piel no irritada y no irradiada, en una superficie plana en el torso o en la parte superior de los brazos.

La zona superior de la espalda es el lugar más recomendable para aplicar el parche en niños pequeños con el fin de evitar que ellos mismos puedan desprenderlo.

Si el lugar de la aplicación tiene vello (es preferible una zona sin vello), éste debe cortarse (no afeitarse) antes de la aplicación. Si el lugar de la aplicación de Fendivia necesita limpiarse antes de la aplicación del parche, debe hacerse con agua. No se deben emplear jabones, aceites, lociones o cualquier otro agente que pueda irritar la piel o alterar sus características. La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche. Se deben observar bien los parches antes de usarlos. No se deben usar en ninguna situación parches que estén cortados, divididos o dañados.

Fendivia se debe aplicar inmediatamente después de sacarlo del envase sellado. Para sacar el parche de la bolsa protectora, localice la muesca precortada (indicada por una flecha sobre la etiqueta del parche) a lo largo del borde sellado. Doble la bolsa por la muesca, entonces con cuidado rasgue el material de la bolsa. Después abra la bolsa a lo largo de ambos lados, doblando la bolsa abierta como un libro. La capa protectora del parche está cortada. Doble el parche por la mitad y elimine por separado las dos partes de la capa protectora. Evite tocar el lado adhesivo del parche. Aplique el parche en la piel ejerciendo una ligera presión con la palma de la mano durante unos 30 segundos. Asegúrese de que los bordes del parche están correctamente adheridos. Después lávese las manos con agua.

Fendivia puede llevarse de forma continua durante 72 horas. El siguiente parche debe aplicarse en un lugar diferente de la piel, después de haber retirado el anterior parche transdérmico. Deben pasar varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Dolor agudo o postoperatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.

Depresión respiratoria grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves deben ser monitorizados durante al menos 24 horas después de la retirada de Fendivia, o durante más tiempo, según los síntomas clínicos, debido a que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente, tardando entre 20 y 27 horas en reducir a un 50% su concentración.

Se debe indicar tanto a los pacientes como a sus cuidadores que Fendivia contiene un principio activo en una cantidad potencialmente mortal, especialmente para niños. Por tanto, ellos deben mantener todos los parches fuera de la vista y del alcance de los niños, tanto antes como después de su uso. Debido a los riesgos, incluidos los desenlaces fatales, asociados con la ingesta accidental, el uso indebido y el abuso, se debe recomendar a los pacientes y a sus cuidadores que mantengan Fendivia en un lugar seguro y protegido, que no sea accesible para otras personas.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides y pacientes no tolerantes a los opioides

En casos muy raros, en pacientes sin tratamiento previo con opioides, el uso de parches de Fendivia se ha asociado a depresión respiratoria significativa y/o mortal cuando se usó como tratamiento opioide inicial, en especial en pacientes con dolor no oncológico. Existe la posibilidad de que se produzca hipoventilación grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de Fendivia al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides, sobre todo en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia al desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre los pacientes. Se recomienda el uso de Fendivia en pacientes que hayan demostrado tolerancia previa a los opioides (ver sección 4.2).

Depresión respiratoria

Algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con Fendivia; deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede permanecer tras la retirada del parche de Fendivia. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al aumentar la dosis de Fendivia (ver sección 4.9). Los depresores del sistema nervioso central pueden aumentar la depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En pacientes que presentan ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.

Riesgo del uso concomitante de depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, alcohol y estupefacientes depresores del SNC

El uso concomitante de Fendivia y medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, alcohol o estupefacientes depresores del SNC puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos debe reservarse a pacientes para los que no existan otros tratamientos alternativos. Si se decide prescribir Fendivia 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, que tengan en cuenta estos síntomas. (Ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar crónica

Fendivia puede tener efectos adversos más graves en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otras enfermedades pulmonares. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Efectos del tratamiento a largo plazo y tolerancia

En todos los pacientes, se puede desarrollar tolerancia a los efectos analgésicos, hiperalgesia, dependencia física y dependencia psicológica tras la administración repetida de opioides, mientras que se desarrolla una tolerancia incompleta para algunos efectos secundarios como el estreñimiento inducido por opioides. Particularmente en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer, se ha informado que es posible que no experimenten una mejora significativa en la intensidad del dolor con el tratamiento continuo con opioides a largo plazo. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento (ver sección 4.2). Cuando se decida que no hay beneficio para la continuación, se debe aplicar una reducción gradual para abordar los síntomas de abstinencia.

No suspenda abruptamente Fendivia en un paciente físicamente dependiente de opioides. El síndrome de abstinencia del fármaco puede ocurrir tras la interrupción brusca del tratamiento o la reducción de la dosis. Se han notificado casos de que la disminución rápida de Fendivia en un paciente con dependencia física de los opioides puede provocar síntomas de abstinencia graves y dolor incontrolable (ver las secciones 4.2 y 4.8). Cuando un paciente ya no requiere terapia, se recomienda disminuir la dosis gradualmente para

minimizar los síntomas de abstinencia. La reducción gradual de una dosis alta puede llevar semanas o meses.

El síndrome de abstinencia de fármacos opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpitaciones. También pueden desarrollarse otros síntomas como irritabilidad, agitación, ansiedad, hipercinesia, temblor, debilidad, insomnio, anorexia, calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca.

Trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

El uso repetido de Fendivia puede provocar un trastorno por uso de opioides (TUO). El riesgo de TUO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o mal uso intencional de Fendivia puede resultar en sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar TUO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastorno por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (ej.: depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad). Antes de iniciar el tratamiento con Fendivia y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y signos del TUO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. Los pacientes tratados con medicamentos opioides deben ser monitoreados para detectar signos de TUO, como el comportamiento de búsqueda de drogas (ej.: solicitudes de resurtido demasiado pronto), particularmente con pacientes con mayor riesgo. Esto incluye la revisión de opioides concomitantes y drogas psicoactivas (como las benzodiazepinas). Para pacientes con signos y síntomas de TUO, se debe considerar la consulta con un especialista en adicciones. Si se va a suspender el uso de opioides (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso central, incluida la hipertensión intracraneal

Fendivia debe usarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ como, por ejemplo, los que tengan evidencia de presión intracraneal elevada, trastornos de la conciencia o coma. Fendivia debe emplearse con cuidado en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedades cardíacas

Fentanilo puede producir bradicardia y debe, por tanto, administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias.

Hipotensión

Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia aguda. La hipotensión sintomática y/o hipovolemia subyacentes deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con parches transdérmicos de fentanilo.

Insuficiencia hepática

Dado que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática puede retrasar su eliminación. Deben observarse de cerca los pacientes con insuficiencia hepática que reciben Fendivia en busca de signos de intoxicación por fentanilo, reduciendo la dosis de Fendivia si es necesario (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte a la eliminación de fentanilo de forma clínicamente relevante, se aconseja precaución porque no se ha evaluado la farmacocinética de fentanilo en esta población de pacientes (ver sección 5.2). El tratamiento solo debe considerarse si los beneficios superan los riesgos. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben Fendivia, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de intoxicación por fentanilo, y debe reducirse la dosis si es necesario. Se aplican restricciones adicionales a los pacientes sin tratamiento previo con opioides y con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Fiebre/aplicación de calor externo

Las concentraciones de fentanilo pueden aumentar si aumenta la temperatura de la piel (ver sección 5.2). Por tanto, los pacientes con fiebre deben de ser monitorizados en cuanto a efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de Fendivia si es necesario. Existe un riesgo potencial de aumento en la liberación de fentanilo del parche, dependiente del aumento de la temperatura, que puede conducir a una posible sobredosis y muerte.

Se debe advertir a los pacientes que eviten exponer directamente el lugar de la aplicación de Fendivia a fuentes externas de calor directo, tales como compresas calientes, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceado, tomar el sol, bolsas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños calientes de hidromasaje.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando se administra Fendivia conjuntamente con fármacos que afectan a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

Se puede desarrollar síndrome serotoninérgico, que puede comprometer seriamente la vida del paciente, con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tales como Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRSs) e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs), y con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los Inhibidores de la Monoaminoxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro del intervalo de dosis recomendada (ver sección 4.5).

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, el tratamiento con Fendivia se debe interrumpir.

Interacciones con otros medicamentos

Inhibidores del CYP3A4

El empleo concomitante de Fendivia con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos pudiendo causar depresión respiratoria grave. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de fentanilo con inhibidores del CYP3A4 salvo que los beneficios superen el mayor riesgo de reacciones adversas. En general, los pacientes deben esperar 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de Fendivia. No obstante, la duración de la inhibición varía y, con algunos inhibidores del CYP3A4 con una vida media larga de eliminación, como amiodarona, o para inhibidores tiempo-dependientes tales como eritromicina, idelalisib, nicardipino y ritonavir, puede necesitarse un periodo más prolongado. Por tanto, se debe consultar la información de producto del inhibidor del CYP3A4 para conocer la vida media del principio activo y la duración del efecto inhibidor antes de aplicar el primer parche de Fendivia. Los pacientes tratados con Fendivia deben esperar al menos una semana tras la retirada del último parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de Fendivia con un inhibidor del CYP3A4, se debe garantizar una vigilancia estrecha por la aparición de signos o síntomas de un aumento o prolongación de los efectos terapéuticos y adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y se debe reducir o interrumpir la dosis de Fendivia si se considera necesario (ver sección 4.5).

Exposición accidental debido a una transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de una persona que no lo está utilizando (particularmente un niño), mientras se comparte cama o hay contacto físico cercano con una persona que lleve el parche, puede resultar en una sobredosis de opiáceos para la persona que no utiliza el parche. Se

debe avisar a los pacientes que si accidentalmente ocurre una transferencia del parche, el parche se debe quitar inmediatamente de la piel de la persona que no lo está utilizando (ver sección 4.9).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos obtenidos en estudios con fentanilo intravenoso indican que los pacientes de edad avanzada pueden experimentar una reducción en el aclaramiento, una vida media del fármaco prolongada y pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada que reciban Fendivia deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanilo y deberá reducirse la dosis si es necesario (ver sección 5.2).

Tracto gastrointestinal

Los opioides aumentan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo del tránsito intestinal puede ser responsable del estreñimiento causado por fentanilo. Se debe aconsejar a los pacientes la toma de medidas para prevenir el estreñimiento y debe considerarse el uso de un laxante como profilaxis. Se debe tener especial precaución en pacientes con estreñimiento crónico. Si hay presencia o sospecha de íleo paralítico, se debe interrumpir el tratamiento con Fendivia.

Pacientes con miastenia gravis

Reacciones no-epilépticas (mio)clónicas pueden ocurrir. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con miastenia gravis.

Uso en deportistas

El uso de parches de fentanilo puede conducir a una prueba de dopaje positivo. El uso de parches de fentanilo como agente de dopaje puede ser peligroso para la salud.

Uso concomitante con opioides con acción agonista/antagonista mixta

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbufina o pentazocina (ver también sección 4.5).

Población pediátrica

Fendivia no se debe administrar a pacientes pediátricos sin tratamiento previo con opioides (ver sección 4.2). Existe un potencial de hipoventilación grave o que ponga en riesgo la vida del paciente independientemente de la dosis de Fendivia parche transdérmico administrada.

Fendivia no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad. Fendivia debe ser administrado solo a niños con tolerancia a los opioides con 2 años de edad o mayores (ver sección 4.2).

Para evitar la ingesta accidental en niños, hay que tener precaución a la hora de elegir el lugar de aplicación del parche de Fendivia (ver secciones 4.2 y 6.6) y supervisar atentamente la adhesión del parche.

Hiperalgnesia inducida por opioides

La hiperalgnesia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide en la que hay un aumento en la percepción del dolor a pesar de una exposición estable o aumentada a los opioides. Se diferencia de la tolerancia en que se requieren dosis más altas de opioides para lograr el mismo efecto analgésico o tratar el dolor recurrente. La HIO puede manifestarse como mayores niveles de dolor, dolor más generalizado (es decir, menos focalizado) o dolor por estímulos ordinarios (es decir, no dolorosos) (alodinia) sin evidencia de progresión de la enfermedad. Cuando se sospecha HIO, la dosis de opioide debe reducirse o disminuirse, si es posible.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol y los estupefacientes depresores del SNC

El empleo concomitante de Fendivia con otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes, alcohol y estupefacientes depresores del SNC), relajantes músculo-esqueléticos y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede resultar en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. La prescripción concomitante de depresores del SNC y Fendivia debe reservarse para pacientes para los que no son posibles opciones de tratamiento alternativas. El uso concomitante de alguno de estos fármacos con Fendivia requiere un estrecho seguimiento y observación. La dosis y duración del uso concomitante deben ser limitados (ver sección 4.4)

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAOs)

No se recomienda el empleo de Fendivia en pacientes que requieren la administración concomitante de un IMAO. Se han notificado interacciones severas e impredecibles con IMAOs, implicando la potenciación de efectos opiáceos o potenciación de efectos serotoninérgicos. Por lo tanto, Fendivia no debe utilizarse en el transcurso de los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta de fentanilo con fármacos serotoninérgicos, tales como un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o un Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) o un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno que puede comprometer seriamente la vida del paciente. Utilizar concomitantemente con precaución. Observe atentamente al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Uso concomitante con opioides con acción agonista/antagonista mixta

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbufina o pentazocina. Estos fármacos tienen alta afinidad por los receptores opioides con actividad intrínseca relativamente baja y, por ello, antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, pudiendo producir síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia a opioides (ver también sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanilo, un principio activo con elevado aclaramiento, es metabolizado de forma rápida y extensa, principalmente por el CYP3A4.

El empleo concomitante de Fendivia con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos, pudiendo causar depresión respiratoria grave. Se espera que el grado de interacción con los inhibidores potentes del CYP3A4 sea mayor que con los inhibidores débiles o moderados del CYP3A4.

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave tras la administración conjunta de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluido un caso mortal tras la administración conjunta con un inhibidor moderado del CYP3A4. No se recomienda el empleo concomitante de inhibidores CYP3A4 y Fendivia, a no ser que el paciente esté monitorizado estrechamente (ver sección 4.4). Ejemplos de principios activos que pueden aumentar las concentraciones de fentanilo son: amiodarona, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, ritonavir, verapamilo y voriconazol (esta lista no es exhaustiva). Tras la administración conjunta de inhibidores débiles, moderados o potentes del CYP3A4 con fentanilo intravenoso a corto plazo, las disminuciones del aclaramiento de fentanilo fueron en general $\leq 25\%$; no obstante, con ritonavir (un inhibidor potente del

CYP3A4), el aclaramiento de fentanilo disminuyó por término medio un 67%. No se conoce el alcance de las interacciones de los inhibidores del CYP3A4 con la administración de fentanilo transdérmico a largo plazo, pero puede ser mayor que con la administración intravenosa a corto plazo.

Inductores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores del CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico. Se aconseja precaución durante el uso concomitante de inductores del CYP3A4 y Fendivia. Puede ser necesario aumentar la dosis de Fendivia o cambiar a otro medicamento analgésico. Se debe garantizar una disminución de la dosis de fentanilo y una vigilancia minuciosa, previamente a la suspensión del tratamiento concomitante con un inductor del CYP3A4. Los efectos del inductor disminuyen gradualmente y se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales pueden aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos y podrían causar depresión respiratoria grave. Se debe continuar con la cuidadosa monitorización del paciente hasta que se alcance un efecto estable del fármaco. Ejemplos de los principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de fentanilo son: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina (esta lista no es exhaustiva).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de Fendivia en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, aunque se haya visto que fentanilo como anestésico IV atraviesa la placenta en las gestaciones humanas. Con el uso crónico materno de Fendivia durante el embarazo, se ha notificado en lactantes recién nacidos síndrome de abstinencia neonatal. Fendivia no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

El uso de Fendivia durante el parto no se recomienda ya que no se debe usar para el control del dolor agudo o post-operatorio (ver sección 4.3). Además, como fentanilo atraviesa la placenta, el uso de Fendivia durante el parto puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia

Fentanilo es excretado en la leche materna y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. Por lo tanto, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Fendivia y durante al menos 72 horas después de la retirada del parche.

Fertilidad

No se disponen de datos clínicos sobre los efectos de fentanilo en la fertilidad. Algunos estudios en ratas han revelado una disminución de la fertilidad y un aumento de la mortalidad embrionaria a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fendivia puede deteriorar la capacidad mental y/o física necesaria para la realización de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el empleo de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de fentanilo transdérmico se evaluó en 1.565 pacientes adultos y 289 pediátricos que participaron en 11 ensayos clínicos (1 doble ciego y controlado con placebo; 7 abiertos y con control activo; 3 abiertos y sin grupo de control), en el tratamiento del dolor crónico oncológico y no oncológico. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de fentanilo transdérmico y se obtuvieron datos de seguridad. Atendiendo a los datos de seguridad recopilados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (es decir, incidencia $\geq 10\%$) fueron: náuseas (35,7 %), vómitos (23,2 %), estreñimiento (23,1 %), somnolencia (15,0 %), mareo (13,1 %) y cefaleas (11,8 %).

Las reacciones adversas notificadas con el uso de fentanilo transdérmico en estos ensayos clínicos, incluidas las reacciones adversas mencionadas anteriormente, y las procedentes de datos postcomercialización, se enumeran a continuación en la Tabla 5.

Las categorías de frecuencia utilizan el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos clínicos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por clase de órgano y sistema, y en orden de gravedad descendente dentro de cada categoría de frecuencia.

| Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos | | | | | |
|--|--------------------------------|--|--|-------|---|
| Clase de Órgano/Sistema | Categoría de frecuencia | | | | |
| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | No conocida |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | | | Shock anafiláctico, Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide |
| Trastornos endocrinos | | | | | Carencia de andrógenos |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Anorexia | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio, Depresión, Ansiedad, Estado confusional, Alucinaciones | Agitación, Desorientación, Estado de euforia | | Delirio, dependencia |

| | | | | | |
|---|---------------------------------|---|---|------------------------|-----------|
| Trastorno del sistema nervioso | Somnolencia, Mareo, Cefalea | Temblores, Parestesia | Hipoestesia, Convulsión (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas), Amnesia, Disminución del nivel de consciencia, Pérdida de la consciencia | | |
| Trastornos oculares | | | Visión borrosa | Miosis | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Vértigo | | | |
| Trastornos cardíacos | | Palpitaciones, Taquicardia | Bradipnea, Cianosis | | |
| Trastornos vasculares | | Hipertensión | Hipotensión | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Disnea | Depresión respiratoria, Dificultad respiratoria | Apnea, Hipoventilación | Bradipnea |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, Vómitos, Estreñimiento | Diarrea, Sequedad bucal, Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Dispepsia | Íleo, Disfagia | Subíleo | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Hiperhidrosis, Prurito, Exantema, Eritema | Eczema, Dermatitis alérgica, Trastorno de la piel, Dermatitis, Dermatitis de contacto | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Espasmos musculares | Contracción muscular | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Retención urinaria | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | Disfunción eréctil, Disfunción sexual | | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|---------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fatiga, Edema periférico, Astenia, Malestar, Sensación de frío | Reacción en el lugar de aplicación, Enfermedad pseudogripal, Sensación de cambio de temperatura corporal, Hipersensibilidad en el lugar de aplicación, Síndrome de abstinencia, Pirexia* | Dermatitis en el lugar de aplicación, Eczema en el lugar de aplicación | Tolerancia a los opioides |
|--|--|--|--|--|---------------------------|

* La frecuencia asignada (poco frecuente) se basa en el análisis de la incidencia que incluyeron solo a pacientes adultos y pediátricos con dolor no oncológico en ensayos clínicos.

Población pediátrica

La seguridad de fentanilo parche transdérmico se evaluó en 289 pacientes pediátricos (<18 años) que participaron en 3 ensayos clínicos que evaluaban el control del dolor crónico o continuo de origen oncológico o no oncológico. Estos pacientes recibieron al menos 1 dosis de fentanilo parche transdérmico y se obtuvieron datos de seguridad (ver sección 5.1).

El perfil de seguridad en niños y adolescentes tratados con fentanilo parche transdérmico fue similar al observado en adultos. No se identificó ningún riesgo en la población pediátrica más allá de lo esperado con el uso de opioides para el alivio de dolor asociado con enfermedad grave y parece que no existe ningún riesgo específico para la población pediátrica relacionado con el uso de fentanilo parche transdérmico en niños tan jóvenes como de 2 años de edad cuando se utiliza como se indica.

Atendiendo a los datos de seguridad agrupados recogidos de estos 3 ensayos clínicos en pacientes pediátricos, las reacciones adversas notificadas más frecuentes (es decir, incidencia $\geq 10\%$) fueron vómitos (33,9 %), náuseas (23,5 %), cefaleas (16,3 %), estreñimiento (13,5 %), diarrea (12,8 %) y prurito (12,8 %).

Tolerancia

Puede aparecer tolerancia con el uso repetido.

Dependencia farmacológica

El uso repetido de Fendivia puede provocar dependencia farmacológica, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia a opioides (náuseas, vómitos, diarreas, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus tratamientos previos con otros analgésicos opioides a fentanilo parche transdérmico o si se interrumpe el tratamiento repentinamente (ver secciones 4.2 y 4.4).

Cuando las madres durante el embarazo usaron de forma crónica fentanilo transdérmico, se han comunicado, en muy pocos casos, que los lactantes recién nacidos experimentaban síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6).

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando fentanilo se administró concomitantemente con medicamentos altamente serotoninérgicos (ver secciones 4.4. y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis de fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto más grave la depresión respiratoria. También se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

Tratamiento

Como medida inmediata para el tratamiento de la depresión respiratoria se retirará el parche de Fendivia y se provocará la estimulación física y verbal del paciente. Estas acciones pueden seguirse de la administración de un antagonista específico de opioides como la naloxona.

La depresión respiratoria después de una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista opioide administrado. El intervalo entre las dosis de antagonistas IV debe elegirse cuidadosamente debido a la posibilidad de re-narcotización tras la retirada del parche; puede ser necesaria la administración repetida de naloxona o su uso en infusión continua. La inversión del efecto narcótico puede producir la aparición de dolor agudo y la liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica lo requiere, puede ser preciso establecer y mantener una vía aérea abierta, posiblemente con una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal y debe administrarse oxígeno y respiración asistida o controlada, según se precise. Se debe mantener una temperatura corporal adecuada y una ingesta suficiente de líquidos.

Si se produce hipotensión severa o persistente, se debe considerar la hipovolemia y se debe controlar la situación con una fluidoterapia parenteral adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Fentanilo es un analgésico opioide que interacciona fundamentalmente con el receptor opioide μ . Sus principales acciones terapéuticas son la analgesia y la sedación.

Población pediátrica

La seguridad de fentanilo transdérmico fue evaluada en tres ensayos clínicos abiertos en 289 pacientes pediátricos con dolor crónico, desde 2 hasta 17 años de edad, ambos inclusive. Ochenta de ellos tenían de 2 a 6 años, ambos inclusive. De los 289 pacientes incluidos en estos tres ensayos, 110 empezaron el tratamiento con fentanilo transdérmico con una dosis de 12 μ g/h. De estos 110 pacientes, 23 (20,9%) habían estado recibiendo previamente dosis equivalentes de <30 mg de morfina oral al día, 66 (60,0%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral al día y 12 (10,9%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de al menos 45 mg de morfina oral al día (no se dispone de datos de 9

[8,2%] pacientes). Los 179 pacientes restantes utilizaron dosis iniciales de 25 µg/h y mayores, y 174 (97,2%) de ellos habían recibido dosis de opioides equivalente de al menos 45 mg de morfina oral al día. Entre los 5 pacientes restantes con una dosis inicial de al menos 25 µg/h cuya dosis previa de opioides era equivalente a <45 mg de morfina oral al día, 1 (0,6%) había estado recibiendo previamente el equivalente a <30 mg de morfina oral al día y 4 (2,2%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral al día (ver sección 4.8).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fentanilo en parches transdérmicos proporciona una liberación sistémica continua de fentanilo durante el periodo de aplicación de 72 horas. Tras la aplicación del parche transdérmico de fentanilo, la piel bajo el parche absorbe fentanilo y en las capas más altas de la piel se concentra un depósito de fentanilo. Fentanilo pasa entonces a la circulación sistémica. La matriz polimérica y la difusión de fentanilo a través de las capas cutáneas garantizan que la tasa de liberación sea relativamente constante. El gradiente de concentración existente entre el parche y la concentración menor en la piel produce la liberación del medicamento. La biodisponibilidad media de fentanilo tras la aplicación del parche transdérmico es del 92%.

Tras la aplicación inicial del parche transdérmico de fentanilo, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, estabilizándose generalmente entre las 12 y las 24 horas y permaneciendo relativamente constantes durante el resto de las 72 horas del periodo de aplicación. Al final de la segunda aplicación de 72 horas, se alcanza un estado estacionario de la concentración sérica y se mantiene durante las aplicaciones posteriores de un parche del mismo tamaño. Debido a la acumulación, los valores de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ durante un intervalo de administración en estado estacionario son aproximadamente un 40% mayores que tras una sola aplicación. Los pacientes alcanzan y mantienen una concentración sérica en estado estacionario que está determinada por la variación individual de la permeabilidad cutánea y el aclaramiento corporal de fentanilo. Se ha observado una elevada variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas.

Un modelo farmacocinético ha sugerido que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar un 14% (intervalo 0- 26%) si se aplica un nuevo parche después de 24 horas en vez de la aplicación recomendada a las 72 horas.

La elevación de la temperatura corporal puede aumentar la absorción de fentanilo aplicado por vía transdérmica (ver sección 4.4). Un aumento de la temperatura de la piel por la aplicación de una almohada térmica a baja temperatura sobre el parche de fentanilo durante las 10 primeras horas de una única aplicación incrementó el valor medio del AUC de fentanilo en 2,2 veces y la concentración media al final de la aplicación de calor en un 61%.

Distribución

Fentanilo se distribuye rápidamente a varios tejidos y órganos, como demuestra el alto volumen de distribución (3 a 10 l/kg tras su administración intravenosa a los pacientes). Fentanilo se acumula en el músculo esquelético y el tejido adiposo, y se libera lentamente a la sangre.

En un estudio de pacientes con cáncer tratados con fentanilo transdérmico, la unión a proteínas plasmáticas fue, por término medio, del 95% (rango, 77-100%). Fentanilo atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. También atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

Fentanilo es un fármaco con un elevado aclaramiento que se metaboliza rápida y extensamente, principalmente por medio del CYP3A4, en el hígado. El metabolito principal, norfentanilo, y otros metabolitos son inactivos. La piel parece no metabolizar fentanilo liberado transdérmicamente. Esto se determinó en un estudio sobre queratinocitos humanos y en ensayos clínicos en los cuales el 92 % de la dosis liberada por el sistema (parche) se observó que era fentanilo inalterado que apareció en circulación sistémica.

Eliminación

Después de una aplicación de 72 horas del parche, el rango de vida media de fentanilo es de 20-27 horas. Como consecuencia de la absorción continuada de fentanilo desde el depósito formado en la piel tras la retirada del parche, la vida media de fentanilo tras la administración transdérmica es entre 2 a 3 veces mayor que con la administración intravenosa.

Después de la administración intravenosa, los valores medios de aclaramiento total de fentanilo en los estudios oscilan en general entre 34 y 66 l/h.

En el transcurso de las 72 horas tras la administración IV de fentanilo, aproximadamente un 75% de la dosis se excreta a través de la orina y aproximadamente un 9% de la dosis en las heces. La excreción se produce primordialmente en forma de metabolitos, y menos del 10% de la dosis se excreta como principio activo inalterado.

Linealidad/ No linealidad

Las concentraciones séricas de fentanilo alcanzadas son proporcionales al tamaño del parche de fentanilo. La farmacocinética de fentanilo transdérmico no se modifica con la aplicación repetida.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Existe una elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética de fentanilo, en las relaciones entre las concentraciones de fentanilo y los efectos terapéuticos y adversos, y en la tolerancia a los opioides. La concentración mínima efectiva de fentanilo depende de la intensidad del dolor y del uso previo de tratamiento con opioides. Tanto la concentración mínima efectiva como la concentración a la que se presenta toxicidad aumentan cuando aumenta la tolerancia. Por tanto, no es posible establecer un rango óptimo de concentración terapéutica de fentanilo. El ajuste de la dosis individual de fentanilo se debe basar en la respuesta del paciente y su nivel de tolerancia. Se debe tener en cuenta un periodo de 12 a 24 horas tras la aplicación del primer parche y tras un aumento de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos procedentes de estudios con fentanilo intravenoso sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden tener un aclaramiento reducido, una vida media prolongada del fármaco, y pueden ser más sensibles al medicamento que los pacientes más jóvenes. En un estudio llevado a cabo con parches transdérmicos de fentanilo, los voluntarios sanos de edad avanzada mostraron una farmacocinética de fentanilo que no se diferenció significativamente de la obtenida en voluntarios sanos jóvenes; aunque las concentraciones séricas máximas tendían a ser más bajas y la vida media se prolongó a aproximadamente 34 horas. En los pacientes de edad avanzada, se debe vigilar estrechamente la posible aparición de síntomas de toxicidad por fentanilo, y debe reducirse la dosis si es necesario (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Es esperable que la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de fentanilo sea limitada, ya que la excreción urinaria de fentanilo inalterado es inferior al 10% y no hay metabolitos activos conocidos eliminados por el riñón. No obstante, no se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de fentanilo, por lo que se recomienda precaución (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

Deben observarse de cerca los pacientes con insuficiencia hepática en busca de signos de toxicidad por fentanilo, reduciendo la dosis de fentanilo si es necesario (ver sección 4.4). Los datos en pacientes con cirrosis y los datos simulados en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática tratados con fentanilo transdérmico sugieren que las concentraciones de fentanilo pueden aumentar y el aclaramiento de fentanilo puede disminuir en comparación con los pacientes con función hepática normal. Las simulaciones sugieren que el AUC en estado estacionario de los pacientes con enfermedad hepática de grado B de Child-Pugh (puntuación Child-Pugh = 8) serían aproximadamente 1,36 veces mayores en comparación con las observadas en pacientes con función hepática normal (Grado A; puntuación Child-Pugh = 5.5). En cuanto a los pacientes con enfermedad hepática de grado C (puntuación Child-Pugh = 12.5), los resultados indican que la concentración de fentanilo se acumula con cada administración, haciendo que estos pacientes tengan un AUC en estado estacionario aproximadamente unas 3,72 veces mayor.

Población pediátrica

Se midieron las concentraciones de fentanilo en más de 250 niños de 2 a 17 años a los que se aplicaron parches de fentanilo en el rango de dosis de 12,5 a 300 µg/h. Cuando se ajusta al peso corporal, el aclaramiento (l/h/kg) parece ser aproximadamente un 80% mayor en niños de 2 a 5 años de edad y un 25% mayor en niños de 6 a 10 años de edad, en comparación con niños de 11 a 16 años de edad, en quienes es de esperar el mismo aclaramiento que en adultos. Estos hallazgos se han tenido en cuenta para determinar las dosis recomendadas en pacientes pediátricos (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad en reproducción y desarrollo empleando la administración parenteral de fentanilo. En un estudio realizado en ratas, fentanilo no afectó a la fertilidad masculina. Algunos estudios en ratas hembra mostraron fertilidad reducida y un aumento de la mortalidad embrionaria.

Los efectos en el embrión se debieron a la toxicidad materna y no fueron un efecto directo del medicamento en el embrión en desarrollo. No hubo indicios de efectos teratogénicos en estudios realizados en dos especies (ratas y conejos). En un estudio sobre desarrollo pre y posnatal, la tasa de supervivencia de la descendencia se redujo de manera significativa con dosis que reducían ligeramente el peso materno. Este efecto pudo deberse a una alteración del cuidado materno o ser un efecto directo de fentanilo en las crías. No se observaron efectos sobre el desarrollo somático y el comportamiento de la descendencia.

Los análisis mutagénicos en bacterias y en roedores mostraron resultados negativos. Fentanilo indujo efectos mutagénicos en células de mamífero *in vitro*, comparable al de otros opioides analgésicos. Es improbable que exista riesgo mutagénico con el uso de dosis terapéuticas, ya que los efectos aparecieron solo con concentraciones altas.

Un estudio de carcinogenicidad (inyecciones subcutáneas diarias de fentanilo hidrocloreuro durante dos años en ratas Sprague Dawley) no indujo efectos indicativos de potencial oncogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dipropilen glicol
Hidroxipropil celulosa
Dimeticona
Adhesivos de silicona (resistentes a las aminas)
Membrana de liberación, etileno acetato de vinilo (EVA)
Lámina de apoyo, lámina de tereftalato de polietileno (PTE)
Lámina protectora desechable, lámina de poliéster revestida de fluoropolímero.
Tinta de impresión

6.2. Incompatibilidades

Para evitar interferencias con las propiedades adhesivas de Fendivia, no se deben aplicar cremas, ni aceites, ni lociones ni polvos a la zona de la piel cuando se aplique el parche de Fendivia.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada parche se envasa de forma individual en un sobre sellado al calor hecho de papel, aluminio y acrilonitrilo- acrilato de metilo-butadieno (AMAB).

Presentaciones:

1 parche, 3 parches, 5 parches, 10 parches y 20 parches

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la eliminación:

Los parches usados deben de ser doblados de manera que el lado adhesivo del parche se pegue sobre sí mismo y desechados posteriormente de forma segura. 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

TAKEDA FARMACÉUTICA ESPAÑA, S.A.

Paseo de la Castellana 95, planta 22

Edificio Torre Europa

28046 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12 microgramos/hora: 68518

25 microgramos/hora: 68493

50 microgramos/hora: 68494

75 microgramos/hora: 68495
100 microgramos/hora: 68496

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

26-02-2007/ 16-09-2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10-04-2024