FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fentanilo Aurovitas Spain 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Fentanilo Aurovitas Spain 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Fentanilo Aurovitas Spain 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Fentanilo Aurovitas Spain 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fentanilo Aurovitas Spain 25 microgramos/h parches transdérmicos:
Cada parche libera 25 microgramos de fentanilo por hora. Cada parche de 7,5 cm^2 contiene 4,125 mg de fentanilo.

Fentanilo Aurovitas Spain 50 microgramos/h parches transdérmicos:
Cada parche libera 50 microgramos de fentanilo por hora. Cada parche de 15 cm^2 contiene 8,25 mg de fentanilo.

Fentanilo Aurovitas Spain 75 microgramos/h parches transdérmicos:
Cada parche libera 75 microgramos de fentanilo por hora. Cada parche de 22,5 cm^2 contiene 12,375 mg de fentanilo.

Fentanilo Aurovitas Spain 100 microgramos/h parches transdérmicos:
Cada parche libera 100 microgramos de fentanilo por hora. Cada parche de 30 cm^2 contiene 16,5 mg de fentanilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Fentanilo Aurovitas Spain 25 microgramos/h parches transdérmicos
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanyl 25 µg/h”.

Fentanilo Aurovitas Spain 50 microgramos/h parches transdérmicos
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanyl 50 µg/h”.

Fentanilo Aurovitas Spain 75 microgramos/h parches transdérmicos
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanyl 75 µg/h”.

Fentanilo Aurovitas Spain 100 microgramos/h parches transdérmicos
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanyl 100 µg/h”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 fentanilo 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 25, 50, 75 y 100 µg/h de fentanilo en la circulación sistémica, lo que representa alrededor de 0,6; 1,2; 1,8; y 2,4 mg al día, respectivamente.

Selección de la dosis inicial
La dosis inicial adecuada de fentanilo se fijará tomando como base la dosis actual de opioide que esté recibiendo el paciente. Se recomienda el uso de fentanilo 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 fentanilo, 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 µg/h para alcanzar la dosis apropiada más baja de fentanilo, 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 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 fentanilo con una velocidad de liberación de 12 µg/h o 25 µg/h. Los pacientes podrán cambiar entonces a fentanilo. Están disponibles parches con una velocidad de liberación de 12 µg/h y se deben utilizar como dosis de inicio.

Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que fentanilo 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 µg/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 fentanilo, 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 fentanilo se debe basar en la dosis diaria del opioide previo. Para calcular la dosis inicial adecuada de fentanilo, 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 fentanilo 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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 2: Dosis de inicio recomendada de fentanilo por vía transdérmica 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 24 horas (mg/día)	**Dosis de fentanilo (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 fentanilo.

Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de fentanilo por vía transdérmica 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 fentanilo (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 fentanilo 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 lo tanto, el tratamiento analgésico previo debe ser retirado gradualmente tras la aplicación inicial de la dosis hasta que se alcance un efecto analgésico con fentanilo.

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento
El parche de fentanilo debe sustituirse cada 72 horas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ≈ fentanilo por vía transdérmica 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 fentanilo para dosis mayores de 100 µg/h.

Los pacientes pueden precisar dosis suplementarias periódicas de un analgésico de acción corta para el dolor irruptivo. Algunos pacientes pueden precisar métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis de fentanilo supera los 300 µg/h.

Duración y objetivos del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento con el parche transdérmico de fentanilo, 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).

Si la analgesia es insuficiente, únicamente durante la primera aplicación, el parche de fentanilo 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.

Interrupción del tratamiento con fentanilo
Si es necesario discontinuar el tratamiento con Fentanilo Aurovitas Spain, 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 fentanilo.

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 secciones 4.4 y 4.8). Se ha notificado que una interrupción rápida de analgésicos opioides en pacientes con dependencia física a los opioides ha provocado síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. La disminución progresiva se debe basar en la dosis individual, duración del tratamiento y respuesta del paciente respecto al dolor y los síntomas de abstinencia. Los pacientes que reciban tratamiento a largo plazo pueden necesitar una disminución progresiva más gradual. Se puede considerar un programa de reducción más rápido en pacientes que hayan sido tratados durante un corto periodo.

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 fentanilo y no de fentanilo a otras terapias para evitar sobrestimar la dosis del nuevo analgésico y causar una potencial sobredosis.

Poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 fentanilo 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 que presenten 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 fentanilo 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
Fentanilo Aurovitas Spain se debe usar únicamente en pacientes pediátricos (de 2 a 16 años) con tolerancia a 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 Fentanilo Aurovitas Spain en pacientes pediátricos, se debe usar la tabla de conversión en potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de fentanilo en base a la dosis diaria de morfina oral (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de fentanilo por vía transdérmica para pacientes pediátricos[1] basada en la dosis diaria de morfina oral[2]

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

[1] La conversión a dosis mayores de 25 µg/h de fentanilo 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 fentanilo parches transdérmicos.

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 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 de fentanilo. El programa de conversión no se debe usar para convertir fentanilo por vía transdérmica en otros opioides, ya que se podría producir sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de fentanilo no será óptimo durante las primeras 24 horas. Por consiguiente, durante las primeras 12 horas después de cambiar a Fentanilo Aurovitas Spain, se debe dar al paciente la dosis normal previa de analgésicos. En las 12 horas siguientes, estos analgésicos deben ser administrados según 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 Fentanilo Aurovitas Spain o durante el aumento de la dosis en el ajuste (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fentanilo 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 fentanilo 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 Fentanilo Aurovitas Spain es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Dependiendo de las necesidades analgésicas adicionales y de la intensidad del dolor del niño, se puede decidir aumentar la dosis. Los ajustes de dosis se deben hacer en incrementos de 12 µg/h.

Forma de administración
Fentanilo Aurovitas Spain es para uso transdérmico.
Fentanilo Aurovitas Spain debe aplicarse en una zona de la piel no irritada y no irradiada, en una superficie plana del torso o de la parte superior de los brazos.

En los niños pequeños, la parte superior de la espalda es la ubicación preferible, con el fin de minimizar así la posibilidad de que el niño se quite el parche.

Si el lugar de aplicación tiene vello (es preferible una zona sin vello), éste debe cortarse (no afeitarse) antes de la aplicación. Si el lugar de aplicación de Fentanilo Aurovitas Spain necesita limpiarse antes de la aplicación del parche, la limpieza 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.

Fentanilo Aurovitas Spain se debe aplicar inmediatamente después de sacarlo del envase sellado. El parche debe retirarse de la bolsa protectora doblando en primer lugar la muesca (situada cerca de la punta de la flecha en la etiqueta de la bolsa) y luego con cuidado rasgando el material de la bolsa. Si se utilizan tijeras para abrir la bolsa, se debe cortar cerca del borde sellado para así no dañar el parche que se encuentra dentro de la bolsa. 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 limpia.

Fentanilo 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.

Como el parche transdérmico está protegido por una lámina externa impermeable, también puede llevarse puesto mientras se ducha.

Ocasionalmente, puede requerirse la adhesión adicional del parche.

Si permanece algún residuo del parche transdérmico en la piel tras su retirada, puede eliminarse mediante lavado usando cantidades abundantes de agua y jabón. No puede usarse alcohol ni otros disolventes para el lavado, ya que pueden penetrar en la piel debido al efecto del parche.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Fentanilo Aurovitas Spain, 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 fentanilo 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, incluyendo la muerte, asociados con una ingestión accidental, mal uso y abuso, se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores que guarden fentanilo en un lugar protegido y seguro, no accesible a 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 fentanilo 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 fentanilo 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 fentanilo en pacientes que hayan demostrado tolerancia previa a los opioides (ver sección 4.2).

<u>Depresión respiratoria</u>
Algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con Fentanilo Aurovitas Spain; deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede permanecer tras la retirada del parche de Fentanilo Aurovitas Spain. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al incrementar la dosis de fentanilo (ver sección 4.9). Los depresores del sistema nervioso central pueden aumentar la depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, que incluyen apnea central del sueño (ACS) e hipoxia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis-dependiente. Se debe considerar la disminución de la dosis total de opioides en los pacientes que presenten ACS.

Riesgo del uso concomitante de depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados, el alcohol y los medicamentos narcóticos depresores del SNC
El uso concomitante de fentanilo con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, alcohol o medicamentos narcóticos depresores del SNC puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con medicamentos sedantes se debe reservar para los pacientes para los que no sean posibles opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir fentanilo de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Hay que vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Enfermedad pulmonar crónica
Fentanilo Aurovitas Spain puede tener efectos adversos más graves en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras enfermedades pulmonares. En estos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

*Efectos del tratamiento a largo plazo y tolerancia*En todos los pacientes, se puede desarrollar tolerancia a los efectos análgesicos, hiperalgesia, dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides, mientras que se desarrolla tolerancia parcial para algunos efectos adversos como el extreñimiento inducido por opioides. Particularmente en pacientes con dolor crónico no oncológico, se ha notificado que ellos probablemente 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 la continuación no aporta ningún beneficio, se deberá aplicar una reducción gradual de la dosis para abordar los síntomas de abstinencia.

No suspenda bruscamente Fentanilo en un paciente con dependencia física a los opioides. Se puede producir síndrome de abstinencia con la suspensión brusca del tratamiento o la reducción brusca de la dosis. Se ha notificado que una disminución rápida de Fentanilo en pacientes con dependencia física a los opioides puede provocar síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado (ver sección 4.2 y sección 4.8). Cuando un paciente deje de necesitar tratamiento, se aconseja reducir gradualmente la dosis para reducir al mínimo los síntomas de abstinencia. La disminución progresiva a partir de una dosis alta puede llevar semanas o meses.

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

Trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)
El uso repetido de Fentanilo puede conducir a un trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides.

El abuso o mal uso intencionado de fentanilo puede causar sobredosis y/o muerte.
El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en los pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en los consumidores actuales de tabaco o en los pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con el parche transdérmico de fentanilo 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 los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Hay que vigilar a todos los pacientes tratados con medicamentos opioides en busca de signos de TCO, como comportamiento de búsqueda de medicamentos (p. ej., peticiones de recetas demasiado tempranas), sobre todo, a los pacientes que tengan mayor riesgo. Esto incluye la revisión de los medicamentos opioides y psicoactivos concomitantes (como las benzodiazepinas). En los pacientes con signos y síntomas de TCO se deberá considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones. Si se va a interrumpir el tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso central, incluida la hipertensión intracraneal
Fentanilo Aurovitas Spain debe usarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO_2, como aquellos que presenten evidencia de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aumento de la presión intracraneal, deterioro de la consciencia o coma. Fentanilo Aurovitas Spain debe usarse con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

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

Hipotensión
Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia aguda. Antes de que comience el tratamiento con parches transdérmicos de fentanilo, debe corregirse la hipotensión sintomática subyacente y/o la hipovolemia.

Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática puede retrasar la eliminación de fentanilo porque éste se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben Fentanilo Aurovitas Spain, deben ser vigilados cuidadosamente por si aparecen signos de toxicidad por fentanilo, y la dosis de Fentanilo Aurovitas Spain debe reducirse si fuera 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). Solo se debe considerar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. Si a los pacientes con insuficiencia renal se les administra fentanilo, deben ser vigilados estrechamente por si aparecieran signos de toxicidad por fentanilo, reduciendo la dosis si fuera 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 elevarse si aumenta la temperatura de la piel (ver sección 5.2). Por tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitorizados en cuanto a efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de fentanilo si es necesario. Existe un riesgo potencial de aumento en la liberación del fentanilo del parche, dependiendo de la temperatura, que puede conducir a una posible sobredosis y muerte.

Se debe advertir a todos los pacientes para que eviten exponer el lugar de la aplicación de fentanilo a fuentes de calor externas directas intensas tales como compresas calientes, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceado, baños de sol, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de aguas termales.

Síndrome serotoninérgico
Se recomienda precaución cuando se administra fentanilo 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 Monoaminooxidasa [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 fentanilo se debe interrumpir.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Interacciones con otros medicamentos
Inhibidores del CYP3A4
El uso concomitante de fentanilo 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, y pueden 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 fentanilo. 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 fentanilo. Los pacientes tratados con fentanilo 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 fentanilo 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 fentanilo 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 opioides para la persona que no utiliza el parche. Se debe avisar a los pacientes que si accidentalmente ocurre una trasferencia 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 pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos que reciban fentanilo 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 del tiempo de tránsito intestinal puede ser responsable del estreñimiento causado por el fentanilo. Se debe aconsejar a los pacientes la utilización de medidas para prevenir el estreñimiento y debe considerarse el uso de un laxante como profilaxis. Se debe utilizar precaución extra en pacientes con estreñimiento crónico. Si hay presencia o sospecha de íleo paralítico, se debe interrumpir el tratamiento con Fentanilo Aurovitas Spain.

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 sección 4.5).

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fentanilo no se debe usar en pacientes pediátricos sin tratamiento previo con opioides (ver sección 4.2). Existe riesgo de hipoventilación grave o que ponga en riesgo la vida del paciente independientemente de la dosis de fentanilo parche transdérmico utilizada.

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

Hay que tener precaución a la hora de elegir el lugar de aplicación del parche de fentanilo (ver secciones 4.2 y 6.6) y supervisar atentamente la adhesión del parche, a fin de evitar la ingestión accidental por parte los niños.

Hiperalgesia inducida por opioides
La hiperalgesia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide en la que se produce un aumento de la percepción del dolor, a pesar de la exposición estable o aumentada a los opioides. Es diferente a la tolerancia, en la que se necesitan dosis más altas de opioides para conseguir el mismo efecto analgésico o tratar el dolor recurrente. La HIO se puede manifestar por un aumento en la intensidad del dolor, dolor más generalizado (es decir, menos focal), o dolor ante estímulos ordinarios (es decir, no dolorosos) (alodinia) sin evidencia de progresión de la enfermedad. Cuando se sospeche de HIO, se deberá reducir o retirar progresivamente la dosis del opioide, 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 medicamentos narcóticos depresores del SNC
El empleo concomitante de fentanilo con otros depresores del sistema nervioso central, (incluídos benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes, alcohol y medicamentos narcóticos depresores del SNC), y relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. Por tanto, el uso concomitante de alguno de estos fármacos con Fentanilo Aurovitas Spain requiere un cuidado y atención especial al paciente. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAOs)
No se recomienda el empleo de fentanilo en pacientes que requieren la administración concomitante de un IMAO. Se han notificado interacciones severas e imprevisibles con IMAOs, implicando la potenciación de efectos opiáceos o potenciación de efectos serotoninérgicos. Fentanilo no debe utilizarse en el trascurso 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 Monoaminooxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno que puede comprometer seriamente la vida del paciente. El uso concomitante se hará con precaución. Se observará cuidadosamente al paciente, en especial, 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 fentanilo 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 fentanilo, 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 ≤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 fentanilo. Puede ser necesario aumentar la dosis de fentanilo 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 de forma gradual 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 fentanilo 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 el fentanilo como anestésico IV atraviesa la placenta en las gestaciones humanas. Con el uso crónico materno de fentanilo durante el embarazo, se ha notificado en lactantes recién nacidos síndrome de abstinencia neonatal. Fentanilo no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.
El uso de fentanilo 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 el fentanilo atraviesa la barrera placentaria, el uso de fentanilo durante el parto puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia
Fentanilo es excretado en la leche humana y puede producir sedación/depresión respiratoria en el lactante. Por lo tanto, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con fentanilo y durante al menos 72 horas tras 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

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

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

La categoría de frecuencia utilizan el siguiente criterio:
muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan por clase de órgano y sistema, y en orden de gravedad descendente dentro de cada categoría de frecuencia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clase de Órgano/Sistema	Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos				
	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	Temblor, 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 cardiacos		Palpitaciones, Taquicardia	Bradicardia, Cianosis		
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Depresión respiratoria, Dificultad respiratoria	Apnea, Hipoventilación	Bradipnea

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clase de Órgano/Sistema	Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos				
	Categoría de frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento	Diarrea, Sequedad bucal, Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Dispepsia	Íleo	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

* 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 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 y se obtuvieron datos de seguridad (ver sección 5.1).
El perfil de seguridad en niños y adolescentes tratados con fentanilo 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, parece que no existe ningún riesgo específico para la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

población pediátrica relacionado con el uso de fentanilo en niños tan jóvenes como de 2 años de edad cuando se utiliza como se indica.

Atendiendo a los datos de seguridad agregados recogidos de estos 3 ensayos clínicos en pacientes pediátricos, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (es decir, incidencia ≥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 del parche transdérmico de fentanilo 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, diarrea, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus tratamientos previos con otros analgésicos opioides a fentanilo 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, 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 junto 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.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas
Los síntomas de la sobredosis por 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 fentanilo 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 secundaria a una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de opioides administrado. El intervalo entre las dosis del antagonista IV de opioides debe elegirse cuidadosamente a causa de 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 obliga a ello, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, opioides; derivados de fenilpiperidina, código ATC: N02AB03

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

Población pediátrica
La seguridad de fentanilo 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 con una dosis de 12 μg/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 produce una liberación sistémica continua de fentanilo durante las 72 horas de su aplicación. Tras la aplicación de fentanilo, la piel bajo el parche absorbe el fentanilo y en las capas más altas de la piel se concentra un depósito de fentanilo. El fentanilo pasa entonces a la circulación sistémica. La matriz polimérica y la difusión del fentanilo a través de las capas cutáneas garantizan que la tasa de liberación sea relativamente constante. El gradiente de concentración existente entre el sistema y la concentración menor en la piel conduce a la liberación del medicamento. La biodisponibilidad media de fentanilo tras la aplicación del parche transdérmico es del 92%.

Tras la aplicación inicial 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 durante 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 $C_{máx}$ 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La elevación de la temperatura corporal puede aumentar la absorción del 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
El 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). El 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%). El fentanilo atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. También atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Biotransformación
El fentanilo es un fármaco con un elevado aclaramiento que se metaboliza rápida y extensamente, en su mayoría por medio del CYP3A4, en el hígado. El metabolito principal, norfentanilo, y otros metabolitos son inactivos. La piel parece no metabolizar el 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 se observó que era fentanilo inalterado que apareció en circulación sistémica.

Eliminación
Después de 72 horas de aplicación del parche, el rango de vida media del 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 y 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 trascurso 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 del fentanilo transdérmico no se modifica con la aplicación repetida.

Relaciones farmacocinética/farmacodinámica
Existe una elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética del 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sensibles al medicamento que los pacientes más jóvenes. En un estudio llevado a cabo con fentanilo, los voluntarios sanos de edad avanzada mostraron una farmacocinética del 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 del 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 trastornos hepáticos 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 del 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Capa adhesiva
Capa adhesiva de poliacrilato

Lámina de soporte
Lámina de polipropileno
Tinta de impresión azul

Capa de liberación
Lámina de tereftalato de polietileno (siliconizado)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada parche transdérmico se acondiciona en un sobre individual. La lámina compuesta contiene las siguientes capas desde el exterior hacia el interior: papel Kraft recubierto, lámina de polietileno de baja densidad, lámina de aluminio, Surlyn.

Envases conteniendo 3, 4, 5, 8, 10, 16 y 20 parches transdérmicos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Permanecen cantidades elevadas de fentanilo en los parches transdérmicos incluso tras su uso. Los parches usados se deben doblar de manera que el lado adhesivo del parche se adhiera sobre sí mismo, y luego se deben desechar de forma segura, manteniéndolos fuera del alcance de los niños. Los parches no usados deben ser devueltos al hospital o a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fentanilo Aurovitas Spain 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 71.112
Fentanilo Aurovitas Spain 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 71.120
Fentanilo Aurovitas Spain 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 71.121
Fentanilo Aurovitas Spain 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 71.122

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

Fecha de la primera autorización: Octubre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios