FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doloxital 25 microgramos/hora parche transdérmico EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico de Doloxital 25 microgramos/hora contiene 5,1 mg de fentanilo en una superficie 8,5 cm^2 y libera 25 microgramos de fentanilo por hora.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Aceite de soja

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

Excipiente(s) con efecto conocido

aceite de soja

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.
Doloxital es un parche opaco, incoloro, de forma rectangular con esquinas redondeadas e impreso en el soporte de aluminio: "Fentanyl 25 µg/h".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
Doloxital 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 Doloxital se debe individualizar en función del estado del paciente, y se debe evaluar periódicamente tras su aplicación. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja.

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

Los parches se han diseñado para liberar aproximadamente 12, 25, 50, 75 y 100 microgramos (µg)/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 Doloxital se fijará tomando como base la dosis actual de opioide que esté recibiendo el paciente. Se recomienda el uso de Doloxital en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores a tener en cuenta son el estado general actual y el estado médico del paciente, incluido el peso corporal, la edad y el grado de debilitamiento, así como el 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 Doloxital, consulte la tabla inferior de conversión en potencia equianalgésica. Posteriormente la dosis se puede ajustar aumentándola o disminuyéndola, si fuese necesario, en incrementos de 12 o 25 microgramos (µg)/h, para alcanzar la dosis apropiada más baja de Doloxital, dependiendo de la respuesta y necesidades analgésicas suplementarias.

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 Doloxital con una velocidad de liberación de 12 microgramos (µg)/h o 25 microgramos (µg)/h. Los pacientes podrán cambiar entonces a Doloxital.

Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que Doloxital 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 microgramos (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 Doloxital, 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 Doloxital se debe basar en la dosis diaria del opioide previo. Para calcular la dosis inicial adecuada de Doloxital 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 equianalgésicas utilizando los factores de multiplicación de la Tabla 1 para la vía de administración adecuada.
3. Calcular la dosis de Doloxital 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 (ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1).

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

b) Tabla 3: Cuando se trate de adultos que están en un tratamiento de opioides estable y bien tolerado (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 Doloxital basada en la dosis diaria de morfina

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

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 **Doloxital (microgramos (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
945-1.034	275
1.035-1.124	300

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

Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de Doloxital 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 Doloxital (microgramos (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 Doloxital 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 la eficacia analgésica con Doloxital.

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

Ajuste de dosis y tratamiento de mantenimiento
El parche de Doloxital 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 microgramos (µg)/h o 25 microgramos (µg)/h, aunque deberán tenerse en cuenta las necesidades de los analgésicos adicionales (morfina oral 45/90 mg/día ≈ Doloxital 12/25 microgramos (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.

Se puede utilizar más de un parche de Doloxital para dosis mayores de 100 microgramos (µg)/h. Los pacientes pueden requerir dosis complementarias 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 Doloxital supera los 300 microgramos (µg)/h.

En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Si la analgesia es insuficiente, únicamente durante la primera aplicación, el parche de Doloxital 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 Doloxital, 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 Doloxital
Si es necesaria la interrupción del tratamiento con Doloxital, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentando progresivamente. Esto se debe a que las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente al retirar el parche de Doloxital. 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 opioide debe ser gradual con el fin de 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

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

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 una conversión o ajuste de dosis.

Las Tablas 1,2 y 3 se deben utilizar solamente para la conversión de otros opioides a Doloxital y no de Doloxital 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 observados cuidadosamente y debe individualizarse la dosis basándose en el estado de cada 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 Doloxital 12 microgramos (µg)/h.

Insuficiencia renal y hepática
Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser observados cuidadosamente 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 Doloxital 12 microgramos (µg)/h.

Población pediátrica

Adolescentes de 16 años de edad en adelante
Seguir la posología indicada en adultos.

Niños de 2 a 16 años de edad:
Doloxital debe administrarse solamente a pacientes pediátricos tolerantes a los opioides (edades de 2 a 16 años) que ya estén recibiendo dosis equivalentes de al menos 30 mg de morfina oral por día.
Para convertir las dosis de opioides orales o parenterales a Doloxital en pacientes pediátricos, se debe usar la tabla de conversión en potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de Doloxital en base a la dosis diaria de morfina oral (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis recomendada de Doloxital para pacientes pediátricos[1]en base a las dosis diaria de morfina oral[2]

Morfina Oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de Doloxital (microgramos (µg)/hora)
30-44	12
45-134	25

[1] La conversión a dosis mayores de 25 µg/h de Doloxital es la misma para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (Ver tabla 2)
[2] En ensayos clínicos, los intervalos de dosis diaria de morfina oral se utilizaron como base para la conversión a Doloxital.

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

En dos estudios pediátricos, la dosis necesaria de parches transdérmicos de fentanilo se calculó de manera conservadora: 30 mg a 44 mg de morfina oral por día o su dosis equivalente de opioide se reemplazó por un parche de Doloxital 12 microgramos (µg)/h. Cabe señalar que este programa de conversión para los niños sólo se aplica a la sustitución de morfina oral (o su equivalente) a parches de Doloxital. El programa de conversión no se debe utilizar para convertir de Doloxital a otros opioides, pues podría ocurrir una sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de Doloxital no será el óptimodurante las primeras 24 horas. Por consiguiente, durante las primeras 12 horas después de cambiar a Doloxital, el paciente debe recibir la dosis habitual anterior de analgésicos.
.. En las siguientes 12 horas, estos analgésicos deben 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 tras el inicio del tratamiento con Doloxital o durante el aumento gradual de la dosis (ver sección 4.4).

Doloxital 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 Doloxital 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 Doloxital es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Dependiendo de las necesidades de analgésicos adicionales y del estado de dolor del niño, se puede decidir aumentar la dosis. Los ajustes de la dosis deben hacerse en incrementos de 12 microgramos (µg)/h.

Forma de administración

Doloxital es para uso transdérmico
Doloxital 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.

En niños pequeños, la mejor localización para aplicar el parche es la parte superior de la espalda, a fin de minimizar el riesgo 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 Doloxital 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 aplicarle 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.

Doloxital se debe aplicar inmediatamente después de sacarlo del envase sellado. Para sacar el parche transdérmico de la bolsa protectora, localice la muesca de 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

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

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.

Doloxital 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, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Dolor agudo o postoperatorio, ya que no es posible 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 Doloxital, 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 Doloxital 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 asociados a la ingestión accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, se debe aconsejar a los pacientes y a sus cuidadores que mantengan Doloxital en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder 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 transdérmicos de Doloxital 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. En estos pacientes, al inicio del tratamiento existe la posibilidad de sufrir hipoventilación grave o que ponga en riesgo su vida incluso utilizando la dosis más baja de Doloxital. Se recomienda el uso de Doloxital en pacientes que hayan demostrado tolerancia previa a los opioides (ver sección 4.2).

Depresión respiratoria
Algunos pacientes pueden experimentar una depresión respiratoria significativacon Doloxital, deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede persistir tras la retirada del parche de Doloxital. La incidencia de depresión respiratoria incrementa al aumentar la dosis de Doloxital (ver sección 4.9). Los depresores del sistema nervioso central pueden aumentar la depresión respiratoria (ver sección 4.5).

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

Los opiáceos pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxia relacionada con el sueño. El consumo de opiáceos aumenta el riesgo de apnea central 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 medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o fármacos relacionados, el alcohol y los medicamentos narcóticos depresores del SNC:
El uso concomitante de Doloxital y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados pueden ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe estar reservada a los pacientes para los cuáles no es posible un tratamiento alternativo a los opioides. Si se decide prescribir Doloxital concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes, de los signos y síntomas de la depresión respiratoria y de la sedación. En este aspecto, es fuertemente recomendado informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

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

Dependencia farmacológica y abuso potencial
Todos los pacientes pueden presentar tolerancia a los efectos analgésicos, hiperalgesia, dependencia física y dependencia psicológica, tras la administración repetida de opioides, mientras que para algunos efectos adversos, como el estreñimiento inducido por opioides, se desarrolla una tolerancia incompleta. En particular, es posible que los pacientes con dolor crónico no oncológico no experimenten una mejoría significativa de la intensidad del dolor como consecuencia del 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 el tratamiento continuado no supone ningún beneficio, debe reducirse la dosis de forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia.

No debe interrumpirse bruscamente el uso de Doloxital en pacientes con dependencia física de los opioides. El síndrome de abstinencia puede producirse tras la interrupción brusca del tratamiento o la reducción de la dosis.

Se ha descrito que la retirada brusca de Doloxital en pacientes con dependencia física de los opioides puede producir un síndrome de abstinencia grave y dolor no controlado (ver secciones 4.2 y 4.8). Cuando los pacientes ya no necesiten tratamiento, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir el síndrome de abstinencia. Si se parte de una dosis alta, puede ser preciso reducir la dosis a lo largo de semanas o meses.

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

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

Trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)
El uso repetido de Doloxital puede provocar 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 el uso indebido intencionado de Doloxital puede provocar una sobredosis o la muerte. El riesgo de TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Doloxital 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.

Se debe vigilar a los pacientes tratados con opioides para detectar signos de TCO, como comportamientos de búsqueda de fármacos (p. ej., solicitar demasiado pronto la renovación de la receta), especialmente en pacientes con un mayor riesgo. Esto incluye la revisión de los opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la consulta con un especialista en adicciones. Si es preciso interrumpir el tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso central, incluida la hipertensión intracraneal
Doloxital debe utilizarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO_2 tales como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal, deterioro de la consciencia o coma. Doloxital debe utilizarse con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca
Fentanilo puede producir bradicardia y por tanto se debe administrar con precaución en pacientes con bradiarritmias.

Hipotensión
Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia aguda. La hipotensión sintomática y/o la hipovolemia deben corregirse antes de comenzar el tratamiento con los parches transdérmicos de fentanilo.

Insuficiencia hepática
Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática puede retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben Doloxital deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de toxicidad por fentanilo, y la dosis de Doloxital 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 los pacientes con insuficiencia renal reciben Doloxital, deben ser observados cuidadosamente por si aparecen signos de toxicidad por fentanilo y la dosis debe ser reducida si fuera

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

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 esta razón, los pacientes con fiebre deben ser monitorizados en cuanto a efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de Doloxital si es necesario. Existe un riesgo potencial de aumento en la liberación de fentanilo del parche dependiente de la temperatura, resultando en posible sobredosis y muerte.

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

Síndrome serotoninérgico
Se recomienda precaución cuando Doloxital es coadministrado con fármacos que afectana los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso concomitante de medicamentosserotoninérgicos tales como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los Inhibidores de la Monoaminooxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro del intervalo de dosis recomendada.

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 gastrointesinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

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

Interacciones con otros medicamentos
Inhibidores CYP3A4
El uso concomitante del Doloxital con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede resultar en un incremento de la concentración de fentanilo en plasma, el cual podría incrementar o prolongar tanto los efectos adversos y como los terapéuticos pudiendo causar depresión respiratoria grave. Por lo tanto, el uso concomitante de Doloxital y los inhibidores del CYP3A4 no son recomendados a menos 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 Doloxital. No obstante, la duración de la inhibición varía y, con algunos inhibidores del CYP3A4 con una vida media larga, 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 Doloxital. Los pacientes tratados con Doloxital 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 Doloxital 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

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

respiratoria), y se debe reducir o interrumpir la dosis de Doloxital 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), por ejemplo, mientras se comparte la cama o por un contacto físico cercano con una persona que lleva el parche, puede resultar en una sobredosis de opioides en la persona que no utiliza los parches de fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos de que los parches trasnferidos accidentalmente deben ser retirados inmediatamente de la piel de la persona que no usa parches de fentanilo. (ver sección 4.9).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos obtenidos en estudios con fentanilo intravenoso indican que los pacientes ancianos 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 ancianos que reciban Doloxital 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 el 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 Doloxital.

Pacientes con miastenia gravis

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

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

Doloxital no debe administrarse a pacientes pediátricos sin experiencia previa con opioides (ver sección 4.2). Existe la posibilidad de producirse hipoventilación grave o con riesgo para la vida sin tener en cuenta la dosis de Doloxital parche transdérmico administrada.

Doloxital no se ha estudiado en niños menores de 2 años. Doloxital solo debe ser administrado a niños a partir de 2 años de edad tolerantes a opioides (ver sección 4.2).

Para evitar la ingestión accidental por niños, elija con precaución el lugar de la aplicación de Doloxital (ver secciones 4.2 y 6.6.) y controle cuidadosamente la adhesión del parche.

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 una exposición estable o creciente al opiáceo. Es diferenente de la tolerancia, en la que se necesitan dosis más altas de opioides para conseguir el mismo

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

efecto analgésico o tratar un dolor recurrente. La HIO puede manifestarse como 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 Doloxital con otros depresores del sistema nervioso central (incluidos benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes, alcohol y medicamentos narcóticos depresores del SNC) y relajantes musculares puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. La prescripción concomitante de depresores del SNC y Doloxital se debe reservar para los pacientes para los que no sean posibles opciones terapéuticas alternativas. El uso concomitante de alguno de estos fármacos con Doloxital requiere una vigilancia y atención estrecha al paciente. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAOs)

No se recomienda el uso de Doloxital en pacientes que requieren la administración concomitante de un IMAO. Se han notificado interacciones severas e imprevisibles con IMAOs, que implican la potenciación de efectos opiáceos o la potenciación de efectos serotoninérgicos. Por lo tanto, Doloxital no se debe utilizar en el transcurso de los 14 días posteriores 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 Norepinefrina (IRSN) o un Inhibidor de la Monoamino Oxidasa (IMAO) puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. 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 de buprenorfina, nalbufina o pentazocina. Estos tienen una alta afinidad por los receptores opioides con relativamente baja actividad intrínseca y por consiguiente antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo y pueden inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de opioides (ver 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.

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

El empleo concomitante de Doloxital 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 trasndérmico, incluido un caso mortal tras la administración conjunta con un inhibidor moderado del CYP3A4. No se recomienda el empleo concomitante de inhibidores CYP3A4 y Doloxital, 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 transdémico 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 Doloxital.
Puede ser necesario aumentar la dosis de Doloxital 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 hay datos adecuados sobre el uso de Doloxital en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial para los seres humanos es desconocido, aunque se haya visto que el fentanilo como anestésico IV atraviesa la placenta en las gestaciones humanas. Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en bebés recién nacidos cuyas madres utilizaron de forma crónica Doloxital durante el embarazo. Doloxital no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

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

No se recomienda Doloxital durante el parto, ya que no. se debe utilizar para el tratamiento del dolor agudo o post-operatorio (ver sección 4.3). Además puesto que fentanilo atraviesa la placenta el uso de Doloxital durante el parto puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia

Fentanilo es excretado en la leche humana y puede causar sedación y/o depresión respiratoria en el lactante. Por tanto, debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con Doloxital 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

Doloxital puede deteriorarla capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir un vehículoo utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Se evaluó la seguridad de fentanilo en 1565 sujetos adultos y 289 pediátricos que participaron en 11 ensayos clínicos (uno doble ciego y controlado con placebo; 7abiertos y con control activo; 3 abiertos y sin grupo control), en el tratamiento del dolor crónico oncológico y no oncológico. Todos los sujetos recibieron al menos 1 dosis de fentanilo y proporcionaron datos de seguridad.

En base a los datos de seguridad de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (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 en estos ensayos clínicos, incluyendo las mencionadas anteriormente, y las procedentes de la experiencia post-comercialización se enumeran en la Tabla 5.

La clasificación de frecuencias mostradas utiliza la siguiente convención: 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) y 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

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos.					
Clase de Órgano/Sistema	**Categoría de frecuencia**				
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**

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

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 de confusión, Alucinación	Agitación, Desorientación, Estado de ánimo eufórico		Delirio, dependencia
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia Mareo, cefalea	Temblor, Parestesia	Hipoestesia, Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas), Amnesia, Disminución en el nivel de consciencia. Pérdida de 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
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento	Diarrea, Sequedad de boca, 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		

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Contracciones musculares		
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 general, Sensación de frío	Reacción en el lugar de aplicación, Enfermedad pseudogripal, Sensación de cambio de la 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.
En casos muy raros el aceite de soja puede causar reacciones alérgicas.

Población pediátrica

La seguridad de Doloxital 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 Doloxital y se obtuvieron datos de seguridad (ver sección 5.1).

El perfil de seguridad en niños y adolescentes tratados con Doloxital 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 población pediátrica relacionado con el uso de Doloxital 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

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

El uso repetido de Doloxital 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).

Se puede desarrollar tolerancia y dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de Doloxital (ver sección 4.4).

Es posible que algunos pacientes presenten síntomas de retirada por opioides (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores) tras el cambio de sus analgésicos opioides previos a Doloxital o tras la discontinuación repentina del tratamiento (ver sección 4.2).

Se han notificado, en muy pocos casos, que niños recién nacidos han experimentado síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres utilizaron Doloxital de forma crónica durante el embarazo (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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas
Las manifestaciones de la sobredosis por fentanilo son una ampliación 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 Doloxital 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 de opioides administrado. El intervalo entre la dosis del antagonista IV de opioides debe escogerse con cuidado debido a la posibilidad de una nueva aparición del efecto narcótico tras la retirada del parche; puede ser necesaria la administración repetida o infusión continua de naloxona. La inversión del efecto narcótico puede producir la aparición de dolor agudo y la liberación de catecolaminas.

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

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

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

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 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 microgramos (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 equivalente 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 microgramos (μg)/h y mayores, y 174 (97,2%) de ellos habían recibido dosis de opioides equivalentes de al menos 45 mg de morfina oral al día. Entre los 5 pacientes restantes con una dosis inicial de al menos 25 microgramos (μg)/h cuya dosis previa de opioides era equivalente a <45 mg de morfina oral al día, 1 (0,6%) había estado recibiendo previamente dosis equivalentes 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

Doloxital produce una liberación sistémica continua de fentanilo durante las 72 horas de su aplicación. Tras la aplicación de Doloxital, 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 entre la concentración sistémica 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 Doloxital, 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

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

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 la concentración sérica de fentanilo puede incrementar en un 14% (intervalo 0%-26%) si se aplica un nuevo parche tras 24 horas en lugar de tras las 72 horas recomendadas.

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 Doloxital 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.

Metabolismo o Biotransformación

Fentanilo es un fármaco con un aclaramiento elevado y es metabolizado de forma rápida y extensa principalmente por el citocromo CYP3A4 en el hígado. El metabolito principal, norfentanilo y otros metabolitos, son inactivos. No parece que la piel metabolice el fentanilo liberado por vía transdérmica. Esto fue determinado en un ensayo celular con queratocitos humanos y en estudios clínicos, en los que el 92% de la dosis liberada por el sistema fue contabilizada como fentanilo no modificado hallado en la 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 transcurso de las 72 horas tras la administración IV de fentanilo, aproximadamente un 75% de las 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.

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

Linealidad/ No linealidad

Las concentraciones séricas de fentanilo alcanzadas son proporcionales al tamaño del parche de Doloxital. 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

Población de edad avanzada

Los datos de estudios con fentanilo administrado por vía intravenosa sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden tener el aclaramiento reducido, una semivida prolongada y pueden ser más sensibles al medicamento que pacientes más jóvenes. En un estudio llevado a cabo con Doloxital, los pacientes sanos de edad avanzada demostraron una farmacocinética de fentanilo que no se diferenciaba significativamente de pacientes sanos jóvenes, aunque las concentraciones en suero tendieron a ser más bajas y los valores de semivida media se prolongaron aproximadamente a 34 horas. Los pacientes de edad avanzada deben ser observados cuidadosamente por si aparecen signos de toxicidad por fentanilo y la dosis será reducida si fuera 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 trastornos hepáticos en busca de signos de toxicidad por fentanilo, reduciendo la dosis de Doloxital 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

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

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 para pacientes pediátricos. (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no indican riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetida.

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 hembras 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 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 hidrocloruro durante dos años en ratas Sprague Dawley) no indujo efectos indicativos de potencial oncogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Componentes de la matriz:
Extracto de aceite de Aloe vera (sobre la base de aceite de soja tocoferol acetato)
Resina de colofonia
Poli(2-etilhexil acrilato, vinil acetato) (50:50)

Revestimiento desprendible:
Polietileno tereftalato, poliéster, siliconizada

Película de soporte impresa:
Lámina de polietileno tereftalato
Tinta de imprenta

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

6.2. Incompatibilidades

Para prevenir las interferencias con las propiedades adhesivas del parche no se deben aplicar cremas, aceites, lociones o polvos en el lugar de aplicación del parche.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el sobre original para protegerlo de la luz.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada parche transdérmico se envasa individualmente en un sobre sellado a prueba de niños. El sobre se compone de diferentes capas, por ejemplo, papel, lámina de polietileno y aluminio y está cerrado herméticamente.

Envases con 5, 10, 20 parches transdérmicos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para su eliminación:

Los parches usados se deben doblar de manera que el lado adhesivo del parche se adhiera a sí mismo y luego se deben desechar 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

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz.
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73929

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

Fecha de la primera autorización: 29/10/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

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