FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abattra 12 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Abattra 25 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Abattra 50 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Abattra 75 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Abattra 100 microgramos/hora parche transdérmico EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada parche de Abattra 12 microgramos/hora parche transdérmico contiene 2,55 mg de fentanilo en una superficie 4,25 cm^2 y libera 12,5 microgramos de fentanilo por hora.

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

Cada parche de Abattra 50 microgramos/hora parche transdérmico contiene 10,2 mg de fentanilo en una superficie 17 cm^2 y libera 50 microgramos de fentanilo por hora.

Cada parche de Abattra 75 microgramos/hora parche transdérmico contiene 15,3 mg de fentanilo en una superficie 25,5 cm^2 y libera 75 microgramos de fentanilo por hora.

Cada parche de Abattra 100 microgramos/hora parche transdérmico contiene 20,4 mg de fentanilo en una superficie 34 cm^2 y libera 100 microgramos de fentanilo por hora

Excipiente(s) con efecto conocido

Contiene aceite de soja
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Abattra es un parche opaco, incoloro, de forma rectangular con esquinas redondeadas e impreso en el soporte de aluminio:

"Fentanyl 12 µg/h" para Abattra 12 microgramos/h
"Fentanyl 25 µg/h" para Abattra 25 microgramos /h
"Fentanyl 50 µg/h" para Abattra 50 microgramos /h
"Fentanyl 75 µg/h" para Abattra 75 microgramos /h
"Fentanyl 100 µg/h" para Abattra 100 microgramos /h

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
Abattra 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 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 12, 25, 50, 75 y 100 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 fentanilo transdérmico se fijará tomando como base la dosis actual de opioide que esté recibiendo el paciente. Se recomienda el uso de fentanilo transdérmico 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 fentanilo transdérmico, 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 µg/h, para alcanzar la dosis apropiada más baja de fentanilo transdérmico 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 fentanilo transdérmico con una velocidad de liberación de 12 µg/h o 25 µg/h. Los pacientes podrán cambiar entonces a fentanilo transdérmico.

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

Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que fentanilo transdérmico 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 transdérmico, 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 transdérmico se debe basar en la dosis diaria del opioide previo. Para calcular la dosis inicial adecuada de fentanilo transdérmico 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 correspondiente a la vía de administración.
3. Calcular la dosis de fentanilo transdérmico correspondiente a la dosis equianalgésica calculada de morfina cada 24 horas, utilizando la tabla de conversión de dosis 2 o 3 tal y como se indica a continuación:
    a) Tabla 2: Cuando se trate de pacientes adultos con necesidad de rotación de opioides o con una menor estabilidad clínica (el ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1).
    b) Tabla 3: Cuando se trate de adultos estables y que toleran bien el tratamiento con opioides (el ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 100:1)

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

Opioide anterior	Vía de administración	Factor de multiplicación
morfina	oral	1[a]
	parenteral	3
buprenorfina	sublingual	75
	parenteral	100
codeína	oral	0,15
	parenteral	0,23[b]
diamorfina	oral	0,5
	parenteral	6[b]
fentanilo	oral	-
	parenteral	300
hidromorfona	oral	4
	parenteral	20[b]
cetobemidona	oral	1
	parenteral	3
levorfanol	oral	7,5
	parenteral	15[b]
metadona	oral	1,5
	parenteral	3[b]
oxicodona	oral	1,5
	parenteral	3

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

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 fentanilo transdérmico basada en la dosis diaria de morfina oral (para pacientes que necesitan rotación de opioides o pacientes con menor estabilidad clínica: la proporción de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1)[1]

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de Abattra (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

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

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 transdérmico.

Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de fentanilo transdérmico 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)

Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de fentanilo transdérmico 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)	Fentanilo transdérmico Dosis (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 transdérmico 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.

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

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 fentanilo transdérmico.

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

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

Se puede utilizar más de un parche de fentanilo transdérmico para dosis mayores de 100 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 fentanilo transdérmico supera los 300 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 fentanilo transdérmico 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.

Tratamiento, duración y objetivos
Antes de iniciar el tratamiento con fentanilo transdérmico, una estrategia de tratamiento incluyendo duración del tratamiento, objetivos del tratamiento y un plan para interrumpir el tratamiento debería ser acordado junto al paciente de acuerdo con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar la interrupción o ajustar la dosis si es necesario. En ausencia de un adecuado tratamiento del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Interrupción del tratamiento con fentanilo transdérmico
Si es necesaria la interrupción del tratamiento con fentanilo transdérmico, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentándola progresivamente. Esto se debe a que las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente tras la retirada del parche de fentanilo transdérmico. 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,

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

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.

Algunos pacientes pueden presentar síntomas de abstinencia característicos del tratamiento con opioides 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 fentanilo transdérmico y no de fentanilo transdérmico a otras terapias para evitar sobrestimar la dosis del nuevo analgésico y causar una potencial sobredosis.

Pacientes 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 fentanilo transdérmico 12 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 fentanilo transdérmico 12 µg/h.

Población pediátrica

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

Niños de 2 a 16 años de edad
Fentanilo transdérmico 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 fentanilo transdérmico en pacientes pediátricos, se debe usar la tabla de conversión en potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de fentanilo transdérmico en base a la dosis diaria de morfina oral (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis recomendada de fentanilo transdérmico para pacientes pediátricos[1] en base a las necesidades diarias de morfina oral[2]	
Morfina Oral de 24 horas (mg/día)	Fentanilo transdérmico Dosis

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

	(µg/h)
30-44	12
45-134	25

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

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 fentanilo transdérmico 12 µg/h. Cabe señalar que este programa de conversión para los niños solo se aplica a la sustitución de morfina oral (o su equivalente) a parches de fentanilo transdérmico. El programa de conversión no se debe utilizar para convertir de fentanilo transdérmico a otros opioides, pues podría ocurrir una sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de fentanilo transdérmicos no será el máximo durante las primeras 24 horas. Por consiguiente, durante las primeras 12 horas después de cambiar a fentanilo transdérmico se debe dar al paciente la dosis normal del analgésico previo. En las siguientes 12 horas, estos analgésicos previos 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 fentanilo transdérmico o durante el aumento de la dosis en la titulación (ver sección 4.4).

Fentanilo transdérmico 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 transdérmico 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 transdérmico 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 µg /h.

Forma de administración

Abattra es para uso transdérmico.

Fentanilo transdérmico 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 fentanilo transdérmico 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.

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

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

Fentanilo transdérmico 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 Abattra, 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 los parches transdérmicos de Abattra 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 Abattra 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 transdérmicos de Abattra 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 Abattra al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo de 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 Abattra en pacientes que hayan demostrado tolerancia previa a los opioides (ver sección 4.2).

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

Depresión respiratoria
Algunos pacientes pueden experimentar una depresión respiratoria significativa con Abattra, deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede persistir tras la retirada del parche de Abattra. La incidencia de depresión respiratoria incrementa al aumentar la dosis de Abattra (ver sección 4.9).

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 medicamentos depreseores del sistema nervioso central (SCN) incluyendo sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados, alcohol y medicamentos narcóticos depreseores del SNC:
El uso concomitante de Abattra y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados, alcohol o medciamentos narcóticos depreseores del SNC 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 Abattra 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
Abattra 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.

Efectos del tratamiento a largo plazo y tolerancia
En todos los pacientes, se puede desarrollar tolerancia al efecto analgésico, hiperalgesia, dependencia física y dependencia psicológica tras la administración repetida de opioides, mientras que se desarrolla tolerancia incompleta para algunos efectos secundarios como el estreñimiento inducido por opioides. Particularmente en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer, se ha informado que es posible que no experimenten una mejora significativa en la intensidad del dolor con el tratamiento continuo con opioides a largo plazo. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el doctor y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento (ver sección 4.2) Cuando se decide que la continuación no aporta ningún beneficio, se debe aplicar una disminución gradual para tratar los síntomas de abstinencia.

No suspenda bruscamente Abattra 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 Abattra 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.

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

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 Abattra puede provocar un trastorno por consumo de opioides (TCO). Una dosis mayor y una duración prolongada del tratamiento puede aumentar el riesgo de desarrollar trastorno por consumo de opioides (TCO) El abuso o el uso indebido intencional de Abattra puede provocar una sobredosis y / o la muerte. El riesgo de desarrollar 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 consumidores actuales de tabaco o en 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 Abattra y durante el tratamiento, los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción debe ser acordado con el paciente (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento el paciente debe ser informado sobre los riesgos y señales de TCO. Si estas señales ocurren, se debe recomendar al paciente que se ponga en contacto con su médico.

Los pacientes tratados con medicamentos opioides deben ser monitorizados para detectar signos de TCO, como el comportamiento de búsqueda de medicamentos (por ejemplo, solicitudes de reabastecimiento demasiado tempranas), particularmente con pacientes con mayor riesgo. Esto incluye la revisión de opioides y fármacos psicoactivos concomitantes (como las benzodiazepinas). Para los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la consulta con 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
Abattra 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. Abattra 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 Abattra deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de toxicidad por fentanilo, y la dosis de Abattra debe reducirse si fuera necesario (ver sección 5.2).

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

Insuficiencia renal

Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte a la eliminación de fentanilo de forma clínicamente relevante, se aconseja precaución porque no se ha evaluado la farmacocinética de fentanilo en esta población de pacientes (ver sección 5.2). El tratamiento solo debe considerarse si los beneficios superan los riesgos. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben Abattra, deben ser observados cuidadosamente por si aparecen signos de toxicidad por fentanilo y la dosis debe ser reducida 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 esta razón, los pacientes con fiebre deben ser monitorizados en cuanto a efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de Abattra 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 Abattra 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 Abattra es coadministrado con fármacos que afectan a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos tales como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) 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 (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), anormalías 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 Abattra se debe interrumpir.

Interacciones con otros medicamentos

Inhibidores CYP3A4

El uso concomitante del Abattra 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 del Abattra 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 Abattra. 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 Abattra. Los pacientes tratados

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

con Abattra 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 Abattra 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 Abattra 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 transferidos 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 de edad avanzada pueden experimentar una reducción en el aclaramiento, una vida media del fármaco prolongada y pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada que reciban Abattra 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 Abattra.

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 sección 4.5)

Población pediátrica
Abattra no debe administrarse a pacientes pediátricos sin tratamiento previo 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 Abattra parche transdérmico administrada.

Abattra no se ha estudiado en niños menores de 2 años. Abattra 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 Abattra (ver secciones 4.2 y 6.6.) y controle cuidadosamente la adhesión del parche.

Abattra contiene aceite de soja

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

Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja (ver sección 4.3).

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.

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.

Efectos endocrinos
Los opioides como el fentanilo pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisario-adrenal o gonadal, especialmente después de un uso prolongado. Algunos cambios que se pueden observar incluyen un aumento de la prolactina sérica y una disminución del cortisol y la testosterona plasmáticas. Los signos y síntomas clínicos se pueden manifestar a partir de estos cambios hormonales. Si se sospecha un efecto endocrino como hiperprolactinemia o insuficiencia suprarrenal, se recomienda realizar pruebas de laboratorio adecuadas y se debe considerar la interrupcion del tratamiento con fentanilo.

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos de acción central /depreseores del sistema nervioso central (SNC) incluido alcohol y narcóticos depreseores del SNC
El empleo concomitante de Abattra con otros depresores del sistema nervioso central (incluidas, las benzodiacepinas y otros sedantes tranquilizantes, los hipnóticos, los opioides, los anestésicos generales, las fenotiazinas, los antihistamínicos sedantes, el alcohol y los narcóticos depresores del SNC) y relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) pueden resultar en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. La prescripción concomitante de depresores del SNC y Abattra debe reservarse para los pacientes para quienes no son posibles opciones de tratamiento alternativas. El uso concomitante de cualquiera de estos fármacos con Abattra requiere una estrecha monitorización y atención al paciente. La dosis y la duración del uso conocmitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAOs)
No se recomienda el uso de Abattra 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. Abattra no se debe utilizar en el transcurso de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos

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

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. Utilizar concomitantemente con precaución. Observe atentamente al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Uso concomitante con opioides con acción agonista/antagonista mixta
No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbufina o pentazocina. Éstos 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.

El empleo concomitante de Abattra 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 Abattra, 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 Abattra.
Puede ser necesario aumentar la dosis de Abattra 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).

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

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 Abattra 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 Abattra durante el embarazo. Abattra no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se recomienda el uso de Abattra durante el parto, ya que no se debe utilizar para el tratamiento del dolor agudo o postoperatorio (ver sección 4.3). Además, puesto que fentanilo atraviesa la placenta, el uso de Abattra 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 Abattra 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

Abattra puede deteriorar ~~a~~ la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir un vehículo o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

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

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

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	**Reacciones Adversas al Medicamento**					
	Categoría de frecuencia					
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad				Shock anafiláctico, Reacción Anafiláctica, Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos endocrinos						Carencia de andrógenos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, Depresión, Ansiedad, Estado de confusión, Alucinación	Agitación, Desorientación, Estado de ánimo eufórico			Delirio, dependencia al fármaco
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

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

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento	Diarrea, Sequedad de boca, Dolor abdominal, Dolor abdominal superio , Dispepsia	Íleo, Disfagia	Subíleo		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis, Prurito, Exantema, Eritema	Eczema, Dermatitis alérgica, Trastorno de la piel, Dermatitis, Dermatitis de contacto			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	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 al fármaco

*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.

Abattra contiene aceite de soja.
En casos muy raros el aceite de soja puede causar reacciones alérgicas.

Población pediátrica
La seguridad de Abattra 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 Abattra y se obtuvieron datos de seguridad (ver sección 5.1).

El perfil de seguridad en niños y adolescentes tratados con Abattra 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 Abattra 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
Se puede desarrollar tolerancia con el uso repetido del fármaco.

Dependencia del fármaco
El uso repetido de Abattra puede provocar dependencia al fármaco, incluso a dosis terapéutica. El riesgo de dependencia al fármaco puede variar según los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (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 Abattra o tras la discontinuación repentina del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se han notificado, en muy pocos casos, que niños recién nacidos han experimentado síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres utilizaron Abattra 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: 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. Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con sobredosis de fentanilo.

Tratamiento
Como medida inmediata para el tratamiento de la depresión respiratoria se retirará el parche de Abattra 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 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

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

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 posibilidad de hipovolemia, y se debe tratar la condición con una fluidoterapia parenteral adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Población pediátrica

La seguridad de Abattra 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 Abattra con una dosis de 12µg/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 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 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

Abattra produce una liberación sistémica continua de fentanilo durante las 72 horas de su aplicación. Tras la aplicación de Abattra, 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 de la piel conduce a la liberación del medicamento. La biodisponibilidad media de fentanilo tras la aplicación del parche transdérmico es del 92 %.

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

Tras la aplicación inicial de Abattra, 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 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 Abattra 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 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

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

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 Abattra. La farmacocinética del fentanilo transdérmico no se modifica con la aplicación repetida.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 vida media prolongada y pueden ser más sensibles al medicamento que pacientes más jóvenes. En un estudio llevado a cabo con Abattra, 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 vida 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 insuficiencia hepática en busca de signos de toxicidad por fentanilo, reduciendo la dosis de Abattra 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.

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

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 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

No aplica

Para prevenir las interferencias con las propiedades adhesivas de Abattra 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

No requiere condiciones especiales 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: poliéster, lámina de aluminio, 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 no 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
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abattra 12 microgramos/hora parche transdérmico EFG – 74120
Abattra 25 microgramos/hora parche transdérmico EFG - 74121
Abattra 50 microgramos/hora parche transdérmico EFG - 74122
Abattra 75 microgramos/hora parche transdérmico EFG - 74123
Abattra 100 microgramos/hora parche transdérmico EFG - 74124

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

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

Fecha de la primera autorización: 04/02/2013
Fecha de la renovación de la autorización: 01/10/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2025

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