

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fentanilo Matrix Zentiva 25 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Fentanilo Matrix Zentiva 50 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Fentanilo Matrix Zentiva 75 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Fentanilo Matrix Zentiva 100 mcg/hora parches transdérmicos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fentanilo Matrix Zentiva 25 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Cada parche libera 25 mcg de fentanilo por hora. Cada parche de 7,5 cm² de área superficial contiene 4,125 mg de fentanilo.

Fentanilo Matrix Zentiva 50 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Cada parche libera 50 mcg de fentanilo por hora. Cada parche de 15 cm² de área superficial contiene 8,25 mg de fentanilo.

Fentanilo Matrix Zentiva 75 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Cada parche libera 75 mcg de fentanilo por hora. Cada parche de 22,5 cm² de área superficial contiene 12,375 mg de fentanilo.

Fentanilo Matrix Zentiva 100 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Cada parche libera 100 mcg de fentanilo por hora. Cada parche de 30 cm² de área superficial contiene 16,5 mg de fentanilo.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico

Fentanilo Matrix Zentiva 25 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanilo 25 µg/h”.

Fentanilo Matrix Zentiva 50 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanilo 50 µg/h”.

Fentanilo Matrix Zentiva 75 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanilo 75 µg/h”.

Fentanilo Matrix Zentiva 100 mcg/hora parches transdérmicos EFG
Parche transparente e incoloro con la impresión en azul en la lámina de soporte: “fentanilo 100 µg/h”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

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

Niños

Fentanilo Matrix Zentiva está indicado para el 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 Matrix Zentiva deben individualizarse en función del estado del paciente, y debe evaluarse periódicamente tras su aplicación. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja. Los parches se han diseñado para liberar aproximadamente 25, 50, 75 y 100 µg/h de fentanilo en la circulación sistémica, lo que representa alrededor de 0,6; 1,2; 1,8; y 2,4 mg al día, respectivamente.

Selección de la dosis inicial

La dosis inicial apropiada de Fentanilo Matrix Zentiva debe basarse en la dosis actual de opioide que este recibiendo el paciente. Se recomienda el uso de Fentanilo Matrix Zentiva en pacientes que hayan demostrado previamente tolerancia a los opioides. Otros factores a considerar son el estado general actual y la situación médica del paciente, incluyendo, el peso corporal, edad y 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 Matrix Zentiva consulte la tabla *Conversión en potencia equianalgésica* de abajo. La dosis se puede ajustar posteriormente incrementándola o disminuyéndola, si fuese necesario en incrementos de 12,5 ó 25 mcg/h para alcanzar la dosis apropiada más baja de Fentanilo Matrix Zentiva, dependiendo de la respuesta y necesidades analgésicas suplementarias.

En pacientes no tratados previamente 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 Matrix Zentiva con una velocidad de liberación de 25 µg/h. Los pacientes podrán cambiar entonces a Fentanilo Matrix Zentiva.

Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que Fentanilo Matrix Zentiva 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 este caso, por favor utilice otras alternativas con esta dosis que estén disponibles en el mercado. 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 Matrix Zentiva, 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 Matrix Zentiva se debe basar en la dosis diaria del opioide previo. Para calcular la dosis inicial adecuada de Fentanilo Matrix Zentiva, se deben seguir estos pasos.

1. Calcular la dosis cada 24 horas (mg/día) del opioide que esté utilizando actualmente.
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral cada 24 horas equianalgésica utilizando los factores de multiplicación de la Tabla 1 correspondiente a la vía de administración.
3. Calcular la dosis de Fentanilo Matrix Zentiva 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:** es para 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:** es para adultos estables y que toleran bien el tratamiento con opioides (el ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico 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	oral	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 una vía parenteral a una 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 Matrix Zentiva 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 Fentanilo Matrix Zentiva (mcg/h)
<90	12
90 - 134	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

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

Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de Fentanilo Matrix Zentiva parche 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)	Dosis de Fentanilo Matrix Zentiva (mcg/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 Matrix Zentiva 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 el efecto analgésico con Fentanilo Matrix Zentiva.

Ajuste de la dosis y mantenimiento del tratamiento

El parche de Fentanilo Matrix Zentiva se debe sustituir cada 72 horas.

La dosis se debe ajustar individualmente y basándose en el uso diario medio de analgésicos suplementarios hasta que se obtenga un equilibrio entre 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 Matrix Zentiva 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 2 aplicaciones de 72 horas antes de hacer más aumentos de la dosis.

Puede usarse más de 1 parche de Fentanilo Matrix Zentiva para dosis mayores de 100 µg/h. Los pacientes pueden precisar dosis suplementarias periódicas de algún analgésico de acción corta para el dolor irruptivo. Algunos pacientes pueden precisar métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis de Fentanilo Matrix Zentiva 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 Matrix Zentiva se podrá sustituir a las 48 horas por otro de la misma dosis, o se podrá aumentar la dosis después de un periodo de 72 horas.

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

Interrupción de Fentanilo Matrix Zentiva

Si es necesaria la interrupción de Fentanilo Matrix Zentiva, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentándola lentamente. Esto es debido a que las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente tras la retirada de Fentanilo Matrix Zentiva. El periodo de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50% será como mínimo de 20 horas. En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver secciones 4.4 y 4.8). Se ha notificado que una interrupción rápida de analgésicos opioides en pacientes con dependencia física a los opioides ha provocado síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. La disminución progresiva se debe basar en la dosis individual, duración del tratamiento y respuesta del paciente respecto al dolor y los síntomas de abstinencia. Los pacientes que reciban tratamiento a largo plazo pueden necesitar una disminución progresiva más gradual. Se puede considerar un programa de reducción más rápido en pacientes que hayan sido tratados durante un corto periodo.

Es posible que se produzcan síntomas de abstinencia en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis.

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

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben ser vigilados con cuidado 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 Matrix Zentiva 12 µg/h. En este caso, por favor utilice otras alternativas con esta dosis que estén disponibles en el mercado.

Insuficiencia renal y hepática

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

En pacientes sin tratamiento previo con opioides que presenten insuficiencia renal o hepática, solo se debe considerar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. En estos casos, para el tratamiento inicial solo se deberá considerar la dosis de Fentanilo Matrix Zentiva 12 µg/h. En este caso, por favor utilice otras alternativas con esta dosis que estén disponibles en el mercado.

Población pediátrica

Niños de 16 años de edad en adelante

Seguir las dosis de adultos.

Niños de 2 a 16 años de edad

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

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

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de Fentanilo Matrix Zentiva (mcg/h)
30 - 44	12
45 - 134	25

¹ La conversión a dosis mayores de 25 mcg/hora de Fentanilo Matrix Zentiva es la misma para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (ver Tabla 2).

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

En 2 estudios pediátricos, la dosis necesaria de parches transdérmicos de fentanilo fue calculada de manera conservadora: dosis de 30 mg a 44 mg de morfina vía oral por día o su dosis de opioide equivalente fue sustituida por 1 parche de fentanilo 12 mcg/hora. Debe tenerse en cuenta que este esquema de conversión para niños sólo es aplicable para el cambio de morfina oral (o su equivalente) a Fentanilo Matrix Zentiva. El esquema de conversión no se debe usar para convertir Fentanilo Matrix Zentiva a otros opioides, ya que entonces podría dar lugar a una sobredosis.

El efecto analgésico de la primera dosis de Fentanilo Matrix Zentiva puede no ser el adecuado en las primeras 24 horas. Por tanto, durante las primeras 12 horas tras el cambio a Fentanilo Matrix Zentiva, se debe tratar al paciente con la dosis analgésica normal que se estuviese administrando anteriormente. En las 12 horas siguientes, estos analgésicos debería ser administrados en base a la necesidad clínica.

Se recomienda la monitorización del paciente por posibles efectos adversos, los cuales pueden incluir hipoventilación, durante al menos 48 horas después de iniciar el tratamiento con Fentanilo Matrix Zentiva, ó durante el aumento de la dosis (ver sección 4.4).

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

Ajuste de la dosis y mantenimiento en niños

El parche de Fentanilo Matrix Zentiva 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 Matrix Zentiva es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Se puede decidir aumentar la dosis dependiendo de las necesidades analgésicas adicionales y de la intensidad del dolor del niño. Los ajustes de dosis se deben hacer en incrementos de 12 mcg/hora.

Método de administración

Fentanilo Matrix Zentiva es para uso transdérmico.

Fentanilo Matrix Zentiva se debe aplicar en una zona de la piel no irradiada y no irritada, en una superficie plana del torso o la parte superior de los brazos.

En niños pequeños, la zona superior de la espalda es el lugar recomendable para aplicar el parche, para evitar que el niño pueda desprenderlo.

Si el lugar de la aplicación tiene vello (es preferible una zona sin vello), éste debe cortarse (no afeitarse) antes de la aplicación. Si el sitio de la aplicación de Fentanilo Matrix Zentiva requiere limpiarse antes de aplicar el parche, esto se debe hacer con agua limpia. No se deben utilizar jabones, aceites, lociones o cualquier otro agente que pueda irritar la piel o alterar sus características. La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche. Los parches deben ser inspeccionados antes de su uso. No se deben usar en ninguna situación parches que estén cortados, divididos, o dañados.

Fentanilo Matrix Zentiva debe aplicarse 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 el material de la bolsa. En caso que la bolsa no tenga muesca, localice la flecha a lo largo del borde sellado y con cuidado corte la bolsa completamente por la flecha con las tijeras. 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. A continuación, lávese las manos con agua limpia.

Fentanilo Matrix Zentiva puede llevarse de forma continua durante 72 horas. El nuevo parche debe aplicarse en un lugar diferente de la piel después de haber retirado el parche anterior. Deben transcurrir varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.
- Dolor agudo o postoperatorio, ya que no hay posibilidad de ajuste de dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave o podría poner en peligro la vida del paciente.
- Depresión respiratoria grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que hayan experimentado efectos adversos graves deben ser monitorizados durante al menos 24 horas tras la retirada de Fentanilo Matrix Zentiva o durante más tiempo, según los síntomas clínicos,

debido a que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente, tardando entre 20 y 27 horas en reducir a un 50% su concentración.

Se debe indicar tanto a los pacientes como a sus cuidadores que Fentanilo Matrix Zentiva contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal, especialmente para niños. Por tanto, ellos deben mantener todos los parches fuera de la vista y del alcance de los niños, tanto antes como después de su uso. Debido a los riesgos, incluyendo la muerte, asociados con una ingestión accidental, mal uso y abuso, se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores que guarden fentanilo en un lugar protegido y seguro, no accesible a otras personas.

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

El uso de parches transdérmicos de fentanilo en pacientes no tratados previamente con opioides se ha asociado con casos muy raros de 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 parches transdérmicos de fentanilo al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides, sobre todo en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia al desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre los pacientes. Se recomienda que Fentanilo Matrix Zentiva se utilice en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides (ver sección 4.2).

Depresión respiratoria

Algunos pacientes pueden experimentar una depresión respiratoria significativa con parches transdérmicos de fentanilo, deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede persistir tras la retirada del parche. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al aumentar la dosis de fentanilo (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.

Enfermedad pulmonar crónica

Fentanilo parche transdérmico puede tener efectos adversos más graves en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otra enfermedad pulmonar. En estos pacientes los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Efectos del tratamiento a largo plazo y tolerancia

En todos los pacientes, se puede desarrollar tolerancia a los efectos analgésicos, hiperalgesia, dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides, mientras que se desarrolla tolerancia parcial para algunos efectos adversos como el estreñimiento inducido por opioides. Particularmente en pacientes con dolor crónico no oncológico, se ha notificado que ellos probablemente no experimenten una mejora significativa en la intensidad del dolor con el tratamiento continuo con opioides a largo plazo. Se recomienda reevaluar periódicamente la idoneidad del uso continuado de fentanilo en el momento de renovar la prescripción de los pacientes. Cuando se decida que la continuación no aporta ningún beneficio, se deberá aplicar una reducción gradual de la dosis para abordar los síntomas de abstinencia.

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

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

Trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

El uso repetido de parches transdérmicos de fentanilo puede conducir a un trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o mal uso intencionado de parches transdérmicos de fentanilo puede causar sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en los pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en los consumidores actuales de tabaco o en los pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad). Hay que vigilar a todos los pacientes tratados con medicamentos opioides en busca de signos de TCO, como comportamiento de búsqueda de medicamentos (p. ej., peticiones de recetas demasiado tempranas), sobre todo, a los pacientes que tengan mayor riesgo. Esto incluye la revisión de los medicamentos opioides y psicoactivos concomitantes (como las benzodiazepinas). En los pacientes con signos y síntomas de TCO se deberá considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones. Si se va a interrumpir el tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso central, incluida la hipertensión intracraneal

Fentanilo parches transdérmicos debe usarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO₂, tales como los que tengan evidencia de un aumento de la presión intracraneal, trastornos de la conciencia o coma. Fentanilo parches transdérmicos debe usarse con cuidado en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca

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

Hipotensión

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

Insuficiencia hepática

Dado que el fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática puede retrasar su eliminación. Si pacientes con insuficiencia hepática reciben Fentanilo Matrix Zentiva, deben ser observados de cerca para detectar signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis de Fentanilo Matrix Zentiva en caso 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 Fentanilo Matrix Zentiva por vía transdérmica, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanilo, reduciendo la dosis en caso 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 incrementarse si aumenta la temperatura de la piel (ver sección 5.2). Por tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitorizados en cuanto a los efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de Fentanilo Matrix Zentiva si fuera necesario.

Existe un riesgo potencial de aumento en la liberación de fentanilo del parche, dependiente de la temperatura, que puede dar lugar a una posible sobredosis y muerte.

Todos los pacientes deben ser advertidos de que eviten exponer el lugar de aplicación de Fentanilo Matrix Zentiva a fuentes externas de calor directo como compresas calientes, bolsas de agua caliente, mantas

eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de bronceado o de calor, tomar el sol, baños calientes prolongados, saunas y baños calientes de hidromasaje.

Interacciones con otros medicamentos

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de Fentanilo Matrix Zentiva con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede derivar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede incrementar o prolongar tanto la acción terapéutica como los efectos adversos y puede llegar a provocar una depresión respiratoria grave. Por tanto, el uso concomitante de fentanilo parches transdérmicos junto con inhibidores del CYP3A4 no está recomendado salvo que los beneficios superen el mayor riesgo de reacciones adversas. En general, los pacientes deben esperar 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de Fentanilo Matrix Zentiva. 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 Fentanilo Matrix Zentiva.

Los pacientes tratados con Fentanilo Matrix Zentiva deben esperar al menos una semana tras la retirada del último parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de fentanilo parches transdérmicos con un inhibidor del CYP3A4, se debe garantizar una vigilancia estrecha por la aparición de signos o síntomas de un aumento o prolongación de los efectos terapéuticos y adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y se debe reducir o interrumpir la dosis de Fentanilo Matrix Zentiva si se considera necesario (ver sección 4.5).

Uso concomitante con opioides con acción agonista/antagonista mixta

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

Riesgo del uso concomitante de depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados, el alcohol y los medicamentos narcóticos depresores del SNC

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

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

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando el parche transdérmico de fentanilo se administra junto con fármacos que afectan a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

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

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

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, el tratamiento con Fentanilo Matrix Zentiva se debe interrumpir.

Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de una persona que no lo está utilizando (especialmente un niño), mientras que comparten una cama o está en contacto físico cercano con una persona que lleve el parche, puede dar lugar a una sobredosis de opioides para la persona que no utiliza el parche. Se debe avisar a los pacientes que si accidentalmente ocurre una transferencia del parche, el parche se debe quitar inmediatamente de la piel de la persona que no lo está utilizando. (ver sección 4.9).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos obtenidos en estudios con fentanilo intravenoso indican que los pacientes 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 de edad avanzada que reciban Fentanilo Matrix Zentiva 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 Fentanilo Matrix Zentiva.

Pacientes con miastenia gravis

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

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene fentanilo, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Población pediátrica

Fentanilo Matrix Zentiva no debe administrarse a pacientes pediátricos sin tratamiento previo con opioides (ver sección 4.2). Existe riesgo de hipoventilación grave o que ponga en riesgo la vida del paciente independientemente de la dosis de fentanilo parches transdérmicos utilizada.

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

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

Hiperalgia inducida por opioides

La hiperalgia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide en la que se produce un aumento de la percepción del dolor, a pesar de la exposición estable o aumentada a los opioides. Es diferente a la tolerancia, en la que se necesitan dosis más altas de opioides para conseguir el mismo efecto analgésico o tratar el dolor recurrente. La HIO se puede manifestar por un aumento en la intensidad del dolor, dolor más generalizado (es decir, menos focal), o dolor ante estímulos ordinarios (es decir, no dolorosos) (alodinia) sin evidencia de progresión de la enfermedad. Cuando se sospeche de HIO, se deberá reducir o retirar progresivamente la dosis del opioide, si es posible.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas relacionadas.

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

El empleo concomitante de fentanilo parches transdérmicos con otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo 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 Fentanilo Matrix Zentiva se debe reservar para los pacientes para los que no sean posibles opciones terapéuticas alternativas. El uso concomitante de estos fármacos con Fentanilo Matrix Zentiva requiere una alternativa y atención especial. La dosis y duración del uso concomitante con benzodiazepinas o medicamentos relacionados tiene que ser limitado (ver sección 4.4)

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAOs)

No se recomienda el empleo de Fentanilo Matrix Zentiva en pacientes que requieran la administración concomitante de inhibidores con un IMAO. Se han notificado interacciones severas e impredecibles con IMAOs, implicando la potenciación de efectos opioides o potenciación de efectos serotoninérgicos. Por tanto, Fentanilo Matrix Zentiva no se debe usar en el transcurso de los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta de fentanilo con fármacos serotoninérgicos, tales como un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o un Inhibidor de la Recaptación de Serotonina Norepinefrina (ISRS) o Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo del síndrome de serotonina, un trastorno potencialmente peligroso para la vida del paciente. El uso concomitante se hará con precaución. Se observará cuidadosamente al paciente, en especial, durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Uso concomitante con opioides con acción agonista /antagonista mixta

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

Interacciones farmacocinéticas

Inhibidores del CYP3A4

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

El empleo concomitante de fentanilo parches transdérmicos 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 parches transdérmicos, incluido un caso mortal tras la administración conjunta con un inhibidor moderado del CYP3A4. No se recomienda el empleo concomitante de inhibidores CYP3A4 y Fentanilo Matrix Zentiva, a no ser que el paciente esté monitorizado estrechamente (ver sección 4.4). Ejemplos de principios activos que pueden aumentar las concentraciones de fentanilo son: amiodarona, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, ritonavir, verapamilo y

voriconazol (esta lista no es exhaustiva). Tras la administración conjunta de inhibidores débiles, moderados o potentes del CYP3A4 con fentanilo intravenoso a corto plazo, las disminuciones del aclaramiento de fentanilo fueron en general $\leq 25\%$; no obstante, con ritonavir (un inhibidor potente del CYP3A4), el aclaramiento de fentanilo disminuyó por término medio un 67%. No se conoce el alcance de las interacciones de los inhibidores del CYP3A4 con la administración de fentanilo parches transdérmicos a largo plazo, pero puede ser mayor que con la administración intravenosa a corto plazo.

Inductores del CYP3A4

El uso concomitante de fentanilo parches transdérmicos con inductores del CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico. Se aconseja precaución durante el uso concomitante de inductores del CYP3A4 y Fentanilo Matrix Zentiva. Puede ser necesario aumentar la dosis de Fentanilo Matrix Zentiva 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 del uso de Fentanilo Matrix Zentiva 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. El síndrome de abstinencia neonatal ha sido notificado en niños recién nacidos con madres que están bajo tratamiento crónico con Fentanilo Matrix Zentiva durante el embarazo. No debe usarse fentanilo durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

El uso de Fentanilo Matrix Zentiva no está recomendado durante el parto ya que no se debe usar para el control del dolor agudo o postoperatorio (ver sección 4.3). Además, como el fentanilo atraviesa la placenta, el uso de Fentanilo Matrix Zentiva durante el parto puede causar depresión respiratoria del recién nacido.

Lactancia

Fentanilo es excretado en la leche humana y puede producir sedación/depresión respiratoria en el lactante. Por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Fentanilo Matrix Zentiva y durante al menos 72 horas tras la retirada del parche.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas notificadas debidas al uso de fentanilo en estos ensayos clínicos, incluyendo las reacciones adversas mencionadas anteriormente y las producidas en fase de post-comercialización se enumeran a continuación en la tabla 5.

Las categorías de frecuencias que se muestran utilizan el siguiente criterio:

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

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos		
Clase de Órgano/Sistema	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema Inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad
	No conocida	Shock anafiláctico, Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos	No conocida	Carencia de andrógenos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio, Depresión, Ansiedad, Estado de confusión, Alucinaciones
	Poco frecuente	Agitación, Desorientación, Estado de euforia
	No conocida	Delirio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Somnolencia, Mareos, Dolor de cabeza
	Frecuente	Temblor, Parestesia
	Poco frecuente	Hipoestesia, Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones de gran mal), Amnesia, Disminución del nivel de consciencia, Pérdida de consciencia.
Trastornos oculares	Poco frecuente	Visión borrosa
	Rara	Miosis
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuente	Palpitaciones, Taquicardia
	Poco frecuente	Bradicardia, Cianosis
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Poco frecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea
	Poco frecuente	Depresión respiratoria, Dificultad respiratoria
	Rara	Apnea, Hipoventilación
	No conocida	Bradipnea

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento
	Frecuente	Diarrea, Sequedad bucal, Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Dispepsia
	Poco frecuente	Íleo
	Rara	Subíleo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis, Prurito, Exantema, Eritema
	Poco frecuente	Eccema, Dermatitis alérgica, Trastorno de la piel, Dermatitis, Dermatitis de contacto
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Espasmos musculares
	Poco frecuente	Contracturas musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disfunción eréctil, Disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, Edema periférico, Astenia, Malestar general, Sensación de frío
	Poco frecuente	Reacción en el lugar de aplicación, Síntomas similares a la gripe, Sensación de cambio en la temperatura corporal, Hipersensibilidad en el lugar de aplicación, Síndrome de abstinencia, Pirexia*
	Rara	Dermatitis en el lugar de aplicación, Eccema en el lugar de aplicación

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

Población pediátrica

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

El perfil de seguridad en niños y adolescentes tratados con fentanilo parche transdérmico fue similar al observado en adultos. No se identificaron riesgos en pacientes pediátricos más allá de los esperados con el uso de opioides para el alivio del dolor asociado a enfermedad grave y no parece haber ningún riesgo pediátrico específico asociado al uso de fentanilo parche transdérmico en niños de 2 años de edad cuando se utiliza como se indica.

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

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de fentanilo en parches transdérmicos (ver sección 4.4).

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia a opiáceos (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores) después de la conversión de su analgésico opioide previo al parche transdérmico de fentanilo o si el tratamiento se interrumpe repentinamente (ver sección 4.2).

Se han notificado casos muy raros de recién nacidos que sufren síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron crónicamente fentanilo parche transdérmico 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 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

Síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis por fentanilo son una ampliación de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto más grave la depresión respiratoria.

Tratamiento

Como medida inmediata para el tratamiento de la depresión respiratoria se retirará el parche de Fentanilo Matrix Zentiva y se provocará la estimulación física y verbal del paciente. Estas acciones pueden estar seguidas por la administración de un antagonista específico de los opioides como la naloxona.

La depresión respiratoria seguida de una sobredosis puede durar más tiempo que la duración del efecto del antagonista opioide. El intervalo entre las dosis del antagonista IV deben escogerse cuidadosamente a causa de la posibilidad de re-narcotización tras la retirada del parche; puede ser necesaria la administración repetida o una infusión continuada 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 poner y mantener una vía aérea abierta, probablemente con una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal y debe administrarse oxígeno y respiración asistida o controlada según se precise. Se debe mantenerse una temperatura corporal adecuada y una ingesta suficiente de líquidos.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Población pediátrica

La seguridad de fentanilo parche transdérmico fue evaluada en tres ensayos clínicos abiertos en 289 pacientes pediátricos con dolor crónico, desde 2 hasta 17 años de edad, ambos inclusive. 80 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 parche transdérmico con una dosis de 12 mcg/h. De estos 110 pacientes, 23 (20,9%) habían estado recibiendo previamente dosis equivalentes de <30 mg de morfina oral al día, 66 (60,0%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral al día y 12 (10,9%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de al menos 45 mg de morfina oral al día (no se dispone de datos de 9 [8,2%] pacientes). Los 179 pacientes restantes utilizaron dosis iniciales de 25 mcg/h y mayores, y 174 (97,2%) de ellos habían recibido dosis de opioides equivalente de al menos 45 mg de morfina oral al día. Entre los 5 pacientes restantes con una dosis inicial de al menos 25 mcg/h cuya dosis previa de

opioides era equivalente a <45 mg de morfina oral al día, 1 (0,6%) había estado recibiendo previamente el equivalente a <30 mg de morfina oral al día y 4 (2,2%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral al día (ver sección 4.8).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

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 transdérmico de fentanilo durante las 10 primeras horas de una única aplicación incrementó el valor medio del AUC de fentanilo en 2,2 veces y la concentración media al final de la aplicación de calor en un 61%.

Distribución

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

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

Biotransformación

Fentanilo es un fármaco con un elevado aclaramiento y es metabolizado rápidamente y ampliamente, principalmente por CYP3A4, en el hígado. El principal metabolito, norfentanilo, y otros metabolitos son inactivos. La piel no parece metabolizar el fentanilo liberado transdérmicamente. Esto se determinó en un estudio sobre queratinocitos humanos y en estudios clínicos en los cuales el 92% de la dosis liberada desde el sistema se contabilizó como fentanilo inalterado que aparecía en la circulación sistémica.

Eliminación

Después de 72 horas de aplicación del parche, el rango de vida media de fentanilo varía entre 20 - 27 horas. Como consecuencia de la absorción continuada de fentanilo desde el depósito formado en la piel tras la

retirada del parche, la vida media de fentanilo tras la administración transdérmica es entre 2 a 3 veces mayor que con la administración intravenosa.

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

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

Linealidad/no linealidad

Las concentraciones séricas de fentanilo alcanzadas son proporcionales al tamaño del parche de fentanilo parche transdérmico. La farmacocinética de fentanilo parches transdérmicos 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 de fentanilo depende de la intensidad del dolor y del uso previo de tratamiento con opioides. Tanto la concentración mínima efectiva como la concentración a la que se presenta toxicidad aumentan cuando aumenta la tolerancia. Por tanto, no es posible establecer un rango óptimo de concentración terapéutica de fentanilo. El ajuste de la dosis individual de fentanilo se debe basar en la respuesta del paciente y su nivel de tolerancia. Se debe tener en cuenta un periodo de 12 a 24 horas tras la aplicación del primer parche y tras un aumento de la dosis.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser vigilados estrechamente en busca de síntomas de toxicidad por fentanilo y la dosis de fentanilo parche transdérmico debe reducirse 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 parches transdérmicos 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.

Insuficiencia renal

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Los efectos en el embrión se debieron a la toxicidad materna y no fueron un efecto directo del medicamento en el embrión en desarrollo. No hubo indicios de efectos teratogénicos en estudios realizados en 2 especies (ratas y conejos). En un estudio sobre desarrollo pre y posnatal, la tasa de supervivencia de la descendencia se redujo de manera significativa con dosis que reducían ligeramente el peso materno. Este efecto pudo deberse a una alteración del cuidado materno o ser un efecto directo del fentanilo en las crías. No se observaron efectos sobre el desarrollo somático y el comportamiento de la descendencia.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Capa adhesiva

Capa adhesiva de poliacrilato

Película de soporte

Lámina de polipropileno

Tinta de impresión azul

Revestimiento desprendible

Lámina de politereftalato de etileno (siliconizado)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada parche transdérmico se envasa en una bolsa separada.

- Sobres compuestos de una lámina compuesta que contiene las siguientes capas desde el exterior hacia el interior: papel Kraft recubierto, lámina de polietileno de baja densidad, lámina de aluminio, Surlyn (ácido de etileno-metacrílico copolímero termoplástico)
Envase que contiene 3, 5, 10 o 20 parches transdérmicos
- Sobres a prueba de niños compuestos de una lámina compuesta que contiene las siguientes capas desde el exterior hacia el interior: lamina de PET, adhesivo, lámina de aluminio, Surlyn (lamina de ionomero-coex)
Envase que contiene 3, 5, 10 o 20 parches transdérmicos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Por favor consultar sección 4.2 para instrucciones sobre cómo aplicar el parche. No hay datos de seguridad y farmacocinética disponibles para otros lugares de aplicación.

Tras su retirada, el parche usado debe doblarse por la mitad, con la cara adhesiva hacia dentro para que el adhesivo no quede expuesto, introduciéndolo en el sobre original y luego desecharlo de forma segura fuera del alcance de los niños. Los parches que no se hayan utilizado deben ser devueltos a la farmacia (u hospital).

Lavar las manos con agua solo después de aplicar o retirar el parche.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fentanilo Matrix Zentiva 25 mcg/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 68.562
Fentanilo Matrix Zentiva 50 mcg/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 68.563
Fentanilo Matrix Zentiva 75 mcg/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 68.564
Fentanilo Matrix Zentiva 100 mcg/h parches transdérmicos EFG, n° registro: 68.565

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

Febrero 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/ 2022