

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fentanilo Matrix Sandoz 12 microgramos/hora parches transdérmicos EFG  
Fentanilo Matrix Sandoz 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG  
Fentanilo Matrix Sandoz 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG  
Fentanilo Matrix Sandoz 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG  
Fentanilo Matrix Sandoz 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Fentanilo Matrix Sandoz 12 microgramos/hora parches transdérmicos:*

Cada parche transdérmico (5,25 cm<sup>2</sup> área de la superficie de absorción) contiene 2,89 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 12,5 microgramos/hora.

Excipiente con efecto conocido:

Cada parche transdérmico contiene 2,89 mg de aceite de semilla de soja refinado.

*Fentanilo Matrix Sandoz 25 microgramos/hora parches transdérmicos:*

Cada parche transdérmico (10,5 cm<sup>2</sup> área de la superficie de absorción) contiene 5,78 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 25 microgramos/hora.

Excipiente con efecto conocido:

Cada parche transdérmico contiene 5,78 mg de aceite de semilla de soja refinado.

*Fentanilo Matrix Sandoz 50 microgramos/hora parches transdérmicos:*

Cada parche transdérmico (21 cm<sup>2</sup> área de la superficie de absorción) contiene 11,56 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 50 microgramos/hora.

Excipiente con efecto conocido:

Cada parche transdérmico contiene 11,56 mg de aceite de semilla de soja refinado.

*Fentanilo Matrix Sandoz 75 microgramos/hora parches transdérmicos:*

Cada parche transdérmico (31,5 cm<sup>2</sup> área de la superficie de absorción) contiene 17,34 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 75 microgramos/hora.

Excipiente con efecto conocido:

Cada parche transdérmico contiene 17,34 mg de aceite de semilla de soja refinado.

*Fentanilo Matrix Sandoz 100 microgramos/hora parches transdérmicos:*

Cada parche transdérmico (42 cm<sup>2</sup> área de la superficie de absorción) contiene 23,12 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 100 microgramos/hora.

Excipiente con efecto conocido:

Cada parche transdérmico contiene 23,12 mg de aceite de semilla de soja refinado.

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

### Composición cualitativa y cuantitativa

.

Excipiente(s) con efecto conocido

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Parche transdérmico transparente, redondeado y oblongo que consiste en una película protectora (que se quita antes de la aplicación del parche) y dos capas funcionales: una capa matriz autoadhesiva conteniendo fentanilo y una capa portadora impermeable al agua.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Fentanilo Matrix Sandoz está indicado en 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 de edad que estén recibiendo tratamiento con opioides.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Las dosis de parches transdérmicos de fentanilo se deben individualizar en función del estado del paciente y se deben evaluar a intervalos regulares después de la aplicación. Se debe usar la dosis efectiva más baja. Los parches están diseñados para liberar aproximadamente 12,5, 25, 50, 75 y 100 µg/h de fentanilo a la circulación sistémica, lo que representa alrededor de 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 y 2,4 mg por día, respectivamente.

##### Selección de la dosis inicial

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

##### Adultos

##### Pacientes con tolerancia a opioides

Para pasar a los pacientes con tolerancia a opioides de un opioide oral o parenteral a Fentanilo Matrix Sandoz, consulte la tabla inferior de conversión en potencia equianalgésica. La dosis se puede ajustar posteriormente incrementándola o disminuyéndola, si fuese necesario, en incrementos de 12,5 ó 25 µg/h para alcanzar la dosis apropiada más baja de Fentanilo Matrix Sandoz, dependiendo de la respuesta y las necesidades analgésicas adicionales.

##### Pacientes sin tratamiento previo con opioides

En general, la vía transdérmica no está recomendada en los pacientes sin tratamiento previo con opioides. Se deben considerar vías alternativas de administración (oral, parenteral). Para prevenir la sobredosis se recomienda que los pacientes sin tratamiento previo con opioides reciban dosis bajas de opioides de liberación inmediata (p. ej., morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) que deberán ajustarse hasta que se alcance una dosis analgésica equivalente a los parches de fentanilo con una velocidad de liberación de 12,5 µg/h o 25 µg/h. Los pacientes podrán entonces cambiar a Fentanilo Matrix Sandoz.

En las circunstancias en que no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que los parches de fentanilo son la única opción de tratamiento apropiada para los pacientes sin tratamiento previo con opioides, sólo se debe considerar la dosis inicial más baja (12,5 µg/h). En estas circunstancias el paciente debe ser estrechamente monitorizado. Existe la posibilidad de hipoventilación grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de Fentanilo Matrix Sandoz al inicio del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides (ver secciones 4.4 y 4.9).

#### Conversión en potencia equianalgésica

En pacientes que actualmente toman analgésicos opioides, la dosis inicial de Fentanilo Matrix Sandoz se debe basar en la dosis diaria del opioide anterior. Para calcular la dosis inicial apropiada de Fentanilo Matrix Sandoz, se deben seguir los pasos que se indican a continuación.

1. Calcular la dosis de 24 horas (mg / día) del opioide que se está utilizando actualmente.
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral de 24 horas equianalgésica utilizando los factores de multiplicación de la Tabla 1 para la vía de administración apropiada.
3. Para obtener la dosis de Fentanilo Matrix Sandoz correspondiente a la dosis de morfina equianalgésica calculada de 24 horas, utilice la tabla de conversión de dosis 2 o 3 como se indica a continuación:
  - a. Tabla 2 es para pacientes adultos que tienen necesidad de rotación de opioides o que son menos estables clínicamente (el ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1).
  - b. Tabla 3 es para pacientes adultos que están en un régimen de opioides estable y bien tolerado (el ratio de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 100:1).

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

<b>Opioide anterior</b>	<b>Vía de Administración</b>	<b>Factor de Multiplicación</b>
<b>morfina</b>	oral	1 <sup>a</sup>
	parenteral	3
<b>buprenorfina</b>	sublingual	75
	parenteral	100
<b>codeína</b>	oral	0,15
	parenteral	0,23 <sup>b</sup>
<b>diamorfina</b>	oral	0,5
	parenteral	6 <sup>b</sup>
<b>fentanilo</b>	oral	-
	parenteral	300
<b>hidromorfona</b>	oral	4
	parenteral	20 <sup>b</sup>
<b>cetobemidona</b>	oral	1
	parenteral	3

<b>levorfanol</b>	oral	7,5
	parenteral	15 <sup>b</sup>
<b>metadona</b>	oral	1,5
	parenteral	3 <sup>b</sup>
<b>oxicodona</b>	oral	1,5
	parenteral	3
<b>oximorfona</b>	rectal	3
	parenteral	30 <sup>b</sup>
<b>petidina</b>	oral	-
	parenteral	0,4 <sup>b</sup>
<b>tapentadol</b>	oral	0,4
	parenteral	-
<b>tramadol</b>	oral	0,25
	parenteral	0,3

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

<sup>b</sup> Basado en estudios de dosis única en los que se comparó una dosis IM de cada principio activo mencionado 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 Sandoz basada en la dosis diaria de morfina oral (para pacientes que necesitan una rotación de opioides o para pacientes clínicamente menos estables: la proporción de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1) <sup>1</sup>

<b>Morfina oral de 24 horas</b>	<b>Dosis de Fentanilo Matrix Sandoz</b>
<b>(mg/día)</b>	<b>(µg/h)</b>
<90	12,5
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

<sup>1</sup>En ensayos clínicos, estos intervalos de las dosis diarias de morfina oral se emplearon como base para la conversión a fentanilo parches transdérmicos.

Tabla 3: Dosis iniciales recomendadas de Fentanilo Matrix Sandoz basada en la dosis diaria de morfina oral (para pacientes con una terapia con opioides estable y bien tolerada: la proporción de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 100:1) <sup>1</sup>

<b>Morfina oral de 24 horas (mg/día)</b>	<b>Dosis de Fentanilo Matrix Sandoz (µg/h)</b>
≤ 44	12,5
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 Sandoz no puede realizarse antes de que el parche permanezca aplicado durante 24 horas. Este periodo de retraso es debido al incremento gradual de la concentración de fentanilo sérico en las 24 horas posteriores a la aplicación inicial del parche.

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

#### Ajuste de dosis y mantenimiento del tratamiento

El parche de Fentanilo Matrix Sandoz debe sustituirse cada 72 horas.

La dosis se debe ajustar individualmente en base al uso diario medio de analgésicos suplementarios hasta que se alcance un equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad. El ajuste de la dosis se debe realizar normalmente en incrementos de 12,5 µg/h o 25 µg/h, aunque se deben tener en cuenta las necesidades analgésicas adicionales (morfina oral 45/90 mg/día ≈ Fentanilo Matrix Sandoz 12,5/25 µg/h) y el estado de dolor del paciente. Después de un aumento de la dosis, el paciente puede tardar hasta 6 días en alcanzar un equilibrio en el nuevo nivel de dosis. Por lo tanto, después de un aumento de dosis, los pacientes deben llevar el parche con la dosis mayor durante dos aplicaciones de 72 horas antes de hacer de hacer cualquier aumento de la dosis.

Se puede usar más de un parche de Fentanilo Matrix Sandoz para dosis superiores a 100 µg/h. Los pacientes pueden requerir dosis suplementarias periódicas de algún analgésico de acción corta para el dolor irruptivo. Algunos pacientes pueden requerir métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis del parche de fentanilo excede los 300 µg/h.

Si la analgesia es insuficiente únicamente durante la primera aplicación, el parche de fentanilo se podrá reemplazar después de 48 horas con un parche de la misma dosis, o se podrá aumentar la dosis después de 72 horas.

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

#### Interrupción del tratamiento con Fentanilo Matrix Sandoz

Si es necesario interrumpir el tratamiento con Fentanilo Matrix Sandoz, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, empezando por una dosis baja y aumentando progresivamente. Esto es debido a que las concentraciones de fentanilo decaen gradualmente al retirar el parche de Fentanilo Matrix Sandoz. Son necesarias 20 horas o más para que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50%. En general, la interrupción de la analgesia por opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de la retirada (ver sección 4.8).

Es posible la aparición de síntomas de retirada de opioides en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de dosis

Las Tablas 1, 2 y 3 solo se deben usar para la conversión de otros opioides a Fentanilo Matrix Sandoz y no de Fentanilo Matrix Sandoz a otros tratamientos para evitar sobrestimar la nueva dosis analgésica y causar una potencial sobredosis.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

En los pacientes de edad avanzada sin tratamiento previo con opioides, el tratamiento sólo se debe considerar si los beneficios superan los riesgos. En estos casos, sólo se deberá considerar para el tratamiento inicial la dosis de 12,5 µg/h de fentanilo parches.

##### *Insuficiencia renal y hepática*

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

En los pacientes sin tratamiento previo con opioides con insuficiencia renal o hepática, el tratamiento sólo se debe considerar si los beneficios superan los riesgos. En estos casos, sólo se deberá considerar para el tratamiento inicial la dosis de 12,5 µg/h de fentanilo parches.

#### Población pediátrica

##### *Adolescentes a partir de 16 años de edad*

Seguir posología de adultos.

##### *Niños de 2 a 16 años de edad*

Fentanilo parches transdérmicos se debe administrar solamente a pacientes pediátricos tolerantes a los opioides (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 Matrix Sandoz en pacientes pediátricos, se debe usar la tabla de conversión en potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de Fentanilo Matrix Sandoz basada en la dosis diaria de morfina oral (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de Fentanilo Matrix Sandoz recomendada para pacientes pediátricos<sup>1</sup> basada en la dosis<sup>2</sup> diaria de morfina oral

---

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de Fentanilo Matrix Sandoz (µg/h)
30-44	12,5
45-134	25

- <sup>1</sup> La conversión a Fentanilo Matrix Sandoz en dosis superiores a 25 µg/h es la misma para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (Ver tabla 2).
- <sup>2</sup> En ensayos clínicos estos intervalos de dosis diarias de morfina oral se emplearon como base para la conversión a Fentanilo Matrix Sandoz.

En dos estudios pediátricos, la dosis necesaria de parches transdérmicos de fentanilo fue calculada de manera conservadora: 30 mg a 44 mg de morfina oral por día o su dosis de opioide equivalente fue sustituida por un parche transdérmico de fentanilo 12,5 µg/h. En niños se debe tener en cuenta que este programa de conversión solo aplica al cambio de morfina oral (o su equivalente) a parches de Fentanilo Matrix Sandoz. El programa de conversión no se debe utilizar para convertir Fentanilo Matrix Sandoz en otros opioides, ya que podría producir sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de Fentanilo Matrix Sandoz no será óptimo dentro de las primeras 24 horas. Por tanto, durante las primeras 12 horas tras el cambio a Fentanilo Matrix Sandoz, el paciente debe recibir la dosis analgésica normal que se estuviese administrando anteriormente. En las siguientes 12 horas, estos analgésicos deberían ser administrados en base a la necesidad clínica.

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

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

#### *Ajuste de la dosis y mantenimiento en niños*

El parche de Fentanilo Matrix Sandoz se debe sustituir cada 72 horas. La dosis debe ser valorada individualmente hasta que se alcance 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 los parches de Fentanilo Matrix Sandoz es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Dependiendo de las necesidades analgésicas adicionales y del estado de dolor del niño, se puede decidir aumentar la dosis. Los ajustes de dosis se deben hacer en intervalos de 12,5 µg/h.

#### Forma de administración

Fentanilo Matrix Sandoz es para uso transdérmico.

Los parches transdérmicos de fentanilo se deben aplicar en piel no irritada y no irradiada sobre una superficie plana en el torso o en la parte superior de los brazos.

En niños pequeños, el lugar más adecuado para aplicar el parche es la parte superior de la espalda, con el fin de minimizar el riesgo de que el niño se quite el parche.

Si el lugar de la aplicación tiene vello (es preferible una zona sin vello) éste debe cortarse, (no afeitarse) antes de la aplicación. Si el lugar de la aplicación del parche necesita limpiarse antes de la aplicación del parche, la limpieza debe hacerse con agua. No se deben emplear jabones, aceites, lociones o cualquier otro agente que pueda irritar la piel o alterar sus características. La piel debe estar completamente seca antes de

aplicar el parche. Se deben observar bien los parches antes de usarlos. No se deben usar en ninguna situación parches que estén cortados, divididos o dañados.

Fentanilo Matrix Sandoz se debe aplicar inmediatamente después de sacarlo de la bolsa sellada. Para sacar el parche de la bolsa protectora, localice la muesca de precortada. Doble la bolsa por la muesca, entonces con cuidado rasgue el borde de la bolsa completamente. Después abra la bolsa a lo largo de ambos lados, doblando la bolsa abierta como un libro. La capa protectora del parche está cortada. Retire la primera parte de la capa protectora desde el centro del parche. Evite tocar el lado adhesivo del parche. Aplique la parte liberada del parche sobre la piel. Retire la otra parte de la capa protectora. Aplique el parche en la piel ejerciendo una ligera presión con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos. Asegúrese de que los bordes del parche están correctamente adheridos. Después lávese las manos con agua.

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

### Posología

### Forma de administración

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, resina de colofonia (hidrogenada), soja, cacahuetes o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Dolor agudo o postoperatorio, porque no hay posibilidad de ajustar la dosis durante el uso corto plazo y porque 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 han experimentado reacciones adversas graves deben ser monitorizados durante al menos 24 horas después de retirar los parches de fentanilo, según dicten los síntomas clínicos, porque las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor de un 50% de 20 a 27 horas después.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser instruidos de que Fentanilo Matrix Sandoz contiene una sustancia activa en una cantidad que puede ser mortal, especialmente para un niño. Por lo tanto, deben mantener todos los parches fuera de la vista y el alcance de los niños, tanto antes como después del uso.

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

En casos muy raros, en pacientes sin tratamiento previo con opioides, el uso de parches de Fentanilo Matrix Sandoz se ha asociado a depresión respiratoria significativa y/o mortal cuando se usó como tratamiento opioide inicial, especialmente en pacientes con dolor no oncológico. Existe la posibilidad de que se produzca hipoventilación grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de Fentanilo Matrix Sandoz 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 la tolerancia varía ampliamente entre los pacientes. Se recomienda el uso de Fentanilo Matrix Sandoz en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides (ver sección 4.2).

#### Depresión respiratoria

Algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con los parches de fentanilo; se deben vigilar estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede permanecer tras la retirada del parche de fentanilo. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al incrementarse la dosis de fentanilo (ver sección 4.9).

#### Riesgo del uso concomitante con depresores del sistema nervioso central (SNC) como benzodiazepinas, incluidos el alcohol y medicamentos narcóticos depresores del SNC.

El uso concomitante de fentanilo parches transdérmicos con otros depresores del SNC, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados e incluyendo el alcohol y los medicamentos narcóticos depresores del SNC, pueden incrementar los efectos secundarios de fentanilo parches transdérmicos y esto puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, se debe evitar el uso concomitante. Si es clínicamente necesario el uso concomitante de fentanilo parches transdérmicos con medicamentos depresores del SNC, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por ello, es altamente recomendable informar, tanto a los pacientes como a sus cuidadores, que tengan en cuenta estos síntomas. (Ver sección 4.5).

#### Enfermedad pulmonar crónica

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

#### Dependencia farmacológica y potencial dependencia

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides.

Se puede abusar de fentanilo de manera similar a otros agonistas opioides. El abuso o mal uso intencionado de Fentanilo Matrix Sandoz puede causar en sobredosis y/o la muerte. Los pacientes con un historial previo de dependencia a drogas/alcohol tienen más riesgo de desarrollar dependencia y abuso en el tratamiento con opioides. Los pacientes con un elevado riesgo de abuso de opioides pueden ser tratados adecuadamente con formulaciones opioides de liberación modificada, sin embargo, estos pacientes requerirán un control de los signos de mal uso, abuso o adicción.

#### Trastornos del sistema nervioso central, incluida la hipertensión intracraneal

Los parches de fentanilo se deben usar con precaución en pacientes que pueden ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub>, como aquellos con evidencia de hipertensión intracraneal, trastornos de la conciencia o coma. Los parches de fentanilo se deben emplear con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

#### Enfermedades cardíacas

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

#### Hipotensión

Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia aguda. La hipotensión sintomática y/o hipovolemia subyacentes deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con parches 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 en parches transdérmicos, deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis de fentanilo en caso necesario (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia renal

A pesar de que no se espera que el deterioro de la función renal afecte a la eliminación del fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución porque no se ha evaluado la farmacocinética del fentanilo en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si los pacientes con insuficiencia renal reciben parches de fentanilo, deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis si es necesario. Se aplican restricciones adicionales a pacientes sin tratamiento previo con opioides y con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

#### Pacientes con fiebre/aplicación de calor externo

Las concentraciones de fentanilo pueden aumentar si la temperatura de la piel aumenta (ver sección 5.2). Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes con fiebre por los efectos indeseables de opioides y se deben ajustar la dosis de parches de fentanilo si es necesario. Existe un potencial de aumento en la liberación del fentanilo del parche, dependiente de la temperatura, que puede conducir a una posible sobredosis y muerte.

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

#### Síndrome de serotonina

Se recomienda precaución cuando se administra fentanilo parches conjuntamente con medicamentos que afectan los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

#### Interacción con otros medicamentos

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos como Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRSs) e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Norepinefrina (IRSNs), y con sustancias activas que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo Inhibidores de la Monoaminoxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

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

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

### Interacciones con inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede dar lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, y puede causar depresión respiratoria grave. Por lo tanto, el uso concomitante de Fentanilo Matrix Sandoz e inhibidores del CYP3A4 no se recomienda 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 Fentanilo Matrix Sandoz. 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 CYP3A4 para conocer la vida media del principio activo y la duración del efecto inhibidor antes de aplicar el primer parche de Fentanilo Matrix Sandoz. Los pacientes tratados con Fentanilo Matrix Sandoz 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 Matrix Sandoz 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 Sandoz si se considera necesario (ver sección 4.5)

### El uso concomitante de agonistas/antagonistas opioides mixtos

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

### Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de un no usuario del parche (particularmente un niño), mientras se comparte una cama o están en contacto físico cercano con un portador de parche, puede resultar en una sobredosis de opioides para el no usuario del parche. Se debe advertir a los pacientes de que si se produce la transferencia accidental del parche, el parche transferido debe ser retirado inmediatamente de la piel del no usuario del parche (ver sección 4.9).

### Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos obtenidos en estudios con fentanilo intravenoso sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden experimentar una reducción en el aclaramiento, una semivida del medicamento prolongada y pueden ser más sensibles al medicamento que los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada que reciban fentanilo parches, deben ser vigilados cuidadosamente 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 gastrointestinal puede ser responsable del estreñimiento causado por el fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos sobre las medidas para prevenir el estreñimiento y se debe considerar el uso profiláctico de laxantes. Se debe tener especial precaución en pacientes con estreñimiento crónico. Si hay presencia o se sospecha de íleo paralítico, el tratamiento con Fentanilo Matrix Sandoz debe ser interrumpido.

### Pacientes con miastenia grave

Pueden ocurrir reacciones no-epilépticas (mio)clónicas. Se debe tener precaución al tratar pacientes con miastenia grave.

### Uso en deportista

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.

#### Población pediátrica

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

Fentanilo parches transdérmicos no se ha estudiado en niños menores de 2 años.

Fentanilo Matrix Sandoz debe ser utilizado solo en niños con tolerancia a los opioides con 2 años de edad o mayores (ver sección 4.2).

Para prevenir una ingestión accidental por parte del niño, se debe tener precaución al escoger el lugar de aplicación del parche de fentanilo (ver secciones 4.2 y 6.6) y supervisar atentamente la adhesión del parche.

#### Población pediátrica

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Medicamentos de acción central y alcohol/ Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) incluyendo alcohol y medicamentos narcóticos depresores del SNC*

El uso concomitante de fentanilo parches transdérmicos con otros depresores del sistema nervioso central, (incluidos benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, los anestésicos generales, fenotiacinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes, alcohol y medicamentos narcóticos depresores del SNC) y relajantes del músculo esquelético pueden aumentar desproporcionadamente los efectos depresores del SNC, tales como depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. Por lo tanto, el uso concomitante con de alguno de estos medicamentos con Fentanilo Matrix Sandoz requiere un cuidado y atención especial al paciente. La dosis y duración del tratamiento concomitante deben ser limitados (ver sección 4.4).

##### *Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)*

No se recomienda el uso de parches transdérmicos de fentanilo en pacientes que requieren la administración concomitante de un IMAO. Se han notificado interacciones severas e imprevisibles con IMAOs, que implican la potenciación de los efectos opioides o la potenciación de los efectos serotoninérgicos. Por lo tanto, Fentanilo Matrix Sandoz no se debe utilizar dentro de los 14 días después de la interrupción del tratamiento con IMAOs.

##### *Medicamentos serotoninérgicos*

La administración conjunta de fentanilo con fármacos serotoninérgicos, como un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o un Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) o un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo del síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente peligrosa para la vida (ver sección 4.4).

##### *Uso concomitante con opioides con acción agonista/antagonista mixta*

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

### Interacciones farmacocinéticas

#### Inhibidores del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

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

El uso concomitante de parches de fentanilo con los 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 adversos y puede causar depresión respiratoria grave. Se espera que el grado de interacción con los inhibidores fuertes del CYP3A4 sea mayor que con los inhibidores débiles o moderados del CYP3A4. Se han notificado casos de depresión respiratoria grave tras la coadministración de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluido un caso mortal después de la coadministración con un inhibidor moderado del CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y parches de fentanilo, a menos 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 coadministración de inhibidores débiles, moderados o potentes de CYP3A4 con fentanilo intravenoso a corto plazo, las disminuciones del aclaramiento de fentanilo fueron generalmente  $\leq 25\%$ ; sin embargo con ritonavir (un inhibidor potente del CYP3A4), el aclaramiento de fentanilo disminuyó por término medio un 67%. No se conoce el alcance de las interacciones de los inhibidores del CYP3A4 con la administración de fentanilo transdérmico a largo plazo de fentanilo, pero puede ser mayor que con la administración intravenosa a corto plazo (ver también sección 4.4).

#### Inductores del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores de CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico. Se aconseja precaución sobre el uso concomitante de inductores de CYP3A4 y Fentanilo Matrix Sandoz. Puede ser necesario aumentar la dosis de Fentanilo Matrix Sandoz o cambiar a otra sustancia analgésica activa. Se debe garantizar una disminución de la dosis de fentanilo y una monitorización cuidadosa previamente a la suspensión del tratamiento concomitante con un inductor del CYP3A4. Los efectos del inductor disminuyen gradualmente y se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales pueden aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos, y podrían causar depresión respiratoria grave. Se debe continuar la cuidadosa monitorización hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento. Ejemplos de sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de fentanilo son: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina (esta lista no es exhaustiva).

### Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

## Embarazo

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

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

## Lactancia

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

## Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos del fentanilo en la fertilidad. Algunos estudios en ratas han revelado una reducción de la fertilidad y una mayor 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 realizar tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el empleo de maquinaria.

### **4.8. Reacciones adversas**

La seguridad de los parches transdérmicos de fentanilo se evaluó en 1.565 adultos y 289 pacientes pediátricos que participaron en 11 ensayos clínicos (1 doble ciego, controlado con placebo, 7 abiertos y con control activo, 3 abiertos y sin grupo de control) utilizado para el tratamiento del dolor crónico oncológico y no oncológico. Estos sujetos recibieron al menos una dosis de parches de fentanilo y proporcionaron datos de seguridad. En base a los datos de seguridad agrupados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas más comunes (es decir,  $\geq 10\%$  de incidencia) fueron: náuseas (35,7%), vómitos (23,2%), estreñimiento (23,1%), somnolencia (15,0%), mareos (13,1%) y cefalea (11,8%).

Las reacciones adversas notificadas con el uso de parches de fentanilo en estos estudios clínicos, incluidas las reacciones adversas mencionadas anteriormente, y de las experiencias posteriores a la comercialización, se enumeran a continuación en la Tabla 5.

Las categorías de frecuencias utilizan el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); desconocida (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.

<b>Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos</b>
--

Clase de Órgano/Sistema	Frecuencias				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilida d			Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.
<b>Trastornos endocrinos</b>					Carencia de andrógenos
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio, depresión, ansiedad, estado confusional, alucinaciones	Agitación, desorientación, estado de euforia		Delirio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza	Temblor, parestesia	Hipoastesia, convulsión (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas), amnesia, disminución del nivel de consciencia, pérdida de consciencia.		
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa	Miosis	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo			
<b>Trastornos cardiacos</b>		Palpitaciones, taquicardia	Bradycardia, cianosis		
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	Hipotensión		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y medioastínicos</b>		Disnea	Depresión respiratoria, dificultad respiratoria	Apnea, hipoventila ción.	Bradipnea.

<b>Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos</b>					
<b>Clase de Órgano/Sistema</b>	<b>Frecuencias</b>				
	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Desconocida</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Nausea, vómitos, estreñimiento	Diarrea, sequedad bucal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia	Íleo	Subíleo	
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		Hiperhidrosis, prurito, exantema, eritema	Eczema, dermatitis alérgica, trastorno de la piel, dermatitis, dermatitis de contacto		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Espasmos musculares	Contracción muscular		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Retención urinaria			
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Disfunción eréctil, disfunción sexual.		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga, edema periférico, astenia, malestar, sensación de frío	Reacción en el lugar de aplicación, enfermedad pseudogripal, sensación de cambio de temperatura corporal, hipersensibilidad en el lugar de aplicación, síndrome de abstinencia, pirexia*	Dermatitis en el lugar de aplicación, eczema en el lugar de aplicación	

\* La frecuencia asignada (poco frecuente) se basa en análisis de incidencia incluyendo sólo a sujetos adultos y pediátricos con dolor no oncológico en ensayos clínicos.

### Población pediátrica

La seguridad de fentanilo parches transdérmicos 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 parches transdérmicos y se obtuvieron datos de seguridad (ver sección 5.1).

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

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

Tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica se pueden desarrollar con el uso repetido de parches de fentanilo (ver sección 4.4).

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia de opioides (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores) después de la conversión de sus analgésicos opioides previos a parches de fentanilo o si el tratamiento se interrumpe repentinamente (ver sección 4.2).

Ha habido informes, muy raros, de recién nacidos que experimentaban síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres utilizaron de forma cónica parches de fentanilo durante el embarazo (ver sección 4.6).

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

En casos muy raros, el aceite de soja refinado puede causar reacciones alérgicas.

### 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 y signos

Las manifestaciones de la sobredosis de fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, el efecto más grave es la depresión respiratoria.

### Tratamiento

Para el tratamiento de la depresión respiratoria, las contramedidas inmediatas incluyen la retirada del parche de fentanilo y la estimulación física o verbal del paciente. Estas acciones pueden ser seguidas por la administración de un antagonista específico opioide como la naloxona. La depresión respiratoria después

de una sobredosis puede durar más que la duración de la acción del antagonista opioide. El intervalo entre las dosis de antagonista IV se debe elegir cuidadosamente debido a la posibilidad de re-narcotización tras la retirada del parche; puede ser necesaria una administración repetida o una infusión continua de naloxona. La reversión del efecto narcótico puede producir la aparición de un dolor agudo y la liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica lo justifica, se debe establecer y mantener una vía respiratoria abierta, posiblemente con una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal, y se debe administrar oxígeno y respiración asistida o controlada, según se precise. Se debe mantener la temperatura corporal adecuada y la ingesta de líquidos.

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

## 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 predominantemente con el receptor opioide  $\mu$ . Sus principales acciones terapéuticas son la analgesia y la sedación.

#### Eficacia clínica y seguridad

#### Población pediátrica

La seguridad de fentanilo en parches transdérmicos fue evaluada en tres ensayos abiertos en 289 pacientes pediátricos con dolor crónico, de 2 a 17 años, ambos inclusive. Ochenta de ellos tenían de 2 a 6 años, ambos inclusive. De los 289 pacientes incluidos en estos 3 estudios, 110 iniciaron el tratamiento con fentanilo parches con una dosis de 12,5  $\mu\text{g}/\text{h}$ . De estos 110 pacientes, 23 (20,9%) habían estado recibiendo previamente dosis equivalentes de <30 mg de morfina oral por día, 66 (60,0%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral por día y 12 (10,9%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de al menos 45 mg de morfina oral por día (datos no disponibles para 9 [8,2%] pacientes). Los 179 pacientes restantes utilizaron dosis iniciales de 25  $\mu\text{g}/\text{h}$  y superiores, de los cuales 174 (97,2%) habían recibido dosis de opioides equivalente de al menos 45 mg de morfina oral por día. Entre los 5 pacientes restantes con una dosis inicial de al menos 25  $\mu\text{g}/\text{h}$ , cuya dosis de opioides anterior eran equivalente a <45 mg de morfina oral por día, 1 (0,6%) había estado recibiendo previamente el equivalente a <30 mg de morfina oral por día y 4 (2,2%) habían recibido dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral por día (ver sección 4.8).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

## Absorción

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

Después de la aplicación inicial del parche transdérmico de fentanilo, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, estabilizándose generalmente entre las 12 y 24 horas y permaneciendo relativamente constante durante el resto de las 72 horas del período de aplicación. Al final de la segunda aplicación de 72 horas, se alcanza un estado estacionario de la concentración sérica y se mantiene durante las aplicaciones posteriores de un parche del mismo tamaño.

Debido a la acumulación, los valores de AUC y  $C_{max}$  durante un intervalo de dosificación en estado estacionario son aproximadamente 40% más altos que tras una sola aplicación. Los pacientes alcanzan y mantienen una concentración sérica en estado estacionario que está determinada por la variación individual en la permeabilidad de la piel y el aclaramiento corporal de fentanilo. Se ha observado una alta variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas.

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

La elevación de la temperatura de la piel puede aumentar la absorción del fentanilo aplicado por vía transdérmica (ver sección 4.4). Un aumento en la temperatura de la piel por la aplicación de una almohada térmica a baja temperatura sobre el parche de fentanilo durante las primeras 10 horas de una única aplicación incrementó el valor medio de 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 en 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

El fentanilo es una sustancia activa de elevado aclaramiento y se metaboliza rápida y ampliamente, en su mayoría por el CYP3A4, en el hígado. El principal metabolito, norfentanilo y otros metabolitos son inactivos. La piel parece no metabolizar el fentanilo liberado transdérmicamente. Esto se determinó en un

ensayo sobre queratinocitos humanos y en estudios clínicos en los cuales el 92% de la dosis liberada por el parche se observó que era fentanilo inalterado que apareció en circulación sistémica.

### Eliminación

Después de una aplicación de 72 horas del parche, el rango de vida media del fentanilo es de 20 a 27 horas. Como resultado de la absorción continuada de fentanilo desde el depósito 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 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.

Dentro 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 el 9% de la dosis en las heces. La excreción se produce primordialmente como metabolitos, con menos del 10% de la dosis excretada como sustancia activa inalterada.

### Linealidad/ No linealidad

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

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Existe una alta 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 del tratamiento con opioides. Tanto la concentración efectiva mínima como la concentración a la que presenta toxicidad aumentan cuando aumenta la tolerancia. Por lo 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 en su nivel de tolerancia. Se debe tener en cuenta un tiempo de retraso de 12 a 24 horas después de la aplicación del primer parche y tras un aumento de dosis.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

Se espera que la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del fentanilo sea limitada porque la excreción urinaria de fentanilo inalterado es inferior al 10% y no se conocen metabolitos activos

eliminados por el riñón. Sin embargo, como no se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del fentanilo, se recomienda precaución (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática se deben observar cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo y debe reducirse la dosis de Fentanilo Matrix Sandoz 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 del fentanilo puede disminuir en comparación con pacientes con una función hepática normal. Las simulaciones sugieren que el AUC en estado estacionario de pacientes con enfermedad hepática de grado B de Child-Pugh (puntuación Child-Pugh = 8) sería 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 aproximadamente 3,72 veces mayor en estado estacionario.

#### *Población pediátrica*

Las concentraciones de fentanilo se midieron en más de 250 niños de 2 a 17 años de edad 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% más alto en niños de 2 a 5 años de edad y 25% mayor en niños de 6 a 10 años de edad, en comparación con niños de 11 a 16 años de edad, en quienes es de esperar el mismo aclaramiento que en adultos. Estos hallazgos se han tenido en cuenta para determinar las dosis recomendadas en pacientes pediátricos (ver secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se han llevado a cabo estudios estándar de toxicidad en reproducción y desarrollo utilizando la administración parenteral de fentanilo. En un estudio en ratas, el fentanilo no influyó en la fertilidad masculina. Algunos estudios con ratas hembra mostraron una fertilidad reducida y una mayor mortalidad embrionaria.

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

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Película protectora:  
Lámina de poli(etileno tereftalato), siliconizada  
Capa matriz autoadhesiva:  
Resina de colofonia (hidrogenada)  
Poli(2-etilhexil acrilato-co-vinil acetato)  
Aceite de semilla de soja refinado  
Película de recubrimiento impermeable al agua:  
Lámina de poli(etileno tereftalato)  
Tinta de impresión

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los parches transdérmicos se envasan individualmente en bolsas de papel /PE/Al/PE.  
Envases con 3, 5, 7, 10, 14, 16 y 20 parches transdérmicos.  
Envases hospitalarios con 5 parches transdérmicos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los parches usados se deben doblar de manera que el lado adhesivo del parche se pegue sobre sí mismo, y desecharlos posteriormente de forma segura. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fentanilo Matrix Sandoz 12 microgramos/hora parches transdérmicos EFG:	<i>Nº Reg.: 69.729</i>
Fentanilo Matrix Sandoz 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG:	<i>Nº Reg.: 69.730</i>
Fentanilo Matrix Sandoz 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG:	<i>Nº Reg.: 69.731</i>
Fentanilo Matrix Sandoz 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG:	<i>Nº Reg.: 69.732</i>

Fentanilo Matrix Sandoz 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG:

Nº Reg.: 69.733

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

Fecha de la última renovación: Julio 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>