

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

fentanilo matrix cinfa 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG
fentanilo matrix cinfa 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG
fentanilo matrix cinfa 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG
fentanilo matrix cinfa 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por cada parche:

fentanilo matrix cinfa 25	contiene 4,8 mg de fentanilo	(Cantidad liberada: 25 microgramos/hora)
fentanilo matrix cinfa 50	contiene 9,6 mg de fentanilo	(Cantidad liberada: 50 microgramos/hora)
fentanilo matrix cinfa 75	contiene 14,4 mg de fentanilo	(Cantidad liberada: 75 microgramos/hora)
fentanilo matrix cinfa 100	contiene 19,2 mg de fentanilo	(Cantidad liberada: 100 microgramos/hora)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parches transdérmicos capaces de liberar, de forma sistémica y continua fentanilo, un potente analgésico opioide durante 72 horas.

fentanilo matrix cinfa se comercializa en cuatro concentraciones diferentes, siendo la composición por unidad de área idéntica.

Los parches de 15.2, 30.4, 45.9 y 60.8 cm² han sido diseñados para que liberen 25, 50, 75 y 100 microgramos/hora de fentanilo a la circulación sistémica lo que representa aproximadamente de 0,6, 1,2, 1,8 y 2,4 mg por día respectivamente. Los otros componentes son farmacológicamente inactivos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Control del dolor crónico que requiera analgesia con opioides.

4.2 Posología y forma de administración

Puede que alguna de las dosificaciones descritas en esta sección (por ejemplo: 12 microgramos/h) no sean alcanzables con parches de fentanilo matrix cinfa.

Adultos:

- En pacientes sin tratamiento previo con opioides, deberá iniciarse el tratamiento con la dosis que no excedan de 25 microgramos/hora.
- En pacientes con tratamiento previo con opioides, podrán usarse las otras tres dosis disponibles (50 microgramos/hora, 75 microgramos/hora y 100 microgramos/hora).

- Los incrementos de dosis deben de realizarse cada tres días y utilizando parches de 12 ó 25 microgramos/hora.

La dosis de fentanilo matrix cinfa debe individualizarse basándose en la situación particular de cada paciente y ajustándose a intervalos regulares tras su aplicación.

1) Selección de la dosis inicial

La dosis inicial de fentanilo matrix cinfa se fijará, tomando como base la dosis del opioide administrado previamente. Por lo general, se recomienda el uso de fentanilo matrix cinfa en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides (ver apartado “En pacientes sin tratamiento previo con opioides”). Otros factores a considerar, son las condiciones generales actuales y la situación médica del paciente, incluyendo peso corporal, edad, y grado de debilitamiento así como, grado de tolerancia a los opioides.

- **En pacientes sin tratamiento previo con opioides:** Dado que la experiencia clínica con fentanilo matrix cinfa es limitada en pacientes sin tratamiento previo con opioides, es aconsejable en estos casos, administrar dosis bajas de opioides hasta alcanzar la dosis equianalgésica a fentanilo matrix cinfa. La dosis se puede ajustar posteriormente incrementándola o disminuyéndola, si fuese necesario, en incrementos de 12 ó 25 microgramos/hora, para alcanzar la dosis apropiada más baja de fentanilo matrix cinfa dependiendo de la respuesta y necesidades analgésicas suplementarias (ver Tabla 1 y 2, sección 4.2; ver también sección 4.4 “pacientes sin tratamiento previo o con tolerancia a los opioides”).

- **En pacientes con tolerancia a los opioides:** para convertir de dosis de opioides orales o parenterales a fentanilo matrix cinfa, ver Tabla 1 y Tabla 2. La dosis se puede ajustar posteriormente incrementándola o disminuyéndola, si fuese necesario, en incrementos de 12 ó 25 microgramos/hora para alcanzar la dosis apropiada más baja de fentanilo matrix cinfa dependiendo de la respuesta y necesidades analgésicas suplementarias.

Conversión en potencia equianalgésica

Se debe seguir el siguiente procedimiento:

1. Calcular las necesidades analgésicas de las 24 horas previas.
2. Convertir estas cantidades a la dosis de morfina equianalgésica utilizando la Tabla 1. Todas las dosis orales e intramusculares de este esquema están consideradas como equivalente en efecto analgésico a 10 mg de morfina intramuscular.

En la Tabla 2 se muestra el intervalo de dosis para 24 horas de morfina oral e intramuscular que están recomendadas para conversión para cada dosis de fentanilo matrix cinfa. Es preciso utilizar esta tabla para calcular la dosis correspondiente de fentanilo matrix cinfa a partir de la dosis calculada de morfina cada 24 horas.

Tabla 1: Conversión en potencia Equianalgésica

Nombre del medicamento	Dosis Equianalgésica (mg)	
	IM*	oral
Morfina	10	30 (asumiendo dosis repetidas)** 60 (asumiendo dosis única intermitentes)
hidromorfona	1,5	7,5
metadona	10	20
oxicodona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (rectal)
diamorfina	5	60
petidina	75	---
codeína	130	200
buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)

* Basado en un estudio de dosis única en el cual cada dosis intramuscular del fármaco mencionado se comparó con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son las recomendadas cuando se cambia de vía parenteral a vía oral.

** El rango de potencia para la morfina oral/IM está basado en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

Referencia: Adaptado por Foley K.M. "The treatment of cancer pain". N.E.J.M. 1985; 313 (2): 84-95.

Tabla 2: Dosis de fentanilo matrix cinfa recomendada en base a la dosis diaria de morfina*

Morfina oral 24-horas (mg/día)	Dosis de fentanilo matrix cinfa (microgramos/hora)
<135	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

* En ensayos clínicos, estas proporciones de las dosis diarias de morfina vía oral se emplearon como base para la conversión a fentanilo matrix cinfa.

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 cinfa. Tanto en pacientes sin tratamiento previo con

opioides, como en pacientes con tolerancia a opioides, la evaluación inicial del efecto analgésico máximo de fentanilo matrix cinfa, 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.

2) Titulación de la dosis y mantenimiento del tratamiento

La concentración, ahora disponible, de 12 microgramos/hora equivale a ≈ 45 mg/día de morfina oral. La concentración 12 microgramos/hora es muy útil particularmente para titulación a dosis bajas. El parche de fentanilo matrix cinfa deberá ser cambiado cada 72 horas. La dosis debe ser valorada individualmente hasta que se alcance eficacia analgésica. Si la analgesia es insuficiente tras la aplicación inicial, puede aumentarse la dosis al cabo de 3 días. Por lo tanto, pueden realizarse ajustes de la dosis cada 3 días. La titulación de la dosis debería realizarse, normalmente, en incrementos de 12 microgramos/hora ó 25 microgramos/hora, aunque deberán tenerse en cuenta las necesidades suplementarias de analgésicos (morfina oral 45/90 mg/día \approx parches de fentanilo de 12/25 microgramos/hora) y la situación de dolor del paciente. Puede usarse más de un parche de fentanilo matrix cinfa para dosis mayores de 100 microgramos/hora. Los pacientes pueden precisar dosis suplementarias periódicas de algún analgésico de acción corta para los picos de dolor. Algunos pacientes pueden precisar métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis de fentanilo matrix cinfa supera los 300 microgramos/hora.

3) Discontinuación de fentanilo matrix cinfa

Si es necesario discontinuar el tratamiento con fentanilo matrix cinfa, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, empezando con una dosis baja y aumentando lentamente. Esto es debido a que el nivel de fentanilo decae gradualmente al retirar fentanilo matrix cinfa tardando 17 horas como mínimo para disminuir la concentración de fentanilo al 50%. En general, la discontinuación de la analgesia por opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia.

Los síntomas de abstinencia de los opioides pueden aparecer en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis (ver sección 4.8).

Personas de edad avanzada:

Los datos obtenidos en estudios con fentanilo intravenoso, indican que los pacientes de edad avanzada pueden experimentar una reducción en el aclaramiento, una vida media del fármaco prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. En estudios con fentanilo matrix cinfa, los pacientes de edad avanzada presentaron una farmacocinética no muy diferente de la que presentaron pacientes jóvenes, aunque las concentraciones séricas tendieron a ser mayores. Los pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanilo, y debe reducirse la dosis si es necesario.

Población pediátrica

Método de Administración

El lugar recomendable para aplicar el parche en los niños pequeños es en la parte superior de la espalda, para reducir al mínimo, la posibilidad de que el niño se quite el parche.

Posología

Los parches de fentanilo se deben usar sólo en pacientes pediátricos con tolerancia a los opioides (de 2 a 16 años), los cuales ya están recibiendo dosis equivalentes de al menos 30 mg de morfina por día. En pacientes pediátricos para convertir de dosis de opioides orales o parenterales a parches de fentanilo, se debe usar la tabla de conversión en potencia equianalgésica (Tabla 1) y la Tabla 3 de la dosis recomendada de fentanilo en base a la dosis diaria de morfina oral.

Tabla 3: Dosis de fentanilo matrix cinfa recomendada en base a la dosis diaria de morfina¹

Morfina oral 24-horas (mg/día)	Dosis de fentanilo (microgramos/hora)
Para pacientes pediátricos ²	Para pacientes pediátricos ²
30-44	12
45-134	25

¹ En ensayos clínicos, estas proporciones de las dosis diarias de morfina vía oral se emplearon como base para la conversión a parches de fentanilo

² La conversión a dosis mayores de 25 microgramos/hora de fentanilo matrix cinfa, es lo mismo para pacientes adultos que para pediátricos.

La información actualmente disponible de ensayos clínicos, para los niños que reciben más de 90 mg/día de morfina oral, es limitada. En los estudios pediátricos, la dosis necesaria de parches transdérmicos de fentanilo, se calculó de una manera conservadora: 30 mg a 45 mg de morfina vía oral por día o su dosis de opioide equivalente, fue substituido por un parche de fentanilo 12 microgramos/hora. Para niños se debe tener en cuenta que este programa de conversión sólo aplica al cambio de morfina oral (o su equivalente) a parches de fentanilo. El programa de conversión no se debe usar para convertir fentanilo matrix cinfa en otros opioides, ya que se podría producir sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de fentanilo matrix cinfa no será el máximo durante las primeras 24 primeras horas. Por lo tanto, después del cambio a fentanilo matrix cinfa, durante las 12 primeras horas se debe dar al paciente la dosis analgésica normal que se estaba administrando anteriormente. En las 12 horas siguientes, estos analgésicos deberían ser administrados basados en la necesidad clínica.

Ya que el nivel máximo de fentanilo se produce después de 12 a 24 horas de tratamiento, se recomienda la supervisión del paciente en cuanto a reacciones adversas, las cuales pueden incluir hipoventilación, durante al menos 48 horas después del inicio de tratamiento con fentanilo matrix cinfa o durante el aumento de la dosis en la titulación (ver sección 4.4).

Titulación de la dosis y mantenimiento del tratamiento

Si el efecto analgésico de fentanilo es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Se puede decidir usar mas parches 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 microgramos/hora.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fentanilo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

fentanilo matrix cinfa no debe utilizarse para el tratamiento de los dolores agudos postoperatorios (incluyendo cirugía ambulatoria), ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.

Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves deben ser monitorizados durante 24 horas tras la retirada de fentanilo matrix cinfa, puesto que las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente, tardando 17 horas como mínimo (rango 13-22) en reducir a un 50% su concentración.

fentanilo matrix cinfa debe mantenerse fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

Los parches de fentanilo matrix cinfa no se deben dividir, cortar, o dañar, ya que no existen datos disponibles sobre los parches cortados o divididos. No cortar los parches fentanilo matrix cinfa.

Población pediátrica

fentanilo matrix cinfa no se debe usar en paciente pediátricos sin tratamiento previo con opioides (ver sección 4.2). Independientemente de la dosis de fentanilo en parche transdérmico utilizado (ver Tablas 1 y 3 en la sección 4.2) se puede dar hipoventilación grave o que ponga en riesgo la vida del paciente.

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

Hay que tener precaución a la hora de elegir el lugar de aplicación del parche de fentanilo matrix cinfa y supervisar atentamente la adhesión del parche (ver sección 4.2), a fin de evitar la ingestión accidental por parte del niño.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides y pacientes con tolerancia a opioides

En casos muy raros, en pacientes sin tratamiento previo con opioides, el uso de parches de fentanilo matrix cinfa se ha asociado a depresión respiratoria significativa y/o mortal cuando se usó como tratamiento opioide inicial. En estos pacientes al inicio del tratamiento existe la posibilidad de sufrir hipoventilación grave o que pongan en riesgo su vida incluso utilizando las dosis bajas.

Por lo general, se recomienda el uso de fentanilo matrix cinfa en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides (ver sección 4.2, apartado “En pacientes sin tratamiento previo con opioides”).

Depresión respiratoria

Como ocurre con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con fentanilo matrix cinfa; deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede permanecer tras la retirada del parche de fentanilo matrix cinfa. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al aumentar la dosis de fentanilo matrix cinfa (ver sección 4.9). Los fármacos con actividad en el SNC pueden aumentar la depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar crónica

fentanilo matrix cinfa puede tener efectos adversos mucho más graves en pacientes con enfermedad pulmonar 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 abuso potencial

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides. Es rara la adicción yatrogénica tras la administración de opioides. Se puede abusar de fentanilo de manera similar a otros agonistas opioides. El abuso o mal uso intencionado de fentanilo matrix cinfa puede causar sobredosis y/o muerte. Los pacientes con riesgo elevado de abuso de opioides, pueden ser tratados adecuadamente con formulaciones opioides de liberación modificada; sin embargo estos pacientes requerirán un control de los síntomas del mal uso, abuso o adicción.

Hipertensión intracraneal

fentanilo matrix cinfa debe usarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, como, por ejemplo, los que tengan evidencia de hipertensión intracraneal, trastornos de la conciencia o coma. fentanilo matrix cinfa debe emplearse con cuidado en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedades cardíacas

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

Enfermedades hepáticas

Dado que el fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, las enfermedades hepáticas pueden retrasar su eliminación. En pacientes con cirrosis hepática, la farmacocinética de una dosis única de fentanilo matrix cinfa no se alteró, aunque las concentraciones séricas tendieron a ser mayores en estos pacientes. Deben observarse de cerca los pacientes con trastornos hepáticos en busca de signos de toxicidad por fentanilo, reduciendo la dosis de fentanilo matrix cinfa si es necesario.

Enfermedades renales

La cantidad de fentanilo que se excreta inalterada por el riñón es menor del 10% y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos que se eliminen por el riñón. Los datos obtenidos con fentanilo intravenoso en pacientes con insuficiencia renal sugieren que el volumen de distribución de fentanilo puede cambiar con la diálisis. Esto puede afectar a las concentraciones séricas. Si los pacientes con trastornos renales reciben fentanilo matrix cinfa, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanilo, y debe reducirse la dosis si es necesario.

Fiebre/aplicación de calor externo

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones de fentanilo en suero pueden aumentar en aproximadamente un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por tanto, los pacientes con fiebre deben de ser monitorizados en cuanto a efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de fentanilo matrix cinfa si es necesario. Se debe advertir a los pacientes para que eviten exponer directamente, el lugar de la aplicación de fentanilo matrix cinfa a fuentes fuertes de calor tales como: compresas calientes, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceado, baños intensivos de sol, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de aguas termales.

Interacción con otros medicamentos

Interacción con los inhibidores del CYP3A4:

El empleo concomitante de fentanilo matrix cinfa con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (p.ej. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nefinavir, nefazodona, verapamil,

diltiazem, y amiodarona) puede producir un aumento de concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales, podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos, como los adversos, y pueden causar depresión respiratoria grave. En esta situación, es apropiado un especial cuidado y observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el empleo concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores CYP3A4, a no ser que el paciente esté monitorizado de forma constante. Los pacientes, sobre todo los que reciben fentanilo matrix cinfa e inhibidores del CYP3A4, deben ser supervisados de signos de depresión respiratoria y realizar ajustes de dosis en caso necesario.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El empleo concomitante de otros depresores del sistema nervioso central, incluidos los opioides, los sedantes, los hipnóticos, los anestésicos generales, las fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y bebidas alcohólicas, puede producir efectos depresores aditivos; pueden producirse hipoventilación, hipotensión y sedación profunda coma o muerte. Por tanto, el uso concomitante de algunos de estos fármacos con fentanilo matrix cinfa requiere un cuidado y atención especial al paciente.

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

El empleo concomitante de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico podría dar lugar a un aumento de las concentraciones en plasma del fentanilo, las cuales podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos y podrían causar depresión respiratoria grave. En esta situación, son apropiados un especial cuidado y observación del paciente. No se recomienda el empleo concomitante de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, a menos que el paciente esté monitorizado de forma constante (ver sección 4.4).

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAO):

No se recomienda el empleo de fentanilo matrix cinfa para pacientes que requieren la administración concomitante de un IMAO. Se han descrito interacciones severas e imprevisibles con IMAOs, implicando potenciación de efectos opiáceos o potenciación de efectos de serotonérgicos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay datos adecuados del uso de fentanilo matrix cinfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado una cierta toxicidad reproductiva (véase los datos de seguridad de la sección 5.3, datos preclínicos de seguridad). El riesgo potencial para los seres humanos es desconocido. Con el uso crónico materno de fentanilo matrix cinfa durante el embarazo, se ha reportado en lactantes recién nacidos síndrome de abstinencia neonatal.

fentanilo matrix cinfa no se debe utilizar durante el embarazo a menos que claramente sea necesario. El uso de fentanilo matrix cinfa durante el parto no se recomienda porque el fentanilo pasa a través de la placenta y puede causar depresión respiratoria en el niño recién nacido.

Lactancia:

Fentanilo es excretado en la leche humana y puede causar sedación y depresión respiratoria en el niño recién nacido/bebé. No se recomienda, por tanto, el uso de fentanilo matrix cinfa en madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

fentanilo matrix cinfa 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

Los acontecimientos adversos notificados en asociación con el uso de fentanilo en los ensayos clínicos en adultos, se enumeran a continuación ordenados según clase de órgano o sistema y frecuencia. La frecuencia sigue el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Datos de ensayo clínico

Se realizó un estudio clínico (FEN-EMA-1) multicéntrico, dobleciego, aleatorizado, controlado por placebo de fentanilo, en pacientes (> 40 años) con dolor intenso inducido por osteoartritis de cadera o rodilla y necesitando ó en espera de implantación de prótesis (artroplastia). Los pacientes fueron tratados durante 6 semanas con fentanilo, titulados adecuadamente para el control del dolor, empezando desde 25 microgramos/hora a una dosis máxima de 100 microgramos/hora, en incrementos de 25 microgramos/hora. Este tratamiento fue precedido por un período de lavado de 1 semana y seguido por un período de disminución de dosis de no más de 12 días. Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, notificadas en un 1 % o más de los pacientes tratados con fentanilo durante el período doble ciego y notificado con una frecuencia mayor a la del placebo, son las siguientes:

Trastornos cardiacos:

Frecuente: Palpitaciones

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Frecuente: Vértigo

Frecuente: Contracciones involuntarias del músculo, hipoestesia

Trastornos oculares:

Frecuente: Conjuntivitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Bostezos, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náusea, vómitos, estreñimiento

Frecuentes: Anorexia, dolor abdominal, dispepsia, boca seca

Trastornos renales y urinarios:

Frecuente: Infección del tracto urinario

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Prurito, trastornos de la piel

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuente: Anorexia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Sensación de cambio de temperatura corporal, hiperhidrosis, fatiga, malestar, gripe con malestar, edema periférico, astenia, síndrome de abstinencia

Trastornos psiquiátricos:

Muy Frecuentes: Somnolencia, insomnio

Frecuente: Ansiedad, depresión

Datos de Post-comercialización

Las reacciones adversas espontáneas notificadas durante la experiencia post-comercialización mundial, que incluye todas las indicaciones para fentanilo, y que cumplen con el criterio umbral de frecuencia establecido son reacciones adversas notificadas en informes espontáneos, y no representan estimaciones más exactas que podrían ser obtenidas en estudios clínicos o epidemiológicos, se incluyen en la Tabla 4.

Tabla 4. Informes de reacciones adversas post-comercialización

Trastornos del Sistema Inmunológico:

Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide

Trastornos del Metabolismo y de la nutrición

Anorexia

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, confusión, alucinación, ansiedad, humor eufórico, agitación e insomnio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones de gran mal), amnesia, somnolencia, vértigo, dolor de cabeza, temblor, parestesia

Trastornos Cardiacos:

Taquicardia, bradicardia

Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria

Trastornos vasculares:

Hipertensión, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Depresión respiratoria (incluyendo disnea, apnea y bradiapnea; (ver sección 4.9), hipoventilación, disnea

Trastornos gastrointestinales:

Náusea, vómitos, estreñimiento, diarrea, dispepsia, boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rash, eritema, prurito, incremento de la sudoración

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Retención urinaria, disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Síndrome de abstinencia, astenia, reacción en el lugar de aplicación

Como con otros opioides analgésicos, pueden aparecer, tolerancia, dependencia física, y dependencia psicológica, con el uso repetido de fentanilo matrix cinfa (ver sección 4.4).

Además de las reacciones adversas aparecidas en ensayos clínicos, se han comunicado reacciones adversas tras la comercialización que ocurren muy raramente: astenia, disfunción sexual, y síndrome de abstinencia.

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia de los opioides (náuseas, vómitos, diarreas, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus tratamientos previos con otros analgésicos opioides a fentanilo matrix cinfa o si se interrumpe el tratamiento repentinamente (ver sección 4.2).

Cuando las madres durante el embarazo usaron de forma crónica fentanilo, se han comunicado, en muy pocos casos, que los lactantes recién nacidos experimentaban síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6).

El perfil de acontecimientos adversos en la población pediátrica y adolescentes tratados con fentanilo fue similar a lo 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 cuando se controla su uso, parece que no existe ningún riesgo específico para la población pediátrica relacionado con el uso de fentanilo en niños a partir de 2 años. Los acontecimientos adversos más comunes que han sido descritos en ensayos clínicos pediátricos fueron fiebre, vómitos, y náusea.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis de fentanilo son una extensión 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 cinfa y se provocará la estimulación física y verbal del paciente. Estas acciones pueden seguirse de la administración de un antagonista específico de los opioides, como la naloxona. La depresión respiratoria secundaria a una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de los opioides administrado. El intervalo entre las dosis IV del antagonista de los opioides debe elegirse cuidadosamente a causa de la posibilidad de re-narcotización tras la retirada del parche; puede ser necesaria la administración repetida de naloxona o su uso en infusión continua. La inversión del efecto narcótico puede producir la aparición de dolor agudo y la liberación de catecolaminas. Si la situación clínica obliga a ello, puede ser preciso establecer y mantener una vía aérea, posiblemente con una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal y debe administrarse oxígeno y controlarse y mantenerse la respiración, según se precise. Debe mantenerse una temperatura corporal adecuada y una ingesta suficiente de líquidos. Si se produce hipotensión severa o persistente, debe considerarse la posibilidad de hipovolemia y tratarse el problema con administración parenteral de fluidos.

5.-PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Fentanilo es un analgésico opioide, que interacciona fundamentalmente con el receptor opioide- μ . Sus principales acciones terapéuticas son la analgesia y la sedación. Las concentraciones analgésicas séricas mínimas de fentanilo en pacientes que no han recibido opioides varían desde 0,3 hasta 1,5 ng/ml; los efectos secundarios aumentan su frecuencia a partir de los 2 ng/ml. Tanto la concentración mínima efectiva como la concentración a la que se presenta toxicidad aumentan cuando aumenta la tolerancia. El grado de tolerancia varía ampliamente entre los diferentes individuos.

La seguridad de fentanilo fue evaluada en tres ensayos abiertos en 293 pacientes pediátricos con dolor crónico, desde 2 años hasta 18 años de edad, de los cuales, 66 niños tenían de 2 a 6 años. En estos estudios, se sustituyeron 30 mg a 45 mg de morfina oral por día por un parche de fentanilo 12 microgramos/hora. Para 181 pacientes que habían estado con dosis diarias de opioides previas de al menos 45 mg por dosis de morfina oral, se inició el tratamiento con dosis de 25 microgramos/hora e incluso mayores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La absorción de fentanilo puede ser un poco diferente según el lugar de aplicación. Se ha observado una menor captación de fentanilo (aproximadamente un 25% menos) en estudios realizados en voluntarios sanos después de aplicar el parche en el tórax comparado con la aplicación en el brazo o espalda.

fentanilo matrix cinfa produce una liberación sistémica continua de fentanilo durante las 72 horas de aplicación. Tras la aplicación inicial de fentanilo matrix cinfa, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, resultando niveladas, generalmente, entre las 12 y las 24 horas y permaneciendo relativamente constantes durante el resto de las 72 horas del periodo de aplicación.

Las concentraciones séricas de fentanilo alcanzadas son proporcionales al tamaño del parche de fentanilo matrix cinfa. Tras aplicaciones repetidas de 72 horas, los pacientes alcanzan una concentración sérica estable que se mantiene durante aplicaciones sucesivas de un parche del mismo tamaño. Tras la retirada de fentanilo matrix cinfa, las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente, cayendo aproximadamente al 50% en unas 17 horas (rango 13-22), después de un uso de 24 horas. Después de 72 horas de aplicación, el rango de vida media es de 20-25 horas. La absorción continuada de fentanilo desde la piel es la responsable de la desaparición más lenta del fármaco del suero, en comparación con la que se observa tras la infusión IV. Los pacientes ancianos, caquéuticos o debilitados pueden presentar un inferior aclaramiento de fentanilo y, por tanto, el fármaco puede tener en ellos una vida media más prolongada.

Fentanilo es un fármaco con aclaramiento alto y se metaboliza rápida y extensivamente por el CYP3A4, fundamentalmente en el hígado. Aproximadamente un 75% de fentanilo se excreta en la orina, en su mayoría como metabolitos y con menos de un 10% como fármaco inalterado. Cerca del 9 % de la dosis es recuperada en las heces, fundamentalmente como metabolitos. Los valores medios para las fracciones libres de fentanilo en plasma se estiman en un valor entre el 13 y el 21%.

En pacientes pediátricos el aclaramiento ajustado por peso corporal (l/h/Kg), parece ser 82 % más alto en niños de 2 a 5 años y 25 % más alto en niños de 6 a 10 años, cuando se compara frente a niños de 11 a 16 años, los cuales probablemente, tienen el mismo aclaramiento que los adultos. Estos hallazgos se han tenido en cuenta en la determinación de las dosis recomendadas para pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El Fentanilo *in vitro*, mostró, como otros opioides analgésicos, efectos mutagénicos en pruebas con cultivo de célula mamífera, solamente a las concentraciones citotóxicas y junto con la activación metabólica. El fentanilo no mostró ninguna evidencia de mutagenicidad cuando se ha probado en estudios *in vivo* de roedor y cultivos bacterianos. No hay estudios animales a largo plazo para investigar el potencial de fentanilo en la formación de tumores.

Algunas pruebas en ratas hembras mostraron fertilidad reducida así como mortalidad del embrión. Estos resultados fueron relacionados con la toxicidad maternal y no un efecto directo del medicamento en el desarrollo del embrión. No hubo evidencia de efectos teratogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polímero acrílico (DURO TAK 87-4098 y 87-2353), lauril alcohol, película laminada de poliéster/acetato de etil vinilo, película de poliéster siliconizada, tinta.

6.2 Incompatibilidades

Con el fin de evitar interferencias con las propiedades adhesivas de fentanilo matrix cinfa, no se aplicarán cremas, aceites, lociones o polvo en esa área de la piel cuando se aplique fentanilo matrix cinfa parches transdérmicos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

fentanilo matrix cinfa se presenta en envases de 5 parches transdérmicos rectangulares.

fentanilo matrix cinfa son parches formados por: una capa transparente de forma rectangular, una matriz adhesiva transparente incolora y opaca que contiene el principio activo y una película transparente fácilmente despegable.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

fentanilo matrix cinfa debe aplicarse en una zona de la piel no irradiada y no irritada, en una superficie plana en el torso o en la parte superior de los brazos. Si el lugar de la aplicación tiene vello (es preferible una zona sin vello) este debe cortarse, (no afeitarse) antes de la aplicación. Si el lugar de la aplicación de fentanilo matrix cinfa 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 irrite la piel o cambie 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 cinfa debe aplicarse inmediatamente después de sacarlo de la bolsa sellada. Para sacar el parche transdérmico de la bolsa protectora, localice la muesca de precorte (indicado por una flecha sobre la etiqueta del parche transdérmico) a lo largo del borde sellado. Doble la bolsa por la muesca, entonces con cuidado rasgue el material de la bolsa. Después abra la bolsa a lo largo de ambos lados, doblando la bolsa abierta como un libro. Saque el parche de la bolsa doblándolo por la mitad y elimine por separado las dos partes de la capa protectora. Evite tocar el lado adhesivo del parche transdérmico. El parche transdérmico debe presionarse firmemente en el lugar de la aplicación con la palma de la mano, durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose de que el contacto es completo especialmente por los bordes. Después lave las manos con agua.

fentanilo matrix cinfa 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 anterior parche. Deben pasar varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel.

Cuando se usa en población pediátrica: No hay datos de seguridad y de farmacocinética disponibles para otros lugares de aplicación del parche que no sea en la parte superior de la espalda.

Como desechar el parche:

Los parches usados pueden contener restos significativos de principio activo.

Los parches usados deben de ser doblados de manera que el lado adhesivo del parche se pegue sobre sí mismo, y desechados posteriormente de forma segura y siempre mantener fuera del alcance de los niños.

Los parches no usados deben ser devueltos a la farmacia.

Lavar las manos con agua, después de aplicar o quitar el parche.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

fentanilo matrix cinfa 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG: 71.853
fentanilo matrix cinfa 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG: 71.858
fentanilo matrix cinfa 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG: 71.856
fentanilo matrix cinfa 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG: 71.854

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

Enero de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO