

**DUROGESIC®**  
**FENTANILO 25 µg/h; 50 µg/h**  
**Parche Transdérmico**

Vía transdérmica  
Industria belga

## **COMPOSICIÓN**

Cada parche de DUROGESIC® 25 mcg contiene: Fentanilo 4,2 mg  
Excipientes: solución adhesiva de poliacrilato, película de copolímero de acetato de vinilo de poliéster/etileno, película siliconizada de poliéster 3 MIL (76 MCM), tinta roja.

Cada parche de DUROGESIC® 50 mcg contiene: Fentanilo 8,4 mg  
Excipientes: solución adhesiva de poliacrilato, película de copolímero de acetato de vinilo de poliéster/etileno, película siliconizada de poliéster 3 MIL (76 MCM), tinta verde.

## **INDICACIONES**

### Adultos

DUROGESIC® está indicado en el control del dolor crónico intenso, que requiere la administración continua de opioides a largo plazo.

### Niños

Control a largo plazo del dolor crónico intenso en niños mayores de 2 años que estén recibiendo terapia con opioides.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

Las dosis de DUROGESIC® deben individualizarse en función del estado del paciente, y debe evaluarse periódicamente tras su aplicación. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja. Los parches se han diseñado para liberar aproximadamente 25 y 50 µg/h de fentanilo en la circulación sistémica, lo que representa alrededor de 0,6 y 1,2 mg al día, respectivamente.

### Selección de la dosis inicial

La dosis inicial adecuada de DUROGESIC® se fijará tomando como base la dosis actual de opioide que esté recibiendo el paciente. Se recomienda el uso de DUROGESIC® 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 DUROGESIC<sup>®</sup>, 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 o 25 µg/h para alcanzar la dosis apropiada más baja de DUROGESIC<sup>®</sup>, dependiendo de la respuesta y las necesidades analgésicas adicionales.

#### Pacientes sin tratamiento previo con opioides

En general, la vía transdérmica no está recomendada en pacientes sin tratamiento previo con opioides. Se deben considerar vías de administración alternativas (oral, parenteral). Para evitar la sobredosis, se recomienda que estos pacientes reciban dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ejemplo, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) que deberán ajustarse hasta que se alcance una dosis analgésica equivalente a DUROGESIC<sup>®</sup> con una velocidad de liberación de 12 µg/h o 25 µg/h. Los pacientes podrán cambiar entonces a DUROGESIC<sup>®</sup>.

Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que DUROGESIC<sup>®</sup> es la única opción de tratamiento adecuada para los pacientes sin tratamiento previo con opioides, solo se deberá considerar la dosis inicial más baja (es decir, 12 µg/h). En estos casos el paciente debe ser estrechamente monitoreado. Existe la posibilidad de que se produzca hipoventilación grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de DUROGESIC<sup>®</sup>, al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Sobredosis”).

#### Conversión en potencia equianalgésica

En pacientes en tratamiento con analgésicos opioides, la dosis inicial de DUROGESIC<sup>®</sup> se debe basar en la dosis diaria del opioide previo. Para calcular la dosis inicial adecuada de DUROGESIC<sup>®</sup>, se deben seguir estos pasos.

1. Calcular la dosis cada 24 horas (mg/día) del opioide que se esté utilizando actualmente.
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral cada 24 horas equianalgésica utilizando los factores de multiplicación de la Tabla 1 correspondiente a la vía de administración.
3. Calcular la dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> correspondiente a la dosis equianalgésica calculada de morfina cada 24 horas, utilizando la tabla de conversión de dosis 2 o 3 tal y como se indica a continuación:
  - a. Tabla 2: Cuando se trate de pacientes adultos con necesidad de rotación de opioides o con una menor estabilidad clínica (la relación de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1).
  - b. Tabla 3: Cuando se trate de adultos estables y que toleran bien el tratamiento con opioides (la relación de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 100:1)

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

Opioide anterior	Vía de administración	Factor de multiplicación
<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 para la morfina oral/IM está basada en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

<sup>b</sup> Basado en estudios de dosis única en los cuales cada dosis IM del principio activo mencionado se comparó con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son las recomendadas cuando se cambia de vía parenteral a vía oral.

Referencia: Adaptado de 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 y 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. En: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

**Tabla 2: Dosis de inicio recomendada de DUROGESIC<sup>®</sup> basada en la dosis diaria de morfina oral (para pacientes que necesitan rotación de opioides o pacientes con menor estabilidad clínica: la relación de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 150:1)<sup>1</sup>**

<b>Morfina oral de 24 horas (mg/día)</b>	<b>Dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> (µg/h)</b>
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

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

**Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de DUROGESIC<sup>®</sup> basada en la dosis diaria de morfina oral (para pacientes que reciben terapia con opioides estable y bien tolerada: la relación de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico es aproximadamente igual a 100:1)**

<b>Morfina oral de 24 horas (mg/día)</b>	<b>Dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> (µg/h)</b>
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La evaluación inicial del efecto analgésico máximo de DUROGESIC<sup>®</sup> no puede realizarse antes de que el parche permanezca aplicado durante 24 horas. Este periodo de retraso es debido al incremento gradual de la concentración de fentanilo sérico en las 24 horas posteriores a la aplicación inicial del parche

Por tanto, el tratamiento analgésico previo debe ser retirado gradualmente tras la aplicación inicial de la dosis hasta que se alcance un efecto analgésico con DUROGESIC<sup>®</sup>.

#### Ajuste de dosis y mantenimiento del tratamiento

El parche de DUROGESIC<sup>®</sup> debe sustituirse cada 72 horas.

La dosis se debe ajustar de manera individual y basándose en el uso diario medio de analgésicos suplementarios hasta que se alcance un equilibrio entre la eficacia analgésica y su tolerabilidad. El ajuste de la dosis debe realizarse normalmente en incrementos de 12 µg/h o 25 µg/h, aunque deberán tenerse en cuenta las necesidades de los analgésicos adicionales (morfina oral 45/90 mg/día ≈ DUROGESIC<sup>®</sup> 12/25 µg/h) y la situación de dolor del paciente. Tras un aumento de la dosis, el paciente puede tardar hasta 6 días en alcanzar un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por tanto, tras un aumento de la dosis, los pacientes deben llevar el parche con la dosis mayor durante dos aplicaciones de 72 horas antes de hacer más aumentos de la dosis.

Puede usarse más de un parche de DUROGESIC<sup>®</sup> para dosis mayores de 100 µg/h. Los pacientes pueden precisar dosis suplementarias periódicas de algún analgésico de acción corta para el dolor irruptivo. Algunos pacientes pueden precisar métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> supera los 300 µg/h.

En la ausencia de control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Si la analgesia es insuficiente, únicamente durante la primera aplicación, el parche de DUROGESIC<sup>®</sup> se podrá sustituir a las 48 horas por otro de la misma dosis, o se podrá aumentar la dosis después de un periodo de 72 horas.

Si es necesario sustituir el parche (por ejemplo, si se cae el parche) antes de las 72 horas, se debe aplicar un parche de la misma dosis en una zona diferente de la piel. Esto puede hacer que aumenten las concentraciones séricas (ver “Propiedades farmacocinéticas”) y se debe monitorear estrechamente al paciente.

#### Discontinuación de DUROGESIC<sup>®</sup>

Si es necesario discontinuar el tratamiento con DUROGESIC<sup>®</sup>, la sustitución por otros opioides debe ser gradual comenzando por una dosis baja y aumentando progresivamente. Esto es debido a que las concentraciones de fentanilo decaen gradualmente al retirar el parche de DUROGESIC<sup>®</sup>. El periodo de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50% puede ser de 20 horas o más. En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver “Advertencias y precauciones” y “Reacciones adversas”). Ha habido reportes de discontinuación rápida de analgésicos opioides en pacientes que son físicamente dependientes de opioides, resultando en síntomas de abstinencia graves y dolor incontrolado. La reducción gradual debe basarse en la dosis individual, duración del tratamiento y respuesta del paciente con respecto al dolor y síntomas de abstinencia. Los pacientes en tratamiento a largo plazo pueden necesitar una reducción aún más gradual.

Para aquellos pacientes que han sido tratados por un período corto, se puede considerar un esquema de reducción más rápido.

Los síntomas de abstinencia característicos del tratamiento con opioides pueden aparecer en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis.

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

## **Poblaciones especiales**

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben ser vigilados con cuidado y debe individualizarse la dosis basándose en el estado de cada paciente (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes de edad avanzada y sin tratamiento previo con opioides, solo se debe considerar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. En estos casos, para el tratamiento inicial solo se deberá considerar la dosis de DUROGESIC® 12 µg/h.

### Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser vigilados con cuidado y debe individualizarse la dosis basándose en el estado del paciente (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes sin tratamiento previo con opioides que presenten insuficiencia renal o hepática, solo se debe considerar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. En estos casos, para el tratamiento inicial solo se deberá considerar la dosis de DUROGESIC® 12 µg/h.

### Población pediátrica

#### *Adolescentes desde 16 años de edad*

Seguir la posología indicada en adultos.

#### *Niños de 2 a 16 años de edad*

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

**Tabla 4: Dosis de DUROGESIC® recomendada para pacientes pediátricos<sup>1</sup> basada en la dosis diaria de morfina oral<sup>2</sup>**

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (µg/h)
30-44	12
45-134	25

---

<sup>1</sup> La conversión a dosis mayores de 25 µg/h de DUROGESIC<sup>®</sup> 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 DUROGESIC<sup>®</sup>.

En dos estudios pediátricos, la dosis necesaria de parches transdérmicos de fentanilo fue calculada de una manera conservadora: 30 mg a 44 mg de morfina vía oral por día o su dosis de opioide equivalente fue sustituido por un parche de DUROGESIC<sup>®</sup> 12 µg/hora. 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 DUROGESIC<sup>®</sup>. El programa de conversión no se debe usar para convertir DUROGESIC<sup>®</sup> en otros opioides, ya que se podría producir sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de DUROGESIC<sup>®</sup> no será el óptimo durante las primeras 24 horas. Por lo tanto, después del cambio a DUROGESIC<sup>®</sup>, durante las 12 primeras horas se debe tratar al paciente con la dosis analgésica normal que se estuviese administrando anteriormente. En las 12 horas siguientes, estos analgésicos deberían ser administrados en base a la necesidad clínica.

Se recomienda el monitoreo del paciente en cuanto a reacciones adversas, las cuales pueden incluir hipoventilación, durante al menos 48 horas después del inicio de tratamiento con DUROGESIC<sup>®</sup> o durante el aumento de la dosis en la titulación (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

DUROGESIC<sup>®</sup> no se debe utilizar en niños menores de 2 años porque no se ha establecido su eficacia y seguridad.

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

El parche de DUROGESIC<sup>®</sup> debe sustituirse cada 72 horas. La dosis debe ser valorada de forma individualizada hasta que se alcance el equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad. La dosis no se debe aumentar en intervalos de menos de 72 horas. Si el efecto analgésico de DUROGESIC<sup>®</sup> es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Se puede decidir aumentar la dosis dependiendo de las necesidades analgésicas adicionales y de la intensidad del dolor del niño. Los ajustes de dosis se deben hacer en incrementos de 12 µg/h.

### **Forma de Administración**

DUROGESIC<sup>®</sup> es para uso transdérmico.

DUROGESIC<sup>®</sup> debe aplicarse en una zona de la piel no irritada y no irradiada, en una superficie plana en el torso o en la parte superior de los brazos.

La zona superior de la espalda es el lugar más recomendable para aplicar el parche en niños pequeños con el fin de evitar que ellos mismos puedan desprenderlo.

Si el lugar de la aplicación tiene vello (es preferible una zona sin vello), éste debe cortarse (no afeitarse) antes de la aplicación. Si el lugar de la aplicación de DUROGESIC<sup>®</sup> 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.

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

DUROGESIC<sup>®</sup> puede llevarse de forma continua durante 72 horas. El siguiente parche debe aplicarse en un lugar diferente de la piel, después de haber retirado el anterior parche transdérmico. Deben pasar varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en “Composición cualitativa y cuantitativa”.

Dolor agudo o postoperatorio, 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.

Depresión respiratoria grave.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves deben ser monitoreados durante al menos 24 horas después de la retirada de DUROGESIC<sup>®</sup>, o durante más tiempo, según los síntomas clínicos, debido a que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente, tardando entre 20 y 27 horas en reducir a un 50% su concentración.

Se debe indicar tanto a los pacientes como a sus cuidadores que DUROGESIC<sup>®</sup> contiene un principio activo en cantidad potencialmente mortal, especialmente para los niños. Por lo tanto, ellos deben mantener todos los parches fuera de la vista y del alcance de los niños, tanto antes como después de su uso.

Debido a los riesgos, incluyendo desenlaces fatales, asociados con la ingestión accidental, mal uso, y abuso, se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que guarden DUROGESIC<sup>®</sup> en un lugar seguro, no accesible a otras personas.

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

En casos muy raros, en pacientes sin tratamiento previo con opioides, el uso de parches de DUROGESIC<sup>®</sup> se ha asociado a depresión respiratoria significativa y/o mortal cuando se



usó como tratamiento opioide inicial, en especial en pacientes con dolor no oncológico. Existe la posibilidad de que se produzca hipoventilación grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de DUROGESIC<sup>®</sup> al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides, sobre todo en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia al desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre los pacientes. Se recomienda el uso de DUROGESIC<sup>®</sup> en pacientes que hayan demostrado tolerancia previa a los opioides (ver “Posología y forma de administración”).

#### Depresión respiratoria

Algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con DUROGESIC<sup>®</sup>; deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede permanecer tras la retirada del parche de DUROGESIC<sup>®</sup>. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al incrementar la dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> (ver “Sobredosis”).

Los opioides pueden producir alteraciones respiratorias relacionadas al sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxia relacionada al sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Considerar reducir la dosificación total de opioides en aquellos pacientes que presentan ACS.

#### Riesgo del uso concomitante con depresores del sistema nervioso Central (SNC), incluyendo medicamentos sedantes tales como benzodiazepinas o drogas relacionadas, el alcohol y drogas narcóticas depresoras del SNC

El uso concomitante de DUROGESIC<sup>®</sup> y medicamentos sedantes tales como benzodiazepinas o drogas relacionadas, alcohol, o drogas narcóticas depresoras del SNC, podrían resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a los riesgos, la prescripción concomitante con medicamentos sedantes debe ser reservada para aquellos pacientes que las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir DUROGESIC<sup>®</sup> concomitantemente con medicamentos sedantes, se debería usar la mínima dosis efectiva, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se deben monitorear cuidadosamente a los pacientes por signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este aspecto, se recomienda fuertemente informar a los pacientes y a sus cuidadores de estar alertas por estos síntomas (Ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### Enfermedad pulmonar crónica

DUROGESIC<sup>®</sup> 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.

#### Efectos del tratamiento a largo plazo y tolerancia

En todos los pacientes se puede desarrollar tolerancia a los efectos analgésicos, hiperalgesia, dependencia física y dependencia psicológica con la administración repetida de opioides, mientras que se desarrolla tolerancia incompleta para algunos efectos adversos como el estreñimiento inducido por opioides. Particularmente en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer, se ha informado que es posible que no experimenten una mejora significativa en la intensidad del dolor con el tratamiento continuo con opioides a largo plazo. Se recomienda reevaluar la conveniencia del uso continuado de DUROGESIC<sup>®</sup> con

regularidad al momento de renovar la prescripción en los pacientes. Cuando se decide que la continuación no aporta ningún beneficio, se debe disminuir la dosis gradualmente para abordar los síntomas de abstinencia.

No discontinuar DUROGESIC® abruptamente en pacientes físicamente dependientes de opioides. Puede ocurrir el síndrome de abstinencia tras la interrupción brusca del tratamiento o reducción de la dosis.

Ha habido reportes de que una reducción rápida de DUROGESIC® en pacientes físicamente dependientes de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia graves y dolor incontrolado (ver “posología y forma de administración” y “Reacciones adversas”). Cuando un paciente ya no necesite tratamiento, es aconsejable reducir gradualmente la dosis para minimizar los síntomas de abstinencia. La reducción desde una dosis alta puede llevar semanas a meses.

El síndrome de abstinencia a opioides se caracteriza por alguno o todos de los siguientes: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpitaciones. También se pueden desarrollar otros síntomas incluyendo irritación, agitación, ansiedad, hiperkinesia, temblor, debilidad, insomnio, anorexia, calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca.

#### Trastorno por uso de opioides (Abuso y dependencia)

El uso repetido de DUROGESIC® puede provocar un trastorno por uso de opioides (OUD, por sus siglas en inglés). El abuso o el mal uso intencional de DUROGESIC® puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar OUD aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad). Los pacientes tratados con medicamentos opioides deben ser monitoreados para detectar signos de OUD, como el comportamiento de búsqueda de drogas (por ejemplo, solicitudes de reabastecimiento demasiado tempranas), particularmente con pacientes con mayor riesgo. Esto incluye la revisión de opioides y fármacos psicoactivos concomitantes (como benzodiazepinas). Para los pacientes con signos y síntomas de OUD, se debe considerar la consulta con un especialista en adicciones. Si se va a interrumpir el tratamiento con opioides, ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

DUROGESIC® debe usarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> como, por ejemplo, los que tengan evidencia de hipertensión intracraneal, trastornos de la conciencia o coma. DUROGESIC® 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.

#### 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 transdérmicos de fentanilo.

#### Insuficiencia hepática

Dado que el fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática puede retrasar su eliminación. Deben observarse de cerca los pacientes con insuficiencia hepática que reciben DUROGESIC<sup>®</sup> en busca de signos de intoxicación por fentanilo, reduciendo la dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> si es necesario (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

#### Insuficiencia renal

Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte a la eliminación de fentanilo de forma clínicamente relevante, se aconseja precaución porque no se ha evaluado la farmacocinética de fentanilo en esta población de pacientes (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Solo se debe considerar el tratamiento si los beneficios superan el riesgo. Si los pacientes con trastornos renales reciben DUROGESIC<sup>®</sup>, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de intoxicación por fentanilo, y debe reducirse la dosis si es necesario. Se aplican restricciones adicionales a los pacientes sin tratamiento previo con opioides y con insuficiencia renal (ver “Posología y forma de administración”).

#### Fiebre/aplicación de calor externo

Las concentraciones de fentanilo pueden elevarse si aumenta la temperatura de la piel (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Por tanto, los pacientes con fiebre deben de ser monitoreados en cuanto a efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> si es necesario. Existe un riesgo 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 DUROGESIC<sup>®</sup> a fuentes externas de calor directo, tales como compresas calientes, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceado, toma sol, bolsas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños calientes de hidromasaje.

#### Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando se administra DUROGESIC<sup>®</sup> juntamente con fármacos que afectan a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

Se puede desarrollar síndrome serotoninérgico, que puede comprometer seriamente la vida del paciente, con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tales como Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRSs) e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs), y con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los Inhibidores de la Monoaminoxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro del intervalo de dosis recomendada (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia,

falta de coordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, el tratamiento con DUROGESIC<sup>®</sup> se debe interrumpir.

### Interacciones con otros medicamentos

#### *Inhibidores del CYP3A4*

El empleo concomitante de DUROGESIC<sup>®</sup> con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos pudiendo causar depresión respiratoria grave. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de DUROGESIC<sup>®</sup> con inhibidores del CYP3A4 salvo que los beneficios superen el mayor riesgo de reacciones adversas. En general, los pacientes deben esperar 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC<sup>®</sup>. No obstante, la duración de la inhibición varía y, con algunos inhibidores del CYP3A4 con una vida media larga, como amiodarona, o para inhibidores tiempo-dependientes tales como eritromicina, idelalisib, nicardipino y ritonavir, puede necesitarse un periodo más prolongado. Por tanto, se debe consultar la información de producto del inhibidor del CYP3A4 para conocer la vida media del principio activo y la duración del efecto inhibidor antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC<sup>®</sup>. Los pacientes tratados con DUROGESIC<sup>®</sup> 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 DUROGESIC<sup>®</sup> 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 DUROGESIC<sup>®</sup> si se considera necesario (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

### Exposición accidental debido a una transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de una persona que no lo está utilizando (particularmente un niño), mientras se comparte cama o hay contacto físico cercano con una persona que lleve el parche, puede resultar en una sobredosis de opioides para la persona que no utiliza el parche. Se debe avisar a los pacientes que, si accidentalmente ocurre una transferencia del parche, el parche se debe quitar inmediatamente de la piel de la persona que no lo está utilizando (ver “Sobredosis”).

### Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos obtenidos en estudios con fentanilo intravenoso indican que los pacientes ancianos pueden experimentar una reducción en el aclaramiento, una vida media del fármaco prolongada y pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos que reciban DUROGESIC<sup>®</sup> deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanilo y deberá reducirse la dosis si es necesario (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

### Tracto gastrointestinal

Los opioides aumentan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo del tránsito intestinal puede ser responsable de la constipación causado por el fentanilo. Se debe aconsejar a los

pacientes la toma de medidas para prevenir la constipación y debe considerarse el uso de un laxante como profilaxis. Se debe tener especial precaución en pacientes con constipación crónica. Si hay presencia o sospecha de íleo paralítico, se debe interrumpir el tratamiento con DUROGESIC®.

#### Pacientes con miastenia gravis

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

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

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbufina o pentazocina (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### Población pediátrica

DUROGESIC® no se debe usar en pacientes pediátricos sin tratamiento previo con opioides (ver “Posología y forma de administración”). Existe riesgo de hipoventilación grave o que ponga en riesgo la vida del paciente independientemente de la dosis de DUROGESIC® parche transdérmico utilizada.

DUROGESIC® no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad. DUROGESIC® debe ser utilizado solo en niños con tolerancia a los opioides con 2 años de edad o mayores (ver “Posología y forma de administración”).

Hay que tener precaución a la hora de elegir el lugar de aplicación del parche de DUROGESIC® (ver “Posología y forma de administración” y “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”) y supervisar atentamente la adhesión del parche, a fin de evitar la ingestión accidental por parte los niños.

#### Hiperalgia inducida por opioides

La hiperalgia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide en donde hay un aumento de la percepción del dolor a pesar de la exposición estable o aumentada a opioides. Difiere de la tolerancia, en donde se necesitan mayores dosis de opioides para alcanzar el mismo efecto analgésico o tratar el dolor recurrente. HIO puede manifestarse como niveles aumentados del dolor, mayor dolor generalizado (es decir, menos focalizado), o dolor por estímulos ordinarios (es decir, no dolorosos) (alodinia) sin evidencia de progresión de la enfermedad. Cuando se sospecha HIO, de ser posible, se debe reducir o reducir gradualmente la dosis del opioide.

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### **Interacciones farmacodinámicas**

#### Medicamentos de acción central/ Depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol y drogas narcóticas depresoras del SNC

El uso concomitante de DUROGESIC® con otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes, alcohol y drogas narcóticas

depresoras del SNC) y relajantes musculares podrían resultar en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. La prescripción concomitante de depresores del SNC y DUROGESIC<sup>®</sup> debe ser reservada para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. El uso concomitante de alguno de estos fármacos con DUROGESIC<sup>®</sup> requiere monitoreo cuidadoso y observación. La dosis y duración del uso concomitante debe ser limitada (Ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAOs)

No se recomienda el empleo de DUROGESIC<sup>®</sup> en pacientes que requieren la administración concomitante de un IMAO. Se han notificado interacciones severas e imprevisibles con IMAOs, implicando la potenciación de efectos opiáceos o potenciación de efectos serotoninérgicos. DUROGESIC<sup>®</sup> no debe utilizarse en el transcurso de los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs.

#### Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta de fentanilo con fármacos serotoninérgicos, tales como un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o un Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) o un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno que puede comprometer seriamente la vida del paciente. Usar concomitantemente con precaución. Observar cuidadosamente al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y ajuste de la dosis (Ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### 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 ello, antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, pudiendo producir síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia a opioides (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

### **Interacciones farmacocinéticas**

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

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

El empleo concomitante de DUROGESIC<sup>®</sup> con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos, pudiendo causar depresión respiratoria grave. Se espera que el grado de interacción con los inhibidores potentes del CYP3A4 sea mayor que con los inhibidores débiles o moderados del CYP3A4. Se han notificado casos de depresión respiratoria grave tras la administración conjunta de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluido un caso mortal tras la administración conjunta con un inhibidor moderado del CYP3A4. No se recomienda el empleo concomitante de inhibidores CYP3A4 y DUROGESIC<sup>®</sup>, a no ser que el paciente esté monitoreado estrechamente (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Ejemplos de principios activos que pueden aumentar las concentraciones de fentanilo son amiodarona, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol,



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

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

El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores del CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico. Se aconseja precaución durante el uso concomitante de inductores del CYP3A4 y DUROGESIC<sup>®</sup>. Puede ser necesario aumentar la dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> o cambiar a otro medicamento analgésico. Se debe garantizar una disminución de la dosis de fentanilo y una vigilancia minuciosa, previamente a la suspensión del tratamiento concomitante con un inductor del CYP3A4. Los efectos del inductor disminuyen de forma gradual y se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, las cuales pueden aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos y podrían causar depresión respiratoria grave. Se debe continuar con la cuidadosa monitorización del paciente hasta que se alcance un efecto estable del fármaco. Ejemplos de los principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de fentanilo son carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina (esta lista no es exhaustiva).

#### **Población pediátrica**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **Embarazo**

No existen datos adecuados del uso de DUROGESIC<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, aunque se haya visto que el fentanilo como anestésico IV atraviesa la placenta en las gestaciones humanas. Con el uso crónico materno de DUROGESIC<sup>®</sup> durante el embarazo, se ha notificado en lactantes recién nacidos síndrome de abstinencia neonatal. DUROGESIC<sup>®</sup> no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

El uso de DUROGESIC<sup>®</sup> durante el parto no se recomienda ya que no se debe usar para el control del dolor agudo o post-operatorio (ver “Contraindicaciones”). Además, como el fentanilo atraviesa la barrera placentaria, el uso de DUROGESIC<sup>®</sup> durante el parto puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

#### **Lactancia**



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

### Fertilidad

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

### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

DUROGESIC® 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.

### REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas notificadas con el uso de DUROGESIC® en estos ensayos clínicos, incluidas las mencionadas anteriormente, y las procedentes de datos posteriores a la comercialización, se enumeran a continuación en la Tabla 5.

Las categorías de frecuencia utilizan 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos clínicos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por clase de órgano y sistema, y en orden de gravedad descendente dentro de cada categoría de frecuencia.

**Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos**

Clasificación de órgano/sistema	Categoría de frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad				Shock anafiláctico, reacción anafiláctica,

				reacción anafilactoide
<b>Trastornos endocrinológicos</b>				Deficiencia 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	Delirios
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>	Somnolencia, mareo, cefalea	Temblor, parestesia	Hipoestesia, convulsión (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas), amnesia, disminución del nivel de consciencia, pérdida de la consciencia	
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa	Miosis
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Vértigo			
<b>Trastornos cardíacos</b>		Palpitaciones, taquicardia	Bradipnea, cianosis	
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	Hipotensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea	Depresión respiratoria, dificultad respiratoria	Apnea, hipoventilación Bradipnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos, constipación	Diarrea, sequedad bucal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia	Íleo	Subíleo
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Hiperhidrosis, prurito, rash, 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 el análisis de la incidencia que incluyeron solo a pacientes adultos y pediátricos con dolor no oncológico en ensayos clínicos.

### Población pediátrica

La seguridad de DUROGESIC® 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 DUROGESIC® y se obtuvieron datos de seguridad (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

El perfil de seguridad en niños y adolescentes tratados con DUROGESIC® fue similar al observado en adultos. No se identificó ningún riesgo en la población pediátrica más allá de lo esperado con el uso de opioides para el alivio de dolor asociado con enfermedad grave, parece que no existe ningún riesgo específico para la población pediátrica relacionado con el uso de DUROGESIC® en niños tan jóvenes como de 2 años de edad cuando se utiliza como se indica.

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

Pueden aparecer tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de DUROGESIC® (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia a opioides (náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus tratamientos previos con otros analgésicos opioides a DUROGESIC® o si se interrumpe el tratamiento

repentinamente (ver “Posología y forma de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Cuando las madres durante el embarazo usaron de forma crónica DUROGESIC<sup>®</sup>, se han comunicado, en muy pocos casos, que los lactantes recién nacidos experimentaban síndrome de abstinencia neonatal (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando fentanilo se administró junto con medicamentos altamente serotoninérgicos (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### 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 nacional de notificación.

## **SOBREDOSIS**

### **Signos y 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 DUROGESIC<sup>®</sup> y se provocará la estimulación física y verbal del paciente. Estas acciones pueden seguirse de la administración de un antagonista específico de opioides como la naloxona. La depresión respiratoria secundaria a una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de opioides administrado. El intervalo entre las dosis del antagonista IV de 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 abierta, posiblemente con una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal y debe administrarse oxígeno y respiración asistida o controlada, según se precise. Se debe mantener una temperatura corporal adecuada y una ingesta suficiente de líquidos.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Población pediátrica

La seguridad de DUROGESIC<sup>®</sup> fue evaluada en tres ensayos clínicos abiertos en 289 pacientes pediátricos con dolor crónico, desde 2 hasta 17 años de edad, ambos inclusive. Ochenta de ellos tenían de 2 a 6 años, ambos inclusive. De los 289 pacientes incluidos en estos tres ensayos, 110 empezaron el tratamiento con DUROGESIC<sup>®</sup> con una dosis de 12  $\mu\text{g/h}$ . De estos 110 pacientes, 23 (20,9%) habían estado recibiendo previamente dosis equivalentes de <30 mg de morfina oral al día, 66 (60,0%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral al día y 12 (10,9%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de al menos 45 mg de morfina oral al día (no se dispone de datos de 9 [8,2%] pacientes). Los 179 pacientes restantes utilizaron dosis iniciales de 25  $\mu\text{g/h}$  y mayores, y 174 (97,2%) de ellos habían recibido dosis de opioides equivalentes de al menos 45 mg de morfina oral al día. Entre los 5 pacientes restantes con una dosis inicial de al menos 25  $\mu\text{g/h}$  cuya dosis previa de opioides era equivalente a <45 mg de morfina oral al día, 1 (0,6%) había estado recibiendo previamente el equivalente a <30 mg de morfina oral al día y 4 (2,2%) habían estado recibiendo dosis equivalentes de 30 a 44 mg de morfina oral al día (ver “Reacciones adversas”).

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

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

Tras la aplicación inicial de DUROGESIC<sup>®</sup>, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, estabilizándose generalmente entre las 12 y las 24 horas y permaneciendo relativamente constantes durante el resto de las 72 horas del periodo de aplicación. Al final de la segunda aplicación durante 72 horas, se alcanza un estado estacionario de la concentración sérica y se mantiene durante las aplicaciones posteriores de un parche del mismo tamaño. Debido a la acumulación, los valores de AUC y  $C_{\text{máx}}$  durante un intervalo de administración en estado estacionario son aproximadamente un 40% mayores que tras una sola aplicación. Los pacientes alcanzan y mantienen una

concentración sérica en estado estacionario que está determinada por la variación individual de la permeabilidad cutánea y el aclaramiento corporal de fentanilo. Se ha observado una elevada variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas.

Un modelo farmacocinético ha sugerido que 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 a las 72 horas.

La elevación de la temperatura corporal puede aumentar la absorción del fentanilo aplicado por vía transdérmica (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Un aumento de la temperatura de la piel por la aplicación de una almohada térmica a baja temperatura sobre el parche DUROGESIC® durante las 10 primeras horas de una única aplicación incrementó el valor medio del AUC de fentanilo en 2,2 veces y la concentración media al final de la aplicación de calor en un 61%.

### Distribución

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

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

### Biotransformación

El fentanilo es un fármaco con un elevado aclaramiento que se metaboliza rápida y extensamente, en su mayoría por medio del CYP3A4, en el hígado. El metabolito principal, norfentanilo, y otros metabolitos son inactivos. La piel parece no metabolizar el fentanilo liberado transdérmicamente. Esto se determinó en un estudio sobre queratinocitos humanos y en ensayos clínicos en los cuales el 92 % de la dosis liberada por el sistema se observó que era fentanilo inalterado que apareció en circulación sistémica.

### Eliminación

Después de 72 horas de aplicación del parche, el rango de vida media del fentanilo es de 20-27 horas. Como consecuencia de la absorción continuada de fentanilo desde el depósito formado en la piel tras la retirada del parche, la vida media de fentanilo tras la administración transdérmica es entre 2 y 3 veces mayor que con la administración intravenosa.

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

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

### Linealidad/no linealidad

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

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Existe una elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética del fentanilo, en las relaciones entre las concentraciones de fentanilo y los efectos terapéuticos y adversos, y en la tolerancia a los opioides. La concentración mínima efectiva depende de la intensidad del dolor y del uso previo de tratamiento con opioides. Tanto la concentración mínima efectiva como la concentración a la que se presenta toxicidad aumentan cuando aumenta la tolerancia. Por tanto, no es posible establecer un rango óptimo de concentración terapéutica de fentanilo. El ajuste de la dosis individual de fentanilo se debe basar en la respuesta del paciente y su nivel de tolerancia. Se debe tener en cuenta un periodo de 12 a 24 horas tras la aplicación del primer parche y tras un aumento de la dosis.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos procedentes de 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 llevado a cabo con DUROGESIC®, los voluntarios sanos de edad avanzada mostraron una farmacocinética del fentanilo que no se diferenció significativamente de la obtenida en voluntarios sanos jóvenes; aunque las concentraciones séricas máximas tendían a ser más bajas y la vida media se prolongó a aproximadamente 34 horas. En los pacientes de edad avanzada, se debe vigilar estrechamente la posible aparición de síntomas de toxicidad por fentanilo, y debe reducirse la dosis si es necesario (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### *Insuficiencia renal*

Es esperable que la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de fentanilo sea limitada, ya que la excreción urinaria del fentanilo inalterado es inferior al 10% y no hay metabolitos activos conocidos eliminados por el riñón. No obstante, no se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de fentanilo, por lo que se recomienda precaución (ver “Posología y forma de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### *Insuficiencia hepática*

Deben observarse de cerca los pacientes con insuficiencia hepática en busca de signos de toxicidad por fentanilo, reduciendo la dosis de DUROGESIC® si es necesario (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Los datos en pacientes con cirrosis y los datos simulados en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática tratados con fentanilo transdérmico sugieren que las concentraciones de fentanilo pueden aumentar y el aclaramiento de fentanilo puede disminuir en comparación con los pacientes con función hepática normal. Las simulaciones sugieren que el AUC en estado estacionario de los pacientes con enfermedad hepática de grado B de Child-Pugh (puntuación Child-Pugh = 8) serían aproximadamente 1,36 veces mayores en comparación con las observadas en pacientes con función hepática normal (Grado A; puntuación Child-Pugh = 5.5). En cuanto a los pacientes con enfermedad hepática de grado C (puntuación Child-Pugh = 12.5), los



resultados indican que la concentración de fentanilo se acumula con cada administración, haciendo que estos pacientes tengan un AUC en estado estacionario aproximadamente 3,72 veces mayor.

#### *Población pediátrica*

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

## **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

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

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

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

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

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

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

### **Instrucciones para la eliminación**

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. 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.

## **PRESENTACIÓN**

DUROGESIC<sup>®</sup> se presenta en un sobre PET/LDPR/ALM, conteniendo 1 parche. Se presenta en estuches que contienen 5 sobres.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, Beerse, Bélgica

Importado y Distribuido por: Schmidts Pharma S.R.L.

Av. Sánchez Bustamante N° 412 esquina Calle 10, Edificio Vitruvio C10, Torre C, Piso 7, Zona Calacoto, La Paz, Bolivia.

Venta bajo receta médica valorada.

Reg. Far. Gabriela Ayala M.

Registro Sanitario N°: II-43599/2017 (25 µg/h); II-43639/2017 (50 µg/h)

### **Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 800 100 990

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:** Basado en EMA marzo, 2021.