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

Vía transdérmica
Industria belga

Venta bajo receta cuadriplicada

COMPOSICIÓN

	Dosis de DUROGESIC® (µg/h)	Tamaño del parche (cm^2)	Contenido de fentanilo por parche (mg)
DUROGESIC®	25	10,5	4,2
DUROGESIC®	50	21,0	8,4

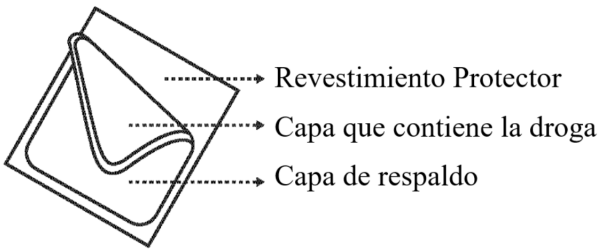
Excipientes:
Capa de refuerzo: poliéster*/EVA**
Capa de medicamento: Adhesivo de poliacrilato
Revestimiento protector: Poliéster siliconado
Tintas (en la capa de refuerzo): Tinta de impresión anaranjada/roja/verde/azul/gris

*polietileno de tereftalato (PET)
**EVA: etilen-vinil acetato

DESCRIPCIÓN

DUROGESIC® parches son para uso transdérmico únicamente.

El parche transdérmico brinda liberación sistémica continua de fentanilo, un potente analgésico opioide, durante 72 horas.



ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

DUROGESIC® está indicado en el manejo del dolor crónico y del dolor intratable que requiere la administración continua de opioides durante un periodo de tiempo prolongado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Fentanilo es un analgésico opioide, que interactúa fundamentalmente con el receptor opiáceo-μ. Sus acciones terapéuticas primarias son la analgesia y la sedación. Las concentraciones séricas analgésicas mínimas eficaces de fentanilo en pacientes que no han recibido tratamiento opiáceo varían de 0,3 a 1,5 ng/ml; la frecuencia de los efectos adversos aumenta con concentraciones séricas superiores a 2 ng/ml. Tanto la concentración eficaz mínima como la concentración donde ocurre la toxicidad aumentan cuando se incrementa la tolerancia. El índice de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre los pacientes.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

DUROGESIC® proporciona una liberación sistémica continua de fentanilo durante el período de aplicación de 72 horas. Fentanilo es liberado a una velocidad relativamente constante. El gradiente de concentración existente entre el sistema y la concentración más baja en la piel impulsa la liberación del fármaco. Después de la aplicación inicial de DUROGESIC®, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, por lo general se equilibran entre las 12 y 24 horas, y permanecen relativamente constantes durante las 72 horas restantes del período de aplicación. Las concentraciones séricas del fentanilo obtenidas son proporcionales al tamaño del parche DUROGESIC®. Al final de la segunda aplicación de 72 horas, se alcanza una concentración sérica en estado estacionario que se mantiene durante las aplicaciones subsiguientes de un parche del mismo tamaño. Los valores AUC y C_{max} luego de un intervalo de dosificación en estado estacionario son aproximadamente 40% mayores que luego de una única aplicación.

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

El aumento de la temperatura de la piel puede estimular la absorción de fentanilo aplicado transdérmicamente (Ver "Advertencias y precauciones"). Un aumento en la temperatura de la piel a través de la aplicación de una almohadilla eléctrica sobre el sistema de DUROGESIC® durante las primeras 10 horas de una única aplicación aumentó el valor de AUC media de fentanilo en 2,2 veces y la concentración media al final de la aplicación de calor en un 61%.

Distribución

Fentanilo se distribuye rápidamente a varios tejidos y órganos, como se indica por su gran volumen de distribución (3 a 10 l/kg luego de la dosificación intravenosa en pacientes). Fentanilo se acumula en el musculo esquelético y grasa y se libera lentamente hacia la sangre. En un estudio en pacientes con cáncer tratados con fentanilo transdérmico, la unión a proteína plasmática fue en promedio 95% (rango 77-100%). Fentanilo atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. También atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Metabolismo

Fentanilo es un fármaco de elevado aclaramiento y es rápida y extensivamente metabolizado principalmente por el CYP3A4 en el hígado. El metabolito principal, norfentanilo, es inactivo. La piel no parece metabolizar el fentanilo administrado por vía transdérmica. Esto se determinó en un ensayo de queratinocitos humanos y en estudios clínicos en los cuales el 92% de la dosis administrada a partir del sistema apareció en la circulación sistémica considerado como fentanilo inalterado.

Eliminación

Después de remover DUROGESIC ®, las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente, reduciéndose aproximadamente un 50% en aproximadamente 17 (rango 13-22) horas después de una aplicación de 24 horas. Luego de una aplicación de 72 horas, la vida media promedio varía de 20-27 horas. La absorción cutánea constante de fentanilo explica la desaparición más lenta del fármaco en el suero que la observada luego de una infusión IV, donde la vida media aparente es de aproximadamente 7 (rango 3-12) horas.

Dentro de las 72 horas de la administración IV de fentanilo, aproximadamente el 75% de la dosis de fentanilo es excretada en la orina, principalmente como metabolitos, con menos del 10% como fármaco inalterado. Aproximadamente el 9% de la dosis se recupera en las heces, principalmente como metabolitos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
DUROGESIC® no fue estudiado en niños menores de 2 años de edad. Las concentraciones de fentanilo fueron medidas en más de 250 niños de 2 a 17 años de edad que se les aplico parches de fentanilo en un rango de dosis de 12 a 300 µg/hora. Ajustando por peso corporal, el aclaramiento (l/h/kg) parece ser aproximadamente 80% mayor en niños de 2 a 5 años de edad y 25% mayor en niños de 6 a 10 años de edad cuando se los compara con niños de 11 a 16 años de edad, los cuales se espera que tengan un aclaramiento similar a los adultos. Estos hallazgos se han tenido en cuenta para determinar las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos. DUROGESIC® debe administrarse únicamente a niños de 2 años o mayores con tolerancia a los opioides (ver "Posología y modo de administración" y "Advertencias y precauciones").

Edad avanzada
Los datos de estudios intravenosos con fentanilo sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden tener un aclaramiento reducido, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. En un estudio llevado a cabo con DUROGESIC®, en sujetos de edad avanzada sanos, la farmacocinética del fentanilo no difirió significativamente de la de los sujetos jóvenes sanos, aunque las concentraciones séricas pico tendieron a ser más bajas y los valores de vida media promedio se prolongaron a aproximadamente 34 horas. Los pacientes de edad avanzada deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad con fentanilo, y reducir la dosis de ser necesario (ver "Advertencias y precauciones").

Insuficiencia renal
Datos obtenidos de un estudio donde se administró fentanilo IV en pacientes sometidos a trasplante renal sugieren que el aclaramiento de fentanilo puede estar reducido en esta población de pacientes. Si pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo, y reducir la dosis de ser necesario (ver "Advertencias y precauciones").

Insuficiencia hepática
En un estudio llevado a cabo en pacientes con cirrosis hepática, se determinó la farmacocinética de una sola aplicación de 50 µg/h de DUROGESIC®. Aunque los valores de $t_{máx}$ y $t_{1/2}$ no cambiaron, la media de los valores plasmáticos de $C_{máx}$ y AUC aumentaron aproximadamente 35% y 73%, respectivamente, en estos pacientes.

Basado en un modelo de población farmacocinética, datos simulados en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática tratados con fentanilo transdérmico sugiere que el AUC en estado estacionario de los pacientes con enfermedad hepática Grado B (puntuación Child-Pugh = 8) y Grado C (puntuación Child-Pugh = 12,5) sería aproximadamente 1,36 y 3,72 veces mayor, respectivamente, comparado con pacientes con función hepática normal (Grado A [puntuación Child-Pugh = 5,5]).

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad con fentanilo, y reducir la dosis de DUROGESIC® de ser necesario (ver "Advertencias y Precauciones").

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis de DUROGESIC® deben establecerse individualmente en base al estado del paciente y debe evaluarse en intervalos regulares luego de su aplicación. Se debe usar la mínima dosis efectiva. Los parches están diseñados para liberar aproximadamente 12, 25, 50, 75, y 100 µg/hora de fentanilo a la circulación sistémica, que representa aproximadamente 0,3; 0,6; 1,2; 1,8; y 2,4 mg por día (ver "Composición Cualitativa y Cuantitativa"), respectivamente.

Selección de la Dosis Inicial

La dosis inicial apropiada de DUROGESIC® debe basarse en el uso actual de opioides del paciente. Se recomienda que DUROGESIC® se utilice en pacientes que han demostrado tolerancia a opioides. Otros factores que deben ser considerados son la condición actual general y el estado médico del paciente, incluyendo el tamaño corporal, edad y el grado de debilidad, así como también el grado de tolerancia a opioides.

Dosificación – Adultos
Pacientes tolerantes a opioides
Para convertir pacientes tolerantes a los opioides de la administración de opioides oral o parenteral a DUROGESIC® ver *Conversión Equianalgésica de Potencia* más abajo. La dosificación puede ser luego titulada en forma ascendente o descendente, si fuera necesario, en

incrementos de 25 µg/hora para alcanzar la menor dosis apropiada de DUROGESIC®, dependiendo de la respuesta y requerimientos analgésicos suplementarios.

Pacientes no tratados previamente con opioides
La experiencia clínica con DUROGESIC® es limitada en pacientes no tratados previamente con opioides. En circunstancias donde la terapia con DUROGESIC® se considera apropiada en pacientes no tratados previamente con opioides, se recomienda que estos pacientes sean titulados con dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ejemplo: morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) hasta alcanzar la dosis equianalgésica relativa de DUROGESIC® con una tasa de liberación de 25 µg/hora. Luego los pacientes pueden ser convertidos a DUROGESIC® 25 µg/hora. Posteriormente la dosis puede ser titulada en forma ascendente o descendente, si fuera necesario, en incrementos de 25 µg/hora para alcanzar la dosis apropiada más baja de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y los requerimientos analgésicos suplementarios (ver "Conversión Equianalgésica de Potencia y Advertencias y Precauciones: Estados sin tratamiento previo con opioides y no tolerante a opioides").

Conversión Equianalgésica de Potencia
1. Calcular el requerimiento analgésico previo de 24 horas.
2. Convertir esta cantidad a la dosis equianalgésica de morfina oral utilizando la Tabla 1. Todas las dosis intramusculares (IM) y orales en esta tabla se consideran equivalentes en el efecto analgésico a 10 mg de morfina IM.
3. Para determinar la dosificación de DUROGESIC® correspondiente a la dosis de morfina equianalgésica calculada de 24 horas, utilizar la Tabla 2 de conversión de dosis (o la Tabla 3 de conversión de dosis) según se indica a continuación:
   a. La Tabla 2 es para pacientes adultos que necesiten un cambio o una conversión desde otro régimen opioide (factor de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 150:1 aproximadamente).
   b. La Tabla 3 es para pacientes adultos bajo régimen opioide estable y bien tolerado (factor de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 100:1 aproximadamente).

Tabla 1: Conversión Equianalgésica de Potencia

Nombre del fármaco	Dosis equianalgésica (mg) IM*	Oral
Morfina	10	30 (asumiendo dosis repetidas)**
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)
Tramadol	100	120

* En base a estudios de dosis únicas en los que una dosis IM de cada fármaco enumerada se comparó con morfina a fin de establecer la potencia relativa. Las dosis orales son las recomendadas cuando se cambia de una vía parenteral a una vía oral.

** La potencia oral/IM para la morfina se basa en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

Referencia: Adaptado de Foley KM. El tratamiento del dolor de cáncer. N Engl J Med 1985; 313 (2): 84-95 y McPherson ML. Introducción a los cálculos de conversión de opioides. En: Desmitificación de cálculos de conversión de opioides: una guía para la dosificación efectiva. Bethesda, MD: Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud, 2010:1-15.

Tabla 2: Dosis inicial recomendada de DUROGESIC® en base a la dosis diaria oral de morfina[1]

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	DUROGESIC® Dosis (µg/h)
90-134 (para adultos)	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

[1] En ensayos clínicos, estos rangos de dosis diarias orales de morfina se utilizaron como base para la conversión a DUROGESIC®

Tabla 3: Dosis inicial recomendada de DUROGESIC® en base a la dosis diaria oral de morfina (para pacientes bajo tratamiento opioide estable y bien tolerado)

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	DUROGESIC® Dosis (µg/h)
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® no puede realizarse antes de que el parche sea usado durante 24 horas. Esta demora se debe al aumento gradual en la concentración sérica de fentanilo en las 24 horas posteriores a la aplicación inicial del parche.

Por lo tanto, la terapia analgésica previa debe disminuirse gradualmente después de la aplicación de la dosis inicial hasta obtener eficacia analgésica con DUROGESIC®.

Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento

General

- Remplazar el parche cada 72 horas.
- Si se necesita remplazar el parche (por ejemplo, el parche se cae) antes de las 72 horas, aplicar un parche de la misma concentración en un lugar de la piel diferente. Esto puede resultar en un aumento de la concentración sérica (Ver "Propiedades farmacocinéticas"), por lo tanto, monitorear de cerca al paciente.
- Más de un parche de DUROGESIC® puede usarse para dosis mayores a 100 µg/hora.
- En cualquier punto del tratamiento, el paciente puede requerir dosis suplementarias periódicas de un analgésico de corta acción para un dolor "irruptivo". Algunos pacientes pueden requerir métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis de DUROGESIC® excede los 300 µg/hora.

Primera aplicación del parche

• Si la analgesia es insuficiente durante la primera aplicación: ▪ Remplazar el parche de DUROGESIC® con un parche de la misma dosis luego de 48 horas o ▪ Aumentar la dosis cuando se aplica un nuevo parche luego de las 72 horas (Ver "Ajuste de la dosis" más abajo).
Ajuste de la dosis • Ajustar la dosis individualmente basado en un promedio diario del uso de analgésicos suplementarios, hasta un balance entre la eficacia analgésica y se obtenga la tolerancia. • Una concentración de 25 µg/hora está disponible para el ajuste de la dosis. El ajuste de la dosis es normalmente en aumentos de 25 µg/hora, aunque se deben tener en cuenta los requerimientos de analgésicos suplementarios (morfina oral 90 mg/día ≈ DUROGESIC® 25 µg/hora) y estado de dolor del paciente. • Luego de un aumento de la dosis, puede llevar hasta 6 días para que el paciente alcance un equilibrio en el nuevo nivel de dosis. Por lo tanto, luego de un aumento de dosis, los pacientes deben usar el parche de mayor dosis por dos aplicaciones de 72 horas antes de seguir aumentando la dosis.
Terapia de Mantenimiento • Los principios descriptos bajo "General" más arriba son aplicables durante la terapia de mantenimiento.

Población Pediátrica

DUROGESIC® sólo debe administrarse a pacientes pediátricos (de 2 a 16 años de edad) con tolerancia a los opioides, que ya estén recibiendo al menos dosis equivalentes a 30 mg de morfina oral por día. Para convertir pacientes pediátricos de opioides orales o parenterales a DUROGESIC®, remitirse a la *Conversión Equianalgésica de Potencia* (Tabla 1) y a la dosis recomendada de DUROGESIC®, basada en la dosis oral diaria de morfina (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de DUROGESIC® recomendada basada en la dosis oral diaria de morfina

Dosis oral de morfina en 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (µg/h)[1]
45-134	25

[1]La conversión de dosis de DUROGESIC® superiores a 25 µg/h es igual para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (ver Tabla 2).

Discontinuación de DUROGESIC®

Si es necesaria la discontinuación de DUROGESIC®, el reemplazo con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentando lentamente. Esto se debe a que mientras la concentración de fentanilo disminuye gradualmente después de que se remueve DUROGESIC®, toma 20 horas o más que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan un 50%. En general, la discontinuación de la analgesia opioide debe ser gradual con el fin de evitar los síntomas de abstinencia. Ha habido reportes de que la discontinuación abrupta de los analgésicos opioides en pacientes que son dependientes físicos de opioides resulta en síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado.

Los síntomas de abstinencia de los opioides (ver "Reacciones Adversas") son posibles en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis. La Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3 no deben ser usadas para convertir de DUROGESIC® a otras terapias para evitar sobreestimar la nueva dosis analgésica y potencialmente causar sobredosis.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Uso y recambio de los parches

- Tomar nota del día, fecha y tiempo en el cual se aplica el parche, como recordatorio de cuándo debe cambiarse
- Hay cantidad suficiente de medicamento en cada parche para durar 3 días (72 horas).
- Cambiar el parche cada tres días.
- Siempre remover el parche viejo antes de aplicar uno nuevo.
- Siempre cambiar el parche al mismo momento del día cada 3 días (72 horas).
- Si se usa más de un parche, cambiar todos los parches al mismo tiempo.

Donde aplicar el parche

- No aplicar el parche en el mismo lugar dos veces seguidas.
- DUROGESIC® debe aplicarse a la piel no irritada y no irradiada sobre una superficie plana del torso o parte superior del brazo.

Pacientes pediátricos

- Siempre aplicar el parche en la parte superior de la espalda del niño para dificultar que el niño lo alcance o se lo saque.
- Cada tanto chequear que el parche sigue pegado a la piel.
- Es importante que el niño no se saque el parche y se lo ponga en la boca, ya que podría ser de amenaza de vida o incluso fatal.
- Observar de cerca al niño 48 horas luego de que:
    - Se haya puesto el primer parche.
    - Se haya puesto un parche de mayor dosis

Puede tomar un poco de tiempo a que el parche alcance su máximo efecto. Por lo tanto, el niño podría necesitar usar otros analgésicos hasta que el parche sea efectivo.

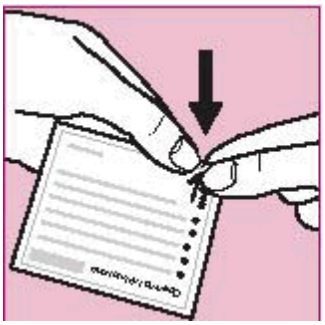
Aplicación del parche

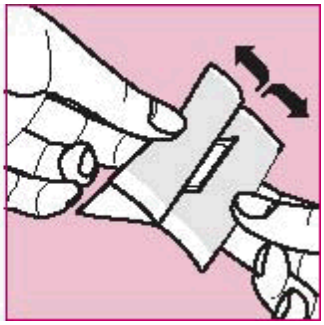
Paso 1: Preparación de la piel

- El vello en el sitio de aplicación (se prefiere un área sin vello) debe ser recortado (no afeitado) antes de la aplicación.
- Si el sitio de aplicación de DUROGESIC® requiere limpieza antes de la aplicación del parche, esto debe realizarse con agua limpia. No se debe usar jabones, aceites, lociones o cualquier otro agente que pueda irritar la piel o alterar sus características.
- La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche. Los parches se deben examinar antes de usar.

Paso 2: Abrir el estuche

- DUROGESIC® debe aplicarse de inmediato al removerlo del envase sellado.
- Para retirar el parche de la bolsa protectora, localice la muesca pre-cortada (indicado por una flecha en la etiqueta del parche), a lo largo del borde de la junta.
- Doble la bolsa por la muesca y, a continuación, rasgar cuidadosamente el material de la bolsa.
- Inspeccionar el parche por algún tipo de daño. Los parches que están cortados, divididos o dañados de algún modo no deben utilizarse.
- A continuación, abra la bolsa por ambos laterales y despliéguela como si fuese un libro.
- El recubrimiento desplegable para el parche está cortado.
- Doblar el parche a la mitad y quitar cada mitad de la cubierta por separado.





Paso 3: Abrir y presionar

- Evitar tocar el lado adhesivo del parche.
- Aplicar el parche sobre la piel mediante la aplicación de una ligera presión con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos.
- Asegúrese de que los bordes del parche se encuentren apropiadamente adheridos.
- Luego, lave sus manos con agua limpia.

Paso 4: Eliminación del parche

- Tan pronto como se saque el parche, doblarlo firmemente a la mitad de modo que los lados pegajosos se peguen a sí mismos.
- Colocar en su envase original y eliminar el estuche como lo indique el médico.
- Parches sin emplear deben regresarse a la farmacia (hospital).
- Sacar de la vista y alcance de los niños los parches usados– incluso los parches usados contienen un poco de medicina que podría dañar a los niños e incluso ser fatal.

Paso 5: Lavar

- Lavarse las manos luego de agarrar el parche usando solamente agua.

CONTRAINDICACIONES

DUROGESIC® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fentanilo o a los adhesivos presentes en el parche.
DUROGESIC® está contraindicado para el manejo del dolor agudo o posoperatorio debido a que no hay oportunidad de titulación de la dosis en un periodo corto de tiempo y debido a que puede ocurrir hipoventilación seria o con riesgo de vida.
DUROGESIC® está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significante.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los pacientes que han experimentado reacciones adversas graves deben ser monitoreados durante al menos 24 horas, o más, luego de la remoción del parche, según lo indiquen los síntomas clínicos, debido a que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen en un 50% 20 a 27 horas después.

DUROGESIC® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

No corte los parches de DUROGESIC®. Un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma, no debe ser utilizado.

Estados sin tratamiento previo con opioides y no tolerante a opioides
El uso del sistema transdérmico DUROGESIC® en pacientes sin experiencia previa con opioides se ha asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o fatalidad cuando se utiliza como terapia opioide inicial. El potencial de hipoventilación seria o con riesgo de vida existe incluso si la dosis más baja del sistema transdérmico DUROGESIC® se utiliza en la terapia de inicio en pacientes sin experiencia previa con opioides, especialmente en pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia hepática o renal. La tendencia al desarrollo de tolerancia varia ampliamente entre los individuos. Se recomienda que se utilice DUROGESIC® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides (ver “Posología y Modo de Administración: Selección de la dosis inicial, Dosificación - Adultos y Población Pediátrica”).

Depresión respiratoria
Al igual que con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con DUROGESIC®; los pacientes deben ser observados por estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir luego de la remoción del parche de DUROGESIC®. La incidencia de la depresión respiratoria aumenta cuando se incrementa la dosis de DUROGESIC® (ver “Sobredosificación”, sobre la depresión respiratoria). Los fármacos activos del Sistema Nervioso Central (SNC) pueden aumentar la depresión respiratoria (ver “Interacciones”).

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados al sueño, tales como síndromes de apnea del sueño (incluyendo apnea central del sueño [ACS]) e hipoxia (incluyendo hipoxia relacionada al sueño) (Ver “Reacciones adversas”). El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma dosis-dependiente. Evaluar regularmente a los pacientes por el inicio de apnea del sueño, o un empeoramiento de apnea del sueño existente. En estos pacientes, considerar reducir o suspender el tratamiento con opioides si es apropiado, usando las mejores prácticas para ajustar los opioides (Ver “Posología y forma de administración, Discontinuación de DUROGESIC®”).

Enfermedad pulmonar crónica
DUROGESIC® puede producir efectos adversos más graves en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras enfermedades pulmonares. En tales pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio e incrementar la resistencia de las vías aéreas.

Potencial de abuso y dependencia de la droga

La administración repetida de opioides puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica. Los riesgos aumentan en los pacientes con historia personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión severa). No discontinuar DUROGESIC® abruptamente en un paciente que es dependiente físico de opioides. Ha habido reportes de una discontinuación rápida de DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia graves y dolor incontrolado (Ver "Posología y forma de administración, Discontinuación de DUROGESIC®").

Se puede abusar de fentanilo de modo similar a otros agonistas opioides. El abuso o mal uso intencional de DUROGESIC® puede resultar en sobredosis y/o muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides aún pueden ser tratados apropiadamente con formulaciones opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo para determinar signos de mal uso, abuso o adicción.

Condiciones del sistema nervioso central incluyendo aumento de la presión intracraneal
DUROGESIC® debe ser utilizado con precaución en pacientes que pueden ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO_2 tales como aquellos que evidencian un aumento de la presión intracraneana, trastornos de la conciencia o coma. DUROGESIC® debe utilizarse con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca
Fentanilo puede producir bradicardia y, por consiguiente, debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias.

Insuficiencia hepática
Dado que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática puede demorar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben DUROGESIC® deben ser observados cuidadosamente por signos de toxicidad por fentanilo y, si fuera necesario, reducir la dosis de DUROGESIC® (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Insuficiencia renal
Menos del 10% de fentanilo se excreta por el riñón en forma inalterada y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos que sean eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por signos de toxicidad por fentanilo y, si fuera necesario, reducir la dosis. A pesar de que no se espera que la insuficiencia de la función renal afecte la eliminación de fentanilo a un nivel clínicamente relevante, se advierte precaución debido a que la farmacocinética de fentanilo no ha sido evaluada en esta población de pacientes (Ver "Propiedades Farmacocinéticas").
El tratamiento solo debe ser considerado si los beneficios superan los riesgos.

Fiebre/ aplicación de calor externo
Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar en aproximadamente un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40ºC. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes con fiebre por efectos adversos de los opioides y si fuera necesario, se debe ajustar la dosis de DUROGESIC®. Existe un potencial de aumentos dependientes de la temperatura en la liberación de fentanilo del sistema, resultando en una posible sobredosis y muerte. Un estudio de farmacología clínica llevado a cabo en sujetos adultos sanos demostró que la aplicación de calor sobre el sistema de DUROGESIC® aumentó la media de los valores AUC de fentanilo en un 120% y la media de los valores $C_{máx}$ en un 61%.

Debe advertirse a todos los pacientes que eviten exponer el lugar de aplicación de DUROGESIC® a fuentes externas directas de calor como almohadillas eléctricas, frazadas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor radiante o de bronceado, exposiciones intensas al sol, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de hidromasaje.

Síndrome serotoninérgico
Se recomienda precaución cuando DUROGESIC® se coadministre con fármacos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico que amenaza potencialmente la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos tales como Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs) e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs), y con fármacos que deterioran el metabolismo de serotonina (incluyendo Inhibidores de Monoamino Oxidasa [IMAOs]) (Ver "interacciones"). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome serotoninérgico, el tratamiento con DUROGESIC® deberá ser suspendido.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Interacciones con inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de DUROGESIC® con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas del fentanilo, que podrían aumentar o prolongar los efectos tanto terapéuticos como adversos, y pueden causar depresión respiratoria seria. En esta situación, monitoreo estrecho y observación del paciente son apropiados. Por lo tanto, el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores de CYP3A4 no se recomienda a menos que el paciente sea monitoreado cuidadosamente. Los pacientes, especialmente aquellos que reciben DUROGESIC® e inhibidores de CYP3A4, deben ser monitoreados para determinar si existen signos de depresión respiratoria y se deben realizar ajustes de la dosis, si se justifican (Ver "Interacciones").

Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol, benzodiacepinas y algunas drogas ilegales

El uso concomitante de DUROGESIC® con depresores del SNC, incluyendo alcohol, benzodiacepinas y algunas drogas ilegales, puede incrementar desproporcionadamente los efectos depresores del SNC, como sedación profunda, depresión respiratoria, coma, y muerte. Si el uso concomitante de DUROGESIC® y depresores del SNC es clínicamente necesario, prescribir la menor dosis efectiva y de mínima duración de ambas drogas, y realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por signos de depresión respiratoria y sedación (ver "Interacciones").

Exposición accidental por transferencia de parche
Transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de un no usuario del parche (particularmente niños), mientras se comparte la cama o en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede resultar en una sobredosis opioide del no usuario del parche. Los pacientes deben ser advertidos que, si una transferencia accidental del parche ocurre, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel del no usuario del parche (ver "Sobredosificación").

Uso en pacientes de edad avanzada
Datos de estudios intravenosos con fentanilo sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden tener un aclaramiento reducido, una vida media prolongada, y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. Si pacientes de edad avanzada reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por la aparición de signos de toxicidad al fentanilo y, de ser necesario, reducir la dosis (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Tracto gastrointestinal
Los opioides incrementan el tono y reducen las contracciones propulsivas de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante en el tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipante de fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos en medidas para prevenir la constipación y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tomar precaución adicional en pacientes con constipación crónica. Si se sospecha o se presenta íleo paralítico, el tratamiento con DUROGESIC® debe ser suspendido.

Uso en niños
DUROGESIC® no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad. DUROGESIC® solo debe administrarse a niños tolerantes a opioides de 2 años de edad o mayores (ver "Posología y Modo de Administración").

Para evitar la ingestión accidental de niños, tener cuidado al elegir el sitio de aplicación de DUROGESIC® (ver *Instrucciones de uso, manipulación y eliminación*) y vigilar la adherencia del parche de cerca.

Hiperalgesia inducida por opioides

La hiperalgesia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide en la que hay un aumento en la percepción del dolor a pesar de una exposición estable o aumentada a un opioide. Difiere a la tolerancia, en la cual se requieren dosis más elevadas de opioides para lograr el mismo efecto analgésico o tratar el dolor recurrente. La HIO se puede manifestar como

niveles aumentados de dolor, mayor dolor generalizado (es decir, menos focalizado) o en dolor causado por estímulos (alodinia) ordinarios (es decir, que no causan dolor) sin evidencia de progresión de la enfermedad. Cuando se sospeche HIO, la dosis de opioides deberá reducirse o disminuirse progresivamente, de ser posible.

INTERACCIONES

Basado en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, fentanilo exhibe un potencial para interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los varios tipos de interacción, asociados con recomendaciones generales, y lista de ejemplos se describen más abajo. Estas listas de ejemplos no son exhaustivas y, por lo tanto, se recomienda consultar el prospecto de cada droga que se coadministra con fentanilo para información relacionada con vías de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas para llevar a cabo en relación a la coadministración.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	
Depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	El uso concomitante con DUROGESIC® puede aumentar desproporcionalmente los efectos depresores del SNC. Puede ocurrir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
Intervención	El uso concomitante de depresores del SNC, incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales y DUROGESIC® no está recomendado (Ver "Advertencias y precauciones"). El uso concomitante de alguna de estas drogas con DUROGESIC® requiere monitoreo estrecho y observación.
Ejemplos	Otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes del musculo esquelético, antihistamínicos sedantes, y alcohol y algunas drogas ilegales.
Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	Se han reportado interacciones graves o impredecibles con IMAOs, incluyendo la potenciación de efectos opioides o la potenciación de efectos serotoninérgicos.
Intervención	El uso concomitante de IMAOs y DUROGESIC® no está recomendado (Ver "Advertencias y precauciones"). El uso de DUROGESIC® no está recomendado para los pacientes que están tomando IMAOs o dentro de los 14 días luego de la discontinuación del tratamiento con IMAOs.
Ejemplos	Fenelzina, tranilcipromina y linezolida (Ver también "Drogas serotoninérgicas").

Drogas serotoninérgicas	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	La coadministración de fentanilo con un agente serotoninérgico podría aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición con potencial amenaza de vida.
Intervención	Usar concomitantemente con precaución. Observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y ajuste de dosis (Ver "Advertencias y precauciones").
Ejemplos	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN), Antidepresivos tricíclicos (ATCs), triptanos, antagonistas de receptor 5-HT_3, drogas que afectan el sistema neurotransmisor de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), y algunos relajantes musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, metaxalona).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	
Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	
Mecanismo	Inhibición del metabolismo del fentanilo, ya que el fentanilo es metabolizado principalmente por CYP3A4
Impacto clínico	El uso concomitante de DUROGESIC® con un inhibidor del CYP3A4 podría resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que podría aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos, y podría causar depresión respiratoria grave. La extensión de la interacción con inhibidores potentes de CYP3A4 se espera que sea mayor que con los inhibidores débiles o moderados de CYP3A4. Se han reportado casos de depresión respiratoria severa luego de la coadministración de inhibidores de CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluyendo un caso fatal luego de la coadministración con un inhibidor moderado de CYP3A4. No se conoce la extensión de las interacciones de la administración de inhibidores de CYP3A4 con fentanilo transdérmico a largo plazo, pero podría ser mayor que con la administración intravenosa a corto plazo. Luego de la administración de inhibidores débiles, moderados, o potentes de CYP3A4 con fentanilo intravenoso a corto plazo, los descensos en el aclaramiento de fentanilo fueron generalmente ≤25%, sin embargo, con ritonavir (un potente inhibidor de CYP3A4), el aclaramiento de fentanilo disminuyó en un promedio de 67%.
Intervención	El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y DUROGESIC® no está recomendado al menos que el beneficio sobrepase el riesgo aumentado de efectos adversos.

	Generalmente, el paciente debe esperar por al menos 2 días luego de terminar el tratamiento con un inhibidor de CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC®, ya que la duración de la inhibición varia. La información del producto del inhibidor de CYP3A4 debe consultarse para la vida media de la sustancia activa y duración del efecto inhibitorio antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC®. Un paciente que es tratado con DUROGESIC D-TRANS® debe esperar al menos 1 semana después de la remoción del ultimo parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de CYP3A4. Si el uso concomitante de DUROGESIC® con un inhibidor de CYP3A4 no se puede evitar, se debe asegurar un monitoreo estrecho por signos y síntomas de efectos terapéuticos aumentados o prolongados y efectos adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y la dosificación de DUROGESIC® debe ser reducida o interrumpida según sea necesario.
Ejemplos	Amiodarona, claritromicina, dilitazem, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, troleandomicina, verapamilo, y voriconazol.
Inductores del CYP3A4	
Mecanismo	Inducción del metabolismo del fentanilo, ya que el fentanilo es metabolizado principalmente por CYP3A4
Impacto clínico	El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores de CYP3A4 podría resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico. Luego de suspender el tratamiento con un inductor de CYP3A4, los efectos del inductor disminuyen gradualmente y esto puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como adversos, y puede causar depresión respiratoria grave.
Intervención	Puede requerir un ajuste de la dosis de DUROGESIC®. Luego de suspender el tratamiento con un inductor de CYP3A4, se debe monitorear cuidadosamente y hacer un ajuste de dosis, según sea necesario.
Ejemplos	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, y rifampicina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de DUROGESIC® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva (ver "Datos Preclínicos de Seguridad"). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, aunque se ha encontrado que fentanilo como un anestésico IV atraviesa la placenta durante los embarazos humanos. Se ha reportado síndrome de abstinencia neonatal en niños recién nacidos, con uso maternal crónico de DUROGESIC® durante el embarazo. DUROGESIC® no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se recomienda el uso de DUROGESIC® durante el parto debido a que no debe ser utilizado en el manejo del dolor agudo o postoperatorio (ver "Contraindicaciones"). Además, debido a que fentanilo atraviesa a la placenta, el uso de DUROGESIC® durante el parto podría causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia
Fentanilo se excreta en la leche materna y puede causar sedación/depresión respiratoria en el lactante. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DUROGESIC® en mujeres durante el período de lactancia.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS

DUROGESIC® puede afectar la habilidad mental y/o física necesaria para llevar a cabo tareas potencialmente riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Carcinogénesis y mutagénesis
Al igual que los otros analgésicos opioides, fentanilo *in vitro* mostró efectos mutagénicos en un ensayo de cultivo de células mamíferas, sólo en concentraciones citotóxicas y junto con la activación metabólica. Fentanilo no mostró evidencia de mutagenicidad cuando se analizó en estudios *in vivo* con roedores y ensayos bacterianos. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración realizado en ratas, fentanilo no fue asociado con un aumento en la incidencia de tumores con dosis subcutáneas de hasta 33 µg/kg/día en machos o 100 µg/kg/día en hembras (0,16 y 0,39 veces la exposición diaria en humanos obtenida con un parche de 100 µg/hora basado en la comparación de $AUC_{0\text{-}24h}$).

Fertilidad
Algunos ensayos realizados en ratas hembra mostraron una reducción de la fertilidad, así como también mortalidad del embrión. Estos hallazgos estuvieron relacionados con la toxicidad

materna y no un efecto directo del fármaco sobre el desarrollo del embrión. No hubo evidencia de efectos teratogénicos.

REACCIONES ADVERSAS

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados razonablemente asociados con el uso de fentanilo en base a la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de manera confiable una relación causal con fentanilo en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con los índices en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Datos de Estudios Clínicos

La seguridad de DUROGESIC D-TRANS® fue evaluada en 216 sujetos que participaron en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (FEN-EMA-1) de DUROGESIC D-TRANS®. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC D-TRANS® y proporcionaron datos de seguridad. Este estudio examinó a pacientes mayores de 40 años de edad con dolor severo inducido por osteoartritis de cadera o rodilla que requerían y estaban esperando un reemplazo de la articulación. Los pacientes fueron tratados durante 6 semanas con DUROGESIC D-TRANS® ajustando la dosis al control adecuado del dolor comenzando desde 25 µg/hora hasta una dosis máxima de 100 µg/hora en incrementos de 25 µg/hora. Las reacciones adversas reportadas para ≥1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con placebo se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas por ≥1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con placebo en un ensayo clínico de DUROGESIC® doble ciego, controlado con placebo

Clasificación por sistema/órgano Reacción adversa	**DUROGESIC®** **%** **(N=216)**	**Placebo** **%** **(N=200)**
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición		
Anorexia	4,6	0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	10,2	6,5
Depresión	1,4	0
Trastornos del Sistema Nervioso		

Somnolencia	19,0	2,5
Mareos	10,2	4,0
Trastornos del Oído y del Laberinto		
Vértigo	2,3	0,5
Trastornos Cardíacos		
Palpitaciones	3,7	1,0
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	40,7	16,5
Vómitos	25,9	2,5
Constipación	8,8	1,0
Dolor abdominal superior	2,8	1,5
Boca seca	2,3	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Hiperhidrosis	6,5	1,0
Prurito	3,2	2,0
Erupción cutánea	1,9	1,0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo		
Espasmos musculares	4,2	1,5
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración		
Fatiga	6,5	3,0
Sensación de frío	6,5	2,0
Malestar general	3,7	0,5
Astenia	2,3	0
Edema periférico	1,4	1,0

Las reacciones adversas no reportadas en la Tabla 5 que fueron reportadas por ≥1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® (N=1854) en 11 estudios clínicos de DUROGESIC® usados para el tratamiento del dolor maligno o no maligno crónico (que incluye el estudio FEN-EMA-1) se presentan en la Tabla 6. Todos los sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC® y proporcionaron datos de seguridad.

Tabla 6: Reacciones Adversas informadas por ≥1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® en 11 estudios clínicos de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano Reacción adversa	**DUROGESIC®** **%** **(N=1854)**
Trastornos del Sistema Inmunológico	
Hipersensibilidad	1,0
Trastornos Psiquiátricos	
Ansiedad	2,5
Estado de confusión	1,7
Alucinaciones	1,2
Trastornos del Sistema Nervioso	

Dolor de cabeza	11,8
Temblor	2,6
Parestesia	1,8
Trastornos Gastrointestinales	
Diarrea	9,6
Dolor abdominal	2,9
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Eritema	1,2
Trastornos Renales y Urinarios	
Retención urinaria	1,4

Las reacciones adversas reportadas por <1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® (N=1854) en la serie de datos del estudio precedente se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones Adversas informadas por <1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® en 11 estudios clínicos de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano Reacción adversa
Trastornos Psiquiátricos
Desorientación
Estado de ánimo eufórico
Trastornos del Sistema Nervioso
Hipoestesia
Trastornos Oculares
Miosis
Trastornos Cardíacos
Cianosis
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos
Depresión respiratoria
Trastornos Gastrointestinales
Subíleo
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo
Dermatitis
Dermatitis alérgica
Dermatitis de contacto
Eczema
Trastornos de la piel
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo
Espasmos musculares
Trastornos del Aparato Reproductor y de la Mama
Disfunción eréctil
Disfunción sexual
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración

Dermatitis en el sitio de aplicación
Eczema en el sitio de aplicación
Hipersensibilidad en el sitio de aplicación
Reacción en el sitio de aplicación
Síndrome de abstinencia del medicamento
Enfermedad similar a la gripe

En la Tabla 8 se presentan todas las reacciones adversas informadas por ≥1% de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC® (2-18 años; N=289) de 3 estudios clínicos.

Tabla 8: Reacciones Adversas informadas por ≥1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® en 3 estudios clínicos de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano Reacción adversa	**DUROGESIC®** **%** **(N=289)**
Trastornos del Sistema Inmunológico	
Hipersensibilidad	3,1
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	
Anorexia	3,8
Trastornos Psiquiátricos	
Insomnio	5,5
Ansiedad	3,8
Depresión	2,1
Alucinaciones	1,7
Trastornos del Sistema Nervioso	
Dolor de cabeza	16,3
Somnolencia	5,2
Mareos	2,1
Temblor	2,1
Hipoestesia	1,0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	
Depresión respiratoria	1,0
Trastornos Gastrointestinales	
Vómitos	33,9
Náuseas	23,5
Constipación	13,5
Diarrea	12,8
Dolor Abdominal	8,7
Dolor Abdominal superior	3,8
Boca seca	2,1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Prurito	12,8
Erupción cutánea	5,9

Hiperhidrosis	3,5
Eritema	3,1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	
Espasmos musculares	1,7
Trastornos Renales y Urinarios	
Retención urinaria	3,1
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	
Edema periférico	4,5
Fatiga	2,1
Reacción en el sitio de aplicación	1,4
Astenia	1,4

Datos posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas a partir de informes espontáneos durante la experiencia posterior a la comercialización mundial que incluye todas las indicaciones con DUROGESIC® que cumplieron con los criterios para la determinación de umbrales se incluyen en la Tabla 9. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, empleando la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 y <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 y < 1/100
Raros	≥1/10.000 y <1/1.000
Muy raros	< 1/10.000 incluyendo informes aislados

Las frecuencias presentadas a continuación reflejan los índices de informes de las reacciones adversas a partir de los informes espontáneos y no representan cálculos más precisos de los que podrían obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 9: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con DUROGESIC® por categoría de frecuencia estimada a partir de los índices de reportes espontáneos

Trastornos del Sistema Inmunológico	
Muy raros	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos Psiquiátricos	
Muy raros	Agitación
Trastornos del Sistema Nervioso	
Muy raros	Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsión de Grand Mal), amnesia, disminución del nivel de conciencia, perdida de la conciencia, síndrome de apnea relacionada al sueño
Trastornos oculares	
Muy raros	Visión borrosa
Trastornos Cardíacos	
Muy raros	Taquicardia, bradicardia
Trastornos Vasculares	
Muy raros	Hipotensión, hipertensión
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	
Muy raros	Distrés respiratorio, apnea, bradipnea, hipoventilación, disnea (ver "Sobredosis" para obtener información adicional sobre los eventos relacionados con depresión respiratoria), hipoxia
Trastornos Gastrointestinales	
Muy raros	Íleo, Dispepsia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Muy raros	Deficiencia de andrógenos
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	
Muy raros	Sensación de cambio de la temperatura corporal, pirexia, erosión en el sitio de aplicación, úlcera en el sitio de aplicación

Al igual que con otros analgésicos opioides, el uso repetido de DUROGESIC® puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica (ver "Advertencias y Precauciones").

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia a opioides (tales como 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 Modo de Administración"). Se han informado muy raros casos de niños recién nacidos que experimentaron síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron DUROGESIC® en forma crónica durante el embarazo (ver "Embarazo y Lactancia").

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

Las manifestaciones de sobredosis con fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo su efecto más grave la depresión respiratoria. También se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosificación de fentanilo.

Tratamiento

Para el tratamiento de la depresión respiratoria, las contramedidas inmediatas incluyen la remoción del parche DUROGESIC® y la estimulación física o verbal al paciente. Estas acciones pueden ser seguidas de la administración de un antagonista opioide específico tal como la naloxona. La depresión respiratoria después de una sobredosis puede extenderse más allá de la duración de acción del antagonista opioide. El intervalo entre la dosis IV del antagonista se debe establecer cuidadosamente debido a la posibilidad de una nueva narcotización una vez retirado el parche; la administración repetida o una infusión continua de naloxona puede ser necesario. La reversión del efecto narcótico puede producir un inicio agudo del dolor y liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica del paciente así lo indica, se debe establecer y mantener una vía aérea permeable posiblemente con una vía aérea orofaríngea o tubo endotraqueal, y se debe administrar oxígeno y proceder a la respiración asistida o controlada, según resulte más conveniente. Se debe mantener la temperatura corporal adecuada y la ingesta de líquido.

Si ocurre una hipotensión severa o persistente, debe considerarse una hipovolemia, la condición debe tratarse con terapia de líquidos por vía parenteral adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, recurrir al Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas del M.S.P. y B.S. – Av. Gral. Máximo Santos entre Herminio Giménez y Teodoro S. Mongelós
Teléfonos: (021)220-418; (021)204-800 (interno 1011).

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Usar y cambiar los parches

- Anotar el día, fecha y hora en que se aplica el parche, como recordatorio de cuándo necesita cambiarse.
- Hay suficiente medicamento en cada parche para durar 3 días (72 horas).
- Cambie el parche cada tercer día.

- Siempre retire el parche viejo antes de aplicar uno nuevo.
- Siempre cambie el parche a la misma hora del día cada 3 días (72 horas).
- Si se utiliza más de un parche, cambiar todos los parches al mismo tiempo.

Dónde aplicar el parche

- No aplicar el parche en el mismo lugar dos veces seguidas.
- DUROGESIC® se debe aplicar sobre piel no irritada ni irradiada, sobre una superficie plana del torso o la parte superior del brazo.

Niños

- Siempre aplicar el parche en la espalda superior del niño para que sea difícil que el niño lo alcance o lo retire.
- Cada cierto tiempo, revisar que el parche siga adherido a la piel.
- Es importante que el niño no retire el parche y que se lo lleve a la boca, dado que esto podría amenazar su vida o incluso ser fatal.
- Observar muy de cerca al niño durante 48 horas después de:

- Aplicar el primer parche
- Aplicar un parche con una dosis mayor

Puede que tome un tiempo para que el parche alcance su efecto máximo. Por lo tanto, el niño puede tener que usar otros analgésicos hasta que los parches sean efectivos.

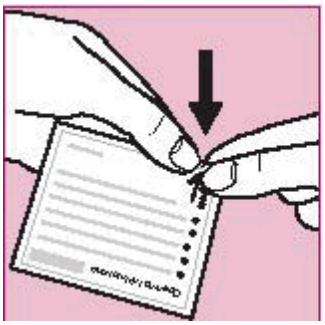
Colocar el parche

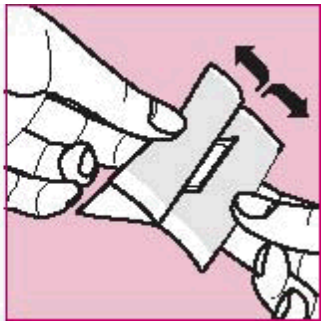
Paso 1: Preparar la piel

- Se debe recortar (no afeitar) el vello del sitio de aplicación (es preferible elegir un área sin vellos) antes de la aplicación.
- Si el lugar de aplicación de DUROGESIC® requiere limpieza antes de la aplicación del parche, ésta se debe hacer con agua limpia. No se deben usar jabones, aceites, lociones o cualquier otro agente que podría irritar la piel o alterar sus características.
- La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche. Los parches deben ser inspeccionados previo al uso.

Paso 2: Abrir el sobre

- DUROGESIC® se debe aplicar inmediatamente después de extraerlo del empaque sellado. Para retirar el parche del sobre protector, ubique la muesca pre-cortada (indicada por una flecha sobre la etiqueta del parche) a lo largo del borde del sello.
- Doble el sobre por la muesca, luego con cuidado romper el material del sobre.
- Inspeccionar el parche para buscar cualquier daño. No deben utilizarse parches cortados, divididos o dañados de cualquier manera.
- A continuación, abrir el sobre a lo largo de las dos caras, doblando la apertura del sobre como un libro.
- El revestimiento de liberación del parche está cortado.
- Doble el parche por la mitad y extraiga cada mitad del revestimiento por separado.





Paso 3: Desprender y presionar

- Evitar tocar el lado adhesivo del parche.
- Aplicar el parche a la piel aplicando presión leve con la palma de la mano por alrededor de 30 segundos.
- Asegúrese de que los bordes del parche estén bien correctamente adheridos.
- Luego lavarse las manos con agua limpia.

Paso 4: Desechar el parche

- Inmediatamente después de retirar el parche, dóblelo firmemente a la mitad de tal forma que el lado adhesivo se adhiera a sí mismo.
- Colocarlo en su sobre original y desechar el sobre tal como lo indica el farmacéutico.
- Los parches que no se utilizaron deben regresarse a (el hospital) la farmacia.
- Mantener los parches usados fuera de la vista y del alcance de los niños – incluso si los parches usados contienen algo de medicamento la cual podría lastimar a los niños e incluso podría ser fatal.

Paso 5: Lavado

Lávese las manos después de manejar el parche utilizando solamente agua limpia.

PRESENTACIÓN

DUROGESIC® se presenta en cajas conteniendo 5 parches transdérmicos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar en el sobre original sin abrir a temperatura entre 15º C y 30º C.

Debido a los riesgos asociados con la ingestión accidental, mal uso y abuso, aconseje a los pacientes que almacenen DUROGESIC® de forma segura, en un lugar al que no puedan acceder otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, , Bélgica

Importado y Distribuido por: Vicente Scavone & CIA. S.A.E.
Avda. Pastora Céspedes Nº 475 y Cruz Roja Paraguay. San Lorenzo - Paraguay
Directora Técnica: Delia Teresita Olmedo. Química Farmacéutica. Reg. N.º 4359.
Venta Autorizada por DINAVISA.
Venta bajo receta cuadriplicada
Registro Sanitario N.º: EF-001604-03; EF-001605-03

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 00980 0521 0040

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: Basado en CCDS enero, 2023.