

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico de Fentanilo Matrix Mylan 25 microgramos/h contiene 4,2 mg de fentanilo en una superficie de 10,5 cm<sup>2</sup>, y libera 25 microgramos de fentanilo por hora.  
Cada parche transdérmico de Fentanilo Matrix Mylan 50 microgramos/h contiene 8,4 mg de fentanilo en una superficie de 21,0 cm<sup>2</sup>, y libera 50 microgramos de fentanilo por hora.  
Cada parche transdérmico de Fentanilo Matrix Mylan 75 microgramos/h contiene 12,6 mg de fentanilo en una superficie de 31,5 cm<sup>2</sup>, y libera 75 microgramos de fentanilo por hora.  
Cada parche transdérmico de Fentanilo Matrix Mylan 100 microgramos/h contiene 16,8 mg de fentanilo en una superficie de 42,0 cm<sup>2</sup>, y libera 100 microgramos de fentanilo por hora.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Un parche rectangular y translúcido con una marca de impresión en tinta blanca sobre una película protectora despegable.

En cada parche aparece impreso lo siguiente:

Fentanilo 25 µg/h  
Fentanilo 50 µg/h  
Fentanilo 75 µg/h  
Fentanilo 100 µg/h

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Fentanilo Matrix Mylan está indicado para el tratamiento del dolor crónico grave que requiere la administración continua a largo plazo de opioides.

##### Niños

Tratamiento a largo plazo del dolor crónico grave en niños a partir de los dos años de edad que reciben una terapia con opioides.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Las dosis de Fentanilo Matrix Mylan deben ser individualizadas, en función del estado del paciente, y deben evaluarse a intervalos regulares después de la aplicación. Debe usarse la menor dosis que sea eficaz. Los parches están diseñados para proporcionar, aproximadamente, 12, 25, 50, 75 y 100 mcg/h de fentanilo en la circulación sistémica, lo que representa en torno a 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 y 2,4 mg al día, respectivamente.

### Selección de la dosis inicial

La dosis inicial adecuada de Fentanilo Matrix Mylan debe basarse en el uso que haga el paciente de los opioides. Se recomienda usar Fentanilo Matrix Mylan en pacientes que hayan mostrado tolerancia a los opioides. Otros factores que deben tenerse en cuenta son la condición general y el estado médico del paciente, incluido el tamaño corporal, la edad y el alcance del debilitamiento, así como el grado de tolerancia a los opioides.

Adultos:

### Pacientes tolerantes a los opioides

Para que los pacientes tolerantes a los opioides pasen de opioides orales o parenterales a Fentanilo Matrix Mylan, consulte a continuación la conversión de la potencia equianalgésica. La dosis puede calibrarse posteriormente hacia arriba o hacia abajo, si fuera necesario, en incrementos de 12 o 25 mcg/h con el fin de lograr la dosis menor adecuada de Fentanilo Matrix Mylan, según la respuesta y los requisitos analgésicos complementarios.

### Pacientes que no han recibido opioides anteriormente

Por lo general, la vía transdérmica no se recomienda en pacientes que no hayan recibido opioides anteriormente. Deben considerarse las vías alternativas de administración (oral o parenteral). Con el fin de evitar la sobredosis, se recomienda que los pacientes que no hayan recibido antes opioides reciban dosis bajas de opioides de liberación inmediata (p. ej., morfina, hidromorfina, oxicodona, tramadol y codeína), que deben calibrarse hasta que se consiga una dosis analgésica equivalente a Fentanilo Matrix Mylan, con una tasa de liberación de 12 mcg/h o 25 mcg/h. Los pacientes pueden cambiar posteriormente a Fentanilo Matrix Mylan.

En el caso de que no se considere posible comenzar por opioides orales y se estime que Fentanilo Matrix Mylan es la única opción de tratamiento adecuada para los pacientes que no hayan recibido antes opioides, solo debe considerarse la dosis de inicio más baja (es decir, 12 mcg/h). En tales circunstancias, debe hacerse un seguimiento muy cercano del paciente. Existe la posibilidad de hipoventilación grave o mortal, aunque se administre la menor dosis de Fentanilo Matrix Mylan al iniciar la terapia en pacientes que no hayan recibido antes opioides (ver secciones 4.4 y 4.9).

### Conversión de la potencia equianalgésica

En pacientes que tomen actualmente analgésicos opioides, la dosis de inicio de Fentanilo Matrix Mylan debe basarse en la dosis diaria del opioide anterior. Para calcular la dosis inicial adecuada de Fentanilo Matrix Mylan, siga estos pasos:

1. Calcule la dosis de 24 horas (mg/día) del opioide que se esté utilizando actualmente.
2. Convierta esa cantidad a la dosis equianalgésica de morfina por vía oral para 24 horas, mediante los factores de multiplicación de la Tabla 1 para la vía de administración adecuada.
3. Para derivar la dosis de Fentanilo Matrix Mylan correspondiente a la dosis equianalgésica de morfina calculada para 24 horas, use la Tabla 2 o 3 de conversión de dosis, de este modo:
  - a. La Tabla 2 es para pacientes adultos que tienen necesidad de una rotación de opioides o que son menos estables clínicamente (tasa de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico aproximadamente equivalente a 150:1).
  - b. La Tabla 3 es para pacientes adultos que están en un régimen estable y bien tolerado de opioides (tasa de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico, aproximadamente equivalente a 100:1).

**Tabla 1: Tabla de conversión: factores de multiplicación para convertir la dosis diaria de opioides anterior a la dosis equianalgésica de morfina por vía oral para 24 horas**  
(mg/día de opioides anteriores x factor = dosis equianalgésica de morfina por vía oral para 24 horas)

Opioide anterior	Vía de administración	Factor de multiplicación
morfina	oral	1 <sup>a</sup>
	parenteral	3
buprenorfina	sublingual	75

Opioide anterior	Vía de administración	Factor de multiplicación
	parenteral	100
codeína	oral	0,15
	parenteral	0,23 <sup>b</sup>
diamorfina	oral	0,5
	parenteral	6 <sup>b</sup>
fentanilo	oral	–
	parenteral	300
hidromorfona	oral	4
	parenteral	20 <sup>b</sup>
cetobemidona	oral	1
	parenteral	3
levorfanol	oral	7,5
	parenteral	15 <sup>b</sup>
metadona	oral	1,5
	parenteral	3 <sup>b</sup>
oxicodona	oral	1,5
	parenteral	3
oximorfona	rectal	3
	parenteral	30 <sup>b</sup>
petidina	oral	–
	parenteral	0,4 <sup>b</sup>
tapentadol	oral	0,4
	parenteral	–
tramadol	oral	0,25
	parenteral	0,3

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

<sup>b</sup> Según los estudios de una dosis, en los que se ha comparado una dosis IM de cada sustancia activa enumerada con la morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son las que se recomiendan al cambiar de una vía parenteral a una oral.

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

**Tabla 2: Dosis de inicio recomendada de Fentanilo Matrix Mylan según la dosis diaria de morfina oral (para pacientes que tengan necesidad de una rotación de opioides o para pacientes clínicamente menos estables: la tasa de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivale aproximadamente a 150:1)<sup>1</sup>**

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Fentanilo Matrix Mylan Dosis (mcg/h)
<90	12
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Fentanilo Matrix Mylan Dosis (mcg/h)
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

<sup>1</sup> En estudios clínicos, estas gamas de dosis de morfina oral diaria se utilizaron como base para la conversión a fentanilo.

**Tabla 3: Dosis de inicio recomendada de Fentanilo Matrix Mylan según la dosis diaria de morfina oral (para pacientes estables y que hayan tolerado bien la terapia con opioides: la tasa de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivale aproximadamente a 100:1)**

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

La evaluación inicial del efecto máximo del analgésico Fentanilo Matrix Mylan no puede llevarse a cabo antes de que se haya llevado el parche durante 24 horas. Este retraso se debe al aumento gradual en la concentración de fentanilo en el suero a las 24 horas de la aplicación del parche inicial.

La terapia analgésica anterior debería retirarse paulatinamente después de la aplicación de la dosis inicial, hasta que se consiga la eficacia analgésica con Fentanilo Matrix Mylan.

#### Calibración de la dosis y terapia de mantenimiento

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

La dosis debe calibrarse de forma individual, de acuerdo con el uso diario medio de analgésicos complementarios, hasta que se consiga el equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad. La calibración de la dosis debe hacerse, en términos generales, en incrementos de 12 mcg/h o 25 mcg/h, aunque deben tenerse en cuenta los requisitos de analgésicos complementarios (morfina oral, 45/90 mg/día ≈ Fentanilo Matrix Mylan 12/25 mcg/h) y el estado de dolor del paciente. Después de un aumento en la dosis, puede que se necesite hasta 6 días para que el paciente alcance el equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por lo tanto, después de un aumento en la dosis, los pacientes deben llevar el parche con la dosis más alta en dos aplicaciones de 72 horas, antes de que se realice un aumento en el nivel de la dosis.

Puede usarse más de un parche de Fentanilo Matrix Mylan para dosis superiores a 100 mcg/h. Es posible que los pacientes necesiten dosis complementarias periódicas de un analgésico de actuación rápida para el

dolor irruptivo. Puede que algunos pacientes necesiten métodos alternativos o adicionales de administración de opioides si la dosis de Fentanilo Matrix Mylan supera los 300 mcg/h.

Si la analgesia es insuficiente durante la primera aplicación solamente, el parche de Fentanilo Matrix Mylan puede sustituirse después de 48 horas por un parche de la misma dosis, o bien la dosis puede aumentarse después de 72 horas.

Si el parche debe sustituirse (por ejemplo, si el parche se desprende) antes de las 72 horas, debe aplicarse un parche del mismo nivel en otro lugar de la piel. Esto puede provocar una mayor concentración sérica (ver sección 5.2) y el paciente debería supervisarse estrechamente.

#### Interrupción de Fentanilo Matrix Mylan

Si debe interrumpirse la administración de Fentanilo Matrix Mylan, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, comenzando por una dosis baja que vaya aumentando lentamente. Esto se debe a que las concentraciones de fentanilo bajan gradualmente después de que se retire Fentanilo Matrix Mylan. Puede que se necesiten 20 horas o más para que la concentración sérica de fentanilo baje en un 50 %. Por término general, la interrupción de analgesia de opioides debe ser gradual, con el fin de evitar síntomas de rechazo (ver sección 4.8).

Pueden aparecer síntomas de rechazo a opioides en algunos pacientes después de la conversión o el ajuste de la dosis.

Las Tablas 1, 2 y 3 deben usarse solamente para la conversión de otros opioides a Fentanilo Matrix Mylan, y no de Fentanilo Matrix Mylan a otras terapias, con el fin de evitar la sobreestimación de la nueva dosis analgésica que podría provocar una sobredosis

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

Debe controlarse más de cerca a los pacientes de más edad y la dosis debe personalizarse, en función del estado del paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

En los pacientes de más edad que no hayan recibido antes opioides, solo debería considerarse el tratamiento si los beneficios superan a los riesgos. En estos casos, solo debe considerarse la dosis de 12 mcg/h de fentanilo para el tratamiento inicial.

##### *Insuficiencia renal y hepática*

Debe controlarse más de cerca los pacientes con insuficiencia renal o hepática y la dosis debe personalizarse, en función del estado del paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

En los pacientes que no hayan recibido antes opioides con deficiencia renal o hepática, solo debería considerarse el tratamiento si los beneficios superan a los riesgos. En estos casos, solo debe considerarse la dosis de 12 mcg/h de fentanilo para el tratamiento inicial

##### *Población pediátrica:*

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

Siga la dosis para adultos.

##### *Niños de 2 a 16 años*

Solo debe administrarse Fentanilo Matrix Mylan a aquellos pacientes pediátricos que toleren los opioides (con edades comprendidas entre los 2 y los 16 años) que ya estén recibiendo al menos el equivalente a 30 mg de morfina oral al día. Para convertir pacientes pediátricos de opioides orales o parenterales a Fentanilo Matrix Mylan, consulte la tabla de conversión de potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis de Fentanilo Matrix Mylan recomendada, en función de la dosis diaria de morfina oral (Tabla 4).

**Tabla 4:** Dosis recomendada de Fentanilo Matrix Mylan en pacientes pediátricos<sup>1</sup> en función de la dosis diaria de morfina oral<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup> La conversión a dosis de fentanilo superiores a 25 µg/h es la misma para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (consulte Tabla 2).

<sup>2</sup> En estudios clínicos, estas gamas de dosis de morfina oral diaria se utilizaron como base para la conversión a fentanilo transdérmico.

En dos estudios pediátricos, la dosis necesaria del parche transdérmico de fentanilo se calculó de forma conservadora: Se ha sustituido de 30 mg a 44 mg de morfina oral al día o la dosis de opioide equivalente por un parche transdérmico de 12 mcg/h de fentanilo. Debe observarse que este calendario de conversión para niños solo se aplica al cambio de morfina oral (o su equivalente) a parches transdérmicos de fentanilo. El calendario de conversión no debe usarse para pasar de parches transdérmicos de fentanilo a otros opioides, ya que se puede producir una sobredosis.

El efecto analgésico de la primera dosis de parches transdérmicos de fentanilo no será el óptimo en las 24 primeras horas. Por tanto, en las 12 horas posteriores al cambio a Fentanilo Matrix Mylan, el paciente deberá recibir su dosis normal de analgésico previo. En las 12 horas posteriores, estos analgésicos pueden retirarse en función de la necesidad clínica.

Se recomienda monitorizar al paciente para detectar la aparición de reacciones adversas, incluyendo hipoventilación, durante al menos las 48 horas después de iniciar el tratamiento con Fentanilo Matrix Mylan o tras el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

No debe usarse Fentanilo Matrix Mylan en niños menores de 2 años, porque no se han confirmado ni la seguridad ni la eficacia.

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

El parche de Fentanilo Matrix Mylan debe sustituirse cada 72 horas. Debe calibrarse la dosis individualmente, hasta que se encuentre un equilibrio entre la tolerabilidad y la eficacia analgésica. No debe aumentarse la dosis en intervalos inferiores a 72 horas. Si el efecto analgésico de Fentanilo Matrix Mylan es insuficiente, debe administrarse más morfina u otro opioide de corta duración. Según las necesidades analgésicas adicionales y el grado de dolor del niño, puede decidirse el aumento de la dosis. Los ajustes de la dosis deben hacerse en incrementos de 12 mcg/h.

#### Forma de administración

Fentanilo Matrix Mylan es para uso transdérmico.

Fentanilo Matrix Mylan debe colocarse sobre la piel no irritada ni irradiada, en una superficie lisa del torso o de la mitad superior de los brazos.

En niños más pequeños, la mejor localización para aplicar el parche es la parte superior de la espalda, a fin de minimizar el riesgo de que el niño se quite el parche.

Antes de aplicar el parche, debe depilarse (no afeitarse) el vello de la zona. Si es necesario limpiar la zona donde se va a aplicar Fentanilo Matrix Mylan, debe hacerse con agua limpia antes de la aplicación del parche. No deben usarse jabones, aceites, lociones ni ningún otro agente que pueda irritar la piel o modificar sus características. La piel debe estar completamente seca antes de su aplicación. Deben inspeccionarse los parches antes de su uso. No deben usarse los parches que estén cortados, divididos o dañados de algún modo.

Debe aplicarse inmediatamente Fentanilo Matrix Mylan después de sacarlo de la bolsa hermética.

El parche de Fentanilo Matrix Mylan se extraerá del sobre protector haciendo un pequeño corte cerca del borde sellado y, con cuidado, se terminará de abrir el resto del envoltorio con las manos. Sujete ambos lados del sobre abierto y tire de manera que quede abierto por tres lados, y a continuación extraiga el parche.

Evite tocar el lado adhesivo del parche. Una vez retiradas ambas partes de la película protectora, el parche transdérmico debe presionarse ligeramente en el lugar de la aplicación con la palma de la mano, durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose de que el contacto es completo, especialmente en los bordes. A continuación, lávese las manos con agua limpia.

Fentanilo Matrix Mylan puede llevarse ininterrumpidamente durante 72 horas. Una vez retirado el parche transdérmico previo, se colocará un nuevo parche en otra zona distinta de la piel. Deben transcurrir varios días antes de que se aplique un nuevo parche en la misma zona de la piel.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Puede haber dolor agudo o posoperatorio, porque no hay posibilidad de calibrar la dosis en cortos períodos de uso y porque podría producirse una hipoventilación grave o mortal.
- Depresión respiratoria grave.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe supervisarse a los pacientes que hayan experimentado eventos adversos graves durante al menos 24 horas o más después de retirar fentanilo, o según indiquen los síntomas clínicos, porque las concentraciones séricas de fentanilo bajan gradualmente y se reducen en torno al 50% de 20 a 27 horas después.

Debe informarse a los pacientes y sus cuidadores de que fentanilo contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal, especialmente para un niño. Por este motivo, todos los parches deben mantenerse fuera de la vista y el alcance de los niños, tanto antes como después del uso.

*Estado de las personas que no han recibido antes opioides y las que no los toleran*

El uso de fentanilo en pacientes que no hayan recibido opioides anteriormente se ha asociado a casos muy poco frecuentes de depresión respiratoria significativa o mortalidad cuando se usa como terapia de opioides inicial, especialmente en pacientes con dolor sin cáncer. Existe el riesgo de hipoventilación grave o mortal, aunque se utilice la menor dosis de fentanilo al iniciar la terapia en pacientes que no hayan recibido opioides anteriormente, sobre todo en pacientes de mayor edad o con deficiencia hepática o renal. La tendencia del desarrollo a la tolerancia varía ampliamente entre las personas. Se recomienda que fentanilo se use en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides (ver sección 4.2).

*Depresión respiratoria*

Como ocurre con todos los opioides potentes, es posible que algunos pacientes experimenten una depresión respiratoria significativa con fentanilo; deben vigilarse estos efectos en los pacientes. Es posible que la depresión respiratoria persista tras la retirada del parche. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al incrementarse la dosis de fentanilo (ver sección 4.9).

### *Depresores del sistema nervioso central (CNS), incluidos el alcohol y los narcóticos depresores del CNS*

El uso concomitante de Fentanilo Matrix Mylan con depresores del CNS, incluidos el alcohol y los narcóticos depresores del CNS, puede aumentar las reacciones adversas de Fentanilo Matrix Mylan; por tanto, debe evitarse el uso simultáneo (consulte la sección 4.5). Si el uso concomitante de Fentanilo Matrix Mylan con un depresor del CNS es clínicamente necesario, prescriba la menor dosis efectiva y la menor duración para ambos medicamentos, y controle con atención al paciente en busca de signos de depresión respiratoria o sedación.

### **Enfermedad pulmonar crónica**

Fentanilo puede tener efectos adversos más graves en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras enfermedades pulmonares. En estos pacientes, los opioides pueden reducir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

### *Dependencia del medicamento y posibilidad de abuso*

Puede desarrollarse tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con la administración repetida de opioides.

Puede abusarse de fentanilo del mismo modo que otros agonistas opioides. El abuso o el mal uso intencionado de fentanilo puede provocar sobredosis o la muerte. Los pacientes con un historial previo de abuso del alcohol o dependencia de las drogas tienen más riesgo de desarrollar dependencia y abuso en el tratamiento con opioides. Los pacientes con un mayor riesgo de abuso de opioides pueden recibir un tratamiento de forma adecuada con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, esos pacientes requerirán la supervisión de señales de uso indebido, abuso o adicción.

### *Condiciones del sistema nervioso central que incluyen mayor presión intracraneal*

Fentanilo debe usarse con precaución en pacientes que sean especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub>, como aquellos con evidencias de una mayor presión intracraneal, pérdida del conocimiento o coma. Fentanilo debe usarse con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

### **Enfermedad cardíaca**

Fentanilo puede producir bradicardia y, en consecuencia, debe administrarse con precaución a pacientes con bradiarritmias.

### **Hipotensión**

Los opioides pueden provocar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia aguda. La hipotensión subyacente y sintomática o la hipovolemia debe corregirse antes de que se inicie el tratamiento con parches transdérmicos de fentanilo.

### **Insuficiencia hepática**

Debido a que fentanilo se metaboliza en metabolitos inactivos en el hígado, la deficiencia hepática puede retrasar su eliminación. Si los pacientes con deficiencia hepática reciben fentanilo, deben controlarse con detenimiento las señales de toxicidad de fentanilo y la dosis de fentanilo debe reducirse si fuera necesario (ver sección 5.2).

### **Insuficiencia renal**

Aunque no se espera que la deficiencia de la función renal afecte a la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se aconseja tener precaución porque no se ha evaluado la farmacocinética de fentanilo en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si los pacientes con deficiencia renal reciben fentanilo, deben controlarse con detenimiento para comprobar si hay señales de toxicidad por fentanilo, y



debe reducirse la dosis si fuera necesario. Se aplican restricciones adicionales a los pacientes con deficiencia renal que no hayan recibido opioides anteriormente (ver sección 4.2).

#### *Aplicación de calor externo/ fiebre*

Las concentraciones de fentanilo pueden aumentar si aumenta la temperatura de la piel (ver sección 5.2). Por este motivo, debe supervisarse a los pacientes con fiebre para comprobar si hay efectos no deseados de los opioides y la dosis de fentanilo debe ajustarse, si fuera necesario. Existe la posibilidad de aumentos dependientes de la temperatura en fentanilo liberado del sistema, lo que puede provocar sobredosis y la muerte.

Debe avisarse a todos los pacientes que eviten exponer la zona de aplicación de fentanilo a fuentes directas de calor externo como almohadillas eléctricas, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o de bronceado, baños de sol, bolsas de agua caliente, baños prolongados en agua caliente, saunas, hidromasajes y balnearios.

#### *Síndrome serotoninérgico*

Se aconseja tener precaución si se administra fentanilo con productos médicos que afecten a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

Existe la posibilidad de que se desarrolle el síndrome de la serotonina, que puede ser mortal, si se usan al mismo tiempo principios serotoninérgicos activos, como los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (SSRI), inhibidores de recaptación de norepinefrina y serotonina (SNRI) y principios activos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamina oxidasa [MAOI]). Esto puede producirse con la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, excitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardias, presión arterial lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez) o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de síndrome de la serotonina, debe interrumpirse el tratamiento con fentanilo.

#### *Interacción con otros medicamentos*

##### *Inhibidores de CYP3A4*

El uso simultáneo de fentanilo transdérmico con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede generar un aumento en las concentraciones en plasma de fentanilo, lo que puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos, y puede provocar una grave depresión respiratoria. Por este motivo, no se recomienda el uso simultáneo de inhibidores de CYP3A4 y fentanilo transdérmico, a menos que los beneficios superen el mayor riesgo de efectos adversos. Por lo general, un paciente debe esperar dos días, después de dejar el tratamiento con un inhibidor de CYP3A4, antes de aplicar el primer parche de Fentanilo Matrix Mylan. Sin embargo, la duración de la inhibición varía y, para algunos inhibidores de CYP3A4 con una prolongada semivida de eliminación, como la amiodarona o para inhibidores dependientes del tiempo, como eritromicina, idelalisib, nicardipina y ritonavir, es posible que este período deba ser más largo. Por este motivo, debe consultarse la información del producto del inhibidor de CYP3A4 para la semivida del principio activo y la duración del efecto inhibidor antes de aplicar el primer parche de Fentanilo Matrix Mylan. Un paciente que reciba tratamiento con Fentanilo Matrix Mylan debe esperar al menos 1 semana después de retirar el último parche, antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de CYP3A4. Si no puede evitarse el uso simultáneo de Fentanilo Matrix Mylan con un inhibidor de CYP3A4, se garantiza una

estrecha supervisión de las señales o los síntomas de efectos terapéuticos mayores o prolongados, los efectos adversos de fentanilo (en concreto, la depresión respiratoria), y la dosis de Fentanilo Matrix Mylan debe reducirse o interrumpirse según se estime oportuno (ver sección 4.5).

#### *Exposición accidental por transferencia del parche*

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de una persona sin parche (especialmente un niño) si se comparte una cama o si se está en contacto físico con una persona que lleve el parche, puede producir una sobredosis de opioides para la persona que no lleve el parche. Debe avisarse a los pacientes de que, si se produce una transferencia accidental del parche, el parche transferido debe retirarse inmediatamente de la piel de la persona que no lleva el parche (ver sección 4.9).

#### *Uso en pacientes de edad avanzada*

Los datos de estudios intravenosos con fentanilo indican que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una menor tolerancia, una semivida prolongada y que pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. **Si pacientes de edad avanzada reciben fentanilo, deben controlarse con detenimiento las señales de toxicidad de fentanilo**, y debe reducirse la dosis si fuera necesario (ver sección 5.2).

#### *Tracto gastrointestinal*

Los opioides aumentan el tono y reducen las contracciones de impulso del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante en el tiempo del tránsito gastrointestinal puede ser responsable del estreñimiento que produce fentanilo. Deben aconsejarse a los pacientes medidas para evitar el estreñimiento y debe considerarse el uso de laxantes profilácticos. Debe emplearse una precaución extrema en los pacientes con estreñimiento crónico. Si se sospecha de la presencia del íleo paralítico, debe detenerse el tratamiento con fentanilo.

#### *Pacientes con miastenia grave*

Pueden producirse reacciones clónicas no epilépticas (myo). Es preciso actuar con prudencia al tratar a pacientes con miastenia grave.

#### *Uso simultáneo de antagonistas/agonistas de opioides combinados*

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

#### *Población pediátrica*

No debe administrarse fentanilo a pacientes pediátricos que no hayan recibido opioides anteriormente (ver sección 4.2). Existe la posibilidad de hipoventilación grave o potencialmente mortal, independientemente de la dosis de fentanilo que el sistema transdérmico haya administrado.

No se ha estudiado fentanilo en niños menores de 2 años de edad. Solo debe administrarse fentanilo a niños que toleren los opioides y que tengan 2 años o más (ver sección 4.2).

Para evitar la ingestión accidental por parte de los niños, tenga precaución al elegir la zona de aplicación para fentanilo (ver secciones 4.2 y 6.6) y supervise detenidamente la adherencia del parche.

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

### Interacciones relacionadas con la farmacodinámica

#### Productos medicinales que actúan de forma centralizada y alcohol / Depresores del sistema nervioso central (CNS), incluido el alcohol y los narcóticos depresores del CNS

**El uso concomitante de Fentanilo Matrix Mylan con otros depresores del Sistema Nervioso Central**

(incluidos incluidos benzodiazepinas y otros sedantes o somníferos, opiáceos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes, alcohol y narcóticos depresores del SNC) y relajantes musculoesqueléticos puede aumentar de forma desproporcionada los efectos depresores del SNC, como la disnea, la hipotensión, la sedación profunda, el coma o la muerte. Por este motivo, el uso de cualquiera de estos productos medicinales de forma simultánea con fentanilo requiere una observación y un cuidado especial del paciente. La dosis y la duración del uso concomitante deben limitarse (consulte la sección 4.4).

#### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

No se recomienda el uso de fentanilo en pacientes que necesitan recibir simultáneamente un IMAO. Se han notificado interacciones graves e impredecibles con IMAO, que causan la potenciación de los efectos opiáceos o los serotoninérgicos. Por tanto, fentanilo no debe utilizarse en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con IMAO.

#### Productos medicinales serotoninérgicos

La administración simultánea de fentanilo con productos medicinales serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (SSRI), inhibidores de recaptación de norepinefrina y serotonina (SNRI) o inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), puede aumentar el riesgo de síndrome de la serotonina, una afección que puede poner la vida en peligro.

#### Uso simultáneo de antagonistas/agonistas de opioides combinados

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbufina o pentazocina. Presentan una gran afinidad a los receptores de opioides con una actividad intrínseca comparativamente baja y, por tanto, inhiben parcialmente el efecto analgésico de fentanilo y podrían provocar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de opioides (ver también sección 4.4).

#### Interacciones relacionadas con la farmacocinética

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

Fentanilo, un principio activo de alta tolerancia, se metaboliza amplia y rápidamente, principalmente por parte de CYP3A4.

El uso simultáneo de fentanilo transdérmico con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede generar un aumento en las concentraciones en plasma de fentanilo, lo que puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos, y puede provocar una grave depresión respiratoria. La extensión de la interacción con inhibidores de CYP3A4 potentes se espera que sea mayor que con inhibidores de CYP3A4 débiles o moderados.

Se ha informado de casos de depresión respiratoria grave después de la administración simultánea de inhibidores de CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluido un caso mortal después de la administración simultánea con un inhibidor de CYP3A4 moderado. No se recomienda el uso simultáneo de inhibidores de CYP3A4 y fentanilo transdérmico, a menos que el paciente esté estrechamente controlado (ver sección 4.4). Entre los ejemplos de principios activos que pueden aumentar las concentraciones de fentanilo se encuentran amiodarona, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, ritonavir, verapamilo y voriconazol (esta lista no es exhaustiva). Después de la administración simultánea de inhibidores de CYP3A4 débiles, moderados o fuertes con administración intravenosa de fentanilo por un breve período, la reducción en la tolerancia a fentanilo era, por lo general, del  $\leq 25\%$ , aunque con ritonavir (un fuerte inhibidor de CYP3A4), la tolerancia a fentanilo se redujo un 67% de media. No se conoce la extensión de las interacciones de los inhibidores de CYP3A4 con la administración de fentanilo transdérmico por un período prolongado, pero pueden ser superiores que con la administración intravenosa por un corto período.

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

El uso simultáneo de fentanilo transdérmico con inductores de CYP3A4 puede provocar una reducción en las concentraciones de plasma de fentanilo y un menor efecto terapéutico. Se aconseja precaución sobre el uso simultáneo de inductores de CYP3A4 y fentanilo. Es posible que deba aumentarse la dosis de fentanilo

o que sea necesario cambiar a otro principio activo analgésico. Se garantiza una reducción en la dosis de fentanilo y una cuidadosa supervisión antes de detener el tratamiento simultáneo con un inductor de CYP3A4. Los efectos del inductor se reducen gradualmente y pueden provocar mayores concentraciones de fentanilo en plasma, lo que puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos, y puede provocar una grave depresión respiratoria. Debe continuarse con la supervisión cuidadosa hasta que se consigan efectos estables del medicamento. Entre los ejemplos de principios activos que pueden reducir las concentraciones de fentanilo en plasma se incluyen: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina (esta lista no es exhaustiva).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en humanos, pero se sabe que fentanilo como anestésico i.v. atraviesa la placenta en estadios iniciales del embarazo. Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos cuyas madres utilizaron fentanilo de forma prolongada durante el embarazo. No debe utilizarse fentanilo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se recomienda el uso de fentanilo durante el parto, porque no debe utilizarse en el manejo del dolor agudo o postoperatorio (ver sección 4.3). Además, puesto que fentanilo atraviesa la placenta, el uso de fentanilo durante el parto podría provocar depresión respiratoria al niño recién nacido.

#### Lactancia

Fentanilo se excreta en la leche humana y puede provocar depresión respiratoria/sedación en un lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con fentanilo y durante un mínimo de 72 horas tras la retirada del parche.

#### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de fentanilo en la fertilidad. En algunos estudios con ratas se ha revelado una menor fertilidad y una mayor mortalidad de los embriones en dosis tóxicas por vía materna (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Fentanilo puede afectar a la capacidad física o mental necesaria para la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

La seguridad de fentanilo transdérmico se evaluó en 1.565 pacientes adultos y 289 pacientes pediátricos que participaron en 11 estudios clínicos (1 estudio doble ciego controlado con placebo; 7 estudios abiertos con controles activos; 3 estudios abiertos, sin control), utilizados para la gestión de dolor maligno crónico o no maligno. Estos pacientes recibieron, al menos, una dosis de fentanilo transdérmico y proporcionaron datos sobre la seguridad. En función de los datos agrupados sobre la seguridad de estos estudios clínicos, las reacciones adversas de las que se informó con mayor frecuencia (es decir,  $\geq 10\%$  de incidencia) fueron: náuseas (35,7%), vómitos (23,2%), estreñimiento (23,1%), somnolencia (15,0%), mareo (13,1%), y cefaleas (11,8%).

Las reacciones adversas de las que se informó con el uso de fentanilo transdérmico a partir de estos estudios clínicos, incluidas las reacciones adversas mencionadas anteriormente, y a partir de las experiencias tras la comercialización, se enumeran a continuación en la Tabla 5.

Las categorías de frecuencia mostradas siguen las siguientes convenciones: 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  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos clínicos disponibles). System Organ Class presenta las reacciones adversas y en orden de gravedad decreciente, en cada categoría de frecuencia.

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

Clase de órgano/sistema	Categoría de frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos					Carencia de andrógenos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, depresión, ansiedad, confusión, alucinaciones	Excitación, desorientación, euforia		Delirio
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, dolor de cabeza	Temblor, parestesia	Hipoestesia, convulsión (incluidas convulsiones clónicas y epilepsia), amnesia, trastornos del habla, menor nivel de conciencia, pérdida de conciencia		
Trastornos oculares			Visión borrosa	Miosis	

Clase de órgano/sistema	Categoría de frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia	Bradicardia, cianosis		
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Depresión respiratoria, dificultad para respirar	Apnea, hipoventilación	Bradipnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, estreñimiento	Diarrea, boca seca, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia	Íleo	Subíleo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis, prurito, sarpullido, eritema	Eccema, dermatitis alérgica, trastorno de la piel, dermatitis, dermatitis por contacto		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Sacudidas musculares		
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil, disfunción sexual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, edema periférico, astenia, malestar, sensación de frío	Reacción en la zona de la aplicación, enfermedad similar a la gripe, sensación de cambio en la temperatura corporal, hipersensibilidad en la zona de la aplicación, síndrome de abstinencia del medicamento, pirexia*	Dermatitis en la zona de la aplicación, eccema en la zona de la aplicación	

\* La frecuencia asignada (no común) se basa en análisis de incidencia, incluidos solamente pacientes pediátricos y adultos de estudios clínicos con dolor sin cáncer.

### Población pediátrica

La seguridad de fentanilo transdérmico se evaluó en 289 pacientes pediátricos (<18 años) que participaron en tres estudios clínicos para la gestión de dolor crónico o continuo de origen maligno o no maligno. Estos pacientes recibieron, al menos, una dosis de fentanilo transdérmico y proporcionaron datos sobre la seguridad (ver sección 5.1).

El perfil de seguridad en los niños y adolescentes tratados con fentanilo era similar al observado en adultos. No se identificó ningún riesgo en la población pediátrica aparte del esperado con el uso de opioides para el alivio del dolor asociado con enfermedad grave y no parece que haya riesgo pediátrico específico asociado al uso de fentanilo en niños a partir de dos años de edad cuando se utiliza conforme a las indicaciones.

En función de los datos agrupados sobre la seguridad de estos tres estudios clínicos en pacientes pediátricos, las reacciones adversas de las que se informó con mayor frecuencia (es decir,  $\geq 10\%$  de incidencia) fueron: vómitos (33,9%), náuseas (23,5%), dolor de cabeza (16,3%), estreñimiento (13,5%), diarrea (12,8%) y prurito (12,8%).

Puede desarrollarse tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso continuado de fentanilo transdérmico (ver sección 4.4).

Es posible que algunos pacientes presenten síntomas de retirada (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y escalofríos) tras el cambio de los analgésicos opioides previamente prescritos a fentanilo o tras la discontinuación repentina del tratamiento (ver sección 4.2).

Muy raramente, se han notificado casos de niños recién nacidos con síndrome de retirada neonatal cuando las madres utilizaron fentanilo de forma prolongada durante el embarazo (ver sección 4.6).

Se ha informado de casos del síndrome de la serotonina al administrar fentanilo de forma simultánea con fármacos altamente serotoninérgicos (ver secciones 4.4. y 4.5).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas y señales

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

### Tratamiento

Para el manejo de la depresión respiratoria se deben tomar medidas inmediatas para contrarrestar los efectos, como son la retirada de fentanilo y la estimulación física o verbal del paciente. Estas acciones pueden seguirse con la administración de un antagonista de opioide específico como naloxona. La depresión respiratoria tras una sobredosis puede tener una duración mayor que la de los efectos del antagonista. El intervalo entre las administraciones i.v. del antagonista debe escogerse con cuidado debido a la posibilidad de una nueva aparición del efecto narcótico tras la retirada del parche; es posible que sea necesaria la administración repetida de naloxona o en infusión continua. Revertir el efecto narcótico puede causar la aparición repentina de dolor y la liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica lo requiere, se debe dejar y mantener una vía aérea, posiblemente con una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal, y se debe administrar oxígeno y respiración asistida o controlada, según proceda. Asimismo, deben mantenerse una temperatura corporal y un aporte de líquidos adecuados.

Si se da una situación de hipotensión grave o persistente, se debe considerar la posibilidad de que exista hipovolemia y, si se diera, tratarse con administración parenteral de líquidos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Población pediátrica

La seguridad de fentanilo transdérmico se ha evaluado en tres estudios abiertos en 289 pacientes pediátricos con dolor crónico, con edades entre los 2 y los 17 años, inclusive. 80 de los niños tenían una edad de 2 a 6 años, inclusive. De los 289 pacientes inscritos en estos tres estudios, 110 iniciaron el tratamiento con fentanilo transdérmico, con una dosis de 12 mcg/h. De estos 110 pacientes, 23 (20,9%) habían estado recibiendo anteriormente <30 mg de equivalentes a morfina oral al día, 66 (60,0%) habían estado recibiendo de 30 a 44 mg de equivalentes a morfina oral al día y 12 (10,9%) habían estado recibiendo, al menos, 45 mg de equivalentes a morfina oral al día (no hay datos disponibles para 9 [8,2%] pacientes). Los 179 pacientes restantes utilizaron dosis iniciales de 25 mcg/h y superiores; 174 (97,2%) de estos pacientes habían tomado dosis de opioides de al menos 45 mg de equivalente de morfina oral al día. Entre los 5 pacientes restantes con una dosis inicial de al menos 25 mcg/h cuya dosis de opioides anterior era de <45 mg de equivalente de morfina oral al día, 1 (0,6%) había estado recibiendo anteriormente <30 mg de equivalente de morfina oral al día y 4 (2,2%) habían estado recibiendo de 30 a 44 mg de equivalente de morfina oral al día (ver sección 4.8).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Fentanilo Matrix Mylan proporciona un suministro sistémico de fentanilo continuado durante el período de aplicación de 72 horas. Tras la aplicación de fentanilo transdérmico, la piel bajo el sistema absorbe fentanilo y se concentra un depósito de este en las capas superiores de la piel. Entonces, fentanilo queda a disposición de la circulación sistémica. La matriz de polímero y la difusión de fentanilo por las capas de la piel garantizan que la tasa de liberación es relativamente constante. El gradiente de concentración que existe entre el sistema y la menor concentración en la piel impulsa la liberación del medicamento. La biodisponibilidad media de fentanilo después de la aplicación del parche transdérmico es del 92 %.

Después de la primera aplicación de Fentanilo Matrix Mylan, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, por lo general, se estabilizan entre 12 y 24 horas y quedan relativamente constantes durante el resto del período de aplicación de 72 horas. Al final de la segunda aplicación de 72 horas, se alcanza un estado fijo de concentración sérica y se mantiene durante las aplicaciones posteriores de un parche del mismo tamaño.

Debido a la acumulación, los valores máximos de AUC y  $C_{max}$  en un intervalo de dosis con un estado constante, es aproximadamente un 40% superior después de una única aplicación. Los pacientes logran y mantienen una concentración sérica constante que viene determinada por la variación individual en la permeabilidad de la piel y la tolerancia del cuerpo a fentanilo. Se ha observado una alta variabilidad entre pacientes en las concentraciones en el plasma.



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

El aumento en la temperatura de la piel puede mejorar la absorción de fentanilo aplicado transdérmicamente (ver sección 4.4). Un aumento en la temperatura de la piel por la aplicación de una almohadilla eléctrica a baja potencia sobre fentanilo transdérmico durante las 10 primeras horas de una única aplicación multiplicó por 2,2 el valor medio AUC de fentanilo y la concentración media al final de la aplicación de calor aumentó en un 61%.

### Distribución

Fentanilo se distribuye rápidamente a varios tejidos y órganos, tal como indica el gran volumen de distribución (de 3 a 10 L/kg tras la dosificación intravenosa en pacientes). Fentanilo se acumula en los tejidos grasos y musculoesqueléticos, y se libera lentamente en la sangre.

En un estudio con pacientes con cáncer tratados con fentanilo transdérmico, la unión a proteína plasmática era de media el 95% (intervalo de 77–100 %). Fentanilo cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. También cruza la placenta y se excreta en leche materna.

### Metabolismo o Biotransformación

Fentanilo es un principio activo de alta tolerancia que se metaboliza amplia y rápidamente, principalmente, por parte de CYP3A4 en el hígado. El principal metabolito, norfentanilo y otros metabolitos, están inactivos. No parece que la piel metabolice fentanilo liberado por vía transdérmica, según un ensayo celular en queratocitos humanos y estudios clínicos, en los que el 92% de la dosis liberada por el sistema correspondió a fentanilo no modificado hallado en la circulación sistémica.

### Eliminación

Tras la aplicación de un parche durante 72 horas, los intervalos medios de semivida de fentanilo van de 20 a 27 horas. Como resultado de la absorción continuada de fentanilo del depósito en la piel después de la eliminación del parche, la semivida de fentanilo, después de la administración transdérmica, es dos o tres veces más larga que la administración intravenosa.

Después de la administración intravenosa, los valores totales medios de tolerancia de fentanilo en los estudios están en un promedio de entre 34 y 66 L/h.

En las primeras 72 horas de administración IV de fentanilo, aproximadamente el 75% de la dosis se excreta en la orina y el 9% en las heces. La excreción se produce principalmente como metabolitos, con menos del 10% de la dosis excretada como principio activo sin cambios.

### Linealidad/No linealidad

Las concentraciones séricas de fentanilo logradas son proporcionales al tamaño del parche de Fentanilo Matrix Mylan. La farmacocinética de fentanilo transdérmico no cambia con las sucesivas aplicaciones.

### Relaciones de farmacocinética/farmacodinámica

Existe una alta variabilidad entre pacientes en la farmacocinética de fentanilo, en las relaciones entre las concentraciones de fentanilo, los efectos adversos y terapéuticos, así como en la tolerancia a los opioides. La concentración mínima eficaz de fentanilo depende de la intensidad del dolor y el seguimiento previo de una terapia con opioides. Tanto la concentración mínima eficaz como la concentración tóxica aumentan con la tolerancia. Por lo tanto, no puede establecerse una gama de concentración terapéutica óptima de fentanilo. El ajuste de la dosis individual de fentanilo debe basarse en la respuesta del paciente y el nivel de tolerancia. Debe tenerse en cuenta un lapso de tiempo de 12 a 24 horas tras la aplicación del primer parche y después de un aumento en la dosis.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos de estudios intravenosos con fentanilo indican que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una menor tolerancia a semividas más prolongadas y que pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. En un estudio realizado con fentanilo transdérmico, los pacientes sanos de edad avanzada presentaban una farmacocinética de fentanilo que no variaba significativamente de los pacientes sanos jóvenes, aunque las concentraciones séricas máximas tendían a ser inferiores y los valores de semivida medios se prolongaban, aproximadamente, a 34 horas. Debe controlarse estrechamente a los pacientes de edad avanzada para comprobar si hay señales de toxicidad de fentanilo y debe reducirse la dosis si fuera necesario (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia renal*

Se espera que la influencia de la deficiencia renal en la farmacocinética de fentanilo sea limitada, porque la excreción urinaria de fentanilo sin modificaciones es inferior al 10% y no hay metabolitos activos conocidos eliminados por el riñón. Sin embargo, puesto que no se ha evaluado la influencia de la deficiencia renal en la farmacocinética de fentanilo, se aconseja precaución (ver secciones 4.2 y 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

Debe comprobarse con detenimiento en los pacientes con deficiencia hepática si existen señales de toxicidad por fentanilo y la dosis de fentanilo transdérmico debe reducirse si fuera necesario (ver sección 4.4). Los datos en los pacientes con cirrosis y los datos simulados en pacientes con distintos grados de deficiencia en la función hepática tratados con fentanilo transdérmico indican que pueden aumentarse las concentraciones de fentanilo y que la tolerancia a fentanilo puede reducirse, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. En las simulaciones se indica que el AUC del estado estable de los pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh de grado B (puntuación de Child-Pugh = 8) sería aproximadamente 1,36 veces mayor en comparación con la de pacientes con una función hepática normal (grado A; puntuación de Child-Pugh = 5,5). En cuanto a los pacientes con una enfermedad hepática de grado C (puntuación de Child-Pugh = 12,5), los resultados indican que la concentración de fentanilo se acumula con cada administración, lo que provoca que estos pacientes tengan aproximadamente un AUC 3,72 veces mayor en estado estable.

### *Población pediátrica*

Las concentraciones de fentanilo se midieron en más de 250 niños entre los 2 y los 17 años, a los que se les aplicaron parches de fentanilo con una gama de dosis de 12,5 a 300 mcg/h. Si se ajusta al peso corporal, parece ser que la tolerancia (L/h/kg) es aproximadamente un 80% superior en niños de 2 a 5 años y un 25% mayor en niños de 6 a 10 años, en comparación con los niños de 11 a 16 años, en los que se espera una tolerancia similar a la de los adultos. Estos hallazgos se han tenido en consideración a la hora de determinar las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

Los datos de los estudios no clínicos 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 del desarrollo y reproductiva estándar mediante la administración parenteral de fentanilo. En un estudio realizado en ratas, fentanilo no influyó en la fertilidad de los machos. En algunos estudios realizados con ratas hembra, se reveló una menor fertilidad y una mayor mortalidad de los embriones.

Los efectos en los embriones se debieron a la toxicidad materna y no a efectos directos de la sustancia en el embrión en desarrollo. No hubo indicación de efectos teratogénicos en estudios con dos especies (ratas y conejos). En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal, la tasa de supervivencia de las crías se redujo significativamente con dosis que redujeron ligeramente el peso materno. Este efecto pudo deberse a una

atención maternal alterada o a un efecto directo de fentanilo en las crías. No se observaron efectos en el comportamiento ni en el desarrollo somático de las crías.

Las pruebas de mutagenicidad en bacterias y roedores produjeron resultados negativos. Fentanilo produjo efectos mutagénicos en las células mamarias *in vitro*, comparables a otros analgésicos opioides. Parece improbable un riesgo mutagénico por el uso de dosis terapéuticas, dado que los efectos solo aparecían en altas concentraciones.

Un estudio de carcinogenicidad (inyecciones diarias subcutáneas de clorhidrato de fentanilo durante dos años en ratas Sprague Dawley) no produjeron hallazgos significativos del potencial oncogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Capa adhesiva*

Adhesivo de poliacrilato

#### *Capa de soporte*

Lámina de tereftalato de polietileno/etil vinil acetato

Tinta de impresión blanca

#### *Película protectora*

Lámina de poliéster siliconizada

### **6.2. Incompatibilidades**

Para evitar la pérdida de las propiedades adhesivas del parche, no deben utilizarse cremas, aceites, lociones ni polvos sobre la zona de la piel en la que se encuentra colocado el parche.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Cada parche se acondiciona en un sobre termosellado hecho de tereftalato de polietileno (PET) a prueba de niños, polietileno de baja densidad (LDPE) y una lámina de aluminio. Los sobres se colocan dentro de un estuche de cartón que contiene el prospecto.

Tamaños de envase: 3, 4, 5, 8, 10, 16 y 20 parches transdérmicos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

#### **Instrucciones para desechar el producto:**

Los parches usados deben doblarse para que el lado adhesivo del parche se adhiera a sí mismo; de este modo, podrá desecharse de manera segura. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

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

Fentanilo Matrix Mylan 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG **Nº registro:** 75952  
Fentanilo Matrix Mylan 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG **Nº registro:** 75953  
Fentanilo Matrix Mylan 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG **Nº registro:** 75954  
Fentanilo Matrix Mylan 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG **Nº registro:** 75955

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

Fecha de la primera autorización: 29/noviembre/2012

Fecha de la última renovación: 16/febrero/2017

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

05/2019