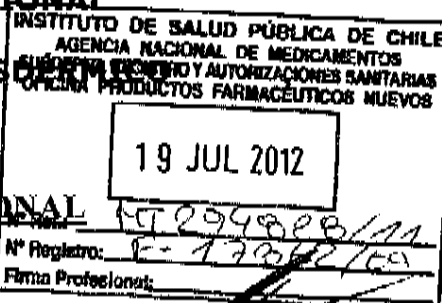


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANS
MATRICIAL 12,5 mcg/hora****FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****1.-NOMBRE DEL PRODUCTO:**

DUROGESIC Sistema terapéutico transdérmico matricial 12,5; 25; 50; 75 y 100 mcg/h

FENTANILO

2.-COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

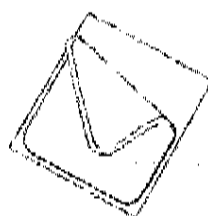
DUROGESIC Sistema terapéutico transdérmico matricial	(mcg/h)	Área de Superficie Activa (cm ²)	Contenido de Fentanilo por Parche (mg)
DUROGESIC-matricial	12 ¹	5,25	2,1
DUROGESIC-matricial	25	10,5	4,2
DUROGESIC-matricial	50	21,0	8,4
DUROGESIC-matricial	75	31,5	12,6
DUROGESIC-matricial	100	42,0	16,8

¹La dosis más baja es designada como 12 mcg/h (sin embargo, la dosis real es de 12,5 mcg/h), para distinguirla de la dosis de 125 mcg/h, la cual puede ser prescrita utilizando múltiples parches)

Para excipientes, ver sección 6.1

3.-FORMA FARMACEUTICA

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



Release liner
Drug containing layer
Backing layer

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Recubrimiento de liberación; Capa que contiene el medicamento; Capa posterior.

4.-PARTICULARIDADES CLINICAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO MATRICIAL 12,5 mcg/hora

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en el tratamiento del dolor crónico persistente, moderado a severo, que requiere administración continua por un período de tiempo prolongado, y no puede ser manejado con otros medicamentos tales como AINES, opiáceos en combinación u opiáceos de liberación convencional.

Fentanilo sólo debería ser administrado a pacientes que hayan recibido terapia previa con opiáceos y que requieran una dosis total diaria al menos equivalente a la de un parche de fentanilo que entregue 12,5 mcg/hr. Los pacientes que se consideran tolerantes, son aquellos que han tomado una semana o más, al menos 60 mg de morfina o al menos, 30 mg de oxycodona oral/día o al menos 8 mg de hidromorfona oral/día o una dosis analgésica equivalente de otro medicamento opiáceo.

4.2. Posología y método de administración

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

Selección de la Dosis Inicial

El tamaño de la dosis inicial de **DUROGESIC Matricial** debe basarse en la historia con opioides del paciente. Se recomienda que **DUROGESIC Matricial** sea usado en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides. Otro factor a considerar es la condición actual general y el estado médico del paciente, incluyendo tamaño corporal, edad y grado de debilidad, así como también el grado de tolerancia al opioide.

Adultos

Pacientes tolerantes a los opioides

Para convertir a **pacientes tolerantes a los opioides** desde opioides orales o parenterales a **DUROGESIC Matricial**, remítase a la conversión de potencia Equianalgésica más abajo (Tabla 1), y a la ~~dosis recomendada de **DUROGESIC Matricial** basada en la dosis oral diaria de morfina.~~ (Tabla 2). Si se requiere, la dosis puede ser titulada subsecuentemente hacia arriba o hacia abajo, en incrementos de 12 o 25 mcg/h para obtener la dosis apropiada más baja de **DUROGESIC-Matricial** dependiendo de la respuesta y suplementariamente de los requerimientos analgésicos.

Pacientes sin experiencia en el tratamiento con opioides

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

La experiencia clínica con **DUROGESIC Matricial** es limitada en pacientes sin experiencia en el tratamiento con opioides. En circunstancias en que la terapia con **DUROGESIC Matricial** se considera apropiada en pacientes sin experiencia en el tratamiento con opioides se recomienda que estos pacientes sean titulados con la dosis más baja de opioides de liberación inmediata (por ejemplo, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) para obtener la dosis equianalgésica de en relación a **DUROGESIC Matricial** con una velocidad de liberación de 25 mcg/h. Entonces los pacientes pueden ser convertidos a **DUROGESIC Matricial** 25 mcg/h. Si se requiere, la dosis puede ser titulada subsecuentemente hacia arriba o hacia abajo, en incrementos de 12 o 25 mcg/h para obtener la dosis apropiada más baja de **DUROGESIC Matricial** dependiendo de la respuesta y suplementariamente de los requerimientos analgésicos. (Ver tablas 1 y 2 en la sección 4.2: Posología y método de administración) (ver *Conversión equianalgésica de potencia abajo*) (Ver también la sección 4.4: Cuidados especiales y precauciones especiales de uso: Estados de sin experiencia en el tratamiento con opioides y de no tolerantes a los opioides)

Uso pediátrico

~~DUROGESIC Matricial debe administrarse sólo a pacientes pediátricos tolerantes a los opioides (edades de 2 a 16 años) quienes ya están recibiendo al menos dosis equivalentes a 30 mg de morfina oral por día. Para convertir a los pacientes pediátricos de opioides orales o parenterales a **DUROGESIC Matricial**, remítase a la conversión equianalgésica de potencia y a la Tabla 1, y a la dosis recomendada de **DUROGESIC Matricial** basada en la dosis oral diaria de morfina (Tabla 2)~~

Conversión equianalgésica de potencia

1. Calcule el requerimiento analgésico previo de 24 horas.
2. Convierta esta cantidad a la dosis equianalgésica de morfina oral utilizando la Tabla 1. Todas las dosis IM y orales en esta tabla se consideran equivalentes a 10 mg de morfina IM en el efecto analgésico.
3. Para determinar la dosis correspondiente a **DUROGESIC Matricial** de acuerdo con la dosis equianalgésica de morfina calculada de 24 horas, usar la Tabla 2 o la Tabla 3 para la 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 (proporción de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 150:1 aproximadamente).

~~La Tabla 2 muestra el rango de dosis orales de morfina de 24 horas que se recomiendan para la conversión a cada dosis de **DUROGESIC**~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

~~Matricial. Utilice esta tabla para determinar la dosis correspondiente a DUROGESIC Matricial, de acuerdo con la dosis de morfina calculada de 24 horas.~~

- b. La Tabla 3 es para pacientes adultos que estén bajo tratamiento estable con un régimen opioide y lo toleren bien (proporción de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 100:1 aproximadamente)

Tabla 1: Conversión equianalgésica de potencia

Nombre de la droga	Dosis equianalgésica (mg)	
	IM*	oral
morfina	10	30 (asumiendo dosificación repetida)** 60 (asumiendo dosificación única o intermitente)
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)

* En base a estudios de dosis únicas en los que una dosis IM de cada droga 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 relación de potencia oral/ IM de 1:3 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. NEJM 1985; 313 (2): 84-95.

Tabla 2: Dosis recomendada de DUROGESIC Matricial en base a la dosis diaria oral de morfina¹

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC Matricial (mcg/h)
30-44 (para niños) ²	12

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

45-134 (para niños) ²	25
<135 (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 Matricial.

² ~~La Conversión a dosis de DUROGESIC Matricial mayores a 25 mcg/h es la misma para los pacientes adultos que para los pacientes pediátricos.~~

Tabla 3: Dosis inicial de **DUROGESIC Matricial** recomendada basada en la dosis oral de morfina diaria (para pacientes estables y que toleren bien su tratamiento con opioides)

Dosis oral de morfina en 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC Matricial (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 analgésico máximo de **DUROGESIC Matricial** 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 Matricial**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora***Ajuste de la Dosis y Terapia de Mantenimiento*

La concentración de 12 mcg /h está disponible para ajuste de dosis

El parche de **DUROGESIC Matricial** debe ser reemplazado cada 72 horas. La dosis debe ajustarse de manera individual hasta obtener un equilibrio entre la eficacia analgésica y tolerabilidad. Si la analgesia es insuficiente después de la aplicación inicial, la dosis puede aumentarse luego de 3 días. Por lo tanto, se puede realizar un ajuste de dosis cada 3 días. Al comienzo del tratamiento, es posible que algunos pacientes no obtengan una analgesia adecuada durante el tercer día que estén usando este intervalo de dosificación y podría ser necesaria la aplicación del parche de **DUROGESIC Matricial** a las 48 horas en lugar de a las 72 horas. La reducción de la duración de la aplicación del sistema transdérmico reemplazándolo antes de las 72 horas puede dar lugar al aumento de las concentraciones séricas de fentanilo (ver Sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas).

El ajuste posológico por lo general debe realizarse en aumentos de 12 mcg/h ó 25 mcg/h, aunque deben considerarse los requerimientos analgésicos suplementarios (morfina oral 45/90 mg/día ≈ **DUROGESIC Matricial** 12/25 mcg/h) y el estado de dolor del paciente. Se puede usar más de un parche **DUROGESIC Matricial** para dosis mayores a 100 mcg/h. Es posible que los pacientes requieran dosis suplementarias periódicas de un analgésico de rápida acción para el dolor "intercurrente". Algunos pacientes pueden requerir métodos alternativos o adicionales de administración de opioides cuando la dosis de **DUROGESIC Matricial** excede los 300 mcg/h.

Población pediátrica

DUROGESIC Matricial 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 el tratamiento en pacientes pediátricos de opioides orales o parenterales a **DUROGESIC Matricial** remitirse a la Conversión equianalgésica de potencia (Tabla 1) y a la Dosis recomendada de **DUROGESIC Matricial** basada en la dosis oral de morfina diaria (Tabla 4).

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

Dosis oral de morfina en 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC Matricial (mcg/h) ¹
30-44	12
45-134	25

La conversión a dosis de **DUROGESIC Matricial** superiores a 25 mcg/h es igual para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (ver Tabla 2)

*Discontinuación de **DUROGESIC Matricial***

Si es necesaria la discontinuación de **DUROGESIC Matricial**, el reemplazo con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentando lentamente. Esto se debe a que ~~los niveles~~ las concentraciones de fentanilo disminuyen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

gradualmente después de que se remueve **DUROGESIC Matricial**, lo cual tarda 17 horas o más para que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan un 50%. En general, la discontinuación de la analgesia opiode debe ser gradual con el fin de evitar los síntomas de abstinencia.

Los síntomas de abstinencia de los opiodes (Ver reacciones adversas, sección 4.8) son posibles en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis.

4.3. Contraindicaciones

DUROGESIC Matricial está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fentanilo o a los adhesivos presentes en el parche.

Debido a que puede producirse casos de hipoventilación severa o potencialmente fatal, éste medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con intolerancia a los opiáceos.
- En el manejo del dolor agudo o en pacientes que requiere analgésicos opiáceos por un corto período de tiempo.
- En el manejo del dolor postoperatorio, incluyendo uso posterior a cirugía menor o ambulatoria (p. ej.: tonsilectomía).
- Manejo del dolor leve o intermitente [p. ej. en casos de uso según necesidad (PRN)]
- En situaciones de depresión respiratoria significativa, especialmente en unidades clínicas donde no está disponible equipo e resucitación.
- Pacientes con asma bronquial aguda o severa.
- Pacientes en que se sospecha o que presentan fleo paralítico

4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso

- Han ocurrido muertes u otros severos problemas médicos en personas accidentalmente expuestas al parche de fentanilo, como por ejemplo, el traspaso del parche desde el cuerpo de un adulto a un niño por un abrazo, sentarse accidentalmente sobre el parche y el manipularlo.
- El emplear este medicamento por otra vía de administración a la indicada, ingerirlo, o mascararlo, puede provocar obstrucción o sobredosis, que puede ser fatal.

DUROGESIC MATRICIAL NO DEBE USARSE EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO O POSTQUIRÚRGICO DEBIDO A QUE NO SE PUEDE AJUSTAR LA DOSIS DURANTE EL USO A CORTO PLAZO Y DEBIDO A UNA HIPOVENTILACIÓN SERIA O QUE IMPLIQUE RIESGO PARA LA VIDA DEL PACIENTE.

LOS PACIENTES QUE HAN EXPERIMENTADO EVENTOS ADVERSOS SERIOS DEBEN SER MONITOREADOS DURANTE HASTA 24 HORAS DESPUÉS DE LA

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

REMOCION DE DUROGESIC MATRICIAL, DEBIDO A QUE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENTANILO DISMINUYEN GRADUALMENTE Y SE REDUCEN EN APROXIMADAMENTE UN 50% EN LAS 17 HORAS (RANGO 13-22) POSTERIORES.

DUROGESIC Matricial debe mantenerse fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

Los parches de **DUROGESIC Matricial** no deben cortarse. Los parches divididos, cortados o dañados en cualquier otra forma no deben utilizarse.

- Sólo está destinado a ser empleado en pacientes que toleran la terapia con analgésicos opiáceos de similar potencia. Su uso en pacientes intolerantes a opiáceos puede llevar a una depresión respiratoria con resultado fatal.

Estados de sin experiencia en el tratamiento con opioides y de no tolerantes a los opioides

El uso de **DUROGESIC Matricial** en pacientes sin experiencia en el tratamiento con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o fatalidad cuando se ha usado como terapia inicial. La hipoventilación potencial o riesgosa para la vida existe aún si se usa la dosis mas baja de **DUROGESIC Matricial** para iniciar la terapia en pacientes novicios en opioides. Se recomienda que **DUROGESIC Matricial** se use en pacientes que han demostrado una tolerancia a los opioides. (Ver sección 4.2: Posología y método de administración: selección de dosis inicial, Adultos y Pediátricos)

Depresión Respiratoria

Al igual que con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con **DUROGESIC Matricial**; los pacientes deben ser observados por estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir aún después de haberse removido el parche de **DUROGESIC Matricial**. La incidencia de la depresión respiratoria aumenta a medida que se incrementa la dosis de **DUROGESIC Matricial**. (Ver Sección 4.9, Sobredosis, en relación a la depresión respiratoria). Las drogas que actúan sobre el SNC pueden aumentar la depresión respiratoria (ver sección 4.5, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Enfermedad Pulmonar Crónica

DUROGESIC Matricial puede producir efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva u otras enfermedades pulmonares. En tales pacientes, los opioides pueden disminuir la frecuencia respiratoria e incrementar la resistencia de las vías aéreas.

Dependencia de la Droga y abuso potencial

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica, bajo la administración repetida de opioides. La adicción iatrogénica debido a la administración de opioides es rara

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

El Fentanilo puede ser una sustancia de abuso de modo similar a otros agonistas opioides. El abuso o mal uso intencional de **DUROGESIC Matricial** puede resultar en sobredosis y/o muerte. Los pacientes con riesgo aumentado de abuso de opioides pueden aún ser adecuadamente tratados con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo para signos de mal uso, abuso o adicción.

Aumento de la Presión Intracraneana

DUROGESIC Matricial debe ser administrado con precaución en pacientes particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO₂ tales como aquellos que evidencian un aumento de la presión intracraneana, pérdida de conocimiento o coma. **DUROGESIC Matricial** 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.

Enfermedad Hepática Insuficiencia Hepática

Dado que Fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática puede demorar su eliminación. ~~En pacientes con cirrosis hepática, no se observó una alteración de la farmacocinética de una sola aplicación de **DUROGESIC Matricial**, aunque las concentraciones séricas tendían a ser más elevadas en estos pacientes.~~ Si se administra **DUROGESIC Matricial** a pacientes con deterioro hepático, deben ser observados cuidadosamente por posibles signos de toxicidad por fentanilo y, si fuera necesario, se debe reducir la dosis de **DUROGESIC Matricial** (ver Sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas).

Enfermedad Renal Insuficiencia Renal

Menos del 10% de fentanilo se excreta por vía renal, en forma inalterada y, a diferencia de lo que sucede con la morfina, no se conocen metabolitos activos que sean eliminados por el riñón. ~~La información obtenida con la administración intravenosa de fentanilo a pacientes con insuficiencia renal indica que la diálisis puede variar el volumen de distribución del fentanilo. Esto puede afectar las concentraciones séricas.~~ Si los pacientes con insuficiencia renal reciben **DUROGESIC Matricial**, se debe efectuar un cuidadoso monitoreo por posibles signos de toxicidad por fentanilo y, si fuera necesario, se debe reducir la dosis. (ver Sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas).

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 40° C. Por lo tanto, se debe controlar a los pacientes con fiebre por efectos colaterales de los opioides y si fuera necesario, se debe ajustar la dosis de **DUROGESIC Matricial**.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Existe un potencial de aumentos dependientes de la temperatura de fentanilo liberado del sistema, que podrían dar lugar a 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_{max} en un 61%.

Debe advertirse a todos los pacientes que eviten exponer el sitio de aplicación de **DUROGESIC Matricial** a fuentes externas de calor directo tales como almohadillas eléctricas, frazadas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor radiante o de bronceado, baños de sol intensos, botellas de agua caliente, baños prolongados con agua caliente, saunas y baños de hidromasaje.

*Interacciones con otros medicamentos**Interacciones con inhibidores CYP3A4:*

El uso concomitante de **DUROGESIC Matricial** con inhibidores del citocromo P4503A4(CYP3A4) (por ejemplo ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nefinavir, nefazodona, verapamilo, diltiazem, y amiodarona) puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas del fentanilo, lo cual puede aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria seria. Por ello, el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores de CYP3A4 no se recomienda a menos que el paciente sea cuidadosamente monitoreado. Los pacientes, especialmente aquellos que reciben **DUROGESIC Matricial** e inhibidores de CYP3A4 deben ser monitoreados por signos de depresión respiratoria y ajustes de dosis que puedan necesitar.

Uso en Pacientes Geriátricos

La información obtenida de estudios efectuados durante la administración intravenosa de fentanilo indica que los pacientes geriátricos pueden presentar menor *clearance* y una vida media prolongada de la droga, y pueden ser más sensibles a la misma que los pacientes más jóvenes. ~~En estudios efectuados con **DUROGESIC Matricial**, se comprobó que en pacientes geriátricos las propiedades farmacocinéticas de fentanilo no variaban significativamente de las observadas en pacientes jóvenes, aunque las concentraciones séricas tendían a ser más elevadas. Si se administra **DUROGESIC Matricial** En los a pacientes ancianos, se debe efectuar un cuidadoso monitoreo por posibles signos de toxicidad y, si fuera necesario, se debe reducir la dosis (ver Sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas).~~

Uso en Niños

DUROGESIC Matricial no ha sido estudiado en niños de menos de 2 años.

DUROGESIC Matricial debe administrarse sólo a niños tolerantes a los opioides de 2 años de edad o más (ver sección 4.2, Posología y método de administración)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Para proteger a los niños de una ingestión accidental, tome precauciones cuando elija el sitio de aplicación para **DUROGESIC Matricial** (ver sección 6.6, Instrucciones de uso/manejo) y controle cuidadosamente la adhesión del parche.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante con otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo opioides, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiacinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y bebidas alcohólicas pueden producir efectos depresores adicionales: pueden presentarse casos de hipoventilación, hipotensión y sedación profunda o coma. Por lo tanto, el uso en conjunto de cualquiera de estas drogas con **DUROGESIC Matricial** requiere un cuidado especial y estricta observación del paciente.

Fentanilo, una droga con alto *clearance*, es rápida y extensivamente metabolizada por CYP3A4.

El uso junto con inhibidores potentes de CYP3A4 con el fentanilo transdérmico puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas del fentanilo, lo cual puede aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria seria. En esta situación, un especial cuidado y observación son apropiados. No se recomienda el uso concomitante de ~~ritonavir~~ de inhibidores de CYP3A4 y fentanilo transdérmico, a menos que el paciente sea monitorado cuidadosamente. (Ver también sección 4.4, Advertencias y Precauciones especiales de uso)

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

DUROGESIC Matricial no se recomienda para el uso concomitante de IMAO. Se han reportado interacciones severas e impredecibles con IMAOs, que involucran la potenciación de los efectos opiáceos o la potenciación de los efectos serotoninérgicos. Por lo tanto, **DUROGESIC Matricial** no debe utilizarse dentro de los 14 días posteriores a la discontinuación del tratamiento con IMAOs.

4.6. Embarazo y lactancia

No existen datos adecuados sobre el uso de **DUROGESIC Matricial** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva (ver sección 5.3, Datos de seguridad preclínica). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos, aunque se sabe que el fentanilo como anestésico IV atraviesa la barrera placentaria en las primeras etapas de los embarazos humanos. Se ha reportado síndrome neonatal de retiro en niños recién nacidos, con uso maternal crónico de **DUROGESIC Matricial** durante el embarazo. **DUROGESIC Matricial** no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se recomienda el uso de **DUROGESIC Matricial** durante el parto debido a que no se lo debe utilizar en el manejo del dolor agudo o posoperatorio (ver Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de uso). Además, ya que el fentanilo cruza la



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

placenta el uso de **DUROGESIC Matricial** durante el parto podría causar depresión respiratoria en el recién nacido.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

DUROGESIC MATRICIAL puede deteriorar la aptitud mental y/o física necesaria para llevar a cabo tareas potencialmente riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias, por lo que se debe informar adecuadamente al paciente.

4.8. Efectos indeseables**Datos de Ensayos Clínicos**

Un estudio clínico multicéntrico, a-doble-ciego, randomizado, con control de placebo (FEN-EMA-1) de **DUROGESIC MATRICIAL** examinó a pacientes (>40 años de edad) con dolor severo inducido por osteoartritis de la cadera o de la rodilla y que necesitaban y estaban a la espera de un reemplazo de articulación. Los pacientes fueron tratados por 6 semanas con **DUROGESIC MATRICIAL** titulando la dosis para lograr un adecuado control del dolor comenzando con 25 mcg/hr hasta llegar a una dosis máxima de 100 mcg/hr con aumentos de 25 mcg/hr. Este tratamiento fue precedido por un período de washout de 1 semana y seguido por un período de disminución de no más de 12 días. En la Tabla 3 se presentan los eventos adversos, sin considerar la causalidad, informados por el 1% o más de los pacientes tratados con **DUROGESIC MATRICIAL** durante el período a doble ciego e informado con una frecuencia mayor que con el placebo.

Tabla 3: Eventos Adversos, Sin Considerar la Causalidad, Informados por >1% de los Pacientes o Informados con Mayor Frecuencia con **DUROGESIC MATRICIAL que Con Placebo Durante el Tratamiento a Doble Ciego**

Sistema Corporal/Claase Orgánica Término de Evento Adverso	DUROGESIC MATRICIAL* % (N=216)	Placebo % (N=200)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición		
Anorexia	1,4	0,5
Trastornos Psiquiátricos		
Somnolencia	22,2	4,0
Insomnio	10,2	7,0
Ansiedad	3,2	0,5
Depresión	1,4	0
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	12,5	5,5
Contracciones musculares involuntarias	6,5	3,0
Hipoestesia	1,4	0,5
Trastornos oculares		
Conjuntivitis	1,0	1,0
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	3,7	1,0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Bostezos	5,1	2,0
Rinitis	2,9	1,0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	44,9	10,9
Vómitos	29,6	2,5
Constipación	10,2	1,5
Anorexia	4,6	0
Dolor Abdominal	3,3	2,0
Dipepsia	2,8	2,5
Boca seca	2,8	1,0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	9,3	3,0
Trastorno de la piel	1,4	0,5
Trastornos renales y urinarios		
Infección del tracto urinario	1,4	1,0
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración		
Sensación de cambio de la temperatura corporal	7,4	2,0
Hiperhidrosis	7,4	1,0
Fatiga	6,5	3,0
Malestar	3,7	1,5
Enfermedad tipo gripe	2,3	0,5
Edema Periférico	2,3	0,5
Astenia	2,3	0
Síndrome de discontinuación de la droga	1,4	0

a: dosis de 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h o 100 mcg/h

~~El perfil de eventos adversos en niños y adolescentes tratados con DUROGESIC Matricial fue similar al observado en adultos. No se han identificado riesgos en la población pediátrica más allá de los esperados con el uso de opioides para el alivio del dolor asociado con enfermedades crónicas y no parece tener riesgos específicos de pediatría asociados con la utilización de DUROGESIC Matricial en niños tan pequeños como de 2 años de edad cuando se lo utiliza según lo indicado. Los eventos adversos muy comunes informados en los ensayos clínicos pediátricos fueron fiebre, vómitos y náuseas.~~

~~*Datos Posteriores a la Comercialización*~~

~~Las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos durante la experiencia mundial posterior a la comercialización incluyendo todas las indicaciones con DUROGESIC Matricial que cumplieren con los criterios umbrales se incluyen en la Tabla 4. Las reacciones adversas de la droga se clasifican por frecuencia, utilizando la siguiente convención:~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco comunes	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Poco frecuentes	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy poco frecuentes	$< 1/10.000$, incluyendo informes aislados

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan los porcentajes de informes para las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos, y no representan cálculos más precisos que los que se pueden obtener en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 4. Informes posteriores a la comercialización de reacciones adversas de la droga

Trastornos del Sistema Inmune

Muy poco frecuentes Shock anafiláctico, reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoideas

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

Muy poco frecuente Anorexia

Trastornos Psiquiátricos

Muy poco frecuentes Depresión, estado de confusión, alucinaciones, ansiedad, ánimo eufórico, agitación, insomnio

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy poco frecuentes Convulsiones (que incluyen convulsiones clónicas y convulsiones grand mal), amnesia, somnolencia, mareos, dolor de cabeza, temblor, parestesia

Trastornos Cardíacos

Muy poco frecuentes Taquicardia, bradicardia

Trastornos Renales y Urinarios

Muy poco frecuente Retención urinaria

Trastornos Vasculares

Muy poco frecuentes Hipotensión, hipertensión

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales

Muy poco frecuentes Depresión respiratoria (incluyendo distress respiratorio, apnea y bradipnea; (ver Sobredosis, Sección 4.9), hipoventilación, disnea

Trastornos Gastrointestinales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Muy poco frecuentes Náuseas, vómitos, constipación, diarrea, dispepsia, boca seca

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Muy poco frecuentes Rash, eritema, prurito, aumento de la transpiración

Trastornos del Sistema Reprodutor y Mamario

Muy poco frecuente Distinción sexual

Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración

Muy poco frecuentes Síndrome de discontinuación de la droga, astenia, reacción en el lugar de aplicación

~~Al igual que con otros analgésicos opioides, se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de **DUROGESIC Matricial** (ver Advertencias especiales y precauciones especiales para su uso, Sección 4.4).~~

~~Los síntomas de discontinuación de los opioides (tales como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y escalofríos) son posibles en algunos pacientes después de la conversión de su analgésico opioide previo a **DUROGESIC Matricial** o si la terapia se discontinúa repentinamente (ver Posología y método de administración, Sección 4.2). Han habido informes muy poco frecuentes de lactantes recién nacidos que experimentaron síndrome de discontinuación neonatal cuando las madres habían utilizado en forma crónica **DUROGESIC Matricial** durante el embarazo (ver Embarazo y lactancia, Sección 4.6).~~

Datos de Estudios Clínicos

La seguridad de **DUROGESIC Matricial** fue evaluada en 216 sujetos que participaron en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (FEN-EMA-1) de **DUROGESIC Matricial**. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de **DUROGESIC Matricial** y proporcionaron datos de seguridad. El estudio examinó a pacientes mayores de 40 años 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 Matricial** ajustando la dosis al control adecuado del dolor comenzando desde 25 mcg/h hasta una dosis máxima de 100 mcg/h en incrementos de 25 mcg/h. Las reacciones adversas al medicamento (ADRs) reportadas para $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con **DUROGESIC Matricial** y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con placebo se presentan en la Tabla 1.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora****Tabla 1:** Reacciones Adversas al Medicamento Reportadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos tratados con **DUROGESIC Matricial** y con una Incidencia Superior a la de los Sujetos tratados con Placebo en un Estudio Clínico Doble Ciego, Controlado con Placebo de **DUROGESIC Matricial**

Sistema Corporal/Clase Orgánica Reacción Adversa	DUROGESIC Matricial % (N=216)	Placebo % (N=200)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Anorexia	4,6	0
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	1,4	0
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	19,0	2,5
Mareo	10,2	4,0
Insomnio	10,2	6,5
Trastornos del oído y el 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
Estreñimiento	8,8	1,0
Dolor abdominal superior	2,8	1,5
Boca seca	2,3	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6,5	1,0
Prurito	3,2	2,0
Rash	1,9	1,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	4,2	1,5
Trastornos generales y problemas del 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Las reacciones adversas al medicamento no reportadas en la Tabla 1 que fueron reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con **DUROGESIC Matricial** (N=1854) en 11 estudios clínicos de **DUROGESIC Matricial** usado para el tratamiento del dolor maligno o no maligno crónico (que incluye el estudio FEN-EMA-1) se presentan en la Tabla 2. Todos los sujetos tomaron al menos una dosis de **DUROGESIC Matricial** y proporcionaron datos de seguridad.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Reportadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos tratados con **DUROGESIC Matricial** en 11 Estudios Clínicos de **DUROGESIC Matricial**

Sistema Corporal/Clase Orgánica Reacción Adversa	DUROGESIC Matricial % (N=1854)
Trastornos del Sistema Inmune	
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
Temblores	2,6
Parestesia	1,8
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9,6
Dolor abdominal	2,9
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Eritema	1,2
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	1,4

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Las reacciones adversas al medicamento reportadas por $\leq 1\%$ de los sujetos tratados con **DUROGESIC Matricial** (N=1854) en la serie de datos del estudio clínico precedente se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones Adversas al Medicamento Reportadas por $\leq 1\%$ de los Sujetos tratados con **DUROGESIC Matricial** en 11 Estudios Clínicos de **DUROGESIC Matricial**

Sistema Corporal/Clase Orgánica

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

- Subileo

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Dermatitis
- Dermatitis alérgica
- Dermatitis de contacto
- Eccema
- Trastorno de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

- Fasciculación muscular

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas

- Disfunción eréctil
- Disfunción sexual

Trastornos generales y problemas del sitio de administración

- Dermatitis en el sitio de aplicación
- Eccema 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

En la Tabla 4 se presentan todas las ADRs reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos pediátricos tratados con **DUROGESIC Matricial** (<18 años; N=289) de 3 estudios clínicos. Pese a que los criterios de enrolamiento de los estudios pediátricos limitaron el enrolamiento a sujetos de 2 años de edad como mínimo, 2 sujetos de estos estudios recibieron su primera dosis de **DUROGESIC Matricial** a los 23 meses.

Tabla 4: Reacciones Adversas al Medicamento Reportadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Pediátricos tratados con **DUROGESIC Matricial** en 3 Estudios Clínicos de **DUROGESIC Matricial**

Sistema Corporal/Clase Orgánica Reacción Adversa	TRADENAME[®] % (N=289)
Trastornos del Sistema Inmune	
Hipersensibilidad	3,1
Trastornos del metabolismo y 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
Mareo	2,1
Tembler	2,1
Hipoestesia	1,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Depresión respiratoria	1,0
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	33,9
Náuseas	23,5
Estreñimiento	13,5
Diarrea	12,8
Dolor abdominal	8,7
Dolor abdominal superior	3,8
Boca seca	2,1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Prurito	12,8
Rash	5,9
Hiperhidrosis	3,5
Eritema	3,1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Espasmos musculares	1,7
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	3,1
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	
Edema periférico	4,5
Fatiga	2,1
Reacción en el sitio de aplicación	1,4
Astenia	1,4

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora***Datos de Post-comercialización*

Las reacciones adversas al medicamento de informes espontáneos durante la experiencia post-comercialización mundial, que incluye todas las indicaciones para **DUROGESIC Matricial** que cumplieron con el criterio umbral se incluyen en la Tabla 5 y están ordenadas por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco comunes	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$, incluyendo informes aislados

Las frecuencias presentadas a continuación reflejan los índices de reporte de ADRs de informes espontáneos, y no representan estimaciones más precisas que podrían obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 5: Reacciones Adversas al Medicamento Durante la Experiencia Post-Comercialización con **DUROGESIC Matricial** por Categoría de Frecuencia (estimada a partir de los Índices de Reporte Espontáneo)

Trastornos del sistema inmune	
<i>Muy raros</i>	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy raros</i>	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy raros</i>	Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsión de grand mal) amnesia
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raros</i>	Taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	
<i>Muy raros</i>	Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raros</i>	Distrés respiratorio, apnea, bradipnea, hipoventilación, disnea (ver Sobredosis, Sección 4.9 para más información sobre eventos relacionados con la depresión respiratoria)
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raros</i>	Ileo, dispepsia
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	
<i>Muy raros</i>	Sensación de cambio de la temperatura corporal

Como ocurre con otros analgésicos opioides, pueden aparecer tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de **DUROGESIC Matricial** (ver Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de uso).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia (tales como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus tratamientos previos con otros analgésicos opioides a **DUROGESIC Matricial** o si se interrumpe el tratamiento repentinamente (ver Sección 4.2, Posología y método de administración). Se han informado muy pocos casos de niños recién nacidos que experimentaron síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron **DUROGESIC Matricial** en forma crónica durante el embarazo (ver Sección 4.6, Embarazo y lactancia).

4.9 Sobredosis*Síntomas*

Las manifestaciones de sobredosis con fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo su efecto más importante la depresión respiratoria.

Tratamiento

Para el tratamiento de la depresión respiratoria, las contramedidas inmediatas incluyen la remoción del parche de **DUROGESIC Matricial** y la estimulación física o verbal al paciente. A estas acciones les puede seguir 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, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Fentanilo es un analgésico opioide, que interactúa fundamentalmente con el receptor opiáceo- μ . Sus acciones terapéuticas primarias son la analgesia y la sedación. Las mínimas concentraciones séricas analgésicas eficaces de fentanilo en pacientes que no han recibido tratamiento opiáceo varían entre 0,3 y 1,5 ng/mL; la frecuencia de los efectos colaterales aumenta con ~~niveles~~ concentraciones séricas superiores a 2 ng/mL. Tanto la concentración eficaz mínima como la concentración que se asocia con la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

toxicidad aumentan cuando se incrementa la tolerancia. El índice de tolerancia varía ampliamente entre los pacientes.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas*Absorción*

DUROGESIC Matricial proporciona una liberación sistémica continua de fentanilo durante el periodo de aplicación de 72 horas. El fentanilo es liberado a una velocidad relativamente constante, ~~determinada por la membrana copolimérica de liberación y la difusión de fentanilo a través de las capas de la piel.~~ El gradiente de concentración existente entre la matriz y la concentración más baja en la piel impulsa la liberación del medicamento. Después de la aplicación inicial de **DUROGESIC Matricial**, 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 periodo de aplicación. Las concentraciones séricas del fentanilo obtenidas son proporcionales al tamaño del parche de **DUROGESIC Matricial**. ~~Después de las aplicaciones repetidas de 72 horas, los pacientes alcanzan una concentración sérica estable que se mantiene durante las aplicaciones subsiguientes de un parche del mismo tamaño.~~ Al final de la segunda aplicación de 72 horas, se alcanza una concentración sérica estable que se mantiene durante las aplicaciones subsiguientes de un parche del mismo tamaño.

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

Distribución

La unión del fentanilo a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 84%.

Metabolismo

Fentanilo es una droga de alto clearance y es rápida y extensivamente metabolizado por 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 en los cuales el 92% de la dosis administrada a partir del sistema apareció en la circulación sistémica como fentanilo inalterado.

Eliminación

Después de remover **DUROGESIC Matricial**, 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 ~~terminal~~ promedio varía de 20 a 25 27 horas. La absorción cutánea constante de fentanilo explica la desaparición más lenta de la droga en el suero que la observada luego de una infusión IV, donde la vida media aparente es de aproximadamente 7 (rango 3-12) horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

~~El *clearance* del fentanilo disminuye en los pacientes ancianos, enquééticos, o debilitados, y por lo tanto, en ellos se puede observar una vida media terminal prolongada. Ajustado por peso corporal, el *clearance* en pacientes pediátricos respecto a pacientes entre 11 y 16 años (quienes prácticamente presentan el mismo *clearance* que los adultos) fue un 82% mayor en niños de 2 a 5 años y 25% mayor en niños de 6 a 10 años. Estos hallazgos han sido tomados en consideración al determinar las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos.~~

~~El fentanilo es una droga de alto *clearance* y se metaboliza rápidamente y extensivamente por CYP3A4 en el hígado. Dentro de las 72 horas de la administración intravenosa de fentanilo, aproximadamente el 75% de la dosis de fentanilo se excreta en la orina, en su mayoría como metabolitos, con menos del 10% excretado como droga inalterada. Aproximadamente el 9% de la dosis se recupera en las heces, principalmente como metabolitos. Se estima que los valores medios de las fracciones no unidas del fentanilo en el plasma se encuentran entre el 13 y el 21%.~~

*Poblaciones Especiales:**Pacientes de Edad Avanzada*

Los datos de estudios intravenosos con fentanilo sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden tener un *clearance* reducido, una vida media prolongada, y que pueden ser más sensibles al medicamento que los pacientes más jóvenes. En un estudio llevado a cabo con **DUROGESIC Matricial**, 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 la vida media promedio se prolongaron a aproximadamente 34 horas. Los pacientes de edad avanzada deben ser observados cuidadosamente para detectar la aparición de signos de toxicidad con fentanilo, debiéndose reducir la dosis en caso de ser necesario (ver Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales).

Niños

DUROGESIC Matricial no fue estudiado en niños menores de 2 años. En los estudios llevados a cabo en niños mayores de 2 años se descubrió que cuando se realizaron ajustes en base al peso corporal, el *clearance* en los pacientes pediátricos fue aproximadamente un 20% más alto que en los adultos. Estos hallazgos se han tenido en cuenta para determinar las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos. **DUROGESIC Matricial** debe administrarse únicamente a niños de 2 años o mayores con tolerancia a los opioides (ver Sección 4.2, Posología y método de administración y Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales).

Insuficiencia Hepática

En un estudio llevado a cabo en pacientes con cirrosis hepática, se determinó la farmacocinética de una sola aplicación de 50 µg/hr de **DUROGESIC Matricial**. Pese a que los valores de t_{max} y $t_{1/2}$ no cambiaron, la media de los valores plasmáticos de C_{max} y AUC aumentó aproximadamente 35% y 73%, respectivamente, en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser observados cuidadosamente para detectar la aparición de signos de toxicidad con fentanilo, debiéndose reducir la dosis de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO MATRICIAL 12,5 mcg/hora

DUROGESIC Matricial en caso de ser necesario (ver Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales).

Insuficiencia Renal

Los datos obtenidos de un estudio en el que se administró fentanilo por vía intravenosa a pacientes sometidos a trasplante renal sugieren que el clearance del fentanilo puede verse reducido en esta población de pacientes. Si se administra **DUROGESIC Matricial** a pacientes con insuficiencia renal, los mismos deben ser observados cuidadosamente para detectar la aparición de signos de toxicidad con fentanilo, debiéndose reducir la dosis en caso de ser necesario (ver Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales).

5.3. Datos De Seguridad Preclínica

Al igual que los otros analgésicos opioides, fentanilo *in vitro* mostró efectos mutagénicos en una valoración de cultivo de célula mamífera, 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 dos años de duración llevado a cabo en ratas, el fentanilo no fue asociado con una mayor incidencia de tumores a 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 a través del parche de 100 mcg/h en base a la comparación de los valores de AUC_(0-24h)).

~~No existen estudios a largo plazo realizados en animales a fin de investigar el potencial de formación de tumores del fentanilo.~~

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 de la droga sobre el desarrollo del embrión. No hubo evidencia de efectos teratogénicos.

6.- PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Capa de apoyo: película de poliéster (PET)/ copolimero de etileno y acetato de vinilo (EVA)

Capa adhesiva: poliacrilato Duro-Tak 87-4287

Capa protectora: película de poliéster de silicona (PET)

6.2 Incompatibilidades

No se conocen

6.3 Vida útil

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUROGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
MATRICIAL 12,5 mcg/hora**

Almacenar en el envase original entre 15 y 25°C

Mantener fuera del alcance de los niños

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada parche de DUROGESIC Matricial se envasa en una bolsita termosellada y se presenta en estuches que contienen 5 X bolsitas

Parches de 12,5; 25; 50; 75 y 100 µg/h

6.6 Instrucciones de uso/ manejo

DUROGESIC Matricial debe aplicarse a la piel no irritada y no irradiada sobre una superficie plana del torso o parte superior del brazo. En niños jóvenes, la parte superior de la espalda es el lugar preferido para minimizar el potencial de que el niño remueva el parche. 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 Matricial** 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 puedan irritar la piel o alterar sus características. La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche. Los parches deben ser inspeccionados antes de su uso. Los parches que están cortados, divididos o dañados de cualquier manera no deben usarse.

DUROGESIC Matricial debe aplicarse de inmediato al removerlo del envase sellado. Para sacar el parche del envoltorio, ubicar el prepicado (indicado por una flecha impresa en el parche), a lo largo del sellado. Doble la bolsa en la muesca, después rasgue cuidadosamente el material de la bolsa.

Abra más la bolsa a lo largo de ambos lados, doblando la bolsa abierta como un libro. La lámina protectora de la matriz está cortada. Doble el parche en el centro y remueva cada mitad de la lámina separadamente. Evite tocar el lado del parche con adhesivo. Aplique el parche en la piel aplicando una ligera presión con la palma de la mano por cerca de 30 segundos. Asegúrese que los bordes del parche estén bien adheridos. Luego, lave las manos con agua limpia.

DUROGESIC Matricial puede usarse continuamente durante 72 horas. Se debe aplicar un nuevo parche en un sitio diferente de la piel después de la remoción del parche transdérmico previo. Deben transcurrir varios días antes de aplicar un nuevo parche en la misma área de la piel.

Los parches usados deben doblarse de modo que el lado adhesivo del parche se adhiera a sí mismo y luego deben desecharse de manera segura. Los parches no utilizados deben devolverse a la farmacia (hospital).

Después de aplicar o retirar el parche lávese las manos sólo con agua

7.FECHA DE ULTIMA REVISION:

~~25 de Febrero de 2008~~ 17 de Septiembre de 2009



