



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **3827**

BUENOS AIRES, **12 MAY 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006441-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DUROGESIC D-TRANS / FENTANILO, forma farmacéutica y concentración: PARCHE TRANSDÉRMICO, FENTANILO 2,1 mg, FENTANILO 4,2 mg, FENTANILO 8,4 mg, FENTANILO 12,6 mg, FENTANILO 16,8 mg, autorizado por el Certificado N° 32.394.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 348 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

3827

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 249 a 347, desglosando de fojas 249 a 281, para la Especialidad Medicinal denominada DUROGESIC D-TRANS / FENTANILO, forma farmacéutica y concentración: PARCHE TRANSDÉRMICO, FENTANILO 2,1 mg, FENTANILO 4,2 mg, FENTANILO 8,4 mg, FENTANILO 12,6 mg, FENTANILO 16,8 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 32.394 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-006441-14-1

DISPOSICIÓN Nº

3827₂

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp.
G

PROYECTO DE PROSPECTO

3827
12 MAY 2015



DUROGESIC D-TRANS®

FENTANILO

Parche Transdérmico (matricial)

Industria Belga

Venta bajo receta oficial

Estupefaciente lista I

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dosis de DUROGESIC D- TRANS® (µg/h)	Área de Superficie Activa (cm ²)	Contenido de Fentanilo por Parche (mg)
DUROGESIC D- 12 ¹ TRANS®	5,25	2,1
DUROGESIC D- 25 TRANS®	10,5	4,2
DUROGESIC D- 50 TRANS®	21,0	8,4
DUROGESIC D- 75 TRANS®	31,5	12,6
DUROGESIC D- 100 TRANS®	42,0	16,8

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

Excipientes:

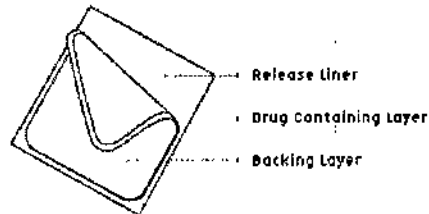
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 1414

Ca

	DUROGESIC D-TRANS® 12 µg/h (mg)	DUROGESIC D-TRANS® 25 µg/h (mg)	DUROGESIC D-TRANS® 50 µg/h (mg)	DUROGESIC D-TRANS® 75 µg/h (mg)	DUROGESIC D-TRANS® 100 µg/h (mg)
Capa de apoyo: película de poliéster (PET)/ copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA)	27,8	55,6	111,2	166,8	222,4
Capa adhesiva: poliacrilato Duro-Tak 87-4287	24,2	48,3	96,6	144,9	193,2
Capa protectora: película de poliéster de silicona (PET)	91,3	163,2	313,4	438,8	564,0

DESCRIPCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico (matricial) que brinda liberación sistémica continua de fentanilo, un potente analgésico opiode, durante 72 horas.



Recubrimiento de liberación; capa que contiene el medicamento; capa posterior

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opiode

INDICACIONES

DUROGESIC D-TRANS® está indicado:

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



- En el tratamiento del dolor moderado a severo, en pacientes que han tenido falta de respuesta a AINEs y que han sido tratados previamente con opioides y han sido tolerantes a los mismos.
- En el tratamiento del dolor crónico y del dolor intratable que requiera analgesia con opioides en pacientes tolerantes a los mismos.
- En el tratamiento del dolor crónico intratable debido a cáncer en pacientes tolerantes a los opioides.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 concentraciones séricas superiores a 2 ng/mL. Tanto la concentración eficaz mínima como la concentración que se asocia con la toxicidad aumentan cuando se incrementa la tolerancia. El índice de tolerancia varía ampliamente entre los pacientes.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

DUROGESIC D-TRANS[®] proporciona una liberación sistémica continua de fentanilo durante el período de aplicación de 72 horas.

Fórmula Matricial: El fentanilo es liberado a una velocidad relativamente constante. El gradiente de concentración existente entre la concentración matriz y la concentración más baja en la piel impulsa la liberación de la droga. Después de la aplicación inicial de DUROGESIC D-TRANS[®], 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

Andrés Viohente
Co-Directora Técnica
MAT. NEA. N. 11214

C

período de aplicación. Las concentraciones séricas del fentanilo obtenidas son proporcionales al tamaño del parche DUROGESIC D-TRANS®. 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 de 0 a 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 elevado clearance y es rápida y extensivamente metabolizada por el CYP3A4 en el hígado.

El metabolito principal, norfentanilo, es inactivo. La piel no parece metabolizar el fentanilo administrado por vía transdérmica. Esto se determinó en un ensayo de queratinocitos humanos y en estudios 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 D-TRANS®, 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 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.

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.

Poblaciones especiales:

Edad avanzada

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

CA

Los datos de estudios intravenosos con fentanilo sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden tener un clearance reducido, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles a la droga que los pacientes más jóvenes. En un estudio llevado a cabo con DUROGESIC D-TRANS[®], en sujetos de edad avanzada sanos, la farmacocinética del fentanilo no difirió significativamente de la de los sujetos jóvenes sanos, aunque las concentraciones séricas pico tendieron a ser más bajas y los valores de vida media promedio se prolongaron a aproximadamente 34 horas. Los pacientes de edad avanzada deben ser observados cuidadosamente para detectar la aparición de signos de toxicidad con fentanilo, debiéndose reducir las dosis en caso de ser necesario (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso)

Niños

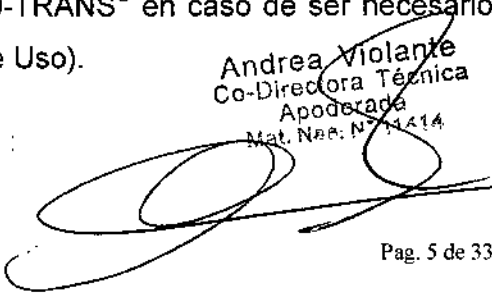
DUROGESIC D-TRANS[®] no fue estudiado en niños menores de 2 años. En los estudios llevados a cabo en niños mayores de 2 años se halló que cuando se realizaron ajustes en base al peso corporal, la depuración en los pacientes pediátricos fue aproximadamente un 20% más alto que en los adultos. Estos hallazgos se han tenido en cuenta para determinar las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos. DUROGESIC D-TRANS[®] debe administrarse únicamente a niños de 2 años o mayores con tolerancia a los opioides (Ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Insuficiencia hepática

En un estudio llevado a cabo en pacientes con cirrosis hepática, se determinó la farmacocinética de una sola aplicación de 50 µg/h de DUROGESIC D-TRANS[®]. Aunque los valores de $t_{\text{máx}}$ y $t_{1/2}$ no cambiaron, la media de los valores plasmáticos de $C_{\text{máx}}$ 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 DUROGESIC D-TRANS[®] en caso de ser necesario (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Insuficiencia renal

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º: 1414



Menos del 10% de fentanilo se excreta inalterado por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos que se eliminen por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC D-TRANS®, deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo reduciendo la dosis si es necesario (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Datos De Seguridad Preclínica

Al igual que los otros analgésicos opioides, *in vitro* fentanilo 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 realizado en ratas, el fentanilo no se asoció con un aumento en la incidencia de tumores con dosis subcutáneas de hasta 33 µg/kg/día en machos o 100 µg/kg/día en hembras (0,16 y 0,39 veces la exposición diaria en humanos obtenida con un parche de 100 µg/h basado en la comparación de AUC_{0-24h}).

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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis de DUROGESIC D-TRANS® deben establecerse individualmente en base al estado del paciente y debe evaluarse en intervalos regulares luego de su aplicación. Los parches de 5,25; 10,5; 21; 31,5 y 42 cm² están indicados para la administración de 12, 25, 50, 75, y 100 µg/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 Composición Cualitativa y Cuantitativa) respectivamente.

DUROGESIC D-TRANS® sólo debe ser utilizado en pacientes que ya están recibiendo terapia con opioides, que han demostrado tolerancia a los opioides, y que requieren una dosis total diaria al menos equivalente a DUROGESIC D-TRANS® 25 µg/h. Los pacientes que son considerados tolerantes a los opioides son aquellos que han estado tomando, por una semana o más, al menos 60 mg de morfina diarios, o

Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nec. 14/11/14

CA



al menos 30 mg de oxicodona oral diarios, o al menos 8 mg de hidromorfona oral diarios, o una dosis equianalgésica de otro opioide.

Una evaluación de la conveniencia y la adecuación del tratamiento con opioides de liberación inmediata es aconsejable antes de iniciar la terapia con cualquier opioide de liberación modificada. Los médicos que prescriben deben individualizar el tratamiento en todos los casos, iniciando la terapia en el punto adecuado a través de una progresión de analgésicos no opioides, tales como las drogas antiinflamatorias no esteroideas y paracetamol, a opioides, en un plan de tratamiento del dolor tal como se encuentra indicado por la Organización Mundial de la Salud, la Agencia para Investigación y Calidad de la Salud, la Federación de la Política Modelo de Juntas Médicas del Estado, o la Sociedad Norteamericana del Dolor.

Los pacientes deben ser evaluados por sus riesgos clínicos de abuso de opioides o adicción antes de que le prescriban opioides. Los pacientes que reciben opioides deben ser controlados de rutina por signos de mal uso, abuso y adicción. Las personas que tienen un mayor riesgo de abuso de opioides incluyen aquellos con una historia personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso de drogas o alcohol o adicción) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Los pacientes con mayor riesgo pueden incluso ser tratados adecuadamente con formulaciones opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes van a requerir un control intensivo por signos de mal uso, abuso o adicción.

Selección de la Dosis Inicial

El tamaño de la dosis inicial de DUROGESIC D-TRANS® debe basarse en la historia con opioides del paciente, incluyendo el grado de tolerancia a opioides, si lo hubiere, así como también en la condición actual general y el estado médico del paciente.

Adultos

La experiencia clínica con DUROGESIC D-TRANS® es limitada en pacientes sin experiencia previa con opioides. En la circunstancia en la cual la terapia con DUROGESIC D-TRANS® se considera apropiada en pacientes sin experiencia previa con opioides, se recomienda que estos pacientes sean titulados con dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ejemplo: morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) hasta alcanzar la dosis equianalgésica de DUROGESIC D-TRANS® con una tasa de liberación de 25 µg/h. Entonces los

Andrea Viotante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nec. N° 11414

CA

pacientes pueden cambiarse a 25 µg/h de DUROGESIC D-TRANS®. Posteriormente se puede titular la dosificación en forma ascendente o descendente, si fuera necesario, en aumentos de 12 o 25 µg/h para alcanzar la dosis apropiada, más baja de DUROGESIC D-TRANS® dependiendo de la respuesta y los requisitos analgésicos suplementarios. (Ver Conversión Equianalgésica de Potencia y Precauciones Especiales de Uso)

Para convertir a pacientes tolerantes a los opiodes, de opiodes orales o parenterales a DUROGESIC D-TRANS®, remítase a la Conversión Equianalgésica de Potencia (Tabla 1), y a la dosis recomendada de DUROGESIC D-TRANS® basada en la dosis oral diaria de morfina. (Tabla 2)

La depresión respiratoria es el peligro principal en los pacientes geriátricos o debilitados, por lo general luego de dosis iniciales grandes en pacientes no tolerantes o cuando se administran opiodes junto con otros agentes que deprimen la respiración.

DUROGESIC D-TRANS® debe ser utilizado con precaución en los pacientes geriátricos, caquéuticos o debilitados ya que pueden tener alteración de la farmacocinética debido a pobres depósitos de grasa, atrofia muscular o alteración de *clearance*

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 obtener la dosis de DUROGESIC D-TRANS® correspondiente a la dosis de morfina equianalgésica calculada de 24 horas, utilizar la Tabla 2 de conversión de dosis (o la Tabla 3 de conversión de dosis) de la siguiente manera:
 - a. La Tabla 2 Es para pacientes adultos que necesiten un cambio o una conversión desde otro régimen opioide (factor de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 150:1 aproximadamente).
 - b. La Tabla 3 es para pacientes adultos que estén bajo tratamiento estable con un régimen opioide y lo toleran bien (factor de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 100:1)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aporerada
Mat. Nac. N° 11414

CH



30

Tabla 1: Conversión Equianalgésica de Potencia

Nombre de la droga	Dosis equianalgésica (mg)	
	IM*	Oral
Morfina	10	30 (asumiendo dosificación repetida)**
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 inicial recomendada de DUROGESIC D-TRANS® en base a la dosis diaria oral de morfina¹

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® D-TRANS (µg/h)
<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 D-TRANS®

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nec. N° 11.414

CH

302



Tabla 3: Dosis inicial recomendada de DUROGESIC D-TRANS® en base a la dosis diaria oral de morfina (para pacientes estables y que toleren bien su tratamiento con opioides)

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® D-TRANS (µg/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 D-TRANS® 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 D-TRANS®. La Tabla 2 y Tabla 3 no deben de ser usadas para convertir de DUROGESIC D-TRANS® a otras terapias para evitar sobreestimar la nueva dosis analgésica y potencialmente causar sobredosis.

Ajuste de la Dosis y Terapia de Mantenimiento

La concentración de 12 µg/h está disponible para ajuste de dosis. El parche DUROGESIC D-TRANS® debe ser reemplazado cada 72 horas. La dosis debe ajustarse de manera individual hasta lograr un equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad. Si la analgesia es insuficiente después de la aplicación inicial, la

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. (Nac. N° 11414

GH

3827



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 utilizando este intervalo de dosificación y podría ser necesaria la aplicación del parche de DUROGESIC D-TRANS® 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 Propiedades Farmacocinéticas). El ajuste posológico por lo general debe realizarse en aumentos de 12 µg/h ó 25 µg/h, aunque deben considerarse los requerimientos analgésicos suplementarios (morfina oral 45/90 mg/día ≈ DUROGESIC D-TRANS® 12/25 µg/h) y el estado de dolor del paciente. Se puede usar más de un parche DUROGESIC D-TRANS® para dosis mayores a 100 µg/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 D-TRANS® excede los 300 µg/h.

Población Pediátrica

DUROGESIC D-TRANS® 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 D-TRANS®, remitirse a la Conversión Equianalgésica de Potencia (Tabla 1) y a la dosis recomendada de DUROGESIC D-TRANS®, basada en la dosis oral diaria de morfina (Tabla 4).

Tabla 4. Dosis de DUROGESIC D-TRANS® recomendada basada en la dosis oral diaria de morfina

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Neg. N° 11414

Ch

Discontinuación de DUROGESIC D-TRANS®

Si es necesaria la discontinuación de DUROGESIC D-TRANS®, el reemplazo con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentando lentamente. Esto se debe a que mientras la concentración de fentanilo disminuye gradualmente después de que se remueve DUROGESIC D-TRANS®, toma 17 horas o más que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan un 50%. En general, la discontinuación de la analgesia opioide debe ser gradual con el fin de evitar los síntomas de abstinencia.

Los síntomas de abstinencia de los opioides (Ver Reacciones Adversas) son posibles en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis.

Instrucciones de uso/ manejo

DUROGESIC D-TRANS® 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, con tijera, (no afeitado) antes de la aplicación. Si el sitio de aplicación de DUROGESIC D-TRANS® 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 se deben examinar antes de usar. Los parches que están cortados, divididos o dañados de algún modo no deben utilizarse.

DUROGESIC D-TRANS® debe aplicarse de inmediato al removerlo del envase sellado.

Para retirar el parche de la bolsa protectora, localice la muesca pre-cortada (indicado por una flecha en la etiqueta del parche) a lo largo del borde de la junta. Doble la bolsa por la muesca y, a continuación, rasgar cuidadosamente el material de la bolsa. Abra la bolsa por ambos laterales y despléguela como si fuese un libro. El recubrimiento desplegable para el parche está cortado. Doblar el parche a la mitad y quitar cada mitad de la cubierta por separado. Evitar tocar el lado adhesivo del parche.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

C4

El parche transdérmico (matricial) debe presionarse firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose que el contacto sea completo, en especial alrededor de los bordes.

DUROGESIC D-TRANS[®] 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 (matricial) 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.

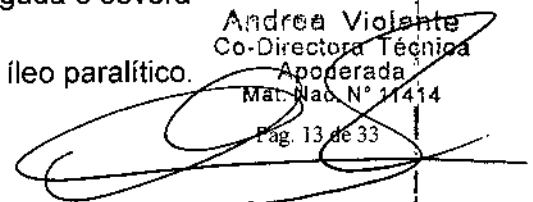
Después de aplicar o retirar el parche lávese las manos sólo con agua.

CONTRAINDICACIONES

Debido a que puede ocurrir hipoventilación seria o con riesgo de vida, DUROGESIC D-TRANS[®] (sistema transdérmico de fentanilo) está contraindicado:

- en pacientes que no son tolerantes a los opioides
- en el tratamiento del dolor agudo o en pacientes que requieren analgesia opioide por un corto período de tiempo porque no hay oportunidad de valorar la dosis durante un uso a corto plazo
- en el tratamiento del dolor post-operatorio, incluyendo el uso en pacientes ambulatorios o cirugías de día (por ejemplo, amigdalectomías) porque no hay oportunidad de valorar la dosis durante un uso a corto plazo
- en el tratamiento del dolor leve
- en el tratamiento del dolor intermitente (por ejemplo, uso según sea necesario)
- en situaciones de depresión respiratoria significativa, especialmente en entornos no controlados donde falta equipo de resucitación
- en pacientes que tienen asma bronquial aguda o severa
- en pacientes que tienen o que sospechan íleo paralítico.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414





- en pacientes con hipersensibilidad conocida al fentanilo o a cualquier componente de este producto.

ADVERTENCIAS

Los parches DUROGESIC D-TRANS[®] están destinados al uso transdérmico (en piel intacta) solamente. No utilice un parche DUROGESIC D-TRANS[®] si el sello está roto o el parche está cortado, dañado, o modificado de alguna manera. Utilizar un parche cortado, dañado o modificado de alguna manera puede exponer al paciente o al cuidador al contenido del parche, que puede causar una sobredosis de fentanilo que puede ser fatal.

La seguridad de DUROGESIC D-TRANS[®] no ha sido establecida en niños menores a los 2 años de edad. DUROGESIC D-TRANS[®] sólo debe administrarse a niños tolerantes a los opioides de 2 años o más años de edad (ver Precauciones Especiales de uso – Uso Pediátrico).

DUROGESIC D-TRANS[®], SÓLO debe utilizarse en pacientes que ya son tolerantes a la terapia con opioides de potencia comparable. El uso en pacientes no tolerantes a los opioides puede llevar a una depresión respiratoria fatal. Sobreestimar la dosis de DUROGESIC D-TRANS[®] cuando se convierte a pacientes de otro medicamento opioide puede causar una sobredosis fatal. La vida media de eliminación de DUROGESIC D-TRANS[®] es de 17 horas. Por lo tanto, los pacientes que han experimentado eventos adversos serios, incluyendo la sobredosis, requerirán un control por al menos 24 horas después del retiro de DUROGESIC D-TRANS[®], o más, conforme lo dicten los síntomas clínicos ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen en forma gradual y llegan a una reducción de aproximadamente el 50% en concentraciones séricas 17 (rango 13-22hs) horas después del retiro del sistema.

DUROGESIC D-TRANS[®] debe ser prescrito sólo por personas que tienen conocimiento en la administración continua de opioides potentes, en el tratamiento de pacientes que reciben opioides potentes para el tratamiento del dolor, y en la detección y tratamiento de la hipoventilación incluyendo el uso de antagonistas de los opioides.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º, N.º 11414

C4

Los pacientes que usan los sistemas DUROGESIC D-TRANS[®] que desarrollan fiebre o aumento de la temperatura corporal central debido a ejercicio de alto riesgo deben ser controlados por efectos colaterales de opioides y la dosis de DUROGESIC D-TRANS[®] debe ser ajustada si fuera necesario.

Han ocurrido muertes y otros problemas médicos serios cuando las personas fueron accidentalmente expuestas a DUROGESIC D-TRANS[®]. Ejemplos de exposición accidental incluyen la transferencia de un parche DUROGESIC D-TRANS[®] del cuerpo de un adulto a un niño cuando lo abraza, sentarse accidentalmente sobre un parche y una exposición accidental posible de la piel de un cuidador al medicamento en el parche mientras el cuidador estaba aplicando o retirando el parche.

Colocar DUROGESIC D-TRANS[®] en la boca, masticarlo, tragarlo, o utilizarlo en formas distintas a las indicadas puede causar ahogo o sobredosis que puede causar la muerte.

Mal Uso, Abuso y Desvío de Opioides

Fentanilo es un agonista opioide de tipo morfina. Tales drogas son buscadas por los abusadores de droga y las personas con trastornos de adicción y están sujetas a desvío penal.

Fentanilo puede ser abusado en una manera similar a los otros opioides, legales o ilícitos. Esto debe ser tomado en consideración cuando se prescribe o se entrega DUROGESIC D-TRANS[®] en situaciones donde el médico o el farmacéutico está preocupado acerca de un aumento del riesgo de mal uso, abuso o desvío.

Se ha informado que DUROGESIC D-TRANS[®] fue abusado por otros métodos y vías de administración. Estas prácticas causarán una administración no controlada del opioide y tendrán un riesgo significativo para el abusador que podría causar sobredosis y muerte

Las preocupaciones acerca de abuso, adicción y desvío no deben evitar el tratamiento adecuado del dolor. Sin embargo, todos los pacientes tratados con opioides requieren un control minucioso por signos de abuso y adicción, ya que el uso de productos analgésicos opioides lleva el riesgo de adicción aún bajo el uso médico adecuado.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
M&T Nac. N° 11414

4

PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Los pacientes que experimentaron eventos adversos graves deben ser controlados durante al menos 24 horas después de retirar DUROGESIC D-TRANS[®], o más, según síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen en un 50% 17hs más tarde (rango 13 a 22).

Los parches de DUROGESIC D-TRANS[®] no deben cortarse. Un parche que ha sido dividido, cortado o dañado no debe ser utilizado.

Opioides naïve o no tolerantes

El uso del sistema transdérmico DUROGESIC D-TRANS[®] en el paciente sin experiencia con opioides se ha asociado con casos muy poco frecuentes de depresión respiratoria significativa y/o fatalidad cuando se utiliza como terapia opioide inicial. El potencial de hipoventilación seria o con riesgo de vida existe incluso si la dosis más baja del sistema transdérmico DUROGESIC D-TRANS[®] se utiliza en la terapia de inicio en pacientes sin experiencia con opioides. Se recomienda que se utilice DUROGESIC D-TRANS[®] en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. (Ver Posología y Modo de Administración: Selección de la dosificación inicial, Adultos y Población Pediátrica).

Depresión Respiratoria

Puede ocurrir hipoventilación seria o con riesgo de vida en cualquier momento durante el uso de DUROGESIC D-TRANS[®] en especial durante las 24-72 horas iniciales posteriores al inicio de la terapia y posteriores al aumento en la dosis.

Debido a que se absorben cantidades significativas de fentanilo a través de la piel por 17 horas o más después que se retira el parche, la hipoventilación puede persistir más allá del retiro de DUROGESIC D-TRANS[®]. Consecuentemente, los pacientes con hipoventilación deben ser observados minuciosamente por el grado de sedación y se debe monitorear su frecuencia respiratoria hasta que la respiración se haya estabilizado.

El uso concomitante de drogas activas sobre el SNC requiere un especial cuidado y una observación del paciente (Ver Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Méd. N.º N° 11414

La depresión respiratoria es el principal peligro de los agonistas opioides, incluyendo fentanilo, el principio activo en DUROGESIC D-TRANS®. Es más probable que ocurra depresión respiratoria en pacientes geriátricos o debilitados, o cuando los opioides son administrados junto con otras drogas que deprimen la respiración.

La depresión respiratoria producida por opioides se manifiesta por una disminución en el deseo de respirar y una disminución de la frecuencia respiratoria, frecuentemente asociada con un patrón de respiración de "suspiros" (inspiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides. Esto hace a las sobredosis que involucran drogas con propiedades sedantes y opioides especialmente peligrosas.

DUROGESIC D-TRANS® debe ser utilizada con precaución extrema en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y en pacientes que tienen una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente. En tales pacientes, incluso las dosis terapéuticas habituales de DUROGESIC D-TRANS® pueden disminuir el impulso respiratorio al punto de apnea. En estos pacientes, se deben considerar los analgésicos no opioides alternativos y los opioides deben ser empleados solamente bajo una supervisión médica minuciosa con la dosis efectiva más baja.

Enfermedad Pulmonar Crónica

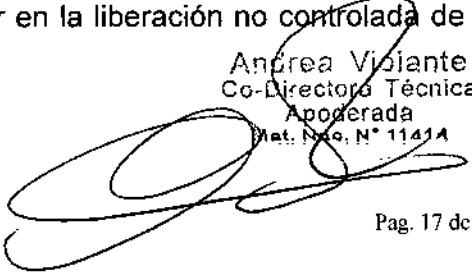
DUROGESIC D-TRANS® puede producir efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva u otras enfermedades pulmonares. En tales pacientes, los opioides pueden disminuir la frecuencia respiratoria e incrementar la resistencia de las vías aéreas.

Abuso y dependencia de la Droga

El fentanilo es un agonista opioide del tipo de la morfina, y puede ser una sustancia de abuso de manera similar a otros opioides.

El uso de DUROGESIC D-TRANS® en otras vías y/o rutas de administración distinta a la propuesta para el producto puede resultar en la liberación no controlada de la droga y el consiguiente riesgo de sobredosis.

Andrea Viojante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 11414



C4



La repetida administración de opioides puede producir tolerancia y dependencia física y psicológica. Es poco frecuente que sobrevenga una adicción iatrogénica luego de la administración de opioides.

El abuso o uso erróneo intencional de DUROGESIC D-TRANS® puede producir una sobredosis y/o la muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides aún pueden ser tratados apropiadamente con formulaciones opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán control para determinar si existen signos de uso erróneo, abuso o adicción.

Aumento de la Presión Intracraneana

DUROGESIC D-TRANS® 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 D-TRANS® debe utilizarse con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad Cardíaca

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

Insuficiencia Hepática

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

Enfermedad pancreática y/o del tracto biliar

DUROGESIC D-TRANS® puede causar espasmo del esfínter de Oddi y debería ser usado con precaución en pacientes con enfermedades del tracto biliar. Incluida la pancreatitis aguda. Los opioides, como el fentanilo, pueden causar aumento de la concentración plasmática de la amilasa.

Enfermedad gastrointestinal

DUROGESIC D-TRANS® debería usarse con precaución en pacientes con íleo paralítico o con sospecha de tenerlo.

Andrés Violante
CO-Licenciatura Técnica
Apoderada
Mat. Nec. N° 11414
Pag. 18 de 33

4



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. Esto puede afectar las concentraciones séricas. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC D-TRANS[®], se debe efectuar un cuidadoso monitoreo por posibles signos de toxicidad por fentanilo y, si fuera necesario, se debe reducir la dosis (Ver 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 D-TRANS[®]. **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 D-TRANS[®] aumentó la media de los valores AUC de fentanilo en un 120% y la media de los valores C_{máx} en un 61%.** Hay que advertir a todos los pacientes que eviten exponer el lugar de aplicación de DUROGESIC D-TRANS[®] a fuentes externas directas de calor como almohadillas eléctricas, frazadas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor radiante o de bronceado, exposiciones intensas al sol, botellas de agua caliente, baños calientes, saunas y baños de hidromasaje prolongados.

Síndrome serotoninérgico

Se informa que se debe tener precaución cuando Durogesic D Trans[®] se co-administre con fármacos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico que amenaza potencialmente la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos tales como Inhibidores Selectivos de Reabsorción de Serotonina (SSRIs) e Inhibidores de Reabsorción de Serotonina y Norepinefrina (SNRIs), y con fármacos que

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada

Mat. No. N° 1144

Pág. 19 de 33

CA

deterioran el metabolismo de serotonina (incluyendo Inhibidores de Monoamina Oxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

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

Si se sospecha del síndrome serotoninérgico, el tratamiento con Durogesic D Trans® deberá ser suspendido.

Interacciones con los inhibidores de CYP3A4

El uso concomitante de DUROGESIC D-TRANS® con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, verapamil, diltiazem y amiodarona) puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas del fentanilo, que podrían aumentar o prolongar los efectos tanto terapéuticos como adversos, y pueden causar la depresión respiratoria seria. En esta situación la especial atención y observación del paciente son apropiadas. Por lo tanto, el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores de CYP3A4 no se recomienda a menos que se controle cuidadosamente al paciente. Los pacientes, especialmente los que reciben DUROGESIC D-TRANS® e inhibidores de CYP3A4, se deben monitorear para determinar si existen signos de depresión respiratoria y se deben hacer ajustes de la dosificación si se justifican.

Exposición accidental por transferencia de parche

Transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de un no-usuario del parche (particularmente niños), mientras se comparte la cama ó en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede resultar en una sobredosis opioide del no usuario del parche. Los pacientes deben ser advertidos que si una transferencia accidental del parche ocurre, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel del no usuario del parche. (Ver sección 4.9, sobredosis).

Tracto Gastrointestinal

Los opioides incrementan el tono y reducen las contracciones propulsivas de la



musculatura lisa del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante en el tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipador de fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos en medidas para prevenir la constipación y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tomar precaución adicional en pacientes con constipación crónica. Si se sospecha ó se presenta ileo paralítico, el tratamiento con DUROGESIC D-TRANS® debe ser suspendido.

Uso en ancianos

Datos de estudios intravenosos con fentanilo sugieren que los pacientes ancianos pueden tener un aclaramiento reducido, una vida media prolongada, y pueden ser más sensibles a la droga que los pacientes jóvenes. Si un paciente anciano recibe DUROGESIC D-TRANS®, deben ser observados cuidadosamente por la aparición de síntomas de toxicidad al fentanilo y de ser necesario la dosis debe reducirse (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Uso en niños

DUROGESIC D-TRANS® no fue estudiado en niños menores de 2 años de edad.

DUROGESIC D-TRANS® solo debe administrarse a niños tolerantes a opioides de 2 años de edad o mayores (ver *Posología y modo de administración*)

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

Interacciones con los inhibidores de CYP3A4:

El uso concomitante de DUROGESIC D-TRANS® con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, verapamil, diltiazem y amiodarona) puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas del fentanilo, que podrían aumentar o prolongar los efectos tanto terapéuticos como adversos, y pueden causar la depresión respiratoria seria. En esta situación la especial atención y observación del paciente son apropiadas. Por lo tanto, el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores de CYP3A4 no se recomienda a menos que se controle cuidadosamente al paciente. Los pacientes, especialmente los que reciben DUROGESIC D-TRANS® e inhibidores de CYP3A4, se deben

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pág. 21 de 33

4

monitorear para determinar si existen signos de depresión respiratoria y se deben hacer ajustes de la dosificación si se justifican.

El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) puede resultar en una reducción de las concentraciones plasmáticas de fentanil y reducción en el efecto terapéutico. Esto puede requerir un ajuste de dosis de fentanil transdérmico. Después de detener el tratamiento del inductor de CYP3A4 los efectos del inductor decrecen gradualmente y pueden resultar en incrementos en la concentración plasmática de fentanil, el cual puede incrementar o prolongar tanto el efecto terapéutico como el evento adverso, puede causar depresión respiratoria seria. En esta situación, cuidadoso monitoreo y ajuste de dosis debe llevarse a cabo si fuese necesario.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de 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 concomitante de cualquiera de estas drogas con DUROGESIC D-TRANS® requiere un cuidado especial y estricta observación del paciente.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO):

DUROGESIC D-TRANS® no se recomienda para usar en pacientes que requieran la administración concomitante de un IMAO. Se han informado interacciones severas e impredecibles con IMAO, incluyendo la potenciación de los efectos opiáceos o la potenciación de los efectos serotoninérgicos.

Fármacos Serotoninérgicos

La co-administración de fentanilo con agentes serotoninérgicos, tales como un Inhibidor Selectivo de Reabsorción de Serotonina (SSRI) o un Inhibidor de Reabsorción de Serotonina Norepinefrina (SNRI) o un Inhibidor de Monoamina Oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición que potencialmente amenaza a la vida.

Andrés Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

C4

Embarazo y lactancia

No existen datos adecuados sobre el uso de DUROGESIC D-TRANS® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva (ver Datos de Seguridad Preclínica). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. DUROGESIC D-TRANS® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. El síndrome de abstinencia neonatal se ha informado en niños recién nacidos con el uso materno crónico de DUROGESIC D-TRANS® durante el embarazo.

No se recomienda el uso de DUROGESIC D-TRANS® durante el parto debido a que el fentanilo cruza la placenta y puede 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 D-TRANS® en mujeres durante el período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

DUROGESIC D-TRANS® puede deteriorar la aptitud mental y/o física necesaria para llevar a cabo tareas potencialmente riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de eventos adversos en niños y adolescentes tratados con DUROGESIC D-TRANS® fue similar al observado en adultos. No se identificó ningún riesgo en la población pediátrica más allá de lo esperado con el uso de opioides para el alivio del dolor asociado con la enfermedad seria y no parece constituir un riesgo específico de pacientes pediátricos asociado con el uso de DUROGESIC D-TRANS® en niños de 2 años de edad cuando son tratados tal como se indica. Los eventos adversos más comúnmente informados en ensayos clínicos pediátricos fueron vómitos y náuseas.

Datos de Estudios Clínicos

La seguridad de DUROGESIC D-TRANS® fue evaluada en 216 sujetos que participaron en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (FEN-EMA-1) de DUROGESIC D-TRANS®. Estos sujetos

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Núm. 1471714

54



tomaron al menos una dosis de DUROGESIC D-TRANS[®] y proporcionaron datos de seguridad. Este 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 D-TRANS[®] ajustando la dosis al control adecuado del dolor comenzando desde 25 µg/h hasta una dosis máxima de 100 µg/h en incrementos de 25 µg/h. las reacciones adversas al medicamento (ADRs) informadas para >1% de los sujetos tratados con DUROGESIC D-TRANS[®] y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con placebo se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones Adversas al Medicamento informadas por >1% de los sujetos tratados con DUROGESIC D-TRANS[®] y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con placebo.

Clasificación por sistema/órgano	DUROGESIC D-TRANS [®] % (N=216)	Placebo % (N=200)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición		
Anorexia	4.6	0
Trastornos Psiquiátricos		
Depresión	1.4	0
Trastornos del Sistema Nervioso		
Somnolencia	19.0	2.5
Mareos	10.2	4.0
Insomnio	10.2	6.5
Trastornos del Oído y del Laberinto		
Vértigo	2.3	0.5
Trastornos Cardíacos		
Palpitaciones	3.7	1.0
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	40.7	16.5
Vómitos	25.9	2.5
Constipación	8.8	1.0
Dolor abdominal superior	2.8	1.5
Boca seca	2.3	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Hiperhidrosis	6.5	1.0
Prurito	3.2	2.0
Erupción cutánea	1.9	1.0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo		
Espasmos musculares	4.2	1.5
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración		
Fatiga	6.5	3.0
Sensación de frío	6.5	2.0
Malestar general	3.7	0.5

Andrea Vivante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pag. 24 de 33

4

Astenia	2.3	0
Edema periférico	1.4	1.0

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

Tabla 6. Reacciones Adversas al Medicamento informadas por >1% de los sujetos tratados con DUROGESIC D-TRANS® en 11 estudios clínicos de DUROGESIC D-TRANS®

Clasificación por sistema/órgano	DUROGESIC D-TRANS® % (N=1854)
Trastornos del Sistema Inmunológico	
Hipersensibilidad	1.0
Trastornos Psiquiátricos	
Ansiedad	2.5
Estado de confusión	1.7
Alucinaciones	1.2
Trastornos del Sistema Nervioso	
Dolor de cabeza	11.8
Temblor	2.6
Parestesia	1.8
Trastornos Gastrointestinales	
Diarrea	9.6
Dolor abdominal	2.9
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Eritema	1.2
Trastornos Renales y Urinarios	
Retención urinaria	1.4

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

Tabla 7: Reacciones Adversas al Medicamento informadas por <1% de los sujetos tratados con DUROGESIC D-TRANS®.

Clasificación por sistema/órgano
Trastornos Psiquiátricos
Desorientación
Estado de ánimo eufórico

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

4



Trastornos del Sistema Nervioso

Hipoestesia

Trastornos Oculares

Miosis

Trastornos Cardíacos

Cianosis

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Depresión respiratoria

Trastornos Gastrointestinales

Subíleo

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Dermatitis

Dermatitis alérgica

Dermatitis de contacto

Eczema

Trastornos de la piel

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo

Espasmos musculares

Trastornos del Aparato Reproductor y de la Mama

Disfunción eréctil

Disfunción sexual

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración

Dermatitis en el sitio de aplicación

Eczema en el sitio de aplicación

Hipersensibilidad en el sitio de aplicación

Reacción en el sitio de aplicación

Síndrome de abstinencia del medicamento

Enfermedad similar a la gripe

En la Tabla 8 se presentan todas las reacciones adversas al medicamento informadas por >1% de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC D-TRANS® (<18 años; N=289) de 3 estudios clínicos. Aunque los criterios de inclusión de los estudios pediátricos limitaron el enrolamiento de sujetos de 2 años de edad como mínimo, 2 sujetos de estos estudios recibieron su primera dosis de DUROGESIC D-TRANS® a los 23 meses.

Tabla 8: Reacciones Adversas al Medicamento informadas por >1% de los sujetos tratados con DUROGESIC D-TRANS® en 3 estudios clínicos de DUROGESIC D-TRANS®

Andrea Violante
 CO-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

CH



Clasificación por sistema/órgano	DUROGESIC D-TRANS® % (N=289)
Trastornos del Sistema Inmunológico	
Hipersensibilidad	3.1
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	
Anorexia	3.8
Trastornos Psiquiátricos	
Insomnio	5.5
Depresión	2.1
Alucinaciones	1.7
Trastornos del Sistema Nervioso	
Dolor de cabeza	16.3
Somnolencia	5.2
Mareos	2.1
Temblor	2.1
Hipoestesia	1.0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	
Depresión respiratoria	1.0
Trastornos Gastrointestinales	
Vómitos	33.9
Náuseas	23.5
Constipación	13.5
Diarrea	12.8
Dolor Abdominal	8.7
Dolor Abdominal superior	3.8
Boca seca	2.1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Prurito	12.8
Erupción cutánea	5.9
Hiperhidrosis	3.5
Eritema	3.1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	
Espasmos musculares	1.7
Trastornos Renales y Urinarios	
Retención urinaria	3.1
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	
Edema periférico	4.5
Fatiga	2.1
Reaccion en el sitio de aplicación	1.4
Astenia	1.4

Datos Posteriores a la Comercialización

Las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos durante la experiencia mundial posterior a la comercialización mundial que incluye todas las indicaciones con DUROGESIC D-TRANS® que cumplieron con los criterios para la determinación de umbrales se incluyen en la Tabla 9 y en la Tabla 10. Las

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11444

4



3827

reacciones adversas de la droga se clasifican por frecuencia, empleando la siguiente convención:

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
No Comunes	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Poco frecuente	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy Poco Frecuentes	$< 1/10.000$ incluyendo informes aislados

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Noa. N° 1414

C4

3827



Tabla 9. Reacciones Adversas Identificadas durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con DUROGESIC D-TRANS® por Categoría de Frecuencia Estimada a partir de los Índices de Reporte Espontáneo.

Trastornos del Sistema Inmunológico

Muy poco frecuentes Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide

Trastornos Psiquiátricos

Muy poco frecuente Agitación

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy poco frecuentes Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones Grand Mal), amnesia, disminución del nivel de conciencia, pérdida de la conciencia

Trastornos oculares

Muy raros Vision borrosa

Trastornos Cardíacos

Muy poco frecuentes Taquicardia, bradicardia

Trastornos Vasculares

Muy poco frecuentes Hipotensión, hipertensión

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Muy poco frecuentes Distrés respiratorio, apnea, bradipnea, hipoventilación, disnea (Ver Sobredosis para obtener información adicional sobre los eventos relacionados con depresión respiratoria),

Trastornos Gastrointestinales

Muy poco frecuentes Íleo, Dispepsia

Trastornos Generales y Afecciones en el lugar de la Administración

Muy poco frecuentes Sensación de cambio de la temperatura corporal, Rirexia

Andrea Violante
Ej. Directora Técnica
Aptorizada
Mat. Rec. N° 11414

Cy



Tabla 10. Reacciones Adversas Identificadas durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con DUROGESIC D-TRANS® por Categoría de Frecuencia Estimada a partir de la incidencia de Estudios Clínicos.

Trastornos del Sistema Inmunológico	
<i>Desconocido</i>	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos Psiquiátricos	
<i>No Comunes</i>	Agitación
Trastornos del Sistema Nervioso	
<i>No Comunes</i>	Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsiones Grand Mal), amnesia, Disminución del nivel de conciencia, pérdida de la conciencia
Trastornos oculares	
<i>Poco común</i>	Vision borrosa
Trastornos Cardíacos	
<i>Comunes</i>	Taquicardia
<i>No Comunes</i>	Bradycardia
Trastornos Vasculares	
<i>Comunes</i>	Hipertensión
<i>No Comunes</i>	Hipotensión
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	
<i>Comunes</i>	Disnea
<i>No Comunes</i>	Distrés respiratorio
<i>Poco Frecuentes</i>	Apnea, hipoventilación
<i>Desconocido</i>	Bradipnea (Ver Sobredosis para obtener información adicional sobre eventos relacionados con la depresión respiratoria)
Trastornos Gastrointestinales	
<i>Comunes</i>	Dispepsia
<i>No Comunes</i>	Íleo
Trastornos Generales y Afecciones en el lugar de la Administración	
<i>Muy Comunes</i>	Sensación de cambio de la temperatura corporal, Pirexia

Al igual que con otros analgésicos opioides, el uso repetido de DUROGESIC D-TRANS® puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia (tales como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus

[Handwritten signature]
Co-Directora Técnica
de SUS
Módulo 80 de 834

[Handwritten mark]

tratamientos previos con otros analgésicos opioides a DUROGESIC D-TRANS[®] o si se interrumpe el tratamiento repentinamente (Ver Posología y Modo de Administración). Se han informado muy pocos casos de niños recién nacidos que experimentaron síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron DUROGESIC D-TRANS[®] en forma crónica durante el embarazo (Ver Embarazo y Lactancia)

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 DUROGESIC D-TRANS[®] 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 de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Andrea Violante
68-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

GA

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN.

Cada parche DUROGESIC D-TRANS® se envasa en una sobre termosellado y se presenta en estuches que contienen 5 sobres

ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 32.394

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Parches de 25; 50; 75 y 100 µg/h

Elaborado en:

- I) ALZA Corporation Commercial Facility, 700 Eubanks Drive, Vacaville, CA 95688, USA y/o
- II) ALZA Ireland Ltd., Cahir Road, Cashel, Co. Tipperary, IRLANDA.
- III) Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BÉLGICA

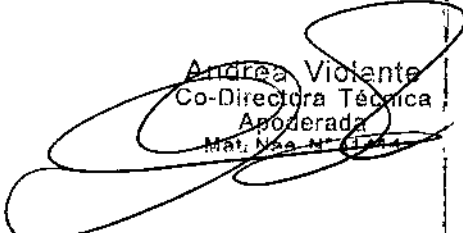
Parches de 12 µg/h

Elaborado en ALZA Ireland Ltd., Cahir Road, Cashel, Co. Tipperary, IRLANDA.

Estuchado en Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BÉLGICA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259,


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptorizada
Mat. N° 11.144

G

3 8 2 7



(1428) Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nro N° 11414