

# Lamuna® Fentanilo

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

Sistema de liberación transdérmico  
Venta bajo receta oficial INDUSTRIA ARGENTINA

Estupefaciente 1  
PARA APLICACIÓN TÓPICA.

## FÓRMULAS

LAMUNA® es un sistema de liberación transdérmico de tipo matriz polimérica cuyo principio activo es el fentanilo. LAMUNA® está diseñado para liberar fentanilo en forma sostenida durante un lapso de 72 hs, en las siguientes potencias (dosis):

Potencia [dosis] [µg/h]	Tamaño [cm²]	Contenido de fentanilo [mg]
25	15	4,8
50	30	9,6
75	45	14,4
100	60	19,2

## COMPOSICIÓN

Cada parche de LAMUNA® contiene:

LAMUNA® 25 µg/h: Fentanilo 4,8 mg, Copolímero 2-ethylhexilacrilato y vinilacetato (50:50) 83,3 mg, Copolímero de 2-ethylhexilacrilato, metilacrilato, ácido acrílico glucal y glicidilmetacrilato (62,2:32,0:5,7:0,1) 3,7 mg, 1-dodecanol (alcohol láurico) 10,2 mg, Film de políster/etylvinilacetato 15 cm², Film de políster siliconado 15 cm².

LAMUNA® 50 µg/h: Fentanilo 9,6 mg, Copolímero 2-ethylhexilacrilato y vinilacetato (50:50) 166,7 mg, Copolímero de 2-ethylhexilacrilato, metilacrilato, ácido acrílico glucal y glicidilmetacrilato (62,2:32,0:5,7:0,1) 7,3 mg, 1-dodecanol (alcohol láurico) 20,4 mg, Film de políster/etylvinilacetato 30 cm², Film de políster siliconado 30 cm².

LAMUNA® 75 µg/h: Fentanilo 14,4 mg, Copolímero 2-ethylhexilacrilato y vinilacetato (50:50) 250,0 mg, Copolímero de 2-ethylhexilacrilato, metilacrilato, ácido acrílico glucal y glicidilmetacrilato (62,2:32,0:5,7:0,1) 11,0 mg, 1-dodecanol (alcohol láurico) 30,6 mg, Film de políster/etylvinilacetato 45 cm², Film de políster siliconado 45 cm².

LAMUNA® 100 µg/h: Fentanilo 19,2 mg, Copolímero 2-ethylhexilacrilato y vinilacetato (50:50) 333,3 mg, Copolímero de 2-ethylhexilacrilato, metilacrilato, ácido acrílico glucal y glicidilmetacrilato (62,2:32,0:5,7:0,1) 14,7 mg, 1-dodecanol (alcohol láurico) 40,8 mg, Film de políster/etylvinilacetato 60 cm², Film de políster siliconado 60 cm².

EL SISTEMA DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO [PARCHE] CONSISTE EN:

1. Una lámina transparente de soporte ("backing");
2. Una matriz adhesiva compuesta que contiene Fentanilo
3. Una lámina de despegue.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide, derivado de la fenilpiperidina ATC: N02AB03

## INDICACIONES

Adultos: LAMUNA® está indicado para el tratamiento del dolor crónico intenso, que requiere la administración continua de opioides a largo plazo.

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

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

El fentanilo es un analgésico opioídeo que actúa fundamentalmente sobre el receptor opioide  $\mu$ . Los efectos terapéuticos primarios consisten en analgesia y sedación. La concentración plasmática analgésica mínima de fentanilo en pacientes que no han recibido tratamiento opioídeo se considera que está comprendida entre 0,3 y 1,5 ng/mL; en tanto que la frecuencia de los efectos secundarios aumenta con niveles plasmáticos superiores a 2 ng/mL. La concentración a la que ocurren las reacciones adversas a los opioídeos aumenta con la exposición del paciente al medicamento. El índice de tolerancia varía ampliamente en los distintos sujetos. A concentraciones analgésicas equivalentes, el fentanilo y la morfina producen un grado similar de hiponalesia. Durante la exposición crónica a fentanilo se desarrolla tolerancia a varios efectos, incluyendo la hiponalesia, pero pueden ocurrir episodios de desenso de la frecuencia respiratoria en cualquier momento durante la terapia. El fentanilo puede producir infrecuentemente bradicardia. Los efectos sobre el SNC suelen presentarse cuando la concentración sérica de fentanilo es superior a 3 ng/mL.

#### Población pediátrica

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

#### Farmacocinética

##### Absorción

LAMUNA® es un sistema de liberación transdérmico diseñado para la liberación continua de fentanilo a través de la piel durante un lapso de uso de 72 horas de su aplicación. Tras la aplicación de fentanilo, la piel bajo el parche absorbe el fentanilo y en las capas más altas de la piel se concentra un depósito de fentanilo. El fentanilo pasa entonces a circulación sistémica. La matriz polimérica y la difusión a través de capas cutáneas garantizan que la tasa de liberación sea relativamente constante. El gradiente de concentración existente entre el sistema y la concentración menor en la piel conduce a la liberación del medicamento. La biodisponibilidad media de fentanilo tras la aplicación del parche transdérmico es del 92%. Tras la aplicación inicial de fentanilo, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, estabilizándose generalmente entre las 12 y 24 horas y permaneciendo relativamente constantes durante el resto de las 72 horas del período de aplicación. Al final de la segunda aplicación durante 72 horas, se alcanza un estadio estacionario del concentración sérica y se mantiene durante las aplicaciones posteriores de un parche del mismo tamaño. Debido a la acumulación, los valores de AUC y Cmáx durante un intervalo de administración en estadio estacionario son aproximadamente un 40% mayores que tras una sola aplicación. Los pacientes alcanzan y mantienen una concentración sérica en estadio estacionario que está determinada por la variación individual de la permeabilidad cutánea y el aclaramiento corporal de fentanilo. Se ha observado una elevada variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas.

Un modelo farmacocinético ha sugerido que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar un 14% (intervalo 0-26%) si se aplica un nuevo parche después de 24 horas en vez de la aplicación recomendada a las 72 horas. La elevación de la temperatura corporal puede aumentar la absorción del fentanilo aplicado por vía transdérmica (ver Advertencias y Precauciones). Un aumento de la temperatura de la piel por la aplicación de una almohada térmica a baja temperatura sobre el parche de fentanilo durante las 10 primeras horas de una única aplicación incrementa el valor medio del AUC de fentanilo en 2,2 veces y la concentración media al final de la aplicación de calor en un 61%.

Distribución

El fentanilo se distribuye rápidamente a varios tejidos y órganos, como demuestra el alto volumen de distribución (3 a 10 l/kg tras su administración intravenosa a los pacientes). El fentanilo se acumula en el músculo esquelético y el tejido adiposo, y se libera lentamente a la sangre. En un estudio de pacientes con cáncer tratados con fentanilo transdérmico, la unión a proteínas plasmáticas fue, por término medio, del 95% (rango, 77-100%). El fentanilo atravesía fácilmente la barrera hematoencefálica. También atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

##### Metabolismo

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

Eliminación

Cuando se retira LAMUNA®, la concentración plasmática de fentanilo disminuye gradualmente. Después de 72 horas de aplicación del parche, el rango de vida media del fentanilo es de 20-27 horas. Como consecuencia de la absorción continua de fentanilo desde el depósito formado en la piel tras la retirada del parche, la vida media de fentanilo tras la administración transdérmica es entre 2 y 3 veces mayor que con la administración intravenosa. Aproximadamente el 75% se elimina a través de la orina, principalmente como metabolitos, y menos del 10% se excreta sin modificar. Alrededor del 9% de la dosis se recupera en las heces, fundamentalmente como metabolitos. El valor medio de la fracción no ligada a las proteínas plasmáticas se estima en 15 a 20%. Las modificaciones del pH pueden afectar la distribución de fentanilo entre plasma y SNC. El volumen de distribución medio es de 6 l/kg.

Linealidad/no linealidad

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

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches fentanilo no será el mismo durante las primeras 24 horas. Posteriormente, tras un aumento de la dosis en alcanzar un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por tanto, tras un aumento de la dosis, los pacientes deben llevar el parche con la dosis mayor durante los aplicaciones de fentanilo entre plasma y SNC. El volumen de distribución medio es de 6 l/kg.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches fentanilo no será el mismo durante las primeras 24 horas. Posteriormente, tras un aumento de la dosis en alcanzar un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por tanto, tras un aumento de la dosis, los pacientes deben llevar el parche con la dosis mayor durante los aplicaciones de fentanilo entre plasma y SNC. El volumen de distribución medio es de 6 l/kg.

Los parches de fentanilo se recomiendan cada 72 horas. Despues de cada período de 72 horas, se procede a despegar el parche en uso y a aplicar uno nuevo, según necesidad, en un área de piel diferente. Deben transcurrir varios días hasta aplicar un nuevo parche en la misma área de piel.

1) Elección de la dosis inicial

La dosis inicial de LAMUNA® depende del empleo previo de opioides por parte del paciente, de su estado general y del diagnóstico clínico que motivó la indicación. Se recomienda el uso de fentanilo en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores para considerar son las condiciones generales actuales y el estado médico del paciente, incluyendo peso corporal, edad y grado de debilidad, así como su grado de tolerancia a los opioides.

2) Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento

El parche de LAMUNA® se debe sustituir cada 72 horas. La dosis se ajustará en cada paciente hasta obtener un equilibrio entre la eficacia analgésica deseada y su tolerancia. El ajuste de la dosis debe realizarse normalmente en incrementos de 12 µg/h o 25 µg/h, aunque deberán tenerse en cuenta las necesidades de los analgésicos adicionales (morfina oral 45/90 mg/día ≈ fentanilo 12/25 µg/h) y la situación de dolor del paciente. Tras un aumento de la dosis, el paciente puede tardar hasta 6 días en alcanzar un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por tanto, tras un aumento de la dosis, los pacientes deben llevar el parche con la dosis mayor durante los aplicaciones de fentanilo entre plasma y SNC. El volumen de distribución medio es de 6 l/kg.

3) Elección de la dosis y tratamiento de mantenimiento

El parche de fentanilo se recomienda cada 72 horas. La dosis se ajustará en forma individualizada hasta que se alcance la eficacia analgésica deseada y la tolerancia. La dosis se debe aumentar de 12 µg/h o 25 µg/h. Los pacientes podrán cambiar entonces a fentanilo. Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que fentanilo es la única opción de tratamiento adecuada para los pacientes sin tratamiento previo con opioides, solo se valorará la dosis inicial más baja (es decir, 12 µg/h). En estos casos el paciente debe ser estrechamente monitorizado. Existe la posibilidad de que se produzca hiponalesia grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de fentanilo, al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides.

4) Interrupción del tratamiento con LAMUNA®

Cuando se considere necesario interrumpir el tratamiento con LAMUNA®, la sustitución con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentando paulatinamente. Como se sabe, los niveles de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar LAMUNA®. En general, la suspensión de la analgesia con opioides debe ser gradual. El período de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen al 50% será como mínimo de 20 horas.

En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver Advertencias y Precauciones y Sobredosificación).

5) Interrupción del tratamiento con LAMUNA®

Cuando se considere necesario interrumpir el tratamiento con LAMUNA®, la sustitución con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis de LAMUNA® y aumentando paulatinamente. Como se sabe, los niveles de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar LAMUNA®. En general, la suspensión de la analgesia con opioides debe ser gradual. El período de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen al 50% será como mínimo de 20 horas.

En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver Advertencias y Precauciones y Sobredosificación).

6) Interrupción del tratamiento con LAMUNA®

Cuando se considere necesario interrumpir el tratamiento con LAMUNA®, la sustitución con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis de LAMUNA® y aumentando paulatinamente. Como se sabe, los niveles de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar LAMUNA®. En general, la suspensión de la analgesia con opioides debe ser gradual. El período de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen al 50% será como mínimo de 20 horas.

En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver Advertencias y Precauciones y Sobredosificación).

7) Interrupción del tratamiento con LAMUNA®

Cuando se considere necesario interrumpir el tratamiento con LAMUNA®, la sustitución con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis de LAMUNA® y aumentando paulatinamente. Como se sabe, los niveles de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar LAMUNA®. En general, la suspensión de la analgesia con opioides debe ser gradual. El período de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen al 50% será como mínimo de 20 horas.

En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver Advertencias y Precauciones y Sobredosificación).

8) Interrupción del tratamiento con LAMUNA®

Cuando se considere necesario interrumpir el tratamiento con LAMUNA®, la sustitución con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis de LAMUNA® y aumentando paulatinamente. Como se sabe, los niveles de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar LAMUNA®. En general, la suspensión de la analgesia con opioides debe ser gradual. El período de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen al 50% será como mínimo de 20 horas.

En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver Advertencias y Precauciones y Sobredosificación).

9) Interrupción del tratamiento con LAMUNA®

Cuando se considere necesario interrumpir el tratamiento con LAMUNA®, la sustitución con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis de LAMUNA® y aumentando paulatinamente. Como se sabe, los niveles de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar LAMUNA®. En general, la suspensión de la analgesia con opioides debe ser gradual. El período de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen al 50% será como mínimo de 20 horas.

En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia (ver Advertencias y Precauciones y Sobredosificación).

10) Interrupción del tratamiento con LAMUNA®

Cuando se considere necesario interrumpir el tratamiento con LAMUNA®, la sustitución con otros opioides debe ser gradual, comenzando con una dosis de LAMUNA® y aumentando paulatinamente. Como se sabe, los niveles de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar LAMUNA®. En general, la suspensión de la analgesia con opioides debe ser gradual. El período de tiempo hasta que las concentraciones séricas de fent

Por tanto, ellos deben mantener todos los parches fuera de la vista y del alcance de los niños, tanto antes como después de su uso. Debido a los riesgos, incluyendo la muerte, asociados con una ingestión accidental, mal uso y abuso, se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores que guarden fentanilo en un lugar protegido y seguro, no accesible a otras personas.

Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas peligrosas deben ser vigilados durante períodos de hasta 24 horas después de suspender LAMUNA® o durante más tiempo, según los síntomas clínicos, debido a que las concentraciones plasmáticas de fentanilo disminuyen gradualmente, tardando entre 20 y 27 horas en reducir a un 50% su concentración.

LAMUNA® contiene un principio activo en una cantidad potencialmente mortal, especialmente para niños. Por tanto, LAMUNA® debe mantenerse fuera del alcance de los niños, antes y después de su uso. Debido a los riesgos, incluyendo la muerte, asociados con una ingestión accidental, mal uso y abuso, se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores que guarden fentanilo en un lugar protegido y seguro, no accesible a otras personas.

LAMUNA® debería ser prescrito sólo por profesionales familiarizados con el empleo de opioides potentes. El uso concomitante de otros depresores del SNC (incluyendo otros opioides, agentes sedantes y/o hipnóticos, relajantes musculares, bebidas alcohólicas, etc.) puede ocasionar un efecto aditivo sobre el estado de conciencia, la respiración y/o la tensión arterial. En tales circunstancias debe evaluarse la posibilidad de reducir las dosis individuales de cada agente. Como ocurre con los opioides más potentes, algunos enfermos pueden experimentar una depresión respiratoria significativa con LAMUNA®, por lo cual se debe estar atento ante la posible aparición de este cuadro. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche LAMUNA® debido a la caída progresiva de los niveles de fentanilo en sangre.

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

En casos muy raros, en pacientes sin tratamiento previo con opioides, el uso de parches de fentanilo se ha asociado a depresión respiratoria significativa y/o mortal cuando se usó como tratamiento opioide inicial, en especial en pacientes con dolor no oncológico. Existe la posibilidad de que se produzca hipoventilación grave o potencialmente mortal, incluso si se utiliza la dosis más baja de fentanilo al comienzo del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con opioides, sobre todo en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia al desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre los pacientes. Se recomienda el uso de fentanilo en pacientes que hayan demostrado tolerancia previa a los opioides (ver **Posología y Forma de Administración**).

#### Depresión respiratoria

Algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con fentanilo; se deben vigilar estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede permanecer tras la retirada del parche de fentanilo. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al incrementar la dosis de fentanilo.

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, que incluyen apnea central del sueño (ACS) e hipoxia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis-dependiente. Se debe considerar la disminución de la dosis total de opioides en los pacientes que presenten ACS. Riesgo del uso concomitante de depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados, el alcohol y los medicamentos narcóticos depresores del SNC. El uso concomitante de fentanilo con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, alcohol o medicamentos narcóticos depresores del SNC puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con medicamentos sedantes se debe reservar para los pacientes para los que no sean posibles opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir fentanilo de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Hay que vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que conozcan estos síntomas (ver **Interacción con otros medicamentos**).

#### Enfermedad pulmonar crónica

Fentanilo puede provocar reacciones adversas más graves en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de otra naturaleza. Los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas. Efectos del tratamiento a largo plazo y tolerancia.

En todos los pacientes, se puede desarrollar tolerancia a los efectos analgésicos, hiperalgesia, dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides, mientras que se desarrolla tolerancia parcial para algunos efectos adversos como el estreñimiento inducido por opioides. Particularmente en pacientes con dolor crónico no oncológico, se ha notificado que ellos probablemente no experimentan una mejoría significativa en la intensidad del dolor con el tratamiento continuo con opioides a largo plazo. Se recomienda reevaluar periódicamente la idoneidad del uso continuado de fentanilo en el momento de renovar la prescripción de los pacientes. Cuando se decide que la continuación no aporta ningún beneficio, se deberá aplicar una reducción gradual de la dosis para abordar los síntomas de abstinencia. No suspende bruscamente fentanilo en un paciente con dependencia física a los opioides. Se puede producir síntoma de abstinencia con la suspensión brusca del tratamiento o la reducción brusca de la dosis. Se ha notificado que una disminución rápida de fentanilo en pacientes con dependencia física a los opioides puede provocar síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado (ver **Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas**). Cuando un paciente deje de necesitar tratamiento, se aconseja reducir gradualmente la dosis para reducir al mínimo los síntomas de abstinencia. La disminución progresiva a partir de una dosis alta puede

llevar semanas o meses. El síndrome de abstinencia a los opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudor, escalofríos, migraña, midriasis y palpitaciones. También pueden aparecer otros síntomas como irritabilidad, agitación, ansiedad, hipercinesia, temblor, dolor, insomnio, anorexia, calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la tensión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca. **Trastorno por consumo de opioides (Abuso y dependencia)**

Tras la administración repetida de opioides puede aparecer tolerancia a los efectos de estas drogas y dependencia física y psicológica.

El uso repetido de fentanilo puede conducir a un trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o mal uso intencionado de fentanilo puede causar sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en los pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en los consumidores actuales de tabaco o en los pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad). Hay que vigilar a todos los pacientes tratados con medicamentos opioides en busca de signos de TCO, como comportamiento de búsqueda de medicamentos (p. ej., peticiones de recetas demasiado tempranas), sobre todo, a los pacientes que tengan mayor riesgo. Esto incluye la revisión de los medicamentos opioides y psicoactivos concomitantes (como las benzodiazepinas). En los pacientes con signos y síntomas de TCO se deberá considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones. Si se va a interrumpir el tratamiento con opioides.

#### Trastorno del sistema nervioso central, incluida la hipertensión intracranal

Fentanilo se debe administrar con cautela a los pacientes más vulnerables a los efectos de la retención de  $\text{CO}_2$ , como son aquellos con hipertensión endocraneana, traumatismo severo de cráneo, alteraciones de conciencia o coma. Fentanilo debe administrarse con prudencia en caso de tumores cerebrales.

#### Hipotensión

Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia aguda. La hipotensión sintomática y/o hipovolemias subyacentes deben ser tratadas con antecedentes personales de hipotensión o de hipovolemia.

#### Insuficiencia hepática

Dado que el fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática puede retrasar su eliminación. Deben observarse de cerca los pacientes con trastornos hepáticos que reciben fentanilo en busca de signos de intoxicación por fentanilo, reduciendo la dosis de fentanilo si es necesario (ver **Propiedades Farmacocinéticas**).

#### Insuficiencia renal

Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte a la eliminación de fentanilo de forma clínicamente relevante, se aconseja precaución porque no se ha evaluado la farmacocinética de fentanilo en esta población de pacientes (ver **Propiedades Farmacocinéticas**). Solo debe considerarse el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. Si los pacientes con trastornos renales reciben fentanilo, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de intoxicación por fentanilo, y debe reducirse la dosis si es necesario. Se aplican restricciones adicionales a los pacientes sin tratamiento previo con opioides y con insuficiencia renal (ver **Posología y Forma de Administración**).

#### Reacciones no-epilepticas (mio)clónicas

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

#### Uso en deportistas

El uso de parches de fentanilo puede conducir a una prueba de dopaje positivo.

El uso de parches de fentanilo como agente de dopaje puede ser peligroso para la salud.

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

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbupfina o pentazocina (ver **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

#### Enfermedad cardíaca

El fentanilo puede producir bradicardia y por este motivo, debe administrarse con precaución en caso de pacientes con bradiarritmias.

#### Febre/exposición a calor externo

De acuerdo con un modelo farmacocinético, la concentración sérica de fentanilo se eleva aproximadamente en un tercio cuando la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por eso, conviene vigilar los efectos secundarios de tipo opioide que pueden sobrevenir en los pacientes con fiebre y ajustar la dosis de LAMUNA®, según sea necesario.

Existe un riesgo potencial de aumento en la liberación del fentanilo del parche, dependiendo de la temperatura, que puede conducir a una posible sobredosis y muerte. Debe evitarse la aplicación de fuente directas de calor externo sobre el lugar de administración de LAMUNA®, del tipo de almohadillas eléctricas, cunas con agua caliente, lámparas de calor, tomar sol, saunas, bolsa de agua caliente, baño caliente prolongado y bañeras de tipo jacuzzi.

#### Síndrome serotonérnico

Se recomienda precaución cuando se administra fentanilo conjuntamente con medicamentos que afectan a los sistemas de neurotransmisores serotonérnico. Se puede desarrollar síndrome serotonérnico, que puede comprometer seriamente la vida del paciente, con el uso concomitante de medicamentos serotonérnico, tales como Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los Inhibidores de la Monoaminoxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro del intervalo de dosis recomendada (ver **Interacciones con otros medicamentos**).

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

##### Interacciones farmacocinéticas

Medicamentos de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol y los medicamentos narcóticos depresores del SNC. La administración concomitante de fármacos depresores del sistema nervioso central (tales como agentes opioides, benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos con efecto sedante o de bebidas alcohólicas y medicamentos narcóticos depresores del SNC) mielorelajantes y gabapentínicos (gabapentina y pregabalin) puede provocar efectos depresores aditivos. Esto puede ocurrir hipoventilación, hipotensión, y en casos severos, sedación profunda o incluso coma o muerte. Por este motivo, se requiere un control estrecho de todos los pacientes cuando se administran de manera concomitante fármacos depresores del SNC. Esta combinación debe reservarse solo para los pacientes para los que no sea posible otra opción terapéutica. El uso concomitante

comienda el uso concomitante de fentanilo con inhibidores del CYP3A4 salvo que los beneficios superen el mayor riesgo de reacciones adversas. En general, los pacientes deben esperar 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de fentanilo. No obstante, la duración de la inhibición varía y, con algunos inhibidores del CYP3A4 con una vida media larga, como amiodarona, o para inhibidores tiempo-dependientes tales como Eritromicina, Idoxelisib, Nicardipino y Ritonavir, puede necesitarse un período más prolongado. Por tanto, se debe consultar la información de producto del inhibidor del CYP3A4 para conocer la vida media del principio activo y la duración del efecto inhibidor antes de aplicar el primer parche de fentanilo. Los pacientes tratados con fentanilo deben esperar al menos una semana tras la retirada del último parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de fentanilo con un inhibidor del CYP3A4, se debe garantizar una vigilancia estrecha por la aparición de signos o síntomas de un aumento o prolongación de los efectos terapéuticos y adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y se debe reducir o interrumpir la dosis de fentanilo si se considera necesario (ver **Interacciones con otros medicamentos y formas de interacción**).

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

Tras la administración repetida de opioides puede aparecer tolerancia a los efectos de estas drogas y dependencia física y psicológica.

El uso repetido de fentanilo puede conducir a un trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o mal uso intencionado de fentanilo puede causar sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en los pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en los consumidores actuales de tabaco o en los pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad). Hay que vigilar a todos los pacientes tratados con medicamentos opioides en busca de signos de TCO, como comportamiento de búsqueda de medicamentos (p. ej., peticiones de recetas demasiado tempranas), sobre todo, a los pacientes que tengan mayor riesgo. Esto incluye la revisión de los medicamentos opioides y psicoactivos concomitantes (como las benzodiazepinas). En los pacientes con signos y síntomas de TCO se deberá considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones. Si se va a interrumpir el tratamiento con opioides.

#### Exposición accidental debido a una transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de una persona que no lo está utilizando (particularmente un niño), mientras se comparte cama o hay contacto físico cercano con una persona que lleva el parche, puede resultar en una sobredosis para la persona que no utiliza el parche. Se debe avisar a los pacientes que, si accidentalmente se hará con precaución. Se observarán cuidadosamente al paciente, en especial, durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis (ver **Advertencias y Precauciones**).

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

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbupfina o pentazocina (ver **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

#### Medicamentos serotonérnico

LAMUNA® puede alterar la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o la operación de cierto tipo de maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman fentanilo o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### Carcinogénesis, Mutagénesis y Deteriorio de la fertilidad

No hay evidencias de mutagenicidad en estudios llevados a cabo "in vivo" y "in vitro" con fentanilo. Debido a que no se han llevado a cabo estudios a largo plazo con fentanilo no se conoce su potencial carcinogénico. En estudios experimentales, el fentanilo ha mostrado causar un deterioro de la fertilidad, pero no hay evidencias de efectos teratogénicos.

#### Interacciones farmacocinéticas

Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Dado que el metabolismo de fentanilo es mediado por la isoenzima CYP3A4, de forma rápida, la coadministración de drogas que inhiben esta isoenzima puede disminuir la depuración del fentanilo, aumentando las concentraciones plasmáticas de fentanilo y se obtuvieron datos de seguridad. Atendiendo a los datos agregados de seguridad recopilados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con fentanilo no se conoce su potencial carcinogénico. En estudios experimentales, el fentanilo ha mostrado causar un deterioro de la fertilidad, pero no hay evidencias de efectos teratogénicos.

#### REACCIONES ADVERSAS

LAMUNA® puede alterar la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o la operación de cierto tipo de maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman fentanilo o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### Medicamentos serotonérnico

LAMUNA® puede alterar la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o la operación de cierto tipo de maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman fentanilo o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

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

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbupfina o pentazocina (ver **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

#### Medicamentos serotonérnico

LAMUNA® puede alterar la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o la operación de cierto tipo de maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman fentanilo o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### Medicamentos serotonérnico

LAMUNA® puede alterar la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o la operación de cierto tipo de maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman fentanilo o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.