RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MATRIFEN 12 microgrammi/ora cerotto transdermico
MATRIFEN 25 microgrammi/ora cerotto transdermico
MATRIFEN 50 microgrammi/ora cerotto transdermico
MATRIFEN 75 microgrammi/ora cerotto transdermico
MATRIFEN 100 microgrammi/ora cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Matrifen 12 microgrammi/ora: Ogni cerotto transdermico contiene 1,38 mg di fentanil in un cerotto di 4,2 cm^2 e rilascia 12 microgrammi/ora di fentanil

Matrifen 25 microgrammi/ora: Ogni cerotto transdermico contiene 2,75 mg di fentanil in un cerotto di 8,4 cm^2 e rilascia 25 microgrammi/ora di fentanil

Matrifen 50 microgrammi/ora: Ogni cerotto transdermico contiene 5,50 mg di fentanil in un cerotto di 16,8 cm^2 e rilascia 50 microgrammi/ora di fentanil

Matrifen 75 microgrammi/ora: Ogni cerotto transdermico contiene 8,25 mg di fentanil in un cerotto di 25,2 cm^2 e rilascia 75 microgrammi/ora di fentanil

Matrifen 100 microgrammi/ora: Ogni cerotto transdermico contiene 11,0 mg di fentanil in un cerotto di 33,6 cm^2 e rilascia 100 microgrammi/ora di fentanil

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto rettangolare, traslucido con una pellicola protettiva rimovibile. La pellicola protettiva è più larga del cerotto.

I cerotti sono marcati con stampa a colori riportante denominazione e dosaggio:
cerotto da 12 microgrammi/ora: stampa marrone
cerotto da 25 microgrammi/ora: stampa rossa
cerotto da 50 microgrammi/ora: stampa verde
cerotto da 75 microgrammi/ora: stampa azzurra
cerotto da 100 microgrammi/ora: stampa grigia

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
MATRIFEN è indicato nel trattamento del dolore cronico severo che richiede somministrazione continua a lungo termine di oppioidi.

Bambini
Trattamento a lungo termine del dolore cronico severo nei bambini di età superiore a 2 anni che sono già in trattamento con oppioidi.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose di MATRIFEN deve essere personalizzata in base alle condizioni del paziente e deve essere valutata a intervalli regolari dopo l'applicazione. Deve essere utilizzata la dose minima efficace. I cerotti sono progettati per rilasciare circa 12, 25, 50, 75 e 100 mcg/h di fentanil nella circolazione sistemica, che rappresentano rispettivamente circa 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 e 2,4 mg al giorno.

Scelta del dosaggio iniziale
La dose appropriata iniziale di MATRIFEN deve basarsi sull'uso corrente di oppioidi da parte del paziente. Si raccomanda di utilizzare MATRIFEN in pazienti che hanno dimostrato tolleranza agli oppioidi. Altri fattori da considerare sono le condizioni generali e mediche del paziente, inclusi il peso, l'età e il grado di debilitazione nonché il grado di tolleranza agli oppioidi.

Adulti

Pazienti con tolleranza agli oppioidi
Per convertire i pazienti con tolleranza agli oppioidi dal trattamento con oppioidi per via orale o parenterale al trattamento con MATRIFEN fare riferimento alla tabella di conversione di potenza equianalgesica sottostante. La dose potrà essere successivamente aumentata o diminuita gradualmente, se necessario, con variazioni di 12 o 25 mcg/h in modo da raggiungere la dose minima appropriata di MATRIFEN a seconda della risposta e delle esigenze analgesiche supplementari.

Pazienti naïve agli oppioidi
Generalmente la via di somministrazione transdermica non è raccomandata in pazienti naïve agli oppioidi. Devono essere considerate vie alternative di somministrazione (orale, parenterale). Per prevenire il sovradosaggio si raccomanda che i pazienti naïve ricevano basse dosi di oppioidi a rilascio immediato (ad es. morfina, idromorfone, ossicodone, tramadolo e codeina) che devono essere aumentate gradualmente fino a raggiungere una dose analgesica equivalente a MATRIFEN con un rilascio di 12 mcg/h o 25 mcg/h. A questo punto i pazienti possono passare a MATRIFEN.

In circostanze in cui è impossibile cominciare con oppioidi orali e MATRIFEN è l'unica opzione di trattamento appropriata per un paziente naïve agli oppioidi, la dose iniziale deve essere quella più bassa (cioè 12 mcg/h). In tali circostanze il paziente deve essere attentamente monitorato. Nei pazienti naïve agli oppioidi, la possibilità di ipoventilazione grave o pericolosa per la vita esiste anche se per iniziare la terapia viene utilizzata la dose più bassa di MATRIFEN (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Conversione della potenza equianalgesica
Nei pazienti che stanno assumendo analgesici oppioidi, la dose iniziale di MATRIFEN deve essere basata sulla dose giornaliera dell'oppioide precedente. Per calcolare la dose iniziale appropriata di MATRIFEN, seguire i passaggi riportati di seguito.
1. Calcolare la dose delle 24 ore (mg/die) dell'oppioide attualmente utilizzato.
2. Convertire questa quantità nella dose equianalgesica di morfina orale delle 24 ore utilizzando i fattori di moltiplicazione nella Tabella 1 per la via di somministrazione appropriata.
3. Per ricavare la dose di MATRIFEN corrispondente alla dose equianalgesica calcolata di morfina per le 24 ore, usare la Tabella 2 o Tabella 3 di conversione della dose come segue:
a. la Tabella 2 indica le dosi per pazienti adulti che necessitano di rotazione dell'oppioide o che sono meno stabili clinicamente (il rapporto di conversione da morfina orale a fentanil transdermico è circa pari a 150:1)
b. la Tabella 3 indica le dosi per pazienti adulti che sono in terapia stabile e ben tollerata con oppioidi (il rapporto di conversione da morfina orale a fentanil transdermico è circa pari a 100:1).

Tabella 1: Tabella di conversione – fattori di moltiplicazione per convertire la dose giornaliera degli oppioidi precedenti alla dose equianalgesica di morfina orale per le 24 ore (mg/die di oppioide precedente x fattore di moltiplicazione = dose equianalgesica di morfina orale per le 24 ore)

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Oppioide precedente	Via di somministrazione	Fattore moltiplicativo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Morfina	orale	1[a]
	parenterale	3
Buprenorfina	sublinguale	75
	parenterale	100
Codeina	orale	0,15
	parenterale	0,23[b]
Diamorfina	orale	0,5
	parenterale	6[b]
Fentanil	orale	-
	parenterale	300
Idromorfone	orale	4
	parenterale	20[b]
Ketobemidone	orale	1
	parenterale	3
Levorfanolo	orale	7,5
	parenterale	15[b]
Metadone	orale	1,5
	parenterale	3[b]
Ossicodone	orale	1.5
	parenterale	3
Ossimorfone	rettale	3
	parenterale	30[b]
Petidina	orale	-
	parenterale	0,4[b]
Tapentadolo	orale	0,4
	parenterale	-
Tramadolo	orale	0,25
	parenterale	0,3

[a] La potenza orale/IM per la morfina è basata sull'esperienza clinica in pazienti con dolore cronico.
[b] Basato su studi con dose singola in cui una dose IM di ciascun principio attivo elencato è stata confrontata con morfina per stabilirne la potenza relativa. Le dosi orali sono quelle raccomandate quando si passa dalla via parenterale alla via orale.

Tabella 2: *Dose iniziale raccomandata di MATRIFEN in base alla dose giornaliera orale di morfina (per i pazienti con necessità di rotazione dell'oppioide o per i pazienti clinicamente meno stabili il rapporto di conversione da morfina orale a fentanil transdermico è circa pari a 150:1)1*

Morfina orale nelle 24 ore (mg/die)	*Dose di MATRIFEN (mcg/h)*
<90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[1]Negli studi clinici questi intervalli di dose giornaliera orale di morfina sono stati impiegati come base per la conversione al trattamento con MATRIFEN.

Tabella 3 : Dose iniziale raccomandata di MATRIFEN in base alla dose giornaliera orale di morfina (per i pazienti in terapia stabile e ben tollerata con oppioidi il rapporto di conversione da morfina orale a fentanil transdermico è circa pari a 100:1)

Morfina orale nelle 24 ore (mg/die)	**Dose di MATRIFEN (mcg/h)**
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La valutazione iniziale del massimo effetto analgesico di MATRIFEN non può essere effettuata prima di 24 ore dalla applicazione del cerotto, in quanto la concentrazione plasmatica di fentanil aumenta gradualmente nelle 24 ore successive alla prima applicazione del cerotto transdermico.

Pertanto, dopo l'applicazione del primo cerotto transdermico, la terapia analgesica precedente deve essere eliminata gradualmente sino a quando viene raggiunta l'efficacia analgesica con MATRIFEN.

Aumento graduale della dose e Terapia di mantenimento
Il cerotto di MATRIFEN deve essere sostituito ogni 72 ore.

La dose deve essere aumentata gradualmente e personalizzata sulla base dell'impiego giornaliero medio di analgesici supplementari, fino a raggiungere un equilibrio tra efficacia analgesica e tollerabilità. L'aumento graduale della dose normalmente deve essere eseguito con incrementi di 12 o di 25 mcg/h, sebbene si debba tenere conto delle esigenze analgesiche supplementari (morfina orale 45/90 mg/die ≈ MATRIFEN 12/25 mcg/h) e dell'entità del dolore del paziente. In seguito a un incremento della dose, il paziente può impiegare fino a 6 giorni per raggiungere un equilibrio con il nuovo livello di dose. Pertanto, dopo un incremento della dose, i pazienti devono indossare il cerotto della dose più alta per due applicazioni di 72 ore prima di effettuare qualsiasi altro incremento della dose.

Per dosi superiori a 100 mcg/h è possibile usare più di un cerotto di MATRIFEN alla volta. I pazienti potrebbero avere periodicamente necessità di dosi integrative di un analgesico a breve azione per il dolore "breakthrough". Quando la dose di MATRIFEN supera i 300 mcg/h per alcuni pazienti potrebbero essere necessari metodi addizionali o alternativi di somministrazione dell'oppioide.

Se l'analgesia è insufficiente, soltanto durante la prima applicazione, il cerotto di MATRIFEN può essere sostituito dopo 48 ore con un cerotto della stessa dose, oppure la dose può essere aumentata dopo 72 ore. Se il cerotto deve essere sostituito (ad es. se si stacca) prima di 72 ore, si deve applicare un cerotto dello stessa dose in una zona cutanea differente. Ciò può provocare un aumento delle concentrazioni sieriche (vedere paragrafo 5.2) e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Interruzione della terapia con MATRIFEN
Se fosse necessario interrompere la terapia con MATRIFEN, la sua sostituzione con altri farmaci oppioidi dovrà essere graduale, iniziando con una dose bassa da aumentare progressivamente poiché i livelli plasmatici di fentanil scendono gradualmente dopo la rimozione di MATRIFEN. Possono essere necessarie oltre 20 ore perché la concentrazione plasmatica di fentanil diminuisca del 50%. In generale, l'interruzione dell'analgesia di tipo oppiaceo deve essere graduale al fine di prevenire i sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.8).

I sintomi da astinenza da oppiacei possono insorgere in alcuni pazienti dopo la conversione o l'aggiustamento della dose.

Le Tabelle 1, 2 e 3 devono essere utilizzate solo per la conversione da altri oppioidi a MATRIFEN e non da MATRIFEN ad altre terapie, per evitare di sovrastimare la nuova dose analgesica e di causare un possibile sovradosaggio.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
I pazienti anziani devono essere osservati attentamente e la dose deve essere personalizzata in base alle condizioni del paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti anziani naïve agli oppioidi il trattamento deve essere considerato solo se i benefici superano i rischi. In questi casi per il trattamento iniziale deve essere considerata solo la dose di 12 mcg/h di MATRIFEN.

Compromissione renale ed epatica
I pazienti con compromissione renale o epatica devono essere osservati attentamente e la dose deve essere personalizzata in base alle condizioni del paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti naïve agli oppioidi con compromissione renale o epatica, il trattamento deve essere considerato solo se i benefici superano i rischi. In questi casi per il trattamento iniziale deve essere considerata solo la dose di 12 mcg/h di MATRIFEN.

Popolazione pediatrica

Bambini di età uguale o superiore a 16 anni
Seguire la posologia raccomandata per gli adulti.

Bambini di età compresa tra 2 e 16 anni
MATRIFEN deve essere somministrato solo a pazienti pediatrici con tolleranza agli oppioidi (età 2-16 anni) che stanno già ricevendo almeno 30 mg di morfina orale equivalenti al giorno. Per la conversione di pazienti pediatrici da oppioidi orali o parenterali a MATRIFEN, fare riferimento alla conversione della potenza equianalgesica (Tabella 1) e alla dose raccomandata di MATRIFEN in base alla dose giornaliera di morfina orale (Tabella 4).

Tabella 4: Dose raccomandata di MATRIFEN per pazienti pediatrici[1] in base alla dose giornaliera di morfina orale[2]

Morfina orale nelle 24 ore (mg/die)	**Dose di MATRIFEN (mcg/h)**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

30.44	12
45.134	25

[1]La conversione a MATRIFEN per dosi superiori a 25 mcg/h è uguale a quella dei pazienti adulti (vedere Tabella 2).
[2] Negli studi clinici questi intervalli di dose giornaliera di morfina orale sono stati impiegati come base per la conversione a MATRIFEN.

In due studi pediatrici la dose necessaria di fentanil cerotto transdermico è stata calcolata conservativamente: una dose giornaliera da 30 mg a 44 mg di morfina orale o di oppioide equivalente è stata sostituita con un cerotto di MATRIFEN 12 mcg/h. Questa tabella di conversione per i bambini si deve applicare solo in caso di passaggio da morfina orale (o suo equivalente) a MATRIFEN cerotti. La tabella di conversione non deve essere usata per conversioni da MATRIFEN ad altri oppioidi, poiché potrebbe comportare un sovradosaggio.

L'effetto analgesico della prima dose dei cerotti di MATRIFEN non sarà ottimale nelle prime 24 ore. Pertanto, durante le prime 12 ore dopo il passaggio a MATRIFEN, il paziente dovrà ricevere la precedente dose usuale di analgesici. Nelle successive 12 ore questi analgesici devono essere somministrati in base alla necessità clinica.

Si raccomanda di monitorare il paziente per la valutazione degli eventi avversi, che possono includere ipoventilazione, per almeno 48 ore dopo l'inizio della terapia con MATRIFEN o durante l'aumento graduale della dose (vedere Paragrafo 4.4).

MATRIFEN non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore a 2 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

Aumento graduale della dose e Terapia di mantenimento nei bambini
Il cerotto di MATRIFEN deve essere sostituito ogni 72 ore. La dose deve essere aumentata gradualmente e personalizzata fino a raggiungere un equilibrio tra efficacia analgesica e tollerabilità.

La dose non deve essere aumentata ad intervalli inferiori alle 72 ore. Se l'effetto analgesico di MATRIFEN è insufficiente, si deve somministrare una dose integrativa di morfina o di un altro oppioide a breve durata d'azione. A seconda delle esigenze analgesiche supplementari e dell'entità del dolore del bambino, si può decidere di aumentare la dose. Gli aggiustamenti della dose devono essere eseguiti con incrementi/decrementi di 12 mcg/h.

Modo di somministrazione
MATRIFEN è un cerotto per uso transdermico.
MATRIFEN deve essere applicato su una superficie piatta di epidermide non irritata e non irradiata del tronco o della parte superiore del braccio .

Nei bambini piccoli, la parte superiore del dorso è la sede preferibile per minimizzare la possibilità che il bambino rimuova il cerotto.

La sede di applicazione deve essere depilata (un'area glabra è preferibile) utilizzando delle forbici (non un rasoio) prima dell'applicazione. Se la sede di applicazione necessita di una pulizia preliminare, questa va fatta con sola acqua (pulita). Non devono essere usati saponi, oli, lozioni o qualsiasi altro agente che possa irritare la pelle o alterarne le caratteristiche. La pelle deve essere perfettamente asciutta prima che venga applicato il cerotto. I cerotti devono essere ispezionati visivamente prima dell'uso. Cerotti tagliati, divisi, o danneggiati in qualsiasi modo non devono essere utilizzati.

MATRIFEN deve essere applicato immediatamente dopo averlo estratto dall'involucro sigillato. Per rimuovere il cerotto dalla bustina di protezione, individuare la tacca pre-tagliata (indicata sull'etichetta da una freccia) lungo il bordo sigillato. Piegare la bustina a livello della tacca, quindi strappare attentamente. Aprire ulteriormente l'involucro lungo entrambi i lati in modo da avere la bustina aperta come un libro. il rivestimento protettivo che ricopre il cerotto è diviso in 2. Piegare il cerotto nel mezzo e staccare ciascuna metà del rivestimento separatamente. Evitare di toccare il lato adesivo del cerotto. Applicare il cerotto sulla

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

pelle esercitando una leggera pressione con il palmo della mano per circa 30 secondi accertandosi che i bordi siano ben aderenti, quindi lavarsi le mani in acqua corrente.

MATRIFEN deve essere portato per 72 ore ininterrottamente. Ogni nuovo cerotto transdermico deve essere applicato in un punto della pelle diverso dal precedente dopo la rimozione di quest'ultimo. Lasciar passare diversi giorni prima di applicare un nuovo cerotto nella stessa area cutanea.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Dolore acuto o postoperatorio, poiché non è possibile aumentare gradualmente la dose durante un impiego a breve termine e potrebbe inoltre comportare un possibile rischio di ipoventilazione grave o pericolosa per la vita.

Severa depressione respiratoria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che hanno manifestato eventi avversi seri devono essere monitorati per almeno 24 ore dopo la rimozione di MATRIFEN, o anche più a lungo se i sintomi clinici lo impongono, poiché le concentrazioni sieriche di fentanil diminuiscono gradualmente e si riducono a circa il 50% dopo 20-27 ore.

I pazienti e le persone che si prendono cura di loro devono essere informati che MATRIFEN contiene un principio attivo in una quantità che può essere fatale, soprattutto per un bambino. Pertanto, essi devono tenere tutti i cerotti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, sia prima che dopo l'uso.

Pazienti naïve e pazienti che non hanno tolleranza agli oppioidi
L'uso di MATRIFEN in pazienti naïve agli oppioidi è stato associato con rari casi di depressione respiratoria significativa e/o morte quando viene utilizzato come terapia oppioide iniziale, soprattutto in pazienti con dolore non oncologico. Esiste il rischio potenziale di ipoventilazione grave o pericolosa per la vita anche se viene utilizzata la dose più bassa di MATRIFEN come terapia iniziale in pazienti naïve agli oppioidi, soprattutto in pazienti anziani o con compromissione epatica o renale. La tendenza a sviluppare tolleranza ha un'ampia variabilità interindividuale. Si raccomanda di utilizzare MATRIFEN in pazienti che hanno dimostrato tolleranza agli oppioidi (vedere paragrafo 4.2).

Depressione respiratoria
Con MATRIFEN, in alcuni pazienti, si può verificare una significativa depressione respiratoria; i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per questi effetti. La depressione respiratoria può persistere anche dopo la rimozione del cerotto di MATRIFEN. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta con l'aumentare della dose di MATRIFEN (vedere paragrafo 4.9). Sostanze ad azione depressiva del SNC possono aggravare la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare cronica
MATRIFEN può avere effetti indesiderati più severi in pazienti con malattie polmonari croniche, ostruttive o di altro tipo. In questi pazienti gli oppioidi possono ridurre il drive respiratorio e aumentare la resistenza delle vie aeree.

Dipendenza e potenziale di abuso
Nel caso di somministrazione ripetuta di oppioidi si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica.

Fentanil può essere oggetto di abuso in modo simile ad altri agonisti oppioidi. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di MATRIFEN possono provocare sovradosaggio e/o morte. I pazienti con una precedente storia di tossicodipendenza/abuso di alcol sono più a rischio di sviluppare dipendenza e abuso in seguito a trattamento con oppioidi. I pazienti con rischio aumentato di abuso di oppioidi possono essere comunque

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

trattati in modo appropriato anche con formulazioni di oppioidi a rilascio modificato; tali pazienti richiedono comunque un monitoraggio per segni e sintomi di uso improprio, abuso o dipendenza.

Patologie del SNC inclusa ipertensione intracranica
MATRIFEN deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO_2, come quelli con segni di aumento della pressione intracranica, alterazione della coscienza o coma. MATRIFEN deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da tumori cerebrali.

Malattie cardiache
Fentanil può produrre bradicardia e deve pertanto essere somministrato con cautela ai pazienti con bradiaritmie.

Ipotensione
Gli oppioidi possono causare ipotensione, soprattutto in pazienti con ipovolemia acuta. Ipotensione e/o ipovolemia sintomatica sottostanti devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con cerotti transdermici di fentanil.

Compromissione epatica
Poiché fentanil viene metabolizzato a metaboliti inattivi nel fegato, la compromissione epatica può ritardarne l'eliminazione. Se pazienti con compromissione epatica ricevono MATRIFEN, questi devono essere tenuti sotto stretto controllo per i sintomi di tossicità da fentanil e la dose di MATRIFEN deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Sebbene non ci si aspetti che la compromissione della funzione renale influenzi l'eliminazione di fentanil in misura clinicamente rilevante, si consiglia cautela poiché la farmacocinetica di fentanil non è stata valutata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se pazienti con compromissione renale ricevono MATRIFEN, questi devono essere tenuti sotto stretto controllo per i sintomi di tossicità da fentanil e la dose deve essere ridotta se necessario. Ulteriori limitazioni vanno applicate ai pazienti naïve agli oppioidi con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Febbre/esposizione a sorgenti esterne di calore
Le concentrazioni sieriche di fentanil possono aumentare se la temperatura cutanea aumenta (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, i pazienti con febbre devono essere monitorati per gli effetti indesiderati degli oppioidi e la dose di MATRIFEN deve essere aggiustata se necessario. È possibile che avvenga un aumento temperatura-dipendente del rilascio di fentanil dal sistema che può portare a sovradosaggio e morte.

Tutti i pazienti devono evitare l'esposizione del sito di applicazione di MATRIFEN a sorgenti di calore esterne dirette quali termofori, termocoperte, letti ad acqua riscaldati, lampade termiche o abbronzanti, esposizioni intensive al sole, borse di acqua calda, lunghi bagni in acqua calda, saune e idromassaggi termali caldi.

Sindrome serotoninergica
Si raccomanda cautela quando MATRIFEN è somministrato in concomitanza a medicinali che interessano i sistemi di trasmissione serotoninergica.

Lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita può verificarsi con l'uso concomitante di sostanze che agiscono sulla serotonina, come gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI), gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Noradrenalina (SNRI) e alcuni medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli Inibitori delle Monoamino Ossidasi [IMAO]). La sindrome serotoninergica può verificarsi alle dosi raccomandate.
La sindrome serotoninergica può includere alterazioni dello stato mentale (es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità del sistema nervoso autonomo (es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), alterazioni neuromuscolari (es. iperriflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (es. nausea, vomito, diarrea).

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, il trattamento con MATRIFEN deve essere interrotto.

Interazioni con altri medicinali
Inibitori del CYP3A4
L'uso concomitante di MATRIFEN con inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil che possono portare ad un aumento o ad un prolungamento sia degli effetti terapeutici che degli eventi avversi, nonché causare depressione respiratoria grave. Quindi, l'uso concomitante di MATRIFEN e inibitori del CYP3A4 non è raccomandato a meno che i benefici superino l'aumento del rischio di effetti indesiderati. In generale, il paziente deve attendere 2 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un inibitore del CYP3A4 prima di applicare il primo cerotto di MATRIFEN. La durata dell'inibizione, comunque, è variabile e per alcuni inibitori del CYP3A4 con lunga emivita di eliminazione, come amiodarone, o per gli inibitori tempo-dipendenti come eritromicina, idelalisib, nicardipina e ritonavir, può essere richiesto un periodo più lungo. Pertanto, prima di applicare il primo cerotto di MATRIFEN, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore del CYP3A4 per conoscerne l'emivita del principio attivo e la durata dell'effetto inibitorio. Un paziente in trattamento con MATRIFEN deve attendere almeno 1 settimana dopo la rimozione dell'ultimo cerotto prima di iniziare un trattamento con un inibitore del CYP3A4. Se l'uso concomitante di MATRIFEN con un inibitore di CYP3A4 non può essere evitato, è necessario un attento monitoraggio dei segni e sintomi di aumento o prolungamento sia degli effetti terapeutici sia degli eventi avversi di fentanil (in particolare la depressione respiratoria), e la dose di MATRIFEN deve essere ridotta o sospesa come ritenuto necessario (vedere paragrafo 4.5).

Esposizione accidentale per trasferimento del cerotto
Il trasferimento accidentale di un cerotto di fentanil alla cute di un soggetto non utilizzatore (particolarmente nei bambini), mentre si dorme nello stesso letto o in caso di stretto contatto fisico con un utilizzatore, può causare un'overdose da oppioidi per il non utilizzatore. I pazienti devono essere allertati che in caso di trasferimento accidentale, il cerotto deve essere rimosso immediatamente dalla cute del non utilizzatore (vedere paragrafo 4.9).

Uso in pazienti anziani
I dati di studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono presentare una minore capacità di eliminazione, un'emivita prolungata del farmaco, e una maggiore sensibilità al principio attivo rispetto a pazienti più giovani. I pazienti anziani in trattamento con MATRIFEN devono essere tenuti sotto attento controllo per eventuali segni di tossicità da fentanil e la dose deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 5.2).

Tratto gastrointestinale
Gli oppioidi aumentano il tono e diminuiscono le contrazioni propulsive della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale. Il risultante prolungamento del tempo di transito gastrointestinale può essere responsabile dell'effetto costipante di fentanil. I pazienti devono adottare misure per prevenire la stipsi e, deve essere considerato l'uso profilattico di lassativi. Cautela aggiuntiva deve essere usata in pazienti con stipsi cronica. Se è presente o sospettato ileo paralitico, il trattamento con MATRIFEN deve essere interrotto.

Pazienti con miastenia grave
Possono verificarsi reazioni (mio)cloniche non epilettiche. Deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti affetti da miastenia grave.

Uso concomitante di agonisti/antagonisti oppioidi misti
L'uso concomitante di buprenorfina, nalbufina o pentazocina non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica
MATRIFENnon deve essere somministrato a pazienti pediatrici naïve agli oppioidi (vedere paragrafo 4.2). Esiste il potenziale rischio di ipoventilazione grave o pericolosa per la vita, indipendentemente dalla dose somministrata di MATRIFEN sistema transdermico.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

MATRIFEN non è stato studiato in bambini di età inferiore a 2 anni. MATRIFEN deve essere somministrato solo a bambini tolleranti agli oppioidi di età pari o superiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.2).

Per premunirsi dall'ingestione accidentale da parte dei bambini, scegliere con cura il sito di applicazione di MATRIFEN (vedere paragrafi 4.2 e 6.6) e monitorare attentamente l'adesione del cerotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali ad azione centrale e alcol
L'uso concomitante di altri medicinali depressivi del sistema nervoso centrale (comprendenti oppioidi, sedativi, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi e bevande alcoliche) e di miorilassanti, può produrre ulteriori effetti depressivi; si possono verificare ipoventilazione, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte. Pertanto l'uso di uno qualsiasi di questi medicinali in concomitanza a MATRIFEN richiede una particolare attenzione ed il monitoraggio del paziente.

Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)
L'uso di MATRIFEN non è raccomandato in pazienti che richiedono la somministrazione contemporanea di IMAO. Sono state segnalate interazioni severe e imprevedibili con gli IMAO, comprendenti un potenziamento degli effetti degli oppioidi o degli effetti serotoninergici. Pertanto MATRIFEN non deve essere utilizzato nei 14 giorni successivi all'interruzione della terapia con IMAO.

Medicinali serotoninergici
La co-somministrazione di fentanil con medicinali serotoninergici, come un Inibitore Selettivo della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) o un Inibitore della Ricaptazione della Serotonina-Noradrenalina (SNRI) o un Inibitore delle Monoamino Ossidasi (IMAO) può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

Uso concomitante di agonisti/antagonisti oppioidi misti
L'uso concomitante di buprenorfina, nalbufina o pentazocina non è raccomandato. Questi medicinali hanno elevata affinità per i recettori oppioidi con un'attività intrinseca relativamente bassa, quindi antagonizzano in parte l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti dipendenti dagli oppioidi (vedere anche paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Inibitori del CYP3A4
Fentanil, principio attivo ad elevata clearance, viene rapidamente metabolizzato principalmente dal citocromo CYP3A4.

L'uso concomitante di MATRIFEN e di inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) può comportare un aumento della concentrazione plasmatica di fentanil, che potrebbe aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che quelli indesiderati e potrebbe causare depressione respiratoria grave. Ci si aspetta che l'entità dell'interazione con gli inibitori potenti di CYP3A4 sia maggiore di quella con gli inibitori deboli o moderati. Sono stati segnalati casi di depressione respiratoria grave dopo la co-somministrazione di inibitori del CYP3A4 con fentanil transdermico, compreso un caso fatale dopo la co-somministrazione con un inibitore moderato del CYP3A4. L'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 e MATRIFEN non è raccomandato, a meno che il paziente sia monitorato attentamente (vedere paragrafo 4.4). Esempi di principi attivi che possono aumentare le concentrazioni di fentanil sono: amiodarone, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, ritonavir, verapamil e voriconazolo (l'elenco non è completo). Dopo la co-somministrazione di inibitori deboli, moderati o potenti del CYP3A4 con fentanil e.v. a breve durata d'azione, la diminuzione della clearance di fentanil è stata generalmente ≤25%, tuttavia con ritonavir (inibitore potente di CYP3A4), la clearance media di fentanil è diminuita in media del 67%. L'entità dell'interazione degli inibitori di CYP3A4 con fentanil transdermico a

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

lunga durata d'azione è nota, ma può essere maggiore che con la somministrazione e.v. a breve durata d'azione.

Induttori di CYP3A4
L'uso concomitante di fentanil transdermico con induttori del citocromo CYP3A4 può comportare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di fentanil e una diminuzione dell'effetto terapeutico. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di induttori di CYP3A4 e MATRIFEN. La dose di MATRIFEN può richiedere un aumento oppure può essere necessario passare a un altro medicinale analgesico. In previsione dell'interruzione di un trattamento concomitante con un induttore di CYP3A4 è necessario diminuire la dose di fentanil e monitorare attentamente il paziente. Gli effetti dell'induttore diminuiscono gradualmente e ciò può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil, le quali possono aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici sia gli effetti indesiderati, e potrebbero causare una grave depressione respiratoria. L'attento monitoraggio deve continuare fino al raggiungimento di effetti stabili del farmaco. Esempi di principi attivi che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di fentanil sono: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e rifampicina (l'elenco non è completo).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati adeguati sull'uso di MATRIFEN nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato una certa tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale nell'uomo sebbene fentanil, quando utilizzato per via endovenosa come anestetico, abbia dimostrato di attraversare la barriera placentare in gravidanza. E' stata riportata sindrome da sospensione in neonati nati da madri in terapia cronica con MATRIFEN durante la gravidanza. MATRIFEN non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

L'uso di MATRIFEN durante il parto non è raccomandato poiché non può essere utilizzato nel trattamento del dolore acuto o post-operatorio (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, poiché fentanil passa attraverso la placenta, l'uso di MATRIFEN durante il parto può provocare depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento
Fentanil viene escreto nel latte materno e può provocare sedazione/depressione respiratoria nel neonato allattato . L'allattamento con latte materno dovrà pertanto essere interrotto durante il trattamento con MATRIFEN e per almeno 72 ore dopo la rimozione del cerotto.

Fertilità
Non ci sono dati clinici sugli effetti di fentanil sulla fertilità. Alcuni studi nei ratti hanno evidenziato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità embrionale a dosi tossiche per le madri (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MATRIFEN può compromettere le capacità psico-fisiche necessarie allo svolgimento di compiti potenzialmente pericolosi come guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di MATRIFEN è stata valutata in 1565 soggetti adulti e 289 pediatrici che hanno preso parte a 11 studi clinici (1 in doppio cieco, controllato vs placebo; 7 in aperto, vs controllo attivo; 3 in aperto, non controllati) nel trattamento del dolore cronico oncologico o non oncologico. Tutti questi soggetti hanno ricevuto almeno 1 dose di MATRIFEN e hanno fornito dati di sicurezza. Sulla base dei dati di sicurezza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aggregati di questi studi clinici, le reazioni avverse riportate più comunemente (incidenza ≥10%) sono state: nausea (35,7%), vomito (23,2%), stipsi (23,1%), sonnolenza (15,0%), capogiri (13,1%) e cefalea (11,8%).

Le reazioni avverse riportate con l'uso di MATRIFEN negli studi clinici, incluse quelle elencate sopra, e quelle e nell'esperienza post-marketing sono elencate sotto nella Tabella 5.

Le frequenze sono riportate in accordo alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate secondo la Classificazione per Sistemi e Organi e in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascuna categoria di frequenza.

Tabella 5: Reazioni avverse in pazienti adulti e pediatrici

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			shock anafilattico, reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		anoressia			
Disturbi psichiatrici		insonnia, depressione, ansia, stato confusionale, allucinazioni	agitazione, disorientamento, umore euforico		
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza, capogiro, cefalea	tremore, parestesia	ipoestesia, convulsioni (incluse convulsioni cloniche e da grande male), amnesia; riduzione del livello di coscienza, perdita di coscienza		
Patologie dell'occhio			visione offuscata	miosi	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini			
Patologie cardiache		palpitazioni, tachicardia	bradicardia, cianosi		
Patologie vascolari		ipertensione	ipotensione		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	depressione respiratoria, distress respiratorio	apnea, ipoventilazione	bradipnea,
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, stipsi	diarrea, bocca secca, dolore addominale, dolore addominale superiore, dispepsia	ileo	sub ileo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		iperidrosi, prurito, rash, eritema	eczema, dermatite allergica, patologia della pelle, dermatite, dermatite da contatto		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		spasmi muscolari	contrazioni muscolari		
Patologie renali e urinarie		ritenzione urinaria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			disfunzione erettile, disfunzioni sessuali		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento, edema periferico, astenia, malessere, sensazione di freddo	reazioni al sito di applicazione, malattia simil-influenzale, sensazione di modificazioni della temperatura corporea, ipersensibilità nel sito di applicazione, sindrome da sospensione, piressia*	dermatite nel sito di applicazione, eczema nel sito di applicazione	

*La frequenza assegnata (non comune) si basa sulle analisi di incidenza che comprendono solo adulti e bambini con dolore non oncologico valutati in studi clinici.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di MATRIFEN è stata valutata in 289 pazienti pediatrici (< 18 anni) che hanno partecipato a 3 studi clinici per la gestione del dolore cronico o continuo di origine oncologica o non oncologica. Questi pazienti hanno assunto almeno una dose di MATRIFEN e hanno fornito dati di sicurezza (vedere paragrafo 5.1).

Il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con MATRIFEN è stato simile a quello osservato negli adulti. Non sono stati identificati rischi nella popolazione pediatrica oltre a quelli attesi con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

l'uso di oppioidi per il sollievo dal dolore associato a gravi malattie e non sembra esserci alcun rischio specifico pediatrico associato all'uso di MATRIFEN in bambini anche di solo 2 anni di età se utilizzato come indicato.

Sulla base dei dati aggregati di sicurezza da questi 3 studi clinici nei pazienti pediatrici, le reazioni avverse riportate più comunemente (incidenza ≥10%) sono state: vomito (33,9%), nausea (23,5%). cefalea (16,3%), stipsi (13,5%), diarrea (12,8%) e prurito (12,8%).

Con l'uso prolungato di MATRIFEN possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e psicologica (vedere paragrafo 4.4).

Sintomi da astinenza da oppioidi (come nausea, vomito, diarrea, ansia e brividi) sono possibili in alcuni pazienti in seguito alla conversione del precedente trattamento analgesico con oppioidi a MATRIFEN o se la terapia viene interrotta all'improvviso (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati casi molto rari di neonati con sindrome da sospensione neonatale nel caso di madri che hanno fatto uso cronico di MATRIFEN durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Casi di sindrome serotoninergica sono stati riportati quando fentanil è stato somministrato in concomitanza a farmaci altamente serotoninergici (vedere paragrafi 4.4. e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni
Le manifestazioni di un sovradosaggio di fentanil sono un potenziamento delle sue azioni farmacologiche, il cui effetto più grave è la depressione respiratoria.

Trattamento
Per la gestione della depressione respiratoria, le contromisure immediate comprendono la rimozione del cerotto di MATRIFEN e la stimolazione fisica o verbale del paziente. Queste azioni possono essere seguite dalla somministrazione di un antagonista oppioide specifico, come il naloxone. La depressione respiratoria dopo un sovradosaggio può durare oltre la durata d'azione dell'antagonista oppioide. L'intervallo tra le somministrazioni endovenose di antagonista deve essere scelto con cura, data la possibilità di "rinarcotizzazione" dopo la rimozione del cerotto; potrebbe essere necessaria la somministrazione ripetuta o l'infusione continua di naloxone. L'inversione dell'effetto narcotico può avere come risultato l'insorgenza acuta del dolore e del rilascio di catecolamine.

Se la situazione clinica lo giustifica, si deve instaurare e mantenere la pervietà delle vie aeree, possibilmente per via orofaringea o con una cannula endotracheale; se appropriato, si deve procedere alla somministrazione di ossigeno e all'assistenza o al controllo della respirazione. Vanno mantenuti temperatura corporea e bilancio idrico adeguati.

Se insorge ipotensione grave o persistente, deve essere considerata la possibile ipovolemia, e la condizione deve essere trattata con un'adeguata fluidoterapia per via parenterale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, Oppioidi, Derivati della fenilpiperidina, codice ATC: N02AB03

Meccanismo d'azione
Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce prevalentemente con il recettore oppioide μ. Le sue principali azioni terapeutiche sono analgesia e sedazione.

Popolazione pediatrica
La sicurezza di MATRIFEN è stata valutata in 3 studi in aperto in 289 pazienti pediatrici con dolore cronico, di età compresa tra 2 e 17 anni, dei quali 80 avevano tra 2 e 6 anni. Dei 289 soggetti arruolati nei 3 studi, 110 hanno iniziato MATRIFEN alla dose di 12 mcg/h. Tra questi 110 soggetti, 23 (20,9%) avevano ricevuto in precedenza <30 mg di equivalenti di morfina orale al giorno, 66 (60,0%) 30-44 mg, e 12 (10,9%) >45 mg (dati non disponibili per 9 [8,2%] soggetti). I restanti 179 soggetti hanno usato dosaggi iniziali ≥25 mcg/h, 174 (97,2%) dei quali ricevevano dosi di oppioidi >45 mg di equivalenti di morfina orale al giorno. Per quanto riguarda i 5 soggetti la cui dose iniziale è stata ≥ 25 mcg/h e la dose degli oppioidi precedenti era <45 mg equivalenti di morfina orale al giorno, 1 (0,6%) soggetto riceveva <30 mg e 4 (2,2%) ricevevano 30-44 mg (vedere paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
MATRIFEN fornisce il rilascio sistemico continuo di fentanil durante tutto il periodo di applicazione di 72 ore. In seguito all'applicazione di MATRIFEN, la cute al di sotto del sistema assorbe il fentanil, e un deposito di fentanil si concentra negli strati superiori della cute. Fentanil quindi entra nella circolazione sistemica. La matrice polimerica e la diffusione del fentanil attraverso gli strati epidermici assicurano che la velocità di rilascio sia relativamente costante. Il gradiente di concentrazione esistente tra il sistema e la minore concentrazione cutanea spinge il rilascio del farmaco. La biodisponibilità media di fentanil dopo l'applicazione del cerotto transdermico è del 92%.

Dopo la prima applicazione di MATRIFEN, le concentrazioni plasmatiche di fentanil aumentano gradualmente, stabilizzandosi generalmente tra 12 e 24 ore, e rimanendo relativamente costanti per il resto del periodo di applicazione di 72 ore. Al termine della seconda applicazione di 72 ore viene raggiunta la concentrazione di *steady state*, che viene mantenuta durante le successive applicazioni di un cerotto della stessa dimensione. A causa dell'accumulo, i valori di AUC e di C_{max} nell'intervallo tra due somministrazioni allo *steady state* sono superiori del 40% circa a quelli dell'applicazione singola. I pazienti raggiungono e mantengono una concentrazione plasmatica di *steady-state* che è determinata dalla variabilità individuale della permeabilità cutanea e dell'eliminazione del fentanil dall'organismo. È stata osservata un'elevata variabilità interindividuale delle concentrazioni plasmatiche.

Un modello farmacocinetico ha suggerito che le concentrazioni sieriche di fentanil possono aumentare del 14% (range 0-26%) se un nuovo cerotto viene applicato dopo 24 ore invece dell'applicazione raccomandata dopo 72 ore.

Un rialzo della temperatura cutanea può accentuare l'assorbimento di fentanil per via transdermica (vedere paragrafo 4.4). Un aumento della temperatura cutanea ottenuto collocando un termoforo (cuscinetto riscaldante) regolato a calore basso sopra il cerotto di MATRIFEN durante le prime 10 ore di un'applicazione singola ha aumentato il valore medio dell'AUC di fentanil di 2,2 volte e la concentrazione media al termine dell'applicazione del calore del 61%.

Distribuzione
Fentanil è rapidamente distribuito ai diversi tessuti e organi, come indicato dall'ampio volume di distribuzione (3-10 L/kg dopo somministrazione endovenosa nei pazienti). Fentanil si accumula nella muscolatura scheletrica e nel grasso e viene rilasciato lentamente nel sangue.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In uno studio in pazienti oncologici trattati con fentanil transdermico, il legame alle proteine plasmatiche era mediamente del 95% (range 77-100%). Fentanil attraversa facilmente la barriera emato-encefalica; attraversa anche la placenta e viene escreto nel latte materno.

Biotrasformazione
Fentanil è una sostanza con clearance elevata e ed è rapidamente ed estesamente metabolizzato, principalmente dal citocromo CYP3A4, nel fegato. Il metabolita principale, norfentanil, e gli altri metaboliti sono inattivi. Non sembra che la pelle metabolizzi fentanil rilasciato per via transdermica. Questo è stato determinato in un test in cheratociti umani e in studi clinici in cui il 92% della dose rilasciata dal cerotto è stato ritrovato come fentanil immodificato apparso nella circolazione sistemica.

Eliminazione
Dopo applicazione del cerotto per 72 ore, l'emivita media di fentanil varia da 20 a 27 ore. In conseguenza all'assorbimento continuato di fentanil dal deposito cutaneo dopo la rimozione del cerotto, l'emivita del fentanil dopo somministrazione transdermica è circa 2-3 volte più lunga che dopo somministrazione endovenosa.

Dopo somministrazione endovenosa, i valori medi della clearance totale di fentanil nei diversi studi in generale vanno da 34 a 66 L/h.

Entro 72 ore dalla somministrazione di fentanil per via endovenosa circa il 75% della dose viene escreto nelle urine e circa il 9% nelle feci. L'escrezione avviene per la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% sotto forma di principio attivo.

Linearità/Non linearità
Le concentrazioni plasmatiche di fentanil raggiunte sono proporzionali alla dimensione del cerotto di MATRIFEN. La farmacocinetica di fentanil transdermico non cambia con applicazioni ripetute.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica
Esiste un'elevata variabilità interindividuale nella farmacocinetica di fentanil, nelle relazioni tra concentrazioni, effetti terapeutici e indesiderati, e nella tolleranza agli oppioidi. La concentrazione minima efficace di fentanil dipende dall'intensità del dolore e dal precedente uso di terapia con oppioidi. Sia la concentrazione minima efficace sia la concentrazione tossica aumentano con la tolleranza. Pertanto non può essere stabilito un range di concentrazioni terapeutiche ottimali di fentanil. L'aggiustamento della dose individuale di fentanil deve essere necessariamente basato sulla risposta del paziente e sul suo livello di tolleranza. Si deve tenere conto di un tempo di latenza di 12-24 ore dopo l'applicazione del primo cerotto e dopo un incremento della dose.

Popolazioni speciali

Anziani
I dati derivanti dagli studi con fentanil somministrato per via endovenosa suggeriscono che i pazienti anziani possano avere una clearance ridotta, un'emivita prolungata ed essere più sensibili al farmaco rispetto ai pazienti giovani. In uno studio condotto con MATRIFEN, soggetti anziani sani mostravano una farmacocinetica di fentanil che non differiva significativamente dai soggetti giovani sani, sebbene i picchi delle concentrazioni plasmatiche tendessero ad essere inferiori e i valori medi di emivita erano prolungati a circa 34 ore. I pazienti anziani devono essere attentamente monitorati per i segni di tossicità da fentanil e la dose deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
Ci si aspetta che l'influenza della compromissione renale sulla farmacocinetica di fentanil sia limitata, poiché l'escrezione urinaria di fentanil immodificato è inferiore al 10% e non sono noti metaboliti attivi eliminati per via renale. Tuttavia, poiché tale influenza non è stata valutata, si raccomanda cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compromissione epatica
I pazienti con funzione epatica compromessa devono essere monitorati accuratamente per i segni di tossicità da fentanil e la dose di MATRIFEN deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4). I dati in soggetti con cirrosi e i dati simulati in soggetti con differenti gradi di compromissione della funzionalità epatica trattati con fentanil transdermico suggeriscono che le concentrazioni di fentanil possano essere aumentate e la clearance ridotta rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Le simulazioni suggeriscono che l'AUC allo *steady-state* dei pazienti con malattia epatica di Grado B di Child-Pugh (PunteggioChild-Plugh = 8) sia circa 1,36 volte maggiore rispetto ai pazienti con funzione epatica normale (Grado A; Punteggio Child-Pugh = 5,5). Per quanto riguarda i pazienti con epatopatia di Grado C (Punteggio Child-Pugh = 12,5), i risultati indicano che la concentrazione di fentanil si accumula ad ogni somministrazione, portando questi pazienti ad avere una AUC allo *steady state* circa 3,72 volte maggiore.

Popolazione pediatrica
Le concentrazioni di fentanil sono state misurate in oltre 250 bambini di età da 2 a 17 anni che hanno ricevuto cerotti di fentanil nel range di dose da 12,5 a 300 mcg/h. Aggiustando per il peso corporeo, la clearance (L/h/kg) sembra essere maggiore di circa l'80% nei bambini di età da 2 a 5 anni e del 25% in quelli di 6-10 anni, in confronto ai bambini di 11-16 anni che ci si aspetta abbiano una clearance simile agli adulti. Questi dati sono stati presi in considerazione per determinare le raccomandazioni posologiche per i pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Gli studi convenzionali di tossicità sulla riproduzione e lo sviluppo embrionale sono stati condotti somministrando fentanil per via parenterale. In uno studio sui ratti fentanil non ha influenzato la fertilità maschile. Alcuni studi su ratti femmina hanno mostrato riduzione della fertilità e aumento della mortalità embrionale.

Gli effetti sull'embrione erano dovuti a tossicità materna e non ad effetti diretti della sostanza sull'embrione in via di sviluppo. Non c'è stata indicazione di effetti teratogeni in studi in due specie (ratto e coniglio). In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che riducevano leggermente il peso delle madri. Questo effetto potrebbe essere dovuto a modificazioni delle cure materne o a un effetto diretto di fentanil sui piccoli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole.

I test di mutagenicità nei batteri e nei roditori hanno prodotto risultati negativi. Fentanil ha indotto effetti mutageni in cellule di mammifero *in vitro*, analogamente agli altri analgesici oppioidi. Un rischio mutageno per l'uso di dosi terapeutiche sembra improbabile, poiché gli effetti sono apparsi solo a concentrazioni elevate.

Uno studio di carcinogenicità (iniezioni sottocutanee giornaliere di fentanil HCl per due anni in ratti Sprague Dawley) non ha indotto reperti indicativi di potenziale oncogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole dipropilenico
Idrossipropilcellulosa
Dimeticone
Silicone adesivo (amino-resistente)
Membrana di rilascio, etilenvinilacetato (EVA)

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pellicola di copertura, film in polietilene tereftalato (PET)
Pellicola protettiva asportabile, film in poliestere rivestito con fluoropolimero
Inchiostro di stampa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Per evitare interferenze con le proprietà adesive di Matrifen, nella zona della cute dove deve essere applicato il cerotto di Matrifen non devono essere utilizzate creme, oli, lozioni o cipria o altre polveri.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto transdermico è confezionato in una bustina termosaldata in carta, alluminio e poliacrilonitrile (PAN).

Confezioni da: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 16 e 20 cerotti
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per lo smaltimento:
I cerotti usati devono essere ripiegati in modo che il lato adesivo aderisca su se stesso, e successivamente devono essere eliminati in sicurezza. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Lavare le mani con acqua dopo aver applicato o rimosso il cerotto

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TAKEDA ITALIA SPA
Via Elio Vittorini, 129
Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12 microgrammi/ora:
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 1 cerotto – AIC n. 037405014
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 2 cerotti – AIC n. 037405267
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 3 cerotti – AIC n. 037405026
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 4 cerotti – AIC n. 037405279
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 5 cerotti – AIC n. 037405038
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 8 cerotti – AIC n. 037405281
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 10 cerotti – AIC n. 037405040
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 16 cerotti – AIC n. 037405293
12 microgrammi/ora Cerotti transdermici 20 cerotti – AIC n. 037405053

25 microgrammi/ora:

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 1 cerotto – AIC n. 037405065
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 2 cerotti – AIC n. 037405305
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 3 cerotti – AIC n. 037405077
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 4 cerotti – AIC n. 037405317
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 5 cerotti – AIC n. 037405089
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 8 cerotti – AIC n. 037405329
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 10 cerotti – AIC n. 037405091
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 16 cerotti – AIC n. 037405331
25 microgrammi/ora Cerotti transdermici 20 cerotti – AIC n. 037405103

50 microgrammi/ora:
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 1 cerotto – AIC n. 037405115
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 2 cerotti – AIC n. 037405343
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 3 cerotti – AIC n. 037405127
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 4 cerotti – AIC n. 037405356
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 5 cerotti – AIC n. 037405139
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 8 cerotti – AIC n. 037405368
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 10 cerotti – AIC n. 037405141
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 16 cerotti – AIC n. 037405370
50 microgrammi/ora Cerotti transdermici 20 cerotti – AIC n. 037405154

75 microgrammi/ora:
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 1 cerotto – AIC n. 037405166
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 2 cerotti – AIC n. 037405382
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 3 cerotti – AIC n. 037405178
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 4 cerotti – AIC n. 037405394
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 5 cerotti – AIC n. 037405180
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 8 cerotti – AIC n. 037405406
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 10 cerotti – AIC n. 037405192
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 16 cerotti – AIC n. 037405418
75 microgrammi/ora Cerotti transdermici 20 cerotti – AIC n. 037405204

100 microgrammi/ora:

100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 1 cerotto – AIC n. 037405216
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 2 cerotti – AIC n. 037405420
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 3 cerotti – AIC n. 037405228
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 4 cerotti – AIC n. 037405432
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 5 cerotti – AIC n. 037405230
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 8 cerotti – AIC n. 037405444
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 10 cerotti – AIC n. 037405242
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 16 cerotti – AIC n. 037405457
100 microgrammi/ora Cerotti transdermici 20 cerotti – AIC n. 037405255

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 10 Ottobre 2007
Rinnovo: 16 Settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

……..

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).