

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTIQ 200 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
ACTIQ 400 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
ACTIQ 600 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
ACTIQ 800 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
ACTIQ 1.200 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
ACTIQ 1.600 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACTIQ 200 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
Una pastiglia contiene 200 microgrammi di fentanil (come citrato).

ACTIQ 400 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
Una pastiglia contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato).

ACTIQ 600 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
Una pastiglia contiene 600 microgrammi di fentanil (come citrato).

ACTIQ 800 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
Una pastiglia contiene 800 microgrammi di fentanil (come citrato).

ACTIQ 1.200 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
Una pastiglia contiene 1.200 microgrammi di fentanil (come citrato).

ACTIQ 1.600 microgrammi, pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato  
Una pastiglia contiene 1.600 microgrammi di fentanil (come citrato).

Eccipiente con effetti noti:

Una pastiglia contiene circa 1,89 g di glucosio e 20-36 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato.

ACTIQ consiste di una matrice costituita da una polvere compatta di colore da bianco a biancastro, fissata con colla commestibile ad un applicatore di plastica radio-opaca, resistente alla rottura. Il dosaggio è riportato sulla pastiglia e sull'applicatore in plastica.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ACTIQ è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Per dolore episodico intenso si intende una esacerbazione transitoria del dolore che si ha in aggiunta al dolore persistente controllato.

I pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide sono quei pazienti che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno oppure una dose di un altro oppioide di pari efficacia analgesica per almeno una settimana o più a lungo.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse connesse all'uso degli oppioidi e per identificare la dose "ottimale", è indispensabile che il medico controlli strettamente i pazienti durante la ricerca di tale dose.

ACTIQ non è interscambiabile in termini di microgrammi con altri prodotti di breve durata d'azione a base di fentanil che hanno l'indicazione per il trattamento dei picchi di dolore episodico intenso da cancro, poiché il profilo farmacocinetico e/o lo schema posologico di questi prodotti sono significativamente diversi. I pazienti devono essere istruiti a non usare contemporaneamente più di un prodotto a breve durata d'azione a base di fentanil per il trattamento del dolore episodico intenso da cancro e a smaltire qualsiasi prodotto a base di fentanil che gli è stato prescritto per il dolore episodico intenso (DEI) quando passano ad ACTIQ. Il numero di dosaggi di ACTIQ disponibili al paziente in ogni momento deve essere ridotto al minimo onde evitare confusione e potenziale sovradosaggio.

Tutte le unità di ACTIQ inutilizzate che non servono più al paziente, vanno smaltite secondo modalità appropriate. Ricordare ai pazienti la necessità di conservare ACTIQ fuori dalla portata dei bambini.

### Adulti

#### *Titolazione della dose e terapia di mantenimento*

La dose di ACTIQ deve essere aggiustata individualmente, fino ad ottenere una dose "ottimale" che offra adeguata analgesia e minimizzi le reazioni avverse. In studi clinici non è stato possibile prevedere la dose ottimale di ACTIQ per il dolore episodico intenso, sulla base della dose giornaliera di mantenimento dell'oppioide.

#### a) Titolazione

Prima di ricercare la dose ottimale di ACTIQ, ci si aspetta che il dolore persistente di fondo del paziente venga controllato con l'uso di una terapia oppioide e che, in linea di massima, egli non soffra di più di 4 manifestazioni di dolore episodico intenso al giorno.

La dose iniziale di ACTIQ deve essere di 200 microgrammi, con ulteriori incrementi secondo necessità, in base ai dosaggi disponibili (200, 400, 600, 800, 1200 e 1600 microgrammi). Sottoporre i pazienti ad attento monitoraggio fino al raggiungimento di una dose in grado di offrire un'adeguata analgesia con le reazioni avverse accettabili, usando una singola unità posologica per ciascuna manifestazione di dolore episodico intenso. Quest'ultima è considerata la dose ottimale.

Nel corso della ricerca della dose ottimale, se entro 30 minuti dopo l'inizio della prima unità (cioè 15 minuti dall'esaurimento di una singola unità di ACTIQ da parte del paziente) non si ottiene un'adeguata analgesia, è possibile usare una seconda unità di ACTIQ di pari concentrazione. Non usare più di due unità di ACTIQ, per trattare un singolo episodio dolorifico. Nel caso della dose da 1600 microgrammi, una seconda dose viene richiesta soltanto da una minoranza di pazienti.

Se per il trattamento di manifestazioni consecutive di dolore episodico intenso occorre più di una unità posologica per ciascun episodio, considerare un aumento della dose facendo ricorso alla concentrazione immediatamente superiore disponibile.

## Ricerca della dose ottimale di ACTIQ

SI

Passare alla concentrazione immediatamente superiore\*

\*Le concentrazioni posologiche includono: 200, 400, 600, 800, 1200, e 1600 microgrammi

#### b) Mantenimento

Una volta stabilita la dose ottimale (ossia quando, in media, si riesce a trattare in maniera efficace un episodio dolorifico con una singola unità), mantenere i pazienti a questa dose e limitare il consumo di ACTIQ ad un massimo di quattro unità al giorno.

Un medico deve monitorare i pazienti per escludere che si superi un consumo massimo di quattro unità di ACTIQ al giorno.

#### *Riaggiustamento della dose*

La dose di mantenimento di ACTIQ deve essere aumentata quando un episodio non viene trattato efficacemente con una unità singola per diverse manifestazioni consecutive di dolore episodico intenso. Per il riaggiustamento della dose si applicano gli stessi principi indicati per la titolazione (come descritto sopra).

Se il paziente soffre di più di quattro manifestazioni di dolore episodico intenso al giorno, è necessario rivalutare la dose della terapia di mantenimento dell'oppioide usato per il dolore persistente. Se la dose della terapia di mantenimento dell'oppioide è stata incrementata, può essere necessario rivalutare la dose di ACTIQ per il trattamento del dolore episodico intenso.

In assenza di un controllo adeguato del dolore deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

È indispensabile che un medico monitori qualunque modifica del regime posologico di qualsiasi analgesico usato.

#### *Sospensione della terapia*

ACTIQ deve essere interrotto immediatamente se il paziente non ha più episodi di dolore episodico intenso. Il trattamento per il dolore persistente di base deve essere mantenuto come prescritto. Se è richiesta l'interruzione di tutte le terapie con oppioidi, il paziente deve essere seguito attentamente dal medico. È necessaria una graduale diminuzione della dose di oppioidi al fine di evitare la possibile comparsa di effetti dovuti a una brusca sospensione.

#### *Uso negli anziani*

È stato dimostrato che i pazienti anziani sono più sensibili agli effetti del fentanil somministrato per via endovenosa. Pertanto, per la ricerca della dose ottimale è necessario porre particolare cautela. Nell'anziano, l'eliminazione del fentanil è più lenta e l'emivita di eliminazione terminale è più lunga; ciò può dare luogo ad un accumulo del principio attivo e a un maggiore rischio di effetti indesiderati.

Non sono stati effettuati studi clinici specifici con ACTIQ negli anziani. È stato tuttavia osservato che, nell'ambito degli studi clinici, i pazienti di età superiore a 65 anni hanno richiesto dosi inferiori di ACTIQ per il sollievo del dolore episodico intenso.

#### *Uso in pazienti con compromissione epatica o renale*

Fare particolare attenzione nel corso della ricerca della dose ottimale nei pazienti affetti da disfunzione renale o epatica (vedere sezione 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Adolescenti a partire dai 16 anni di età:  
seguire il dosaggio degli adulti.

Bambini e adolescenti al di sotto dei 16 anni di età:

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 16 anni di età non sono state stabilite. L'esperienza clinica sull'uso di ACTIQ in pazienti pediatriche già in terapia di mantenimento con un oppioide è limitata (vedere sezioni 5.1 e 5.2). L'uso in questa popolazione di pazienti, pertanto, non è raccomandato.

### Modo di somministrazione

ACTIQ è concepito per la somministrazione oromucosale e come tale va messo in bocca, appoggiato contro la guancia, e poi mosso all'interno della bocca servendosi dell'apposito applicatore, per massimizzare l'esposizione mucosale al prodotto. L'unità di ACTIQ va tenuta in bocca, non masticata, in quanto l'assorbimento di fentanil attraverso la mucosa della bocca avviene in modo rapido rispetto all'assorbimento sistemico attraverso il tratto gastrointestinale. I pazienti con secchezza del cavo orale possono umettare la mucosa della bocca con acqua.

L'unità di ACTIQ va consumata nell'arco di 15 minuti. Se insorgono segni di eccessivi effetti di natura oppioide prima dell'esaurimento completo dell'unità di ACTIQ, rimuovere immediatamente l'unità dalla bocca e valutare la possibilità di ridurre in futuro la dose.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi, poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.
- Trattamento del dolore acuto diverso dal dolore episodico intenso.
- Assunzione contemporanea di inibitori delle monoaminossidasi (MAO inibitori), o fino a 2 settimane dopo l'interruzione dell'assunzione di MAO inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Grave depressione respiratoria o grave broncopneumopatia ostruttiva.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Uso accidentale nei bambini

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che ACTIQ contiene una quantità di principio attivo che può risultare fatale per un bambino. Sono stati riportati casi di morte in bambini che hanno ingerito accidentalmente ACTIQ.

I pazienti e chi li assiste devono essere istruiti a mantenere tutte le unità fuori dalla vista e dalla portata dei bambini e a smaltire le unità aperte e non aperte in modo appropriato. In caso di trattamento non ospedaliero del paziente si deve valutare ogni possibile esposizione accidentale dei bambini al prodotto.

#### Terapia di mantenimento con oppioidi

Il prodotto non deve essere somministrato a pazienti che non sono già in terapia di mantenimento con oppioidi poiché sussiste un rischio maggiore di depressione respiratoria e morte. Prima di cominciare la terapia con ACTIQ, è importante che la terapia di mantenimento con l'oppioide usato nel trattamento del dolore cronico del paziente sia stata stabilizzata e che il paziente continui a essere trattato con la terapia di mantenimento con oppioidi mentre prende ACTIQ.

#### Dipendenza da droghe e potenziale abuso

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica. Può verificarsi dipendenza iatrogena in seguito alla somministrazione di oppioidi. Il fentanil può essere abusato in modo simile ad altri oppioidi e tutti i pazienti trattati con oppioidi richiedono un monitoraggio per rilevare segni di abuso e dipendenza. I pazienti con una precedente storia di dipendenza da droghe/abuso di alcol sono più a rischio di sviluppare dipendenza e abuso durante il trattamento con oppioidi. I pazienti a maggior rischio di abuso di oppioidi possono

comunque essere trattati adeguatamente con oppioidi; tuttavia, questi pazienti richiederanno un monitoraggio aggiuntivo per rilevare segni di uso improprio, abuso o dipendenza. L'abuso o l'uso improprio intenzionale delle pastiglie di fentanil può provocare sovradosaggio e/o morte.

### Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di controllo insufficiente del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicato ridurre la dose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

### Effetti endocrini

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o ipotalamo-ipofisi-gonadi. Alcuni cambiamenti osservabili includono un aumento della prolattina sierica e una diminuzione del cortisolo plasmatico e del testosterone. Segni e sintomi clinici possono manifestarsi a partire da questi cambiamenti ormonali.

Sono stati riportati casi di insufficienza surrenalica, il più delle volte dopo più di un mese di utilizzo, in seguito all'uso di oppioidi incluse le pastiglie di fentanil. Far perdere al paziente la dipendenza da oppioidi per permettere il recupero della funzione surrenale e continuare il trattamento con corticosteroidi fino a quando non si sia ottenuto il recupero della funzione surrenale (vedere paragrafo 4.8).

### Depressione respiratoria

Come per tutti gli oppioidi, con l'uso di ACTIQ sussiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa, di conseguenza i pazienti devono essere monitorati.

Prestare particolare attenzione nella ricerca della dose ottimale di ACTIQ in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva non grave o altre condizioni mediche che possano predisporre alla depressione respiratoria, visto che anche dosi di ACTIQ normalmente terapeutiche possono ridurre ulteriormente l'efficienza respiratoria fino al punto da causare insufficienza respiratoria.

### Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, inclusa l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna considerare la riduzione del dosaggio degli oppioidi utilizzando le migliori pratiche per la riduzione degli oppioidi.

### Alcol

L'uso concomitante di alcol con fentanil può produrre l'aumento degli effetti depressivi, che possono avere esito fatale (vedere paragrafo 4.5).

### Rischi di somministrazione concomitante con benzodiazepine

L'uso concomitante di oppioidi, incluso ACTIQ, con le benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di oppiacei e benzodiazepine o farmaci correlati deve essere effettuata solo in pazienti per i quali i trattamenti terapeutici alternativi sono inadeguati.

Se viene presa la decisione di prescrivere ACTIQ in concomitanza con le benzodiazepine o farmaci correlati, devono essere scelti i dosaggi efficaci più bassi e la durata minima di uso concomitante. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione (vedere paragrafo 4.5).

### Effetti intracranici da ritenzione di CO<sub>2</sub>, perdita di coscienza, trauma cranico.

ACTIQ va somministrato con estrema cautela a pazienti che possono essere particolarmente sensibili agli effetti endocranici da ritenzione di CO<sub>2</sub>, quali i pazienti con segni di aumentata pressione intracranica o alterazione della coscienza. Gli oppioidi possono mascherare il decorso clinico di pazienti con trauma cranico e vanno quindi utilizzati solo se il beneficio clinico lo giustifica.

### Bradiparitmie

Il fentanil può causare bradicardia. Il fentanil deve essere usato con cautela in pazienti con bradiparitmie pregresse o preesistenti.

### Compromissione renale ed epatica

Somministrare ACTIQ con cautela anche ai pazienti affetti da disfunzione epatica o renale. L'influenza di disfunzioni epatiche e renali sulla farmacocinetica del prodotto non è stata valutata, comunque è stato segnalato che, in seguito a somministrazione endovenosa la clearance del fentanil risultava alterata nei pazienti con patologie epatiche o renali, a causa di alterazioni nella clearance metabolica e nel legame alle proteine plasmatiche. Dopo la somministrazione di ACTIQ, disfunzioni epatiche o renali possono entrambe aumentare la biodisponibilità della quota di fentanil che è stata ingerita e diminuire la sua clearance sistemica, portando ad un aumento e ad un prolungamento degli effetti di tipo oppioide. Prestare quindi particolare attenzione per la ricerca della dose ottimale in pazienti affetti da patologia epatica o renale grave o moderata.

### Ipovolemia, ipotensione

Porre particolare attenzione a pazienti con ipovolemia e ipotensione.

### Carie dentaria

Si raccomanda di rispettare una normale igiene orale per ridurre ogni potenziale pericolo per i denti. Poiché ACTIQ contiene approssimativamente 2 grammi di zucchero, una frequente assunzione aumenta il rischio di carie dentaria. Il verificarsi della secchezza della bocca associata all'uso dei medicinali contenenti oppioidi può accrescere questo rischio.

### Sindrome serotoninergica

Si raccomanda cautela quando ACTIQ viene somministrato congiuntamente a farmaci che agiscono sul sistema dei neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninergica potenzialmente fatale può svilupparsi in caso di uso congiunto con medicinali serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors, SNRI), oltre che con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino-ossidasi [MAO inibitori]) (vedere paragrafo 4.3). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iperreflessia, incoordinazione, rigidità), e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninergica, il trattamento con ACTIQ deve essere interrotto.

### Anafilassi, ipersensibilità

Sono stati riportate anafilassi e ipersensibilità in associazione all'uso di medicinali orali transmucosali a base di fentanil (vedere paragrafo 4.8).

#### Popolazione pediatrica

L'uso di ACTIQ non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 16 anni d'età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia del medicinale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Eccipienti

##### *Glucosio*

Contiene circa 1,89 g di glucosio per dose. Da tenere in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Può essere dannoso per i denti.

##### *Saccarosio*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Può essere dannoso per i denti.

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per pastiglia, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Fattori che influenzano l'attività del CYP3A4

##### *Inibitori del CYP3A4*

Il fentanil viene metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4, nel fegato e nella mucosa intestinale. Potenti inibitori del CYP3A4, come antibiotici macrolidi (ad esempio l'eritromicina), antimicotici azolici (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo) e alcuni inibitori delle proteasi (ad esempio il ritonavir), possono incrementare la biodisponibilità della quota di fentanil che è stata ingerita e possono inoltre diminuire la sua clearance sistemica, portando ad un aumento e ad un prolungamento degli effetti di tipo oppioide. Effetti simili sono riscontrabili anche con l'ingestione concomitante di succo di pompelmo di cui è nota l'azione inibitoria sul citocromo CYP3A4. Quindi, si raccomanda attenzione nel caso in cui il fentanil venga somministrato insieme ad inibitori del CYP3A4.

##### *Induttori del CYP3A4*

La somministrazione concomitante con agenti che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di ACTIQ.

##### Agenti che possono aumentare gli effetti depressivi del SNC

La somministrazione concomitante di fentanil con altri farmaci depressivi del SNC, compresi altri oppioidi, sedativi o ipnotici (incluse le benzodiazepine), anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscoloscheletrici, antistaminici sedativi ed alcolici possono portare ad effetti depressivi di carattere additivo che possono avere esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

##### Farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di oppioidi con farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo



additivo del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

#### Agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi

L'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (es buprenorfina, nalbufina, pentazocina) non è raccomandato. Essi hanno alta affinità per i recettori degli oppioidi con relativamente bassa attività intrinseca e pertanto antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppiacei.

#### Agenti serotoninergici

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino-ossidasi (MAO inibitori), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.3).

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono o sono limitati i dati a supporto dell'uso di fentanil nelle donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Gli agenti analgesici oppioidi possono causare depressione respiratoria nei neonati. Con l'uso a lungo termine durante la gravidanza, esiste il rischio di sindrome d'astinenza neonatale da oppiacei, che se non riconosciuta e trattata può essere pericolosa per la vita e richiede la gestione secondo i protocolli sviluppati da esperti di neonatologia. ACTIQ non deve essere usato in gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario. Se è richiesto l'uso di oppioidi per un periodo prolungato in una donna incinta, avvertire la paziente del rischio di sindrome d'astinenza neonatale da oppiacei ed assicurarsi che sia disponibile un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di non usare fentanil durante il travaglio e il parto (incluso il parto cesareo), poiché il fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto. L'indice di trasferimento placentare è di 0,44 (rapporto fetale/materno = 1,00/2,27).

#### Allattamento

Il fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel lattante. Fentanil non deve essere usato da donne che allattano e l'allattamento al seno non deve essere ripreso almeno fino a 5 giorni successivi dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto sulla fertilità nell'uomo. Negli studi animali, la fertilità maschile è stata compromessa (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e/o sull'uso di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi possono compromettere le capacità mentali e/o fisiche necessarie per l'esecuzione di compiti potenzialmente pericolosi (come guidare un veicolo o usare macchinari). Bisogna informare i pazienti che non devono guidare veicoli né usare macchinari se dovessero avvertire sonnolenza, capogiro, offuscamento della vista o visione doppia mentre prendono ACTIQ.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse tipiche degli oppioidi devono essere previste con l'uso di ACTIQ. Frequentemente esse scompaiono o diminuiscono di intensità con l'uso continuato del prodotto, quando viene individuata la dose più adeguata per il paziente. Tuttavia gli effetti indesiderati più gravi sono depressione respiratoria (che potenzialmente conduce all'apnea o all'arresto respiratorio), depressione circolatoria, ipotensione e shock e di conseguenza tutti i pazienti devono essere strettamente monitorati.

Reazioni nel sito di applicazione, che includono sanguinamento delle gengive, irritazione, dolore e ulcera sono stati riscontrati nell'uso post-marketing.

Poiché gli studi clinici di ACTIQ sono stati disegnati in modo da valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del dolore episodico intenso, a tutti i pazienti sono stati somministrati contemporaneamente altri farmaci oppioidi per il dolore cronico, come la morfina a rilascio prolungato o il fentanil transdermico. Quindi, non è possibile separare in maniera definitiva gli effetti dovuti esclusivamente ad ACTIQ.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con ACTIQ e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono elencate per classificazione per sistemi ed organi e per frequenza secondo la terminologia e la convenzione MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune da ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune da ( $\geq 1/1.000$ ) a ( $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Reazione anafilattica, edema della lingua, edema delle labbra
<b>Patologie endocrine</b>				Insufficienza surrenalica, deficit di androgeni
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Confusione, ansia, allucinazioni, depressione, labilità emotiva	Sogni anormali, depersonalizzazione, pensiero anormale, euforia	Insonnia, dipendenza da sostanze d'abuso (dipendenza), abuso di farmaci (vedere paragrafo 4.4), delirium
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Perdita di coscienza, convulsione, vertigine, mioclono, sedazione, parestesia (includendo iperestesia/parestesia periorale), andatura anomala/	Coma, linguaggio indistinto	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
		incoordinazione, alterazione del gusto		
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione alterata (visione offuscata, visione doppia)		
<b>Patologie vascolari</b>			Vasodilatazione	Rossore, vampate di calore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea			Edema della faringe, depressione respiratoria, sindrome dell'apnea notturna
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, vomito, stipsi, dolore addominale	Bocca secca, dispepsia, stomatiti, disturbo della lingua (per esempio sensazione di bruciore ulcere), flatulenza, aumento di volume addominale	Ileo, ulcere della bocca, carie dentale, sanguinamento gengivale	Perdita di dente, recessione gengivale, gengiviti, diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito, iperidrosi, eruzione cutanea	Orticaria	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Ritenzione di urina		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Reazioni nel sito di applicazione che includono irritazioni, dolore e ulcera, malessere		Stanchezza, edema periferico, piressia, sindrome da astinenza*, sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
<b>Esami diagnostici</b>		Peso diminuito		
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		Lesione accidentale (per esempio cadute)		

\*sintomi di astinenza da oppiacei, quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e iperidrosi sono state osservate con fentanil transmucosale.

## **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 riportato [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Si prevede che i sintomi del sovradosaggio di fentanil siano simili a quelli riscontrati con fentanil endovenoso e con altri oppioidi. Essi sono un'estensione dei suoi effetti farmacologici e gli effetti più gravi e significativi sono costituiti dallo stato mentale alterato, perdita di coscienza, coma, arresto cardiorespiratorio, depressione respiratoria, sofferenza respiratoria e da insufficienza respiratoria che possono risultare fatali.

### Gestione

Il trattamento immediato del sovradosaggio da oppioidi include la rimozione dell'unità di ACTIQ tramite l'applicatore, se essa si trova ancora nella bocca del paziente, il garantire la pervietà delle vie aeree e la stimolazione fisica e verbale del paziente, oltre alla valutazione del suo livello di coscienza, dello status ventilatorio e circolatorio e, se necessario, la ventilazione assistita (supporto con apparecchio per la ventilazione assistita).

### *Sovradosaggio (ingestione accidentale) in soggetti naive agli oppioidi*

Per il trattamento del sovradosaggio (ingestione accidentale) in soggetti naive agli oppioidi, ottenere l'accesso endovenoso ed utilizzare naloxone o altri antagonisti oppioidi, secondo quanto indicato clinicamente. La durata della depressione respiratoria a seguito del sovradosaggio può essere superiore a quella degli effetti dell'azione di un antagonista oppioide (per es., l'emivita di naloxone va da 30 a 81 minuti) e pertanto può essere necessaria la somministrazione ripetuta. Per ulteriori informazioni per questa particolare evenienza, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico antagonista oppioide usato.

### *Sovradosaggio nei pazienti in terapia di mantenimento con oppioidi*

Per il trattamento del sovradosaggio, nei pazienti in terapia di mantenimento con oppioidi, ottenere l'accesso endovenoso. Un uso accorto di naloxone o di altri antagonisti oppioidi può risultare giustificato in taluni casi, ma è nondimeno connesso al rischio di sviluppo di una sindrome acuta da sospensione.

Sebbene non si sia riscontrata rigidità muscolare che interferisce con la respirazione, a seguito dell'uso di ACTIQ, questo è un effetto possibile con fentanil e con altri oppioidi. Se ciò dovesse verificarsi, controllare il paziente ricorrendo alla ventilazione assistita, ad un oppioide antagonista e, come ultima soluzione, ad un agente bloccante neuromuscolare.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici oppioidi, derivati della fenilpiperidina, codice ATC: N02AB03.

Il fentanil, un agonista oppioide puro, agisce principalmente attraverso l'interazione con i recettori oppioidi  $\mu$  in sede cerebrale, cerebrospinale e sulla muscolatura liscia. Il principale sito della sua azione terapeutica è il sistema nervoso centrale (SNC). L'effetto farmacologico dell'interazione di fentanil con i recettori oppioidi  $\mu$  di massima utilità dal punto di vista clinico è l'analgesia. Gli effetti analgesici di fentanil sono correlati ai livelli ematici del principio attivo, se si prende in debita considerazione il ritardo di ingresso e di uscita dal SNC (un processo con un'emivita pari a 3-5

minuti). Nei soggetti naive per gli oppioidi, l'analgesia si verifica in presenza di livelli ematici fra 1 e 2 ng/ml, mentre per un'anestesia chirurgica ed una profonda depressione respiratoria sono necessari livelli ematici di 10-20 ng/ml.

In pazienti affetti da dolore oncologico cronico che ricevono dosi stabili di oppioidi secondo un regolare programma per il controllo del dolore persistente, ACTIQ ha prodotto un sollievo dal dolore episodico intenso, di gran lunga maggiore rispetto al placebo, a 15, 30, 45 e 60 minuti dalla somministrazione.

Fra le azioni secondarie del farmaco vi sono l'aumento del tono e la diminuzione delle contrazioni della muscolatura liscia gastrointestinale, che portano ad un prolungamento del tempo di transito gastrointestinale e possono essere responsabili dell'effetto costipante degli oppioidi.

Mentre in generale gli oppioidi accrescono il tono della muscolatura liscia delle vie urinarie, l'effetto globale tende a variare. In taluni casi si riscontra l'urgenza nella minzione, in altri una minzione difficoltosa.

Tutti gli agonisti oppioidi dei recettori  $\mu$ , fentanil compreso, producono una depressione respiratoria dose-dipendente. Il rischio di depressione respiratoria è ridotto nei pazienti che accusano dolore e in coloro che ricevono terapia oppioide cronica che sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria e ad altri effetti degli oppioidi. Nei soggetti intolleranti, normalmente il picco degli effetti respiratori compare dopo 15-30 minuti dalla somministrazione di ACTIQ e gli effetti possono persistere anche per molte ore.

Gli oppioidi possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale o -l'asse gonadico. Le alterazioni che possono essere osservate comprendono l'aumento della prolattina sierica e la riduzione del cortisolo e del testosterone plasmatico. Queste alterazioni ormonali possono indurre segni e sintomi clinici (vedere anche paragrafo 4.8).

Ulteriori effetti farmacologici secondari includono la miopia.

#### Popolazione Pediatrica

C'è una esperienza limitata dell'uso di ACTIQ nei pazienti pediatrici al di sotto dei 16 anni di età. In uno studio clinico 15 (su 38) pazienti pediatrici, di età compresa tra 5 e 15 anni, già in terapia di mantenimento con un oppioide e con picchi di dolore acuto, sono stati trattati con ACTIQ. Lo studio era di dimensioni troppo limitate per permettere di trarre conclusioni sulla sicurezza e l'efficacia in questa popolazione di pazienti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Introduzione generale

Il fentanil è altamente lipofilo e viene assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa orale e più lentamente attraverso la classica via gastrointestinale. È soggetto a metabolismo di primo passaggio epatico e a metabolismo intestinale. I metaboliti non contribuiscono all'effetto terapeutico del fentanil.

### Assorbimento

La cinetica di assorbimento del fentanil dell'ACTIQ è una combinazione dell'assorbimento rapido oromucosale e del più lento assorbimento gastrointestinale del fentanil ingerito. Il 25% circa della dose totale di ACTIQ viene rapidamente assorbito dalla mucosa orale. Il rimanente 75% della dose viene ingerita e lentamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Circa 1/3 di questa quantità (25% della dose totale) sfugge al metabolismo di primo passaggio epatico ed intestinale e si rende disponibile a livello sistemico. La biodisponibilità assoluta è circa del 50% rispetto al fentanil somministrato per via endovenosa, divisa equamente tra rapido assorbimento oromucosale e più lento assorbimento gastrointestinale.

La  $C_{max}$  è compresa tra 0,39 e 2,51 ng/ml dopo il consumo di ACTIQ (da 200 microgrammi a 1600 microgrammi), mentre la comparsa del picco plasmatico ( $T_{max}$ ) varia da 20 a 40 minuti dall'inizio dell'assunzione dell'unità di ACTIQ (range 20 – 480 minuti).

#### Distribuzione

I dati sugli animali mostrano che il fentanil si distribuisce rapidamente a cervello, cuore, polmoni, reni e milza, seguito da una più lenta ridistribuzione a muscoli e tessuto adiposo. Il legame del fentanil alle proteine plasmatiche è dell'80-85%. La principale proteina a cui il composto si lega è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma sia l'albumina che le lipoproteine contribuiscono in varia misura al legame. La frazione libera di fentanil aumenta con l'acidosi. Il volume medio di distribuzione all'equilibrio ( $V_{ss}$ ) è 4 l/kg.

#### Biotrasformazione

Il fentanil viene metabolizzato in norfentanil nel fegato e nella mucosa intestinale, per azione dell'isoforma CYP3A4. Il norfentanil non è risultato farmacologicamente attivo in studi condotti su animali. Più del 90% della dose di fentanil somministrata viene eliminata per biotrasformazione in metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

#### Eliminazione

Meno del 7% della dose viene escreto in forma immodificata nelle urine e solo l'1% viene escreto in forma immodificata nelle feci. I metaboliti vengono principalmente escreti nelle urine, mentre l'escrezione fecale riveste minore importanza. La clearance plasmatica totale di fentanil è di 0,5 l/ora/kg (intervallo 0,3-0,7 l/ora/kg). L'emivita di eliminazione finale, in seguito alla somministrazione di ACTIQ, è di circa 7 ore.

#### Linearità/ non linearità

È stato dimostrato che, per tutti i dosaggi, i livelli ematici di ACTIQ sono proporzionali alla dose, nell'arco dei dosaggi (da 200 microgrammi a 1600 microgrammi).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico, 15 pazienti in età pediatrica, di età compresa tra i 5 ed i 15 anni già in terapia di mantenimento con un oppioide e con picchi di dolore acuto, sono stati trattati con ACTIQ a dosi comprese tra 200 e 600 mcg. I valori dell'area sotto la curva, basati sulle concentrazioni rilevate, erano di 2 volte maggiori nei bambini più piccoli rispetto agli adolescenti (rispettivamente 5.25 vs 2.65 ng/h/ml) e di 4 volte maggiori nei bambini più piccoli rispetto agli adulti (5.25 vs 1.20 ng/h/ml). Dopo aggiustamento in base al peso corporeo, i valori della clearance e del volume di distribuzione erano simili per tutto l'intervallo di età.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e cancerogenicità.

Studi di tossicità sullo sviluppo embrionofetale, condotti in ratti e conigli, non hanno evidenziato malformazioni o variazioni di sviluppo indotte dal medicinale somministrato durante il periodo dell'organogenesi.

In uno studio di fertilità e di sviluppo embrionale iniziale, condotto in ratti un effetto mediato dai maschi è stato osservato con dosi elevate (300 microgrammi/kg/die, s.c.) in accordo con gli effetti sedativi del fentanil negli studi sugli animali.

In studi sullo sviluppo pre e postnatale di ratti la sopravvivenza della prole risultava significativamente ridotta a dosi che causavano grave tossicità materna. Ulteriori risultati a dosi tossiche materne nei discendenti di prima generazione erano sviluppo fisico, funzioni sensoriali, riflessi e comportamento ritardati. Tali effetti potrebbero essere indiretti, dovuti ad alterata assistenza materna e/o ridotto allattamento, oppure una conseguenza diretta di fentanil sui nati.

Gli studi di cancerogenicità (test biologico alternativo dermico di 26 settimane in topi transgenici Tg.AC; studio di due anni sulla cancerogenicità sottocutanea in ratti) condotti con fentanil non hanno messo in evidenza alcun risultato indicativo di potenziale oncogenico. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Pastiglia:

Destrani idrati (contenenti glucosio)

Acido citrico

Sodio fosfato dibasico

Aroma artificiale ai frutti di bosco (maltodestrina (contenente glucosio), glicole propilenico, aromi artificiali e trietilcitrato)

Magnesio stearato

#### Colla commestibile usata per fissare la pastiglia al bastoncino:

Amido alimentare a base di mais modificato (E1450)

Zucchero da confetteria (contenente saccarosio e amido di mais)

Acqua distillata

#### Inchiostro per la stampigliatura:

Acqua deionizzata

Gommalacca bianca deparaffinata

Glicole propilenico

Colorante blu sintetico di catrame minerale (E 133)

Idrossido d'ammonio (E527) per aggiustamento del pH

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

Conservare nel blister protettivo fino al momento dell'uso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ciascuna unità posologica di ACTIQ è contenuta all'interno di un blister termosigillato che consiste in un coperchio laminato in carta/alluminio e di un blister termoformato in PVC/Aclar. Il prodotto è fornito in scatole da 3, 6, 15 o 30 confezioni singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Le unità contenenti un residuo di principio attivo non devono essere gettate o poste in luogo non adatto. Ogni prodotto usato o non usato ma non più necessario o materiale di scarto deve essere eliminato in conformità con le leggi locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4  
20123 Milano

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

- ACTIQ 200 microgrammi: 3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399017,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399029,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399031,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399043,  
3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399258,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399260,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399272,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399284.
- ACTIQ 400 microgrammi: 3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399056,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399068,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399070,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399082,  
3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399296,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399308,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399310,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399322.
- ACTIQ 600 microgrammi: 3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399094,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399106,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399118,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399120,  
3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399334,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399346,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399359,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399361.
- ACTIQ 800 microgrammi: 3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399132,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399144,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399157,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399169,  
3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399373,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399385,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399397,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399409.
- ACTIQ 1200 microgrammi: 3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399171,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399183,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399195,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399207,  
3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399411,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399423,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399435,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399447.
- ACTIQ 1600 microgrammi: 3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399219,  
6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399221,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399233,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/OPA/AL AIC n. 035399245,  
3 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399450,



6 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399462,  
15 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399474,  
30 pastiglie in blister PVC/Aclar-Carta/PET/AL AIC n. 035399486.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: dicembre 2004

Data del rinnovo più recente: 8 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco