

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FENTANIL Sandoz 25 mcg/ora cerotti transdermici
FENTANIL Sandoz 50 mcg/ora cerotti transdermici
FENTANIL Sandoz 75 mcg/ora cerotti transdermici
FENTANIL Sandoz 100 mcg/ora cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FENTANIL Sandoz 25 microgrammi/ora cerotti transdermici

Un cerotto transdermico (superficie attiva 10 cm²) contiene 2,5 mg di fentanil (corrispondenti ad un rilascio di fentanil pari a 25 microgrammi/ora).

FENTANIL Sandoz 50 microgrammi/ora cerotti transdermici

Un cerotto transdermico (superficie attiva 20 cm²) contiene 5,0 mg di fentanil (corrispondenti ad un rilascio di fentanil pari a 50 microgrammi/ora).

FENTANIL Sandoz 75 microgrammi/ora cerotti transdermici

Un cerotto transdermico (superficie attiva 30 cm²) contiene 7,5 mg di fentanil (corrispondenti ad un rilascio di fentanil pari a 75 microgrammi/ora).

FENTANIL Sandoz 100 microgrammi/ora cerotti transdermici

Un cerotto transdermico (superficie attiva 40 cm²) contiene 10,0 mg di fentanil (corrispondenti ad un rilascio di fentanil pari a 100 microgrammi/ora).

Per gli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico trasparente ed oblungo, costituito da uno strato protettivo (da rimuovere prima dell'applicazione del cerotto) e da quattro strati funzionali: un supporto occlusivo, un serbatoio contenente il farmaco, una membrana di rilascio ed una superficie adesiva.

Area superficiale del cerotto transdermico:

FENTANIL Sandoz 25 microgrammi/ora cerotti transdermici: 10 cm²

FENTANIL Sandoz 50 microgrammi/ora cerotti transdermici: 20 cm²

FENTANIL Sandoz 75 microgrammi/ora cerotti transdermici: 30 cm²

FENTANIL Sandoz 100 microgrammi/ora cerotti transdermici: 40 cm²

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni Terapeutiche

Dolore cronico grave, come quello da cancro, che richiede il trattamento con analgesici oppiacei.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

I cerotti transdermici a base di Fentanil rilasciano il principio attivo nell'arco di 72 ore. La quantità di fentanil rilasciata è pari a 25, 50, 75 e 100 microgrammi/ora e l'area di superficie attiva corrispondente è pari a 10, 20, 30 e 40 cm².

Il dosaggio di fentanil necessario va adattato individualmente, e deve essere regolarmente rivalutato dopo ogni applicazione.

Scelta del dosaggio iniziale: Il dosaggio di fentanil dipende dal precedente uso di oppiacei e deve tener conto della possibilità che si sviluppi tolleranza, di trattamenti farmacologici concomitanti, dello stato generale di salute del paziente e della gravità del disturbo.

In pazienti mai trattati in precedenza con oppiacei, il dosaggio iniziale non deve superare i 25 mcg/ora

Passaggio da un altro trattamento a base di oppiacei.

Quando si passa da oppiacei somministrati per via orale o parenterale al trattamento con fentanil, il dosaggio iniziale deve essere calcolato come segue:

1. Deve essere determinata la quantità di analgesici resasi necessaria nel corso delle ultime 24 ore.
2. La somma ottenuta deve essere convertita nel dosaggio orale di morfina corrispondente, secondo la Tabella 1.
3. Il corrispondente dosaggio di fentanil deve essere determinato facendo uso della Tabella 2.

Tabella 1: Efficacia equianalgesica dei farmaci

L'effetto analgesico di tutti i dosaggi i.m. e orali indicati in tabella è equivalente a quello di 10 mg di morfina somministrati per via intramuscolare.

Denominazione del farmaco	Dosaggio equianalgesico (mg)	
	i.m.*	Orale
Morfina	10	30 (presumendo somministrazioni ripetute)** 60 (presumendo una dose singola o dosi occasionali)
Idromorfina	1.5	7.5
Metadone	10	20
Ossicodone	10-15	20-30
Levorfanolo	2	4
Ossimorfina	1	10 (per via rettale)
Diamorfina	5	60

Meperidina	75	-
Codeina	130	200
Buprenorfina	0.4	0.8 (sublinguale)
Chetobemidone	10	30

[Rif.: Foley KM: The Treatment of Cancer Pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95.]

* In base agli studi condotti con dosi singole, nei quali il dosaggio i.m. di ciascuno dei farmaci sopramenzionati è stato confrontato con la morfina, per ottenere un'efficacia equivalente. I dosaggi orali sono quelli raccomandati quando si passa dalla somministrazione per via parenterale a quella per via orale.

** Il rapporto di efficacia di 3:1 per la morfina in somministrazione i.m./orale, si basa su uno studio condotto su pazienti affetti da dolore cronico.

Tabella 2: Dosaggio raccomandato di Fentanil cerotti transdermici sulla base della dose giornaliera orale di morfina*

Orale morfina (mg/24 ore)	Dosaggio di Fentanil cerotti transdermici (µg/ora)
<135	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

* Tali dosaggi orali di morfina sono stati utilizzati come base negli studi clinici per il passaggio alla terapia con cerotti transdermici a base di fentanil. Altri schemi di conversione si sono dimostrati utili nella pratica clinica e possono essere applicati.

Sia nei pazienti mai trattati con oppiacei, che nei pazienti che in precedenza abbiano già fatto uso di oppiacei, l'efficacia analgesica massima di Fentanil cerotti transdermici non può essere valutata fin quando il cerotto transdermico non sia stato applicato per 24 ore, dal momento che la concentrazione sierica di fentanil aumenta gradualmente nell'arco delle 24 ore. Pertanto, eventuali trattamenti analgesici precedenti non devono essere interrotti prima che siano trascorse 12 ore dall'applicazione del primo cerotto transdermico, somministrato secondo necessità.

Determinazione del livello di dosaggio e della dose di mantenimento: Il cerotto transdermico a base di Fentanil va sostituito ad intervalli di 72 ore. In pazienti in cui l'effetto analgesico subisce una notevole riduzione nell'ambito delle 48-72 ore successive all'applicazione, può essere necessario sostituire il cerotto transdermico di Fentanil dopo 48 ore. Il dosaggio va calcolato individualmente, fino ad ottenere l'effetto analgesico. Se al termine del periodo di applicazione iniziale, l'analgesia

risulta inadeguata, il dosaggio può essere incrementato ad intervalli di 3 giorni, fino ad ottenere l'effetto desiderato in ogni paziente. Il dosaggio viene solitamente aumentato con incrementi di 25 mcg/ora, ma devono essere considerati la necessità di una cura aggiuntiva ed il dolore del paziente. Quando la dose richiesta supera i 100 mcg/ora, possono essere applicati diversi cerotti transdermici contemporaneamente. I pazienti possono aver bisogno di un analgesico a breve durata di azione per il dolore cosiddetto "riacutizzato".

Se il dosaggio di fentanil supera i 300 mcg/ora, devono essere considerati metodi analgesici aggiuntivi o alternativi.

Conversione o interruzione del trattamento

In caso di passaggio del paziente ad altro oppiaceo il cerotto transdermico di Fentanil va rimosso e la dose del nuovo analgesico va calcolata sulla base del dolore riferito dal paziente, fino ad ottenimento della analgesia adeguata. Dopo la conversione o la riduzione della dose, sono possibili in alcuni pazienti sintomi di astinenza da oppiacei (quali nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore muscolare). Non essendo noto il dosaggio a cui l'oppiaceo può essere sospeso senza dar luogo a segni e sintomi di astinenza, in pazienti in cui è necessario interrompere l'uso dei cerotti transdermici a base di Fentanil, l'applicazione deve essere ridotta gradualmente. Dopo la rimozione del cerotto transdermico a base di Fentanil, i livelli di fentanil scendono gradualmente (vedi paragrafo 5.2).

Uso pediatrico

Nei bambini il dosaggio iniziale e lo schema posologico richiede un rilascio di fentanil al di sotto dei 25 mcg/ora. Date le alte concentrazioni del prodotto, l'uso nei bambini non è raccomandato.

Uso nei pazienti anziani

I pazienti anziani devono essere tenuti sotto stretta osservazione, per sintomi di sovradosaggio e le dosi devono essere possibilmente ridotte (vedi paragrafo 4.4).

Uso in pazienti con insufficienza epatica o renale

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale devono essere tenuti sotto stretta osservazione per sintomi da sovradosaggio e la dose deve essere possibilmente ridotta (vedi paragrafo 4.4).

Uso in pazienti con febbre

Durante episodi febbrili, possono essere necessarie modifiche del dosaggio (vedi paragrafo 4.4).

Modalità di somministrazione

Per uso transdermico.

Il cerotto transdermico di Fentanil deve essere applicato su una superficie liscia del tronco o del braccio, su pelle non irritata e non irradiata. I peli presenti nel sito di applicazione (è preferibile utilizzare un'area priva di peluria) devono essere tagliati (non rasati) prima dell'applicazione del cerotto. In caso di necessità di lavaggio del sito prima dell'applicazione, tutto deve essere fatto con acqua. Saponi, oli, lozioni, alcool o altri agenti che potrebbero irritare la pelle o alterarne le caratteristiche, non

devono essere utilizzati. La cute deve essere completamente asciutta prima dell'applicazione del cerotto.

Poiché all'esterno il cerotto transdermico è protetto da uno strato impermeabile, può essere utilizzato anche durante la doccia.

Il Fentanil cerotto transdermico deve essere applicato non appena aperta la confezione. Dopo aver rimosso lo strato protettivo, il cerotto transdermico deve essere applicato premendo saldamente con il palmo della mano per circa 30 secondi, assicurandosi che il contatto sia completo, particolarmente ai bordi. Un fissaggio aggiuntivo del cerotto transdermico può essere necessario. Il cerotto transdermico a base di Fentanil deve essere portato ininterrottamente per 72 ore, trascorse le quali il cerotto transdermico va sostituito. Il nuovo cerotto transdermico deve essere sempre applicato su un'area diversa dalla precedente. Si potrà tornare ad un sito di applicazione usato in precedenza solo dopo un intervallo di almeno 7 giorni.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata a fentanil, ad uno o più eccipienti o all'adesivo del cerotto transdermico.
- Dolore acuto o postoperatorio, a causa dell'impossibilità di regolare il dosaggio nell'uso a breve durata.
- Gravi alterazioni funzionali del sistema nervoso centrale
- Uso concomitante di IMAO o durante i 14 giorni successivi ad interruzione del trattamento con IMAO

4.4. Speciali Avvertenze e Opportune Precauzioni d'Impiego

Un paziente che abbia manifestato una reazione avversa seria deve essere monitorato per 24 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico a causa dell'emivita del Fentanil (vedi paragrafo 5.2).

I cerotti transdermici di Fentanil, sia nuovi che usati, devono essere tenuti fuori della portata e della vista dei bambini.

I cerotti transdermici di Fentanil non devono essere spezzati, tagliati o danneggiati in alcun modo, poiché ciò determinerebbe un rilascio incontrollato di fentanil.

Il trattamento con i cerotti transdermici a base di Fentanil deve essere iniziato da un medico esperto che abbia familiarità con le proprietà farmacocinetiche di Fentanil cerotti transdermici e con il rischio di ipoventilazione grave.

Depressione respiratoria

Il fentanil può causare depressione respiratoria significativa. I pazienti devono essere monitorati per tale effetto, la cui probabilità aumenta con l'aumentare del dosaggio (vedi anche paragrafo 4.9), ma che dipende anche dalla tolleranza sviluppata per questo effetto indesiderato. La depressione respiratoria può persistere dopo la rimozione del cerotto transdermico, dal momento che la concentrazione sierica di fentanil si riduce lentamente. L'utilizzo combinato di farmaci che agiscono sul SNC

insieme al fentanil, può incrementare il rischio di depressione respiratoria (vedi paragrafo 4.5). In pazienti con depressione respiratoria preesistente, il Fentanil deve essere usato solamente con prudenza e a dosaggi ridotti.

Se il paziente sta per essere sottoposto a misure che eliminano completamente la sensazione di dolore (anestetizzazione dei nervi simpatici), è consigliabile prepararsi alla possibilità di depressione respiratoria. Prima di adottare misure di questo tipo, deve essere ridotto il dosaggio di fentanil o deve essere effettuato il passaggio ad una cura a base di oppiacei a rapida o breve azione.

Pneumopatia cronica

Nei pazienti affetti da pneumopatia cronica ostruttiva o da altre patologie degli organi respiratori, il trattamento a base di fentanil può provocare effetti indesiderati più gravi, quali riduzione della frequenza respiratoria ed aumento della resistenza delle vie aeree.

Farmacodipendenza

Come conseguenza di somministrazioni ripetute, si può sviluppare tolleranza e dipendenza psicologica e/o fisica dall'agente. La dipendenza terapia-indotta è tuttavia rara.

Aumento della pressione endocranica

Deve essere usata cautela quando il fentanil viene utilizzato da pazienti particolarmente sensibili agli effetti della ritenzione di CO₂ endocranica, come i pazienti in cui sono stati osservati aumento della pressione cerebrale, alterazione della coscienza o coma. Il fentanil deve essere utilizzato con cautela in pazienti nei quali sia stato diagnosticato un tumore cerebrale.

Cardiopatie

Il fentanil può causare bradicardia e, per tale motivo, deve essere usata cautela quando sono sottoposti a trattamento pazienti con bradiaritmia.

Gli oppiacei possono indurre ipotensione, particolarmente in pazienti ipovolemici. Per tale ragione, il trattamento di pazienti ipovolemici e/o con ipotensione deve essere effettuato con prudenza.

Epatopatie

Il fentanil è metabolizzato nel fegato in metaboliti farmacologicamente inattivi. In pazienti con insufficienza epatica, l'eliminazione del fentanil può essere ritardata. Pertanto, pazienti con funzionalità epatica compromessa devono essere trattati con dosi ridotte e monitorati attentamente per la possibilità di effetti indesiderati.

Disfunzioni renali

Meno del 10% di fentanil è escreto per via renale immodificato. A differenza della morfina, il fentanil non possiede metaboliti attivi conosciuti che vengano eliminati attraverso i reni. Dati ottenuti con fentanil endovena in pazienti con insufficienza renale suggeriscono che il volume di distribuzione del fentanil può essere modificato dalla dialisi. Ciò può influenzare le concentrazioni sieriche. Se i pazienti con insufficienza renale utilizzano i cerotti transdermici di Fentanil devono essere monitorati attentamente per segni di possibili effetti indesiderati e, qualora necessario, le dosi devono essere ridotte.

Febbre/sorgenti esterne di calore

In base al modello farmacocinetico, i livelli sierici di fentanil possono aumentare di circa un terzo se la temperatura cutanea raggiunge i 40°C. Conseguentemente, i pazienti con febbre devono essere monitorati molto attentamente per il rischio di effetti indesiderati da oppiacei e, se necessario, deve essere aggiustato il dosaggio di fentanil (vedi paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati di non esporre il sito di applicazione del cerotto transdermico di Fentanil a fonti di calore esterne, quali cuscini termici, borse d'acqua calda, coperte elettriche, lampade termiche o idromassaggio, durante l'applicazione del cerotto, a causa della possibilità che il rilascio di fentanil da parte del cerotto aumenti in dipendenza dalla temperatura.

Il cerotto transdermico deve sempre essere rimosso prima di fare una sauna. La sauna è possibile solo quando il cerotto transdermico viene sostituito (ad intervalli di 72 ore). Un nuovo cerotto transdermico deve essere applicato su cute fresca e perfettamente asciutta.

Pazienti Anziani

I dati ottenuti da studi effettuati con fentanil per via endovenosa, suggeriscono che, negli anziani, la clearance può risultare ridotta e l'emivita prolungata, e che, rispetto ai più giovani, tali pazienti possono essere più sensibili al farmaco. Gli studi con Fentanil cerotti transdermici effettuati su pazienti anziani hanno dimostrato che la farmacocinetica di fentanil non è significativamente diversa rispetto ai pazienti giovani, anche se le concentrazioni sieriche tendevano ad essere più elevate. I pazienti anziani, cachettici o debilitati devono essere tenuti sotto stretta osservazione per manifestazioni di tossicità da fentanil e, se necessario, le dosi devono essere ridotte.

Altre

Si possono manifestare reazioni (mio)cloniche non-epiletiche.

In pazienti con miastenia grave il trattamento deve essere effettuato con prudenza.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sistema nervoso centrale

Il fentanil, utilizzato insieme ad altri depressivi del SNC (come oppiacei, sedativi, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, ansiolitici, miorilassanti, antistaminici sedativi e bevande alcoliche), mostra un effetto additivo. L'utilizzo combinato di essi può determinare ipoventilazione, ipotensione, intensa sedazione o coma. I pazienti in corso di terapia con agenti di questo tipo, durante il trattamento con fentanil, devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

Agenti che influenzano il Citocromo P4503A4

Il fentanil è un farmaco ad alta clearance, metabolizzato principalmente dall'enzima CYP3A4. Potenti inibitori del CYP3A4, quali il ritonavir, il chetoconazolo, l'itraconazolo ed alcuni antibiotici macrolidi, possono determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil.

La somministrazione orale di itraconazolo (un potente inibitore dell'enzima CYP3A4), pari a 200 mg giornalieri per 4 giorni, non ha influenzato in maniera significativa le proprietà farmacocinetiche del fentanil somministrato per via endovenosa.

La somministrazione orale di ritonavir (uno tra i più potenti inibitori dell'enzima CYP3A4) ha ridotto di due terzi la clearance del fentanil somministrato per via endovenosa.

L'interazione tra fentanil somministrato per via transdermica e potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 può determinare un prolungamento dell'effetto terapeutico e reazioni avverse tra cui depressione respiratoria. Pertanto il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 e fentanil transdermico non è raccomandato a meno che il paziente non sia tenuto sotto stretto monitoraggio per le reazioni avverse.

La petidina e gli inibitori della monoammina ossidasi (quale la tranilcipromina) potenziano reciprocamente i loro effetti tossici, l'interazione che si può prevedere con il fentanil è simile.

Pur avendo un effetto analgesico, la pentazocina e la buprenorfina antagonizzano in parte alcuni degli effetti del fentanil (come l'analgesia) e possono indurre sintomi da astinenza in soggetti dipendenti da oppiacei.

4.6. Gravidanza ed Allattamento

La sicurezza d'uso di Fentanil cerotti transdermici in gravidanza non è stata determinata. Studi sperimentali su animali hanno evidenziato tossicità della riproduzione (vedi paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Conseguentemente, i cerotti transdermici a base di Fentanil non devono essere utilizzati in gravidanza, se non in casi di effettiva necessità.

Un trattamento prolungato in corso di gravidanza può provocare sintomi da astinenza nel neonato.

L'uso di fentanil è sconsigliato in corso di travaglio e parto (incluso cesareo), poiché il fentanil attraversa la barriera placentare e può causare depressione respiratoria nel feto/neonato.

Il fentanil passa nel latte materno e può provocare sedazione e depressione respiratoria nel lattante. Pertanto, l'allattamento al seno deve essere sospeso per almeno 72 ore dall'ultima applicazione di cerotti transdermici a base di Fentanil.

4.7. Effetti sulla capacità di Guidare Veicoli e sull'uso di Macchinari

I cerotti transdermici di Fentanil influenzano significativamente la capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Ciò si verifica maggiormente all'inizio del trattamento, ad ogni modifica del dosaggio e nel caso di associazione con alcool o tranquillanti. Pazienti con dosaggio specifico stabilizzato non dovranno necessariamente ridurre le loro attività. Pertanto, i pazienti devono consultare il medico ed accertarsi che la guida di automezzi o l'uso di macchinari siano consentiti.

4.8. Effetti Indesiderati

I dati di frequenza seguenti sono alla base della descrizione di reazioni avverse.

Molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1000, <1/100), rari (>1/10000, <1/1000), molto rari (<1/10000).

L'effetto indesiderato più grave di fentanil è la depressione respiratoria.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: sonnolenza

Comuni: sedazione, confusione, depressione, ansia, nervosismo, allucinazioni, diminuzione dell'appetito

Non comuni: euforia, amnesia, insonnia, agitazione

Molto rari: idee maniacali, astenia, disturbi delle funzioni sessuali

Alterazioni del sistema nervoso

Molto comuni: sonnolenza, cefalea

Non comuni: tremore, parestesia, disturbi del linguaggio

Molto rara: atassia

Reazioni miocloniche non-epiletiche

Disturbi oculari

Rara: ambliopia

Alterazioni cardiache

Non comuni: bradicardia, tachicardia, ipotensione, ipertensione

Rare: aritmia, vasodilatazione

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Non comuni: dispnea, ipoventilazione

Molto rare: depressione respiratoria, apnea

Emottisi, congestione polmonare e faringite

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea, vomito, stipsi

Comuni: xerostomia, dispepsia

Non comune: diarrea

Raro: singhiozzo

Molto rari: ileo, flatulenza dolorosa

Disturbi da ipersensibilità

Reazioni anafilattiche, laringospasmo

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comuni: sudorazione, prurito

Comune: reazione cutanea nel sito di applicazione

Non comuni: rash, eritema

Rash, eritema e prurito scompaiono di solito entro 24 ore dalla rimozione del cerotto transdermico.

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Non comune: ritenzione urinaria

Molto rari: oliguria, dolore vescicale

Organismo in toto

Rari: edema, senso di freddo

Altri effetti indesiderati

Tolleranza e dipendenza fisica e psicologica possono manifestarsi in caso di somministrazione prolungata di fentanil.

Sintomi di astinenza da oppiacei (quali nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore muscolare) possono verificarsi in alcuni pazienti in caso di passaggio da un analgesico oppiaceo prescritto in precedenza ai cerotti transdermici a base di Fentanil.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

I sintomi consistono in una esasperazione degli effetti farmacologici del fentanil, quali stupore, coma, depressione respiratoria con respiro di Cheyne-Stokes e/o cianosi. Altri sintomi possibili sono ipotermia, perdita del tono muscolare, bradicardia ed ipotensione. Segni di intossicazione sono sedazione profonda, atassia, miosi, crisi respiratoria e depressione respiratoria, che costituisce il sintomo principale.

Terapia in caso di sovradosaggio

In caso di depressione respiratoria, le contromisure immediate comprendono la rimozione di Fentanil cerotto transdermico e la stimolazione fisica o verbale del paziente. A tali azioni può seguire la somministrazione di uno specifico antagonista degli oppiacei quale il naloxone. Negli adulti, è raccomandato un dosaggio iniziale pari a 0,4-2 mg di naloxone cloridrato i.v. Se necessario, il dosaggio iniziale deve essere ripetuto ogni 2 o 3 minuti, o somministrato sotto forma di infusione continua di 2 mg in 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio (0,9 %) o di soluzione di destrosio al 5 % (0,004 mg/ml). Il ritmo di infusione deve essere aggiustato sulla base delle precedenti iniezioni in bolo e della risposta individuale del paziente. Se non è possibile procedere per via endovenosa, il naloxone cloridrato può essere somministrato anche per via i.m. o s.c. Dopo applicazione per via i.m. e s.c., l'efficacia è solo leggermente meno rapida che dopo applicazione per via i.v. La somministrazione per via i.m. produce un effetto più prolungato rispetto a quella per via i.v. La depressione respiratoria conseguente al sovradosaggio può durare più a lungo rispetto all'effetto dell'antagonista dell'oppiaceo. L'inversione dell'effetto narcotico può provocare insorgenza acuta di dolore e rilascio di catecolamine.

Qualora sia richiesto dalle condizioni cliniche del paziente è essenziale il trattamento presso un'unità di terapia intensiva.

Se si verifica ipotensione grave o persistente, deve essere considerata la possibilità di ipovolemia ed occorre porre rimedio alla situazione mediante trattamento parenterale con liquidi appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analgesici oppiacei
Codice ATC : N02AB03

Il fentanil è un analgesico oppiaceo che presenta affinità per i μ -recettori. I suoi principali effetti terapeutici sono analgesia e sedazione. In pazienti che non siano già stati trattati in precedenza con oppiacei, l'effetto analgesico viene raggiunto a concentrazioni sieriche di fentanil pari a 0.3-1.5 ng/ml. L'incidenza di effetti indesiderati aumenta quando le concentrazioni sieriche eccedono i 2 ng/ml. In caso di terapia a lungo termine, i potenziali effetti indesiderati possono manifestarsi a concentrazioni sieriche più elevate. La velocità di sviluppo della tolleranza mostra considerevoli differenze inter-individuali.

5.2. Proprietà Farmacocinetiche

Una membrana di rilascio controlla la liberazione transdermica di fentanil. La diffusione per via transdermica si verifica ad una velocità relativamente costante nel corso delle 72 ore successive all'applicazione del cerotto transdermico.

Assorbimento: Dopo la prima applicazione dei cerotti transdermici di Fentanil, le concentrazioni sieriche di fentanil aumentano gradualmente, generalmente uniformandosi tra le 12 e le 24 ore, e rimangono relativamente costanti nel restante periodo di applicazione, pari a 72 ore. Le concentrazioni sieriche di fentanil che si ottengono, dipendono dalla dimensione del cerotto transdermico di Fentanil. In pratica, alla seconda applicazione di 72 ore, lo steady state della concentrazione sierica è raggiunto, e mantenuto durante le successive applicazioni di cerotti transdermici della stessa dimensione.

Distribuzione: Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è pari all'84%.

Biotrasformazione: Il fentanil è metabolizzato principalmente nel fegato tramite il CYP3A4. Il metabolita principale, norfentanil, è inattivo.

Eliminazione: Quando il trattamento con cerotti transdermici a base di Fentanil è interrotto, le concentrazioni sieriche di fentanil decrescono gradualmente, riducendosi di circa il 50% in 13-22 ore negli adulti e 22-25 ore nei bambini. L'assorbimento continuo di fentanil attraverso la cute consente una più lenta riduzione della concentrazione sierica, rispetto a quella che si riscontra dopo infusione endovenosa.

Circa il 75% del fentanil è escreto nelle urine, per la maggior parte come metaboliti e, per meno del 10%, immodificato. Circa il 9% della dose viene rinvenuto nelle feci, principalmente sotto forma di metaboliti.

Proprietà Farmacocinetiche in gruppi specifici

Pazienti anziani e debilitati possono avere la clearance del fentanil ridotta, con conseguente prolungamento dell'emivita terminale. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica, la clearance del fentanil può risultare alterata, a causa delle modificazioni delle proteine plasmatiche e della clearance metabolica, che provocano aumenti nelle concentrazioni sieriche.

5.3. Dati Preclinici di Sicurezza

Studi di tossicità con dosi ripetute fino a 4 settimane hanno evidenziato effetti simili a quelli descritti in precedenza per altri oppiacei.

Studi sul ratto non hanno evidenziato alcuna influenza del fentanil sulla fertilità maschile. Studi condotti su femmine di ratto hanno evidenziato riduzione della fertilità ed aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti a tossicità materna e non ad effetti diretti della sostanza sullo sviluppo dell'embrione. Da studi condotti in due specie non sono emerse indicazioni relative ad effetti teratogeni. In uno studio di sviluppo pre- e postnatale, la percentuale di sopravvivenza dei neonati è risultata significativamente ridotta, a dosi che inducevano una lieve riduzione del peso materno. Tale effetto potrebbe imputarsi ad un'alterazione nelle cure materne o ad un effetto diretto di fentanil sui nati. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico o sul comportamento dei nati.

Test di mutagenicità in batteri e roditori hanno dato risultati negativi. Al pari di altri oppiacei, il fentanil ha evidenziato effetti mutageni in cellule di mammifero in vitro. In condizioni terapeutiche, il rischio di mutagenicità non sembra simile, poiché gli effetti si sono verificati solo a concentrazioni molto elevate.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli Eccipienti

Rivestimento occlusivo: polietilene-tereftalato/etilenvinilacetato-copolimero

Serbatoio del farmaco: etanolo 96 %, idrossietilcellulosa, acqua purificata

Membrana di rilascio: etilenvinilacetato-copolimero

Superficie adesiva: adesivo medico in silicone

Strato protettivo (rimuovere prima dell'applicazione del cerotto): polietilene-tereftalato, rilascio protetto

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di Validità

3 anni.

6.4. Speciali Precauzioni per la Conservazione

Conservare nella confezione originale. Non refrigerare o congelare.

6.5. Natura e Contenuto del Contenitore

I cerotti transdermici sono confezionati individualmente in bustine protettive di carta laminata/PE/Al/PE.

Confezioni da 3, 5, 7, 10, 14 e 20 cerotti transdermici.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'Impiego e la Manipolazione

I cerotti transdermici usati devono essere avvolti con le superfici adesive rivolte l'una verso l'altra e eliminati in modo appropriato. Le confezioni non utilizzate devono essere restituite al farmacista.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
Origgio - VA

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

25 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750014/M
25 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750026/M
25 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750038M
25 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750040/M
25 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750053/M
25 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750065/M
50 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750077/M
50 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750089/M
50 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750091/M
50 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750103/M
50 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750115/M
50 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750127/M
75 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750139/M
75 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750141/M
75 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750154/M
75 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n° 036750166/M

75 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750178/M
75 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750180/M
100 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750192/M
100 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750204/M
100 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750216/M
100 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750228/M
100 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750230/M
100 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina carta PE/AL/PE AIC n°
036750242/M

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

22 Dicembre 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2006