RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FENTICER 25 microgrammi/h cerotti transdermici
FENTICER 50 microgrammi/h cerotti transdermici
FENTICER 75 microgrammi/h cerotti transdermici
FENTICER 100 microgrammi/h cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 mcg/ora cerotti transdermici
Ogni cerotto transdermico (area della superficie di assorbimento 10,5 cm^2) contiene 5,78 mg di fentanil, una quantità equivalente a una velocità di cessione di principio attivo di 25 microgrammi/ora.

Eccipiente con effetto noto:
ogni cerotto transdemico contiene 5,78 mg di olio di semi di Soia raffinato.

50 mcg/ora cerotti transdermici
Ogni cerotto transdermico (area della superficie di assorbimento 21 cm^2) contiene 11,56 mg di fentanil, una quantità equivalente a una velocità di cessione di principio attivo di 50 microgrammi/ora.

Eccipiente con effetto noto:
ogni cerotto transdemico contiene 11,56 mg di olio di semi di Soia raffinato.

75 mcg/ora cerotti transdermici
Ogni cerotto transdermico (area della superficie di assorbimento 31,5 cm^2) contiene 17,34 mg di fentanil, una quantità equivalente a una velocità di cessione di principio attivo di 75 microgrammi/ora.

Eccipiente con effetto noto:
ogni cerotto transdemico contiene 17,34 mg di olio di semi di Soia raffinato.

100 mcg/ora cerotti transdermici
Ogni cerotto transdermico (area della superficie di assorbimento 42 cm^2) contiene 23,12 mg di fentanil, una quantità equivalente a una velocità di cessione di principio attivo di 100 microgrammi/ora.

Eccipiente con effetto noto:
ogni cerotto transdemico contiene 23,12 mg di olio di semi di Soia raffinato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico

Cerotto transdermico trasparente di forma oblunga e arrotondata, costituito da una pellicola protettiva (da rimuovere prima dell'applicazione del cerotto) e da due strati funzionali: una matrice autoadesiva contenente fentanil e una pellicola di supporto impermeabile all'acqua.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti:
Fenticer è indicato nel trattamento del dolore coronico 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 26/09/2020
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 Fenticer 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 25, 50, 75 e 100 mcg/h di fentanil nella circolazione sistemica, che rappresentano rispettivamente circa 0,6, 1,2, 1,8 e 2,4 mg al giorno.

Scelta del dosaggio iniziale
La dose appropriata iniziale di Fenticer deve basarsi sull'uso corrente di oppioidi da parte del paziente. Si raccomanda di utilizzare i cerotti di fentanil 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 Fenticer fare riferimento alla tabella di conversione di potenza equianalgesica sottostante. La dose potrà essere successivamente aumentata o diminuita gradualmente, se necessario, con variazioni di 25 mcg/h in modo da raggiungere la dose minima appropriata di Fenticer 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 ai cerotti di fentanil con un rilascio di 12.5 mcg/h o 25 mcg/h. A questo punto i pazienti possono passare a Fenticer.

In circostanze in cui è impossibile cominciare con oppioidi orali e i cerotti di fentanil sono l'unica opzione di trattamento appropriata per un paziente naïve agli oppioidi, deve essere considerata solo la dose iniziale più bassa (cioè 12.5 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 Fenticer (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Conversione della potenza equianalgesica
Nei pazienti che stanno assumendo analgesici oppioidi, la dose iniziale di Fenticer deve essere basata sulla dose giornaliera dell'oppioide precedente. Per calcolare la dose iniziale appropriata di Fenticer, 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 Fenticer 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)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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 di moltiplicazione
morfina	orale	1[a]
	parenterale	3
buprenorfina	sublinguale	75
	parenterale	100
codeina	orale	0.15
	parenterale	0.23[b]

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020

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).

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.

Bibliografia: Adattamento da 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95; 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabella 2: Dose iniziale raccomandata di Fenticer 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 Fenticer (mcg/h)**
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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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

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

Tabella 3: Dose iniziale raccomandata di Fenticer 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 Fenticer (mcg/h)**
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 Fenticer 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 Fenticer.

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

La dose deve essere titolata singolarmente sulla base dell'impiego giornaliero medio di analgesici supplementari, fino a raggiungere un equilibrio tra efficacia analgesica e tollerabilità. La titolazione della dose normalmente deve essere eseguito con incrementi di 12,5 o di 25 mcg/h, sebbene si debba tenere conto delle esigenze analgesiche supplementari (morfina orale 45/90 mg/die ≈ fentanil 12,5/25 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 Fenticer 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 Fenticer 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 Fenticer 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.

Interruzione della terapia con cerotti transdermici di fentanil
Se fosse necessario interrompere la terapia con Fenticer, la sua sostituzione con altri farmaci oppioidi dovrà essere graduale, iniziando con una dose bassa da aumentare progressivamente poiché i livelli plasmatici di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

fentanil scendono gradualmente dopo la rimozione dei cerotti di fentanil. 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 Fenticer e non da Fenticer 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 12.5 mcg/h di cerotti di fentanil.

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 12.5 mcg/h di cerotti di fentanil.

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
I cerotti transdermici di fentanil devono essere somministrati 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 ai cerotti di fentanil, fare riferimento alla conversione della potenza equianalgesica (Tabella 1) e alla dose raccomandata dei cerotti di fentanil in base alla dose giornaliera di morfina orale (Tabella 4).

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

Morfina orale nelle 24 ore (mg/die)	**Dose di Fenticer (mcg/h)**
45-134	25

[1] La conversione ai cerotti di fentanil per dosi superiori a 25 mcg/h è uguale per i pazienti pediatrici 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 ai cerotti di fentanil.

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 fentanil 12.5 mcg/h. Questa tabella di conversione per i bambini si deve applicare solo in caso di passaggio da morfina orale (o suo equivalente) a cerotti di fentanil. La tabella di conversione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

non deve essere usata per conversioni da Fenticer ad altri oppioidi, poiché potrebbe comportare un sovradosaggio.

L'effetto analgesico della prima dose dei cerotti di fentanil non sarà ottimale nelle prime 24 ore. Pertanto, durante le prime 12 ore dopo il passaggio ai cerotti transdermici di fentanil, 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 cerotti di fentanil o durante l'aumento graduale della dose (vedere Paragrafo 4.4).

Fenticer 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 Fenticer deve essere sostituito ogni 72 ore. La dose deve essere titolata singolarmente 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 dei cerotti di fentanil 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 12.5 mcg/h

Modo di somministrazione
Fenticer è un cerotto per uso transdermico.
I cerotti transdermici di fentanil devono essere applicati su una superficie piatta di epidermide non irritata e non irradiata del tronco o della parte superiore del braccio. Non evidenzio il commento
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 prima dell'applicazione del cerotto, 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.

Fenticer deve essere applicato immediatamente dopo averlo estratto dall'involucro sigillato. Per rimuovere il cerotto dalla bustina di protezione, individuare la tacca pre-tagliata. Strappare completamente il bordo della bustina. Aprire ulteriormente l'involucro lungo entrambi i lati in modo da avere la bustina aperta come un libro. Il rivestimento di rilascio per il cerotto è fessurato. Scollare la prima parte del rivestimento a partire dal centro del cerotto. Evitare di toccare il lato adesivo del cerotto. Applicare il cerotto sulla 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.

Fenticer deve essere portato per 72 ore ininterrottamente. Un nuovo cerotto transdermico deve essere applicato in un punto diverso della pelle dopo la rimozione del precedente cerotto transdermico. Lasciar passare diversi giorni prima di applicare un nuovo cerotto nella stessa area cutanea.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, resina di colofonia (idrogenata), soia, arachidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Dolore acuto o postoperatorio, poiché non è possibile titolare 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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

I pazienti che hanno manifestato eventi avversi seri devono essere monitorati per almeno 24 ore dopo la rimozione dei cerotti di fentanil, 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 Fenticer 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 dei cerotti di fentanil 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 Fenticer 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 i cerotti di fentanil in pazienti che hanno dimostrato tolleranza agli oppioidi (vedere paragrafo 4.2).

Depressione respiratoria
Con i cerotti di fentanil, 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 fentanil. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta con l'aumentare della dose dei cerotti di fentanil (vedere paragrafo 4.9).

Rischio derivante dall' uso concomitante con depressivi del Sistema Nervoso Centrale (SNC) come le benzodiazepine, inclusi alcol e narcotici depressivi del SNC
L'uso concomitante di fentanil cerotti transdermici con depressivi del SNC, come benzodiazepine o medicinali correlati, inclusi alcol e narcotici depressivi del SNC, può aumentare le reazioni avverse dei cerotti transdermici del fentanil e quindi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, l'uso concomitante deve essere evitato.
Se è clinicamente necessario l'uso concomitante di fentanil cerotti transdermici con un sedativo del SNC, devono essere utilizzate le dosi efficaci più basse per entrambi i medicinali e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e i loro assistenti sanitari di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare cronica
I cerotti di fentanil possono 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 Fenticer 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 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 Sistema Nervoso Centrale inclusa ipertensione intracranica
I cerotti di fentanil devono essere usati 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. I cerotti di fentanil devono essere usati 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

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 cerotti di fentanil, questi devono essere tenuti sotto stretto controllo per i sintomi di tossicità da fentanil e la dose dei cerotti di fentanil deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 5.2).

Danno 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 cerotti di fentanil, 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 dei cerotti di fentanil 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 dei cerotti di fentanil 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 i cerotti transdermici di fentanil sono somministrati in concomitanza a medicinali che interessano i sistemi di trasmissione serotoninergica.

Interazioni con altri medicinali
Lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita può verificarsi con l'uso concomitante di sostanze ative serotoninergiche, come gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI), gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Noradrenalina (SNRI) e alcune sostanze attive che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli Inibitori delle Monoamino Ossidasi [IMAO]). Ciò 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).

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

Inibitori del CYP3A4
L'uso concomitante di cerotti di fentanil 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 Fenticer 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 Fenticer. 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 Fenticer, 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 cerotti di fentanil

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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

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 dei cerotti di fentanil 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 dei cerotti di fentanil deve essere ridotta o sospesa come ritenuto necessario (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di agonisti/antagonisti oppioidi misti
L'uso concomitante di buprenorfina, nalbufina o pentazocina non è raccomandato (vedere anche 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 clearance, un'emivita prolungata del farmaco, e una maggiore sensibilità al principio attivo rispetto a pazienti più giovani. Se i pazienti anziani ricevono cerotti di fentanil, 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 Fenticer 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.

Popolazione pediatrica
Fenticer non 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 sistema transdermico di fentanil.

I cerotti transdermici di fentanil non sono stati studiati in bambini di età inferiore a 2 anni. Fenticer 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 dei cerotti di fentanil (vedere paragrafi 4.2 e 6.6) e monitorare attentamente l'adesione del cerotto.

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali ad azione centrale/depressivi del Sistema Nervoso Centrale (SNC), inclusi alcol e medicinali narcotici depressivi del SNC
L'uso concomitante di fentanil cerotti transdermici con altri depressivi del sistema nervoso centrale (comprendenti benzoodiazepine e altri sedativi, ipnotici,oppioidi anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi e alcol e narcotici depressivi del SNC) e di miorilassanti, può produrre un aumento sproporzionato dell'effetto depressivo del SNC, come depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte. Pertanto l'uso di uno qualsiasi di questi medicinali in concomitanza a Fenticer richiede una particolare attenzione ed il monitoraggio del paziente. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4)

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)
L'uso di cerotti transdermici di fentanil non sono raccomandati 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 Fenticer non deve essere utilizzato nei 14 giorni successivi all'interruzione della terapia con IMAO.

Medicinali serotoninergici
La co-somministrazione di fentanil con un medicinale serotoninergico, 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 (vedere anche paragrafo 4.4).

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 Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
Fentanil, principio attivo ad elevata clearance, viene rapidamente metabolizzato principalmente dal citocromo CYP3A4.

L'uso concomitante di cerotti di fentanil 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 cerotti di fentanil 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 di fentanil è diminuita in media del 67%. L'entità dell'interazione degli inibitori di CYP3A4 con fentanil transdermico a lunga durata d'azione non è nota, ma può essere maggiore che con la somministrazione e.v. a breve durata d'azione (vedere anche paragrafo 4.4).

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 Fenticer. La dose di Fenticer 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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

Non ci sono dati adeguati sull'uso di cerotti transdermici di fentanil 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 cerotti transedrmici di fentanil durante la gravidanza. Fenticer non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

L'uso di Fenticer 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 Fenticer 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 Fenticer 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

I cerotti transdermici di fentanil possono compromettere le capacità psico-fisiche necessarie allo svolgimento di compiti potenzialmente pericolosi come guidare veicoli e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La sicurezza dei cerotti transdermici di fentanil 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 cerotti di fentanil e hanno fornito dati di sicurezza. Sulla base dei dati di sicurezza 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 mal di testa (11,8%).

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

Le categorie di frequenze visualizzate utilizzano la 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	**Categoria di 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		Insonnia,	Agitazione,		

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

psichiatrici		depressione, ansia, stato confusionale, allucinazioni	disorientamento, umore euforico		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiri, 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		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Depressione respiratoria, distress respiratorio	Apnea, ipoventilazione	Bradipnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, Vomito, Costipazione	Diarrea, Bocca secca, Dolore addominale, Dolore addominale superiore, dispepsia	Ileo	Subileo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi, Prurito, Rash, Eritema	Eczema, Dermatite allergica, Patologie della pelle, Dermatiti, Dermatiti 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, disfunzione sessuale		
Patologie sistemiche e		Affaticamento, edema	Reazione al sito di applicazione,	Dermatite al sito	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

condizioni relative alla sede di somministrazione		periferico, astenia, malessere, sensazione di freddo	malessere simil-influenzale, sensazione di variazioni della temperatura corporea, ipersensibilità al sito di applicazione, sindrome da sospensione del medicinale, piressia*	d'applicazione, eczema al 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 dei cerotti transdermici di fentanil 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 maligna o non maligna. Questi pazienti hanno assunto almeno una dose di cerotti transdermici fentanil e hanno fornito dati di sicurezza (vedere paragrafo 5.1).

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

In casi molto rari, l'olio di soia, raffinato può causare reazioni allergiche.

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

Trattamento
Per la gestione della depressione respiratoria, le contromisure immediate comprendono la rimozione del cerotto di fentanil 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

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 dei cerotti di fentanil è stata valutata in 3 studi in aperto in 289 pazienti pediatrici con dolore cronico, di età compresa tra 2 e 17 anni inclusi, dei quali 80 avevano tra 2 e 6 anni inclusi. Dei 289 soggetti arruolati nei 3 studi, 110 hanno iniziato il trattamento con cerotti di fentanil alla dose di 12,5 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%) avevano ricevuto 30-44 mg di equivalenti di morfina orale al giorno, e 12 (10,9%) avevano ricevuto almeno 45 mg di equivalenti di morfina orale al giorno (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 di almeno 45 mg di equivalenti di morfina orale al giorno. Per quanto riguarda i rimanenti 5 soggetti la cui dose iniziale è stata di almeno 25 mcg/h e la dose degli oppioidi precedenti era <45 mg di equivalenti di morfina orale al giorno, 1 (0,6%) soggetto riceveva <30 mg di equivalenti di morfina orale al giorno e 4 (2,2%) ricevevano 30-44 mg di equivalenti di morfina orale al giorno (vedere paragrafo 4.8).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Fenticer fornisce il rilascio sistemico continuo di fentanil durante tutto il periodo di applicazione di 72 ore. In seguito all'applicazione del cerotto transdermale di fentanil, la cute al di sotto del sistema assorbe il fentanil, e un deposito di fentanil si concentra negli strati superiori della cute. Fentanil quindi diventa disponibile 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 Fenticer, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

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 attraverso l'applicazione di un termoforo (cuscinetto riscaldante) a bassa regolazione sopra il cerotto di fentanil 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.

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 attiva 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 sistema 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 variano 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% della dose escreta sotto forma di principio attivo immodificato.

Linearità/Non linearità
Le concentrazioni plasmatiche di fentanil raggiunte sono proporzionali alla dimensione del cerotto di Fenticer. 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 alla sostanza attiva rispetto ai pazienti più giovani. In uno studio condotto con cerotti di fentanil, 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

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).

Danno 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 l'influenza della compromissione renale sulla farmacocinetica di fentanil non è stata valutata, si raccomanda cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica
I pazienti con compromissione epatica devono essere monitorati accuratamente per i segni di tossicità da fentanil e la dose di Fenticer 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 maggiore del 25% nei bambini di età da 6 a 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 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 (ratti e conigli). 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 cloridrato per due anni in ratti Sprague Dawley) non ha indotto reperti indicativi di potenziale oncogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1. Elenco degli eccipienti

Pellicola protettiva:
foglio in poli(etilene tereftalato), siliconato

Matrice autoadesiva:
resina di colofonia (idrogenata)
copolimero di 2-etilesilacrilato vinil acetato

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).

olio di semi di soia raffinato

Pellicola di rivestimento impermeabile:
Foglio in poli (etilene tereftalato)
Inchiostro di stampa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I cerotti transdermici sono confezionati singolarmente in bustine di carta/PE/Al/PE.
Confezioni da 3, 5, 7, 10, 14, 16 e 20 cerotti transdermici
Confezioni per ospedali da 5 cerotti transdermici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
Kundl 6250
Austria

Legale Rappresentante per l'Italia: Sandoz SpA Largo Umberto Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA).

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

25 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407019
25 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407021
25 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407033
25 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407045
25 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407058
25 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407060
25 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE confezione ospedaliera
AIC n. 038407072
50 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407084

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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

50 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407096
50 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407108
50 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407110
50 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407122
50 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407134
50 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE confezione ospedaliera
AIC n. 038407146
75 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407159
75 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407161
75 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407173
75 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407185
75 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407197
75 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407209
75 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE confezione ospedaliera
AIC n. 038407211
100 mcg/ora cerotti transdermici 3 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407223
100 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407235
100 mcg/ora cerotti transdermici 7 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407247
100 mcg/ora cerotti transdermici 10 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407250
100 mcg/ora cerotti transdermici 14 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407262
100 mcg/ora cerotti transdermici 20 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407274
100 mcg/ora cerotti transdermici 5 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE in confezione ospedaliera
AIC n. 038407286
25 mcg/ora cerotti transdermici 16 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407298
50 mcg/ora cerotti transdermici 16 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407300
75 mcg/ora cerotti transdermici 16 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407312
100 mcg/ora cerotti transdermici 16 cerotti in bustina CARTA/PE/AL/PE
AIC n. 038407324

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Ottobre 2008
Data di ultimo rinnovo: Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/09/2020
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).