

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanil Mylan 12 microgrammi/ora cerotto transdermico
Fentanil Mylan 25 microgrammi/ora cerotto transdermico
Fentanil Mylan 50 microgrammi/ora cerotto transdermico
Fentanil Mylan 75 microgrammi/ora cerotto transdermico
Fentanil Mylan 100 microgrammi/ora cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico Fentanil Mylan da 12 microgrammi/ora contiene 2,1 mg di fentanil in una superficie di 5,25 cm² rilasciati alla velocità di 12,5 microgrammi/ora (il dosaggio è descritto come 12 microgrammi / ora, ma la velocità di rilascio del cerotto è pari a 12,5 microgrammi / ora).

Ogni cerotto transdermico Fentanil Mylan da 25 microgrammi/ora contiene 4,2 mg di fentanil in una superficie di 10,5 cm² rilasciati alla velocità di 25 microgrammi/ora.

Ogni cerotto transdermico Fentanil Mylan da 50 microgrammi/ora contiene 8,4 mg di fentanil in una superficie di 21,0 cm² rilasciati alla velocità di 50 microgrammi/ora.

Ogni cerotto transdermico Fentanil Mylan da 75 microgrammi/ora contiene 12,6 mg di fentanil in una superficie di 31,5 cm² rilasciati alla velocità di 75 microgrammi/ora.

Ogni cerotto transdermico Fentanil Mylan da 100 microgrammi/ora contiene 16,8 mg di fentanil in una superficie di 42,0 cm² rilasciati alla velocità di 100 microgrammi/ora.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico

Cerotto traslucido di forma rettangolare con stampa in inchiostro bianco su uno strato protettivo da rimuovere.

Quanto segue è stampato su ogni cerotto:

Fentanil 12 µg/h

Fentanil 25 µg/h

Fentanil 50 µg/h

Fentanil 75 µg/h

Fentanil 100 µg/h

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Fentanil Mylan è indicato per il trattamento del dolore cronico grave che può essere adeguatamente trattato solo con analgesici oppiacei.

Bambini e adolescenti

Trattamento a lungo termine del dolore cronico grave in bambini e adolescenti in terapia con oppioidi dai 2 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Scelta del dosaggio iniziale

Il dosaggio è individuale e dipende dal precedente uso di oppiacei e deve tener conto di:

- possibile sviluppo di tolleranza
- stato generale attuale del paziente e dello stato medico del paziente, e
- grado di gravità del disturbo.

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

Pazienti che ricevono il trattamento con oppiacei per la prima volta

Sono disponibili cerotti che rilasciano la sostanza alla velocità di 12 microgrammi/ora e devono essere usati per il dosaggio iniziale. In pazienti molto anziani o deboli si raccomanda di non iniziare un trattamento oppioide con Fentanil Mylan, a causa della loro nota sensibilità ai trattamenti con oppioidi. In questi casi, è preferibile iniziare un trattamento con basse dosi di morfina a rilascio immediato e prescrivere Fentanil Mylan dopo avere determinato il dosaggio ottimale.

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 corrispettivo del dosaggio orale di morfina, secondo la Tabella 1.
3. Il corrispondente dosaggio di fentanil deve essere determinato come segue:
 - a) utilizzando la Tabella 2 per i pazienti che hanno bisogno di una rotazione di oppioidi (rapporto di conversione da morfina orale a fentanil transdermico uguale a 150:1)
 - b) utilizzando la Tabella 3 per i pazienti che seguono una terapia con oppioidi stabile e ben tollerata (rapporto di conversione da morfina orale a fentanil transdermico uguale a 100:1).

Tabella 1: Potenza di conversione equianalgescica

L'effetto analgesico di tutti i dosaggi indicati in tabella e' equivalente a quello di 10 mg di morfina.

Principio attivo	Dosaggio equianalgescico (mg)	
	Parenterale i.m.	orale
Morfina	10	30-40
Idromorfina	1,5	7,5
Metadone	10	20
Ossicodone	10-15	20-30
Levorfanolo	2	4
Ossimorfina	1	10 (rettale)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeina	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublinguale)
Chetobemidone	10	20-30

Tabella 2: Dosaggio raccomandato di Fentanil Mylan sulla base della dose giornaliera orale di morfina

Morfina orale nelle 24 ore (mg/die)	dose di Fentanil Mylan (µg/h)
30-44	12
45-134	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

Tabella 3: Dosaggio iniziale raccomandato di Fentanil Mylan sulla base della dose giornaliera per via orale di morfina (per i pazienti che seguono una terapia con oppioidi stabile e ben tollerata)

dose di morfina per via orale (mg/24 h)	Rilascio di Fentanil Mylan (µg/h)
< 60	12
60-89	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

Associando più cerotti transdermici, si può raggiungere un rilascio di fentanil superiore a 100 mcg /h.

Non si deve effettuare la valutazione iniziale dell'effetto analgesico massimo di Fentanil Mylan prima che il cerotto non sia stato applicato per 24 ore. Questo è dovuto al graduale aumento delle concentrazioni sieriche di fentanil durante le prime 24 ore dopo l'applicazione del cerotto.

Durante le prime 12 ore dopo il passaggio a Fentanil Mylan, il paziente continua a ricevere l'analgesico precedente alla dose precedente; nelle successive 12 ore questo analgesico verrà somministrato in base alla necessità.

Titolazione della dose e terapia di mantenimento

Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore. La dose deve essere regolata per il singolo individuo fino ad ottenere l'efficacia analgesica. Nei pazienti che sperimentano una rilevante diminuzione dell'efficacia nelle 48-72 ore successive all'applicazione, può rendersi necessaria una sostituzione di Fentanil Mylan dopo 48 ore. La modifica del trattamento dopo meno di 72 ore può portare ad un aumento della concentrazione sierica di fentanil (vedere paragrafo 5.2).

Sono disponibili cerotti che rilasciano la sostanza alla velocità di 12 microgrammi/ora che sono appropriati per la titolazione della dose nell'area di dosaggio inferiore. Qualora, al termine del periodo iniziale di applicazione, l'analgesia dovesse risultare insufficiente, dopo 3 giorni si può aumentare la dose, fino a quando si ottenga l'effetto desiderato per ogni singolo paziente. Gli aggiustamenti addizionali della dose si devono normalmente effettuare attraverso incrementi di 25 mcg /ora, anche se si devono sempre tenere in considerazione le richieste di analgesia supplementare e le condizioni di dolore del paziente. I pazienti possono richiedere dosi supplementari periodiche di un analgesico ad azione rapida per una riacutizzazione del dolore. Quando la dose di fentanil supera i 300 mcg /ora, si devono prendere in considerazione metodi aggiuntivi o alternativi di analgesia o la somministrazione alternativa di oppioidi.

Cambio o interruzione della terapia

Se è necessario sospendere l'applicazione del cerotto, la sostituzione con qualsiasi altro oppioide deve avvenire in maniera graduale, iniziando con una dose bassa ed incrementandola poi lentamente. Questo perché le concentrazioni di fentanil, una volta rimosso il cerotto, diminuiscono gradualmente; ci vogliono almeno 17 ore perché la concentrazione di fentanil nel siero diminuisca del 50% (vedere paragrafo 5.2). Di regola, la sospensione dell'analgesia con oppioidi deve avvenire gradualmente al fine di prevenire i sintomi di astinenza (per es. nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore muscolare).

Sono possibili sintomi di astinenza in alcuni pazienti dopo conversione o modifiche della dose. Nel caso comparissero tali sintomi, si consiglia il trattamento con morfina a breve durata d'azione rapida a basse dosi. Non si devono utilizzare le Tabelle 2 e 3 per passare dal fentanil transdermico ad altri trattamenti al fine di evitare una sovrastima del dosaggio del nuovo analgesico ed un potenziale sovradosaggio.

Pazienti anziani:

Gli anziani devono essere monitorati con attenzione e il dosaggio deve essere ridotto se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Alterazione della funzionalità renale:

I pazienti con alterata funzionalità renale devono essere monitorati attentamente ed il dosaggio deve essere ridotto se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Alterazione della funzionalità epatica

I pazienti con alterata funzionalità epatica devono essere monitorati attentamente ed il dosaggio deve essere ridotto se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica:

Per gli adolescenti dai 16 anni di età e superiore: seguire la posologia degli adulti.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 16 anni:

Si deve somministrare Fentanil Mylan solo a **pazienti pediatrici che tollerano gli oppioidi (dai 2 ai 16 anni di età)** e che stanno già assumendo dosi giornaliere equivalenti ad almeno 30 mg di morfina orale. Per una conversione da oppioidi orali a Fentanil Mylan nei pazienti pediatrici, fare riferimento alla Tabella 4 "Dose raccomandata di Fentanil Mylan basata sulla dose giornaliera orale di morfina e sul dolore".

Tabella 4: Dose raccomandata di Fentanil Mylan sulla base della dose giornaliera orale di morfina¹

Morfina orale nelle 24 pre (mg/die)	Fentanil Mylan
Per pazienti pediatrici ²	
30-44	12
45-134	25

¹ Negli studi clinici sono stati utilizzati questi range di dosi giornaliere di morfina orale come base per la conversione in fentanil per via transdermica.

² Il rapporto di conversione in dosi di fentanil superiori a 25 mcg /ora è lo stesso per adulti e per la popolazione pediatrica.

Per i bambini che assumono più di 90 mg di morfina orale al giorno, sono attualmente disponibili scarsi dati di studi clinici. Negli studi pediatrici, è stata calcolata la dose richiesta di fentanil per via transdermica in regime conservativo: la dose di morfina orale giornaliera di 30-45 mg o una dose di oppioidi equivalente è stata sostituita da un cerotto di fentanil transdermico da 12 mcg /ora. Si deve osservare che questo schema di conversione per i bambini si applica esclusivamente per il passaggio dalla morfina orale (o un suo equivalente) a fentanil per via transdermica. Lo schema di conversione non deve essere usato per la conversione da fentanil per via transdermica ad altri oppioidi, perché si potrebbe verificare sovradosaggio.

L'effetto analgesico della prima dose di fentanil per via transdermica non sarà ottimale nelle prime 24 ore. Pertanto, nelle prime 12 ore successive al passaggio a Fentanil Mylan, il paziente dovrà continuare ad

assumere la regolare dose di analgesici che assumeva in precedenza. Nelle 12 ore successive, tali analgesici verranno somministrati in base alla necessità clinica.

Dato che i livelli di picco di fentanil si verificano dopo 12-24 ore di trattamento, il monitoraggio del paziente per gli effetti avversi che possono includere ipoventilazione, è raccomandato per almeno 48 ore dopo l'inizio della terapia con Fentanil Mylan o fino a titolazione della dose (vedere anche paragrafo 4.4).

Titolazione e mantenimento della dose

Se l'effetto analgesico di Fentanil Mylan è insufficiente, si deve effettuare una somministrazione supplementare di morfina o di un altro oppioide a breve durata. In base all'analgesia aggiuntiva richiesta e allo stato di dolore del bambino, si può decidere di usare più cerotti. Gli aggiustamenti della dose devono essere eseguiti con incrementi di 12 mcg /ora.

Metodo di somministrazione

Uso transdermico.

Fentanil Mylan deve essere applicato sulla pelle non irritata e non irradiata su di una superficie piana del torace o del braccio. Nei bambini piccoli, la sede di applicazione del cerotto da preferirsi è la parte superiore della schiena per ridurre al minimo la possibilità che il bambino si tolga il cerotto. Si dovrà scegliere un'area priva di peli. Se ciò non è possibile, utilizzare le forbici (non il rasoio) per togliere i peli presenti al sito di applicazione del cerotto. Se l'area in cui deve essere applicato Fentanil Mylan deve essere detersa prima dell'applicazione del cerotto, provvedere a questo con dell'acqua. Non devono essere usati saponi, oli, lozioni o qualsiasi altro agente che possa irritare la pelle o alterarne le caratteristiche. La pelle deve essere completamente asciutta prima dell'applicazione del cerotto. I cerotti devono essere ispezionati prima dell'uso. Non usare cerotti tagliati, divisi o danneggiati.

Fentanil Mylan deve essere rimosso dalla bustina protettiva facendo un piccolo taglio vicino al bordo sigillato della bustina, aprendo poi la bustina con attenzione con le mani. Afferrare entrambi i lati della busta aperta e separarli in modo che la bustina si apra su tre lati, quindi rimuovere il cerotto.

Fentanil Mylan deve essere applicato immediatamente dopo essere stato estratto dalla bustina sigillata. Evitare di toccare il lato adesivo del cerotto. In seguito alla rimozione di entrambe le parti della pellicola protettiva, il cerotto transdermico deve essere premuto saldamente con il palmo della mano per circa 30 secondi, assicurandosi che il contatto sia completo, soprattutto intorno ai bordi. Lavarsi quindi le mani con acqua pulita.

Fentanil Mylan deve essere cambiato dopo 72 ore. Se in singoli casi il cerotto transdermico deve essere sostituito prima, non può comunque essere cambiato prima di 48 ore dopo l'applicazione, altrimenti è possibile che ci sarà un aumento della concentrazione media di fentanil (vedere paragrafo 5.2).

Si deve scegliere una diversa area cutanea per ogni nuova applicazione. Devono trascorrere 7 giorni prima che sia possibile applicare il cerotto ad un'area cutanea già utilizzata.

L'effetto analgesico può persistere per un certo tempo dopo la rimozione del cerotto transdermico. Se ci sono residui sulla pelle dopo la rimozione del cerotto, questi possono essere rimossi con abbondante acqua e sapone. La zona non deve essere pulita con alcool o altro solvente in nessun caso in quanto questo può penetrare attraverso la pelle a causa dell'effetto del cerotto transdermico.

Se il dosaggio continua ad aumentare, l'area necessaria per l'applicazione può arrivare al punto in cui un ulteriore aumento non è più possibile.

La necessità di continuare il trattamento deve essere valutata ad intervalli regolari.

Per evitare interferenze con le proprietà adesive del cerotto, non bisogna applicare creme, oli, lozioni o polvere nell'area cutanea in cui deve essere applicato il cerotto.

Fentanil Mylan non deve essere tagliato. Non usare cerotti divisi, tagliati, o in qualche modo danneggiati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Dolore acuto o post-operatorio, dal momento che la titolazione della dose non è possibile con un uso a breve termine e in considerazione del fatto che può subentrare un'ipoventilazione grave o potenzialmente fatale.
- Grave compromissione del sistema nervoso centrale.
- Grave depressione respiratoria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I PAZIENTI CHE ABBIANO MOSTRATO UNA GRAVE REAZIONE AVVERSA DEVONO ESSERE MONITORATI FINO A 24 ORE O PIÙ DOPO LA RIMOZIONE DI FENTANIL MYLAN SECONDO I SINTOMI CLINICI POICHÉ LE CONCENTRAZIONI SIERICHE DI FENTANIL DIMINUISCONO GRADUALMENTE E SONO RIDOTTE DI CIRCA IL 50% 17 (RANGE 13-22) ORE PIÙ TARDI.

Questo medicinale deve essere utilizzato solo sotto la supervisione di medici che hanno familiarità con la farmacocinetica dei cerotti transdermici e con il rischio di una grave ipoventilazione.

Depressione respiratoria:

Come con tutti gli oppioidi potenti, alcuni soggetti possono sperimentare depressione respiratoria significativa in seguito al trattamento con Fentanil Mylan, ed i pazienti vanno pertanto tenuti sotto osservazione per questo effetto. La depressione respiratoria può perdurare dopo la rimozione del cerotto. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta aumentando la dose di fentanil (vedere paragrafo 4.9). La depressione respiratoria può essere aggravata da medicinali che agiscono sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Patologie polmonari croniche:

Nei pazienti affetti da pneumopatia cronica ostruttiva o altre patologie polmonari, Fentanil Mylan può causare reazioni avverse più gravi. Gli oppioidi, in tali pazienti, possono ridurre l'impulso respiratorio ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

Sindrome serotoninergica

Si consiglia cautela se fentanil viene usato in concomitanza con altri medicinali che influenzano i sistemi di neurotrasmettitori serotoninergici.

Lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita si può verificare con il concomitante uso di medicinali serotoninergici, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli Inibitori di serotonina e noradrenalina (SNRI) ed i medicinali che ostacolano il metabolismo della serotonina (compresi gli Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO)). Ciò può verificarsi entro il range di dosaggio raccomandata.

La Sindrome serotoninergica può includere cambiamenti in stato di coscienza (per esempio, agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad esempio, tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), disturbi neuromuscolari (ad esempio iperreflessia, disturbi del coordinamento, rigidità) e / o sintomi gastrointestinali (ad esempio nausea, vomito, diarrea).

Se si sospetta una sindrome serotoninergica, deve essere considerata una rapida interruzione di Fentanil Mylan.

Dipendenza e potenziale abuso:

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi si possono sviluppare tolleranza e dipendenza fisica e psicologica. La dipendenza iatrogena a seguito della somministrazione di oppioidi è rara. Il rischio di uno sviluppo di dipendenza e abuso in corso di trattamento con oppioidi è considerevolmente maggiore nei soggetti con una storia di alcolismo/tossicodipendenza. I pazienti maggiormente a rischio di abuso di oppiacei possono comunque essere adeguatamente trattati con formulazioni di oppioidi a rilascio modificato; questi pazienti devono tuttavia essere monitorati per segni di uso scorretto, abuso o dipendenza. L'abuso di

fentanil equivale a quello possibile con altri agonisti oppioidi. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di Fentanil Mylan può provocare sovradosaggio e/o morte.

Aumento della pressione endocranica:

Il fentanil deve essere usato con cautela in pazienti che possono essere particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO₂ come i soggetti con evidenze di aumento della pressione endocranica, alterazione della coscienza o coma. Il fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con tumori cerebrali.

Malattie cardiache:

Il fentanil può provocare bradicardia e deve essere pertanto somministrato con cautela a pazienti con bradiaritmia.

Gli oppioidi possono causare ipotensione, specialmente nei pazienti fortemente ipovolemici. Ipotensione sintomatica sottostante e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Fentanil Mylan.

Alterazione della funzionalità epatica:

Il fentanil viene metabolizzato in metaboliti inattivi nel fegato e pertanto i pazienti con epatopatie potrebbero avere un ritardo nell'eliminazione del farmaco. I pazienti con compromissione epatica in trattamento con il fentanil devono essere osservati attentamente per la comparsa di segni di tossicità da fentanil e la dose di Fentanil Mylan deve essere ridotta, se necessario (vedere paragrafo 5.2).

Alterazione della funzionalità renale:

Meno del 10% di fentanil viene escreto immodificato dai reni e, a differenza di quanto avviene con la morfina, nessun metabolita attivo noto viene eliminato dai reni. Se pazienti con compromissione renale ricevono Fentanil Mylan essi devono essere attentamente osservati per la comparsa di segni di tossicità da fentanil e la dose, se necessario, deve essere ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con febbre/esposizione a sorgenti esterne di calore:

Un modello farmacocinetico suggerisce che le concentrazioni sieriche di fentanil possono aumentare di circa un terzo se la temperatura della pelle raggiunge i 40 °C. Pertanto i pazienti che sviluppano febbre devono essere monitorati per reazioni avverse dovute agli oppioidi e la dose di Fentanil Mylan deve essere adattata, se necessario. Con l'incremento della temperatura potrebbe verificarsi un potenziale aumento del fentanil rilasciato dal cerotto e ciò potrebbe portare ad un possibile sovradosaggio e a morte. Uno studio clinico di farmacologia eseguito in soggetti adulti sani ha dimostrato che l'applicazione di calore sui cerotti di Fentanil Mylan ha portato ad un incremento dei valori medi di AUC di fentanil del 120% e dei valori medi di C_{max} del 61%.

Tutti i pazienti dovrebbero essere informati di evitare l'esposizione del sito di applicazione di Fentanil Mylan a sorgenti di calore esterne dirette quali termofori, termocoperte, letti ad acqua riscaldata, lampade termiche ed abbronzanti, esposizioni intensive al sole, borse di acqua calda, lunghi bagni in acqua calda, saune e idromassaggi termali caldi.

Tratto gastrointestinale

Gli oppioidi aumentano il tono e diminuiscono la peristalsi propulsiva della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale. Il prolungamento risultante nel tempo del transito intestinale può essere responsabile dell'effetto costipante di fentanil.

I pazienti devono essere informati sulle misure volte a prevenire la stitichezza e deve essere considerata una profilassi a base di lassativi. Particolare attenzione deve essere usata in pazienti affetti da costipazione cronica. Se si accerta o si sospetta l'ileo paralitico, il trattamento con Fentanil Mylan deve essere interrotto.

Dolore episodico intenso

Alcuni studi hanno dimostrato che nonostante il trattamento con fentanil per via transdermica, quasi tutti i pazienti hanno bisogno di essere ulteriormente trattati con un forte medicinale ad azione rapida per alleviare il dolore episodico intenso.

Uso nei pazienti anziani

I dati relativi a studi sul fentanil endovenoso indicano che i pazienti anziani possono presentare una riduzione della clearance e un prolungamento dell'emivita ed essere più sensibili al principio attivo dei pazienti più giovani. I pazienti anziani in trattamento con Fentanil Mylan devono essere osservati attentamente per la comparsa di segni di tossicità da fentanil e la dose, se necessario, deve essere ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Il fentanil non deve essere somministrato a pazienti pediatrici che non hanno mai assunto oppioidi (vedere paragrafo 4.2). Esiste la possibilità di una grave ipoventilazione con pericolo di morte indipendentemente dalla dose di Fentanil Mylan somministrata.

Non sono stati eseguiti studi con Fentanil Mylan cerotti transdermici nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età. Fentanil Mylan deve essere somministrato solo a bambini dai 2 anni in avanti che tollerano gli oppioidi (vedere paragrafo 4.2). Fentanil Mylan non deve essere somministrato nei bambini con meno di 2 anni.

Per impedire l'ingestione accidentale del prodotto da parte dei bambini, si deve scegliere con attenzione la sede di applicazione di Fentanil Mylan (vedere paragrafo 4.2) e si deve controllare attentamente che il cerotto sia ben aderente.

Pazienti con miastenia grave

Si possono verificare reazioni mioclonali non epilettiche. Il trattamento di pazienti con miastenia grave richiede pertanto cautela.

Esposizione accidentale da Trasferimento del Cerotto

Il trasferimento accidentale di un cerotto di fentanil sulla pelle di un non-utilizzatore di cerotti (in particolare un bambino), condividendo ad esempio lo stesso letto o stando a diretto contatto fisico con un una persona che normalmente utilizza questi cerotti, può provocare un sovradosaggio di oppioidi in chi non utilizza il cerotto. I pazienti devono essere informati che in caso accidentale di trasferimento del cerotto, il cerotto trasferito deve essere rimosso immediatamente dalla pelle di chi normalmente non ne fa uso (vedere Paragrafo 4.9).

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di altri farmaci depressivi del Sistema Nervoso Centrale, compresi gli oppiacei, i sedativi, gli ipnotici, gli anestetici generali, le fenotiazine, i tranquillanti, i miorilassanti, gli antistaminici sedativi e le bevande alcoliche, può produrre ulteriori effetti depressivi. Si possono verificare: ipoventilazione, ipotensione e sedazione profonda, coma o morte. Pertanto, l'uso concomitante di questi farmaci attivi e Fentanil Mylan richiede una particolare attenzione ed il monitoraggio del paziente ed il dosaggio di uno o entrambi i medicinali deve essere ridotto.

Inibitori del CYP3A4

Fentanil, farmaco ad elevata clearance, viene rapidamente metabolizzato principalmente dal CYP3A4.

L'uso concomitante di fentanil transdermico con inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (ad es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, voriconazolo, trolendomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodone, verapamil, diltiazem e amiodarone) può comportare un aumento della concentrazione plasmatica di fentanil, con conseguente possibile aumento o prolungamento sia degli effetti terapeutici, che di quelli indesiderati e possibile depressione respiratoria grave. In questo caso, è opportuno sottoporre il paziente ad una attenta sorveglianza. Salvo un attento monitoraggio del paziente, l'uso concomitante di inibitori del citocromo CYP3A4 e fentanil transdermico non è raccomandato.

Induttori del CYP3A4

L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (per esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di fentanil e ad una diminuzione

dell'effetto terapeutico. Ciò può richiedere un aggiustamento della dose di fentanil per via transdermica. Dopo l'interruzione di un induttore del CYP3A4, l'effetto dell'induttore diminuisce gradualmente. Ciò può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di fentanil che può aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che quelli collaterali, e può causare grave depressione respiratoria. In questa situazione, deve essere effettuato un attento monitoraggio ed un aggiustamento della dose, se giustificato.

Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO):

L'uso di fentanil non è raccomandato in pazienti che richiedono la somministrazione contemporanea di IMAO. Sono state segnalate interazioni gravi e imprevedibili con gli IMAO comprendenti il potenziamento degli effetti degli oppiacei o degli effetti serotoninergici. Pertanto Fentanil Mylan non deve essere utilizzato nei 14 giorni successivi all'interruzione della terapia con IMAO.

Agenti serotoninergici

L'uso concomitante di fentanil e un medicinale serotoninergico, come ad esempio un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) o un inibitore della ricaptazione della serotonina noradrenalina (SNRI) o un inibitore delle monoamino ossidasi (MAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

Uso concomitante di agonisti/antagonisti misti

L'assunzione concomitante di buprenorfina, nalbupina o pentazocina non è raccomandata. Esse mostrano un'alta affinità per i recettori degli oppioidi con attività intrinseca relativamente bassa e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo 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, utilizzato per via endovenosa come anestetico abbia dimostrato di attraversare la barriera placentare nei primi stadi della gravidanza. È stata riportata sindrome da sospensione in neonati da madri in terapia cronica con fentanil durante la gravidanza. Si raccomanda di non usare Fentanil Mylan in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

L'uso di Fentanil Mylan durante il parto non è consigliato in quanto fentanil non può essere utilizzato nel trattamento del dolore acuto o post-operatorio (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, poiché fentanil attraversa la barriera placentare l'uso di Fentanil Mylan durante il parto può provocare depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento al seno

Il fentanil viene escreto nel latte materno e può provocare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. Pertanto, l'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento e per almeno 72 ore dopo rimozione di Fentanil Mylan.

Fertilità

Nei test su animali, la compromissione della fertilità è stata osservata a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

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

Fentanil Mylan influisce significativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se ne devono prevedere gli effetti soprattutto all'inizio del trattamento, con qualsiasi cambio di dosaggio e quando si assume il farmaco in associazione con alcool o tranquillanti. Una volta stabilizzati su un determinato dosaggio, i pazienti non dovranno necessariamente avere limitazioni. Essi devono pertanto richiedere al proprio medico se possono guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza del fentanil per via transdermica è stata valutata in 1.854 adulti e pediatrici che hanno partecipato ad 11 studi clinici (in doppio cieco [placebo o controllo attivo] e/o in aperto [nessun controllo o controllo attivo]) per il trattamento del dolore maligno cronico o non-maligno. I partecipanti hanno ricevuto almeno una dose di fentanil per via transdermica e hanno fornito dati di sicurezza.

a) Sintesi del profilo di sicurezza

Sulla base di dati di sicurezza raccolti dagli studi clinici, le reazioni avverse (ADR) più comunemente riportate (cioè $\geq 10\%$ di incidenza) sono (con % di incidenza): nausea (35.7%), vomito (23.2%), stipsi (23.1%), sonnolenza (15.0%), capogiri (13.1%), cefalea (11.8%).

La più grave effetto indesiderato di fentanil è la depressione respiratoria.

b) Tabella delle reazioni avverse

Le ADR riportate negli studi clinici con fentanil per via transdermica, comprese le ADR di cui sopra, e dall'esperienza post-marketing, sono elencate di seguito nella tabella A.

Gli effetti indesiderati vengono definiti sulla base della frequenza nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella A: Reazioni avverse di Fentanil cerotto da studi clinici e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistema organico	Reazione avversa					
	Categoria di frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità				Shock anafilattico, reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia				
Disturbi psichiatrici		Insonnia, depressione, ansia, stato confusionale, allucinazioni	Agitazione, disorientamento umore euforico			
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiri, cefalea ¹	Tremori, parestesia	ipoestesia, convulsioni (comprese crisi epilettiche cloniche e del Grande Male) Amnesia, disturbi della parola, diminuzione del livello di coscienza, perdita di coscienza			
Patologie dell'occhio		Congiuntivite	Visione offuscata	Miosi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini				
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia	Bradycardia, cianosi	Aritmia		
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione	Vasodilatazione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Depressione respiratoria, distress respiratorio	Apnea, Ipoventilazione		Bradipnea
Patologie gastrointestinali	Nausea ¹ , vomito ¹ , stipsi ¹	Diarrea ¹ , secchezza della bocca, dolori addominali, dolori all'addome superiore, dispepsia	Ileo	Sub-ileo	Flatulenza dolorosa	

Classificazione per sistema organico	Reazione avversa					
	Categoria di frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, eritema	Eczema, dermatite allergica, disturbo della pelle, dermatite, dermatite da contatto			
Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Contrazioni muscolari			
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria			oliguria, cistalgia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disfunzione sessuale			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, edema periferico, astenia, malessere, sensazione di freddo	Reazione al sito di applicazione, malattia simil-influenzale, sensazione di modificazioni della temperatura corporea, ipersensibilità nel sito di applicazione, Sindrome da sospensione del farmaco ² , piresia	Dermatite nel sito di applicazione, eczema nel sito di applicazione		

¹ vedere paragrafo 4.8 d)

² vedere paragrafo 4.8 c)

c) *Descrizione di effetti indesiderati selezionati*

Come altri analgesici oppiacei, l'uso prolungato di Fentanil Mylan può sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica (vedere paragrafo 4.4).

In seguito alla conversione del trattamento da precedenti oppioidi a fentanil o all'improvvisa sospensione della terapia, in alcuni pazienti è possibile la comparsa di sintomi della sindrome da astinenza da oppiacei (come nausea, vomito, diarrea, ansia e brividi) (vedere paragrafo 4.2). Sono stati riportati casi molto rari di neonati con sindrome da sospensione neonatale nel caso in cui la madre fosse in terapia cronica con fentanil durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

d) *Popolazione pediatrica*

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti trattati con fentanil era simile a quello osservato negli adulti (vedere paragrafo 5.2). Non è stato identificato alcun rischio nella popolazione pediatrica oltre a quello previsto con l'uso di oppioidi per il sollievo del dolore associato a grave malattia e non sembra esserci alcun rischio specifico per la popolazione pediatrica associato all'uso di fentanil nei

bambini di 2 anni d'età quando utilizzato secondo le indicazioni. Eventi avversi molto comuni segnalati negli studi clinici pediatrici erano febbre, emicranie, vomito, nausea, stipsi e prurito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le manifestazioni da sovradosaggio di fentanil sono un'estensione del suo meccanismo d'azione farmacologico, il sintomo più grave è la depressione respiratoria.

Trattamento

Per quanto riguarda la gestione della depressione respiratoria, le contromisure da intraprendere nell'immediato, comprendono la rimozione di Fentanil Mylan e la stimolazione fisica o verbale del paziente. A questi interventi può seguire la somministrazione di uno specifico antagonista oppiaceo, come il naloxone. La depressione respiratoria dovuta ad un sovradosaggio può avere una durata più lunga dell'azione stessa dell'antagonista degli oppiacei. L'intervallo fra le somministrazioni IV di antagonista deve essere scelto con particolare cura, data la possibilità di "rinarcotizzazione" una volta rimosso il cerotto transdermico; potrebbe essere necessaria la somministrazione ripetuta o l'infusione continua di naloxone. L'inversione dell'effetto narcotico può avere come risultato l'insorgere acuto 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; si deve procedere alla somministrazione di ossigeno e all'assistenza o al controllo della respirazione, a seconda delle esigenze. Va mantenuta un'adeguata temperatura corporea e un appropriato bilancio idrico.

Se dovesse insorgere una grave o persistente ipotensione, va presa in considerazione la possibilità di ipovolemia e la condizione va trattata con un'adeguata terapia parenterale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso; analgesici; oppioidi; derivati della fenilpiperidina.
Codice ATC: N02AB03

Fentanil è un analgesico oppiaceo che interagisce prevalentemente con i recettori μ -oppioidi. Le sue principali azioni terapeutiche sono l'analgesia e la sedazione. Le concentrazioni sieriche minime necessarie all'azione analgesica di fentanil in pazienti non assuefatti a sostanze oppiacee sono comprese fra 0,3 e 1,5 ng/ml; la frequenza degli effetti indesiderati aumenta con concentrazioni plasmatiche superiori a 2 ng/ml. Sia la concentrazione minima efficace di fentanil, sia la concentrazione plasmatica alla quale compaiono reazioni avverse correlate all'oppiaceo aumentano con l'esposizione ripetuta del paziente al farmaco. La comparsa di tolleranza al farmaco presenta una notevole variabilità interindividuale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

Fentanil Mylan permette il rilascio sistemico continuo di fentanil durante tutto il periodo di applicazione di 72 ore. Fentanil viene liberato ad una velocità relativamente costante. Il gradiente di concentrazione esistente tra la membrana di rilascio e gli strati epidermici inferiori portano alla diffusione di fentanil.

Assorbimento

Dopo un'applicazione iniziale di Fentanil Mylan le concentrazioni sieriche di fentanil aumentano gradualmente, livellandosi generalmente fra le 12 e le 24 ore e rimanendo relativamente costanti per il periodo restante delle 72 ore di applicazione. Le concentrazioni sieriche di fentanil sono proporzionali alle dimensioni di Fentanil Mylan. Al termine della seconda applicazione della durata di 72 ore, si raggiunge la concentrazione sierica di steady-state che viene mantenuta durante le successive applicazioni di un cerotto della stessa dimensione.

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.

Distribuzione

Il legame di fentanil alle proteine plasmatiche è di circa l'84%.

Biotrasformazione.

Il fentanil è una sostanza attiva con elevata clearance ed è rapidamente ed estesamente metabolizzato, principalmente dal citocromo CYP3A4, nel fegato. Il metabolita principale, norfentanile, è inattivo. Non sembra che la pelle metabolizzi il fentanil rilasciato per via transdermica. Questo è stato determinato attraverso un test nella cellula cheratocitica umana e negli studi clinici in cui il 92% della dose rilasciata dal cerotto è stato considerato come fentanil immodificato che appare nella circolazione sistemica.

Eliminazione

Una volta rimosso Fentanil Mylan, le concentrazioni sieriche del fentanil si riducono gradualmente raggiungendo approssimativamente il 50% in circa 17 ore (da 13 a 22 ore) negli adulti e 22-25 ore nei bambini dopo una somministrazione di 24 ore. Dopo una somministrazione di 72 ore, l'emivita media varia da 20 a 27 ore.

L'assorbimento continuo transdermico del fentanil determina una più lenta scomparsa del principio attivo dal siero rispetto a quanto avviene dopo infusione endovenosa, in cui l'emivita apparente è di circa 7 ore (da 3 a 12 ore).

Il fentanil è metabolizzato principalmente dal fegato. Entro 72 ore dalla somministrazione di fentanil per via endovenosa, circa il 75% della dose di fentanil viene eliminata attraverso le urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% sotto forma della sostanza attiva immodificata.

Approssimativamente il 9% della dose viene rinvenuto nelle feci, soprattutto sotto forma di metaboliti. I valori medi per le frazioni non legate di fentanil nel plasma sono stimati tra il 13 e il 21%.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di fentanil per via transdermica è stata studiata in 289 partecipanti allo studio pediatrico (<18 anni) in 3 studi clinici per il trattamento del dolore cronico o persistente di origine maligna o non maligna. I partecipanti allo studio hanno ricevuto almeno una dose di fentanil per via transdermica e hanno fornito dati di sicurezza.

Anche se i criteri di inclusione per gli studi pediatrici limitano l'inclusione dei partecipanti che avevano almeno 2 anni, 2 partecipanti a questi studi hanno ricevuto la loro prima dose di fentanil per via transdermica ad un'età di 23 mesi.

Fentanil transdermico non è stato studiato nei bambini di età inferiore a 2. In studi nei bambini più grandi, è stato in grado di essere mostrato, dopo aggiustamento per il peso corporeo, che la clearance (l/h/kg) dei pazienti pediatrici era approssimativamente più alta del 20% rispetto agli adulti. Questi dati sono stati presi in considerazione nella determinazione delle raccomandazioni posologiche dei pazienti pediatrici.

Fentanil transdermico deve essere somministrato solo a bambini oppioide-tolleranti dai 2 anni di età in su (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti anziani e debilitati

I dati provenienti da studi per via endovenosa con fentanil suggeriscono che i pazienti anziani e debilitati possono avere una clearance del fentanil ridotta, con conseguente prolungamento dell'emivita terminale e che possono essere più sensibili al medicinale rispetto ai pazienti più giovani.

In uno studio su anziani in cui si testano partecipanti con fentanil per via transdermica, i dati farmacocinetici di fentanil non hanno mostrato differenze significative rispetto a quelli di partecipanti sani e più giovani al test, anche se le concentrazioni sieriche al picco tendono ad essere più basse e valori medi di emivita arrivano a circa 34 ore. I pazienti anziani devono essere osservati con attenzione per i sintomi di tossicità da fentanil e, se necessario, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In tali pazienti con compromissione 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

Compromissione della funzione epatica

In uno studio condotto in pazienti con cirrosi epatica, è stata valutata la farmacocinetica di una singola applicazione di un cerotto transdermico da 50 mcg/ora. Sebbene i valori di t_{max} e t_{1/2} non erano alterati, in questi pazienti i valori medi di C_{max} e AUC plasmatici sono aumentati di circa il 35% ed il 73% rispettivamente. I pazienti con compromissione della funzione epatica devono essere attentamente osservati per segni di tossicità da fentanil e la dose di Fentanil Mylan deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della funzione renale

I dati derivanti da uno studio con fentanil somministrato per via endovenosa in pazienti che hanno subito trapianto renale suggeriscono che la clearance di fentanil potrebbe essere ridotta in questa popolazione di pazienti. I pazienti con compromissione della funzionalità renale a cui viene somministrato Fentanil Mylan devono essere attentamente osservati per segni di tossicità da fentanil e la dose deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo.

Test in ratti femmina hanno dimostrato sia ridotta fertilità che mortalità embrionale. Nuovi studi hanno dimostrato che l'effetto embriotossico è indirettamente innescato dalla tossicità materiale e non è dovuto ad un effetto diretto della sostanza attiva sull'embrione. Test in due specie non hanno dato alcuna indicazione di effetti teratogeni. In uno studio prenatale e postnatale, il tasso di sopravvivenza della prole al giorno 4 del periodo di allattamento, ad un dosaggio che aveva portato ad una leggera riduzione del peso corporeo della madre, era significativamente diminuito. In uno studio sullo sviluppo e la tossicità per la riproduzione sui ratti che ricevono dosi di fentanil che erano tossiche per la madre, è stato osservato un ritardo nello sviluppo fisico, nelle funzioni sensoriali, nei riflessi e nel comportamento della prole. Questi effetti possono essere dovuti a un cambiamento nelle cure materne o a causa di un effetto diretto di fentanil sulla prole.

In uno studio di cancerogenicità di due anni condotto su ratti, fentanil non è stata associato ad un aumento dell'incidenza di tumori a dosi sottocutanee fino a 33 mcg/kg/die nei maschi e 100 mcg/kg/die nelle femmine (0,16 e 0,39 volte la dose da carico giornaliera per l'uomo ottenuta con cerotti da 100 mcg/h basato su un confronto AUC_{0-24h}).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Superficie adesiva

Pellicola adesiva in poliacrilato

Strato di sostegno

Film in tereftalato di polietilene/etil-vinil acetato

Inchiostro bianco per stampa

Strato di protezione

Film in poliestere siliconato

6.2 Incompatibilità

Per evitare interferenze con le proprietà adesive del cerotto, non bisogna applicare creme, oli, lozioni o polvere nell'area cutanea in cui deve essere applicato il cerotto.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Ciascun cerotto transdermico viene confezionato singolarmente in buste sigillate a caldo formate da un film resistente ai bambini in tereftalato di polietilene (PET), polietilene a bassa densità (LDPE) e un foglio di alluminio. Le buste vengono confezionate in scatole di cartone contenenti il foglio illustrativo.

Contenuto della confezione 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20 cerotti transdermici.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si prega di fare riferimento al paragrafo 4.2 per le istruzioni su come applicare il cerotto. Non sono disponibili dati di sicurezza e farmacocinetica disponibili per gli altri siti di applicazione.

Per ragioni ambientali e di sicurezza, i cerotti utilizzati così come quelli non utilizzati e/o scaduti devono essere eliminati in modo sicuro fuori dalla vista e dalla portata dei bambini o restituiti alla farmacia per lo smaltimento. Anche dopo l'uso, nei cerotti transdermici rimangono significative quantità di fentanil.

I cerotti usati possono contenere residui significativi di sostanza attiva. Dopo la rimozione, i cerotti transdermici usati devono essere ripiegati saldamente a metà in modo che il lato adesivo del cerotto aderisca a se stesso e riposti nella confezione originale fino al momento in cui vengono eliminati in modo sicuro fuori dalla vista e dalla portata dei bambini o restituiti alla farmacia. I cerotti non utilizzati devono essere restituiti alla farmacia ospedaliera per essere smaltiti in conformità alle leggi locali.

Lavare le mani con acqua solo dopo l'applicazione o la rimozione del cerotto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani 20

20124 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040919019 - "12 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 3 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

040919021 - "12 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 4 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919033 - "12 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 5 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919045 - "12 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 8 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919058 - "12 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 10 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919060 - "12 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 16 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919072 - "12 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 20 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919084 - "25 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 3 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919096 - "25 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 4 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919108 - "25 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 5 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919110 - "25 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 8 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919122 - "25 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 10 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919134 - "25 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 16 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919146 - "25 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 20 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919159 - "50 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 3 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919161 - "50 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 4 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919173 - "50 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 5 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919185 - "50 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 8 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919197 - "50 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 10 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919209 - "50 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 16 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919211 - "50 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 20 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919223 - "75 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 3 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919235 - "75 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 4 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919247 - "75 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 5 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919250 - "75 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 8 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919262 - "75 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 10 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919274 - "75 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 16 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919286 - "75 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 20 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE
040919298 - "100 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 3 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

040919300 - "100 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 4 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

040919312 - "100 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 5 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

040919324 - "100 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 8 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

040919336 - "100 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 10 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

040919348 - "100 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 16 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

040919351 - "100 MCG/ORA CEROTTI TRANSDERMICI" 20 CEROTTI IN BUSTINA
PET/LDPE/AL/LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO