

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FENVEL 25 microgrammi/h cerotti transdermici

1 cerotto transdermico con una superficie attiva di 7,5 cm² contiene 4,125 mg di fentanil con un rilascio di 25 microgrammi di fentanil all'ora.

FENVEL 50 microgrammi/h cerotti transdermici

1 cerotto transdermico con una superficie attiva di 15 cm² contiene 8,25 mg di fentanil con un rilascio di 50 microgrammi di fentanil all'ora.

FENVEL 75 microgrammi/h cerotti transdermici

1 cerotto transdermico con una superficie attiva di 22,5 cm² contiene 12,375 mg di fentanil con un rilascio di 75 microgrammi di fentanil all'ora.

FENVEL 100 microgrammi/h cerotti transdermici

1 cerotto transdermico con una superficie attiva di 30 cm² contiene 16,5 mg di fentanil con un rilascio di 100 microgrammi di fentanil all'ora.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

FENVEL 25 microgrammi/h cerotti transdermici

Cerotto trasparente incolore con la scritta sovrastampata "Fentanil 25 mcg/h".

FENVEL 50 microgrammi/h cerotti transdermici

Cerotto trasparente incolore con la scritta sovrastampata "Fentanil 50 mcg/h".

FENVEL 75 microgrammi/h cerotti transdermici

Cerotto trasparente incolore con la scritta sovrastampata "Fentanil 75 mcg/h".

FENVEL 100 microgrammi/h cerotti transdermici

Cerotto trasparente incolore con la scritta sovrastampata "Fentanil 100 mcg/h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti

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

Bambini

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di fentanil transdermico 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 fentanil transdermico deve basarsi sull'uso corrente di oppioidi da parte del paziente. Si raccomanda di utilizzare fentanil transdermico 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 fentanil transdermico fare riferimento alla tabella di conversione di potenza equianalgesica sottostante. La dose potrà essere successivamente aumentata o diminuita gradualmente, se necessario, con variazioni di 12 o 25 mcg/h in modo da raggiungere la dose minima appropriata di fentanil a seconda della risposta e delle esigenze analgesiche supplementari.

Pazienti naïve agli oppioidi

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

In circostanze in cui è impossibile cominciare con oppioidi orali e fentanil transdermico è l'unica opzione di trattamento appropriata per un paziente naïve agli oppioidi, la dose iniziale deve essere quella più bassa (cioè 12 mcg/h). In tali circostanze il paziente deve essere attentamente monitorato. Nei pazienti naïve agli oppioidi, la possibilità di ipoventilazione grave o pericolosa

per la vita esiste anche se per iniziare la terapia viene utilizzata la dose più bassa di fentanil transdermico (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Conversione della potenza equianalgésica

Nei pazienti che stanno assumendo analgesici oppioidi, la dose iniziale di fentanil transdermico deve essere basata sulla dose giornaliera dell'oppioide precedente. Per calcolare la dose iniziale appropriata di fentanil transdermico, 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 equianalgésica 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 fentanil transdermico corrispondente alla dose equianalgésica 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 equianalgésica di morfina orale per le 24 ore (mg/die di oppioide precedente x fattore di moltiplicazione = dose equianalgésica di morfina orale per le 24 ore)

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
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 fentanil transdermico 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 fentanil transdermico (mcg/h)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1.034	275
1.035-1.124	300

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

Tabella 3: Dose iniziale raccomandata di fentanil transdermico 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 fentanil transdermico (mcg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La valutazione iniziale del massimo effetto analgesico di fentanil transdermico 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 fentanil transdermico.

Aumento graduale della dose e terapia di mantenimento

Il cerotto di FENVEL deve essere sostituito ogni 72 ore.

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

Per dosi superiori a 100 mcg/h è possibile usare più di un cerotto di FENVEL 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

fentanil 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 FENVEL 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 della 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 FENVEL

Se fosse necessario interrompere la terapia con FENVEL, la sua sostituzione con altri farmaci oppioidi dovrà essere graduale, iniziando con una dose bassa da aumentare progressivamente poiché i livelli plasmatici di fentanil scendono gradualmente dopo la rimozione di FENVEL. 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 fentanil transdermico e non da fentanil transdermico ad altre terapie, per evitare di sovrastimare la nuova dose analgesica e di causare un possibile sovradosaggio.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

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

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

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

Tabella 4: Dose raccomandata di fentanil transdermico per pazienti pediatrici¹ in base alla dose giornaliera di morfina orale²

Morfina orale nelle 24 ore (mg/die)	Dose di fentanil transdermico (mcg/h)
30-44	12
45-134	25

¹ La conversione a fentanil transdermico per dosi superiori a 25 mcg/h è uguale a quella dei pazienti adulti (vedere Tabella 2).

² Negli studi clinici questi intervalli di dose giornaliera di morfina orale sono stati impiegati come base per la conversione a fentanil transdermico.

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 transdermico 12 mcg/h. Questa tabella di conversione per i bambini si deve applicare solo in caso di passaggio da morfina orale (o suo equivalente) a fentanil cerotti transdermici. La tabella di conversione non deve essere usata per conversioni da fentanil transdermico ad altri oppioidi, poiché potrebbe comportare un sovradosaggio.

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

Fentanil 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 FENVEL deve essere sostituito ogni 72 ore. La dose deve essere aumentata gradualmente e personalizzata fino a raggiungere un equilibrio tra efficacia analgesica e tollerabilità. La dose non deve essere aumentata ad

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

Modo di somministrazione

FENVEL è un cerotto per uso transdermico.

FENVEL deve essere applicato su una superficie piatta di epidermide non irritata e non irradiata del tronco o della parte superiore del braccio.

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

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

Applicabile esclusivamente a bustine con tacche pre-tagliate:

I cerotti transdermici di fentanil devono essere applicati immediatamente dopo la rimozione della bustina sigillata. Per rimuovere il cerotto dalla bustina protettiva, individuare le tacche pre-tagliate al bordo sigillato della bustina. Strappare con cura il materiale della bustina da una tacca pre-tagliata all'altra. Aprire ulteriormente la bustina lungo il lato adiacente e ripiegarla per aprirla completamente. La pellicola amovibile del cerotto è tagliata. Rimuovere con estrema attenzione metà della pellicola amovibile. Evitare di toccare il lato adesivo del cerotto. Premere la parte adesiva del cerotto sulla pelle. Rimuovere l'altra metà della pellicola amovibile. Applicare il cerotto sulla pelle esercitando una leggera pressione con il palmo della mano per circa 30 secondi, assicurandosi che i bordi del cerotto aderiscano adeguatamente. Lavarsi accuratamente le mani con acqua pulita.

Applicabile esclusivamente a bustine a prova di bambino senza tacche pre-tagliate:

I cerotti transdermici di fentanil devono essere applicati immediatamente dopo la rimozione della bustina sigillata. Per rimuovere il cerotto dalla bustina protettiva, tagliare nelle due aree del bordo sigillato della bustina indicate dalle frecce. Strappare con cura e completamente entrambi i bordi della bustina, partendo dalle incisioni. Aprire ulteriormente la bustina lungo i lati adiacenti e ripiegarla per aprirla completamente. La pellicola amovibile del cerotto è tagliata. Rimuovere con estrema attenzione metà della pellicola amovibile. Evitare di toccare il lato adesivo del cerotto. Premere la parte adesiva del cerotto sulla pelle. Rimuovere l'altra metà della pellicola amovibile. Applicare il cerotto sulla pelle esercitando una leggera pressione con il palmo della mano

per circa 30 secondi, assicurandosi che i bordi del cerotto aderiscano adeguatamente. Lavarsi accuratamente le mani con acqua pulita.

I cerotti transdermici di fentanil devono essere portati ininterrottamente per 72 ore. Alla rimozione del precedente sistema transdermico il nuovo cerotto deve essere applicato su un'area diversa dalla precedente. È necessario che sia trascorso un periodo di alcuni giorni prima di poter applicare un nuovo sistema sulla medesima area cutanea.

4.3. Controindicazioni

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

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

Grave depressione respiratoria.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che hanno manifestato eventi avversi gravi devono essere monitorati per almeno 24 ore dopo la rimozione di fentanil cerotto transdermico, 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 i cerotti transdermici di fentanil contengono un principio attivo in una quantità che può essere fatale, soprattutto per un bambino. Pertanto, essi devono tenere tutti i cerotti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, sia prima che dopo l'uso.

Pazienti naïve e pazienti che non hanno tolleranza agli oppioidi

L'uso di fentanil cerotti transdermici in pazienti naïve agli oppioidi è stato associato a 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 fentanil 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 fentanil cerotti transdermici in pazienti che hanno dimostrato tolleranza agli oppioidi (vedere paragrafo 4.2).

Depressione respiratoria

Con fentanil cerotti transdermici, 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 di fentanil cerotto transdermico. L'incidenza di depressione

respiratoria aumenta con l'aumentare della dose di fentanil (vedere paragrafo 4.9). Sostanze ad azione depressiva del SNC possono aggravare la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare cronica

Fentanil può avere effetti indesiderati più gravi 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 fentanil 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 SNC inclusa ipertensione intracranica

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. Fentanil deve essere usato con attenzione in pazienti con tumori cerebrali.

Malattie cardiache

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

Ipotensione

Gli oppioidi possono causare ipotensione, specialmente nei pazienti con ipovolemia acuta. Bisogna correggere l'ipotensione sintomatica latente e/o l'ipovolemia prima di iniziare il trattamento con fentanil cerotti transdermici.

Compromissione epatica

Poiché il fentanil viene metabolizzato in metaboliti inattivi nel fegato, la compromissione epatica potrebbe ritardare l'eliminazione del farmaco. I pazienti con compromissione epatica che sono in trattamento con fentanil devono essere osservati attentamente per i segni di tossicità da fentanil e la dose di fentanil, se necessario, deve essere ridotta (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 fentanil, essi devono essere attentamente osservati per la comparsa di segni di tossicità da fentanil e la loro dose, se necessario, deve essere ridotta. Ulteriori limitazioni vanno applicate ai pazienti naïve agli oppioidi con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con febbre/applicazione esterna di calore

Le concentrazioni sieriche di fentanil possano aumentare se la temperatura corporea aumenta (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, i pazienti con febbre devono essere monitorati per quanto riguarda l'insorgenza di effetti indesiderati di tipo oppioide e la dose di fentanil deve essere modificata, se necessario. Sussiste la possibilità che il rilascio di fentanil da parte del cerotto aumenti in dipendenza dalla temperatura con conseguente possibile sovradosaggio e morte.

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

Sindrome serotoninergica

Si consiglia cautela quando si co-somministra fentanil con medicinali che influenzano il sistema di neurotrasmissione serotoninergica.

Lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita può verificarsi con l'uso concomitante di sostanze che agiscono sulla serotonina, come gli Inibitori selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina e Norepinefrina (SNRI), e con sostanze che alterano il metabolismo della serotonina (inclusi gli inibitori delle monoaminossidasi [IMAO]). Questo potrebbe manifestarsi entro le dosi raccomandate.

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

Se si sospetta una sindrome serotoninergica, il trattamento con fentanil deve essere interrotto.

Interazioni con altri medicinali

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante 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 fentanil 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 transdermico di fentanil. Un paziente in trattamento con fentanil deve attendere almeno 1 settimana dopo la rimozione dell'ultimo cerotto prima di iniziare un trattamento con un inibitore del CYP3A4. Se l'uso concomitante di 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 di fentanil deve essere ridotta o sospesa come ritenuto necessario (vedere paragrafo 4.5).

Esposizione accidentale per trasferimento del cerotto

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

Uso in pazienti anziani

I dati di studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono presentare una minore capacità di eliminazione, un'emivita prolungata del farmaco, e una maggiore sensibilità al principio attivo rispetto a pazienti più giovani. I pazienti anziani in trattamento con 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 fentanil deve essere interrotto.

Pazienti con miastenia grave

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

Uso concomitante di agonisti/antagonisti oppioidi misti

L'uso concomitante di buprenorfina, nalbufina o pentazocina non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Fentanil non deve essere somministrato a pazienti pediatrici naïve a oppioidi (vedere paragrafo 4.2). Esiste la possibilità di grave ipoventilazione con pericolo di morte indipendentemente dalla dose di fentanil somministrata.

Non sono stati eseguiti studi sul fentanil cerotto transdermico nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età. I cerotti transdermici di fentanil devono essere

somministrati solo a bambini che tollerano gli oppioidi dai 2 anni in su (vedere paragrafo 4.2).

Per impedire l'ingestione accidentale del prodotto da parte dei bambini, si deve scegliere con attenzione la sede di applicazione del fentanil transdermico (vedere paragrafi 4.2 e 6.6) e si deve controllare attentamente che il cerotto sia ben aderente.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali ad azione centrale e alcol

L'uso concomitante con altri depressivi del SNC (come oppioidi, sedativi, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi e bevande alcoliche) e di miorilassanti può produrre effetti depressivi additivi; possono verificarsi ipoventilazione, ipotensione, intensa sedazione, coma o morte. Pertanto, l'uso di uno qualsiasi di questi medicinali durante il trattamento con fentanil richiede una particolare cura e osservazione del paziente.

Inibitori della monoamminossidasi (IMAO)

Si sconsiglia l'impiego di fentanil in pazienti contemporaneamente in trattamento con IMAO. Sono state segnalate gravi e imprevedibili interazioni con gli IMAO, con potenziamento degli effetti oppioidi o degli effetti serotoninergici. Pertanto, fentanil deve essere utilizzato solo dopo che siano trascorsi 14 giorni dall'interruzione del trattamento 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 e Norepinefrina (SNRI) o un Inibitore delle Monoamminossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

Uso concomitante di agonisti/antagonisti oppioidi misti

L'uso concomitante di buprenorfina, nalbufina o pentazocina non è raccomandato. Essi hanno un'alta affinità con i recettori oppioidi con relativamente bassa attività intrinseca e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi (vedere anche paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Inibitori del CYP3A4

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

L'uso concomitante di 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 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 endovenosa a breve durata d'azione, la diminuzione della clearance di fentanil è stata generalmente $\leq 25\%$, tuttavia con ritonavir (inibitore potente di CYP3A4), la clearance media di fentanil è diminuita in media del 67%. L'entità dell'interazione degli inibitori di CYP3A4 con fentanil transdermico a lunga durata d'azione è nota, ma può essere maggiore che con la somministrazione endovenosa a breve durata d'azione.

Induttori di CYP3A4

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di fentanil nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno dimostrato una certa tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il rischio potenziale per l'uomo, sebbene fentanil, quando utilizzato per via endovenosa come anestetico, abbia dimostrato di attraversare la barriera placentare in gravidanza. È stata riportata sindrome da sospensione in neonati nati da madri in terapia cronica

con fentanil durante la gravidanza. Il fentanil non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

L'uso di fentanil 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 fentanil durante il parto può provocare depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento

Il fentanil viene escreto nel latte materno e può causare sedazione/depressione respiratoria in un neonato allattato al seno. Pertanto, l'allattamento con latte materno deve essere sospeso durante il trattamento con fentanil 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

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

4.8. Effetti indesiderati

La sicurezza di fentanil è stata valutata in 1.565 soggetti adulti e 289 pediatriche 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 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 $\geq 10\%$) sono state: nausea (35,7%), vomito (23,2%), stipsi (23,1%), sonnolenza (15,0%), capogiri (13,1%) e cefalea (11,8%).

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

Le frequenze sono riportate in accordo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 pediatriche

Classificazion e per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota

Agenzia Italiana del Farmaco

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	Tremore, Parestesia	Ipoestesia, Convulsioni (incluse convulsioni cloniche e convulsioni 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	Bradocardia, Cianosi		
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Depressione respiratoria, Sofferenza respiratoria	Apnea, Ipoventilazione	Bradipnea

e					
Patologie gastrointestinali	Nausea, Vomito, Stipsi	Diarrea, Secchezza della bocca, Dolore addominale, Dolore nella parte superiore dell'addome, Dispepsia	Ileo	Sub-ileo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi, Prurito, Eruzione cutanea, Eritema	Eczema, Dermatite allergica, Disturbi cutanei, Dermatite, Dermatite da contatto		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Contrazioni muscolari		
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, 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 cambiamento della temperatura corporea, Ipersensibilità al sito di applicazione, Sindrome da	Dermatite al sito di applicazione, Eczema al sito di applicazione	

			astinenza dal farmaco, Piressia*		
--	--	--	----------------------------------	--	--

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

Popolazione pediatrica

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

Il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con fentanil cerotti transdermici 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 fentanil cerotto transdermico 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 $\geq 10\%$) sono state: vomito (33,9%), nausea (23,5%), cefalea (16,3%), stipsi (13,5%), diarrea (12,8%) e prurito (12,8%).

Con l'uso prolungato di 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 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 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).

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 e segni

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

Trattamento

Per la gestione della depressione respiratoria, le contromisure immediate comprendono la rimozione di fentanil cerotto transdermico 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 di fentanil cerotti transdermici è stata valutata in 3 studi in aperto in 289 pazienti pediatrici con dolore cronico, di età compresa tra 2 e 17 anni,

dei quali 80 avevano tra 2 e 6 anni. Dei 289 soggetti arruolati nei 3 studi, 110 hanno iniziato fentanil cerotto transdermico alla dose di 12 mcg/h. Tra questi 110 soggetti, 23 (20,9%) avevano ricevuto in precedenza < 30 mg di equivalenti di morfina orale al giorno, 66 (60,0%) 30-44 mg, e 12 (10,9%) hanno 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 \geq 25 mcg/h, 174 (97,2%) dei quali ricevevano dosi di oppioidi \geq 45 mg di equivalenti di morfina orale al giorno. Per quanto riguarda i 5 soggetti la cui dose iniziale è stata \geq 25 mcg/h e la dose degli oppioidi precedenti era < 45 mg equivalenti di morfina orale al giorno, 1 (0,6%) soggetto riceveva < 30 mg e 4 (2,2%) ricevevano 30-44 mg (vedere paragrafo 4.8).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Dopo la prima applicazione di fentanil cerotto transdermico, 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 sierica allo stato stazionario, 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 allo stato stazionario che è determinata dalla variabilità individuale della permeabilità cutanea e dell'eliminazione del fentanil dall'organismo. È stata osservata un'elevata variabilità interindividuale delle concentrazioni plasmatiche.

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

Un rialzo della temperatura cutanea può accentuare l'assorbimento di fentanil per via transdermica (vedere paragrafo 4.4). Un aumento della temperatura cutanea ottenuto collocando un termoforo (cuscinetto riscaldante) regolato a calore basso sopra il cerotto transdermico 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 con clearance elevata e ed è rapidamente ed estesamente metabolizzato, principalmente dal citocromo CYP3A4, nel fegato. Il metabolita principale, norfentanil, e gli altri metaboliti sono inattivi. Non sembra che la pelle metabolizzi fentanil rilasciato per via transdermica. Questo è stato determinato in un test in cheratociti umani e in studi clinici in cui il 92% della dose rilasciata dal cerotto è stato ritrovato come fentanil immodificato apparso nella circolazione sistemica.

Eliminazione

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

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

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

Linearità/Non linearità

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Popolazioni speciali

Anziani

I dati derivanti dagli studi con fentanil somministrato per via endovenosa suggeriscono che i pazienti anziani possano avere una clearance ridotta, un'emivita prolungata ed essere più sensibili al farmaco rispetto ai pazienti giovani. In uno studio condotto con 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 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 del danno renale sulla farmacocinetica di fentanil sia limitata, poiché l'escrezione urinaria di fentanil immodificato è inferiore al 10% e non sono noti metaboliti attivi eliminati per via renale. Tuttavia, poiché tale influenza non è stata valutata, si raccomanda cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

I pazienti con funzione epatica compromessa devono essere monitorati accuratamente per i segni di tossicità da fentanil e la dose di fentanil 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 (Punteggio Child-Pugh = 8) sia circa 1,36 volte maggiore rispetto ai pazienti con funzione epatica normale (Grado A; Punteggio Child-Pugh = 5,5). Per quanto riguarda i pazienti con epatopatia di Grado C (Punteggio Child-Pugh = 12,5), i risultati indicano che la concentrazione di fentanil si accumula ad ogni somministrazione, portando questi pazienti ad avere una AUC allo steady state circa 3,72 volte maggiore.

Popolazione pediatrica

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Superficie adesiva

Pellicola adesiva in poliacrilato

Strato di sostegno

Foglio di polipropilene
Inchiostro blu per stampa

Strato di protezione rimovibile

Foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Ogni cerotto transdermico è confezionato in una bustina separata.

Applicabile esclusivamente a bustine con tacca pre-tagliata:

Bustine costituite da un foglio composto dai seguenti strati dall'esterno all'interno: carta Kraft rivestita, foglio di polietilene a bassa densità, foglio di alluminio, copolimero termoplastico etilene-acido metacrilico.

Applicabile esclusivamente a bustine a prova di bambino senza tacca pre-tagliata:

Bustine a prova di bambino costituite da un foglio composto dai seguenti strati dall'esterno all'interno: foglio in PET, adesivo, foglio di alluminio, adesivo, foglio ionomero-coex.

Confezioni contenenti 1, 3, 4, 5, 8, 10, 16 e 20 cerotto(i) transdermico(i).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere il paragrafo 4.2 per le istruzioni su come applicare il cerotto. Non ci sono dati disponibili su sicurezza e farmacocinetica per altri siti di applicazione.

Istruzioni per lo smaltimento:

Anche dopo l'uso, nei cerotti transdermici rimangono significative quantità di fentanil. I cerotti usati devono essere piegati in modo che la parte adesiva del cerotto aderisca su sé stessa, re-inseriti nella loro bustina originale e successivamente devono essere eliminati in modo sicuro. 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

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina
AIC n. 039784018

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustine
AIC n. 039784020

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustine
AIC n. 039784032

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustine
AIC n. 039784044

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustine
AIC n. 039784057

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustine
AIC n. 039784069

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustine
AIC n. 039784071

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina
AIC n. 039784083

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784095

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784107

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784119

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784121

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784133

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784145

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784158

FENVEL 25 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784160

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784172

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784184

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784196

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784208

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784210

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784222

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784234

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784246

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina
AIC n. 039784259

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustina
AIC n. 039784261

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustina
AIC n. 039784273

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustina
AIC n. 039784285

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustina
AIC n. 039784297

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustina
AIC n. 039784309

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustina
AIC n. 039784311

FENVEL 50 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina
AIC n. 039784323

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina
AIC n. 039784335

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustina
AIC n. 039784347

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustina
AIC n. 039784350

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustina
AIC n. 039784362

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustina
AIC n. 039784374

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustina
AIC n. 039784386

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustina
AIC n. 039784398

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina
AIC n. 039784400

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784412

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784424

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784436

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784448

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784451

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784463

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784475

FENVEL 75 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784487

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784499

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784501

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784513

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784525

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustina chiusura prova di
bambino AIC n. 039784537

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustina chiusura prova
di bambino AIC n. 039784549

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustina chiusura prova
di bambino AIC n. 039784552

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina chiusura prova
di bambino AIC n. 039784564

FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 1 cerotto in bustina
AIC n. 039784576
FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 3 cerotti in bustina
AIC n. 039784588
FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 4 cerotti in bustina
AIC n. 039784590
FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 5 cerotti in bustina
AIC n. 039784602
FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 8 cerotti in bustina
AIC n. 039784614
FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 10 cerotti in bustina
AIC n. 039784626
FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 16 cerotti in bustina
AIC n. 039784638
FENVEL 100 mcg/ora cerotti transdermici, 20 cerotti in bustina
AIC n. 039784640

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

12 Ottobre 2010 / 16 Febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO