

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-hameln 50 microgrammi/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene

Fentanil citrato	0,0785	mg
equivalente a fentanil	0,050	mg.

1 fiala da 2 ml di soluzione iniettabile contiene

Fentanil citrato	0,157	mg
equivalente a fentanil	0,10	mg.

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene

Fentanil citrato	0,785	mg
equivalente a fentanil	0,50	mg.

1 flaconcino da 50 ml di soluzione iniettabile contiene

Fentanil citrato	3,925	mg
equivalente a fentanil	2,5	mg.

Eccipiente con effetti noti:

Fentanyl-hameln soluzione iniettabile contiene 3,5 mg di sodio per ogni millilitro di soluzione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Il prodotto è una soluzione limpida, incolore con un pH di 5,0 - 7,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Fentanyl è un oppioide a breve durata d'azione impiegato

- per neuroleptoanalgesia e neuroleptoanestesia
- come componente analgesico in anestesia generale con intubazione e ventilazione del paziente
- per il trattamento analgesico in unità di terapia intensiva in pazienti sottoposti a ventilazione assistita

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Fentanyl-hameln deve essere somministrato soltanto in un ambiente in cui le vie respiratorie possano essere controllate e deve essere somministrato da personale che possa controllarle (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio di Fentanyl-hameln deve essere adeguato individualmente in base all'età, peso corporeo, condizioni fisiche, condizione patologica sottostante, assunzione di altri medicinali, oltre che al tipo d'intervento chirurgico e al tipo di anestesia.

Adulti

Lo schema terapeutico consueto negli adulti per iniezione endovenosa è come segue:

	Dose iniziale	Dose supplementare
Respirazione spontanea	50-200* microgrammi	50 microgrammi
Ventilazione assistita	300-3.500 microgrammi (fino a 50 microgrammi/kg)	100-200 microgrammi

*Dosi superiori a 200 microgrammi portano allo sviluppo di depressione respiratoria significativa e devono pertanto essere usate esclusivamente in anestesia.

Fentanyl-hameln 50 microgrammi/ml soluzione per iniezione è somministrabile anche come infusione.

Nei pazienti ventilati, a una dose di carico di 1 microgrammo/kg/minuto per i primi 10 minuti fa seguito un'infusione di circa 0,1 microgrammi/kg/minuto.

In alternativa, è possibile somministrare la dose di carico come bolo. I tassi di infusione devono essere titolati in base alla risposta del singolo paziente, e in cardiocirurgia sono stati utilizzati tassi di fino a 3 microgrammi/kg/minuto. L'infusione deve essere interrotta circa 40 minuti prima del termine dell'intervento chirurgico, a meno che la ventilazione artificiale debba essere proseguita in fase postoperatoria.

Per i pazienti che respirano spontaneamente si richiedono tassi di infusione inferiori di 0,05-0,08 microgrammi/kg/minuto.

Neuroleptoanalgesia e neuroleptoanestesia

Per la neuroleptoanalgesia, gli adulti richiedono di norma una dose iniziale di 50 - 100 microgrammi (0,7-1,4 microgrammi/kg) di fentanil iniettata lentamente per via endovenosa in associazione con un neurolettico (preferibilmente il droperidolo). Si può somministrare, se necessario, una seconda dose di 50 - 100 microgrammi (0,7-1,4 microgrammi/kg) di fentanil da 30 a 45 minuti dopo la somministrazione della dose iniziale.

Per la neuroleptoanestesia in condizioni di ventilazione assistita, gli adulti richiedono in genere una dose iniziale di 200 - 600 microgrammi (2,8 - 8,4 microgrammi/kg) di fentanil iniettato lentamente per via endovenosa in associazione con un neurolettico (preferibilmente il droperidolo). La dose dipende dalla durata e dal livello di gravità della procedura chirurgica, oltre che dal farmaco utilizzato per indurre l'anestesia generale. Per il mantenimento dell'anestesia, si possono somministrare dosi aggiuntive di 50 - 100 microgrammi (0,7-1,4 microgrammi/kg) di fentanil ogni

30 - 45 minuti. Si devono regolare gli intervalli di tempo e le dosi delle somministrazioni aggiuntive in base all'andamento della procedura chirurgica.

Trattamento del dolore in unità di terapia intensiva

Per l'uso nel trattamento del dolore di pazienti ventilati in unità di terapia intensiva, la dose di fentanil deve essere adeguata individualmente, a seconda dell'andamento del dolore e dell'assunzione contemporanea di altri farmaci. Le dosi iniziali sono di norma comprese nell'intervallo di 50 - 100 microgrammi per via endovenosa (0,7-1,4 microgrammi/kg), ma, se necessario, possono essere utilizzate dosi più elevate. La dose iniziale è di norma seguita da ripetute iniezioni, fino a un totale di 25 - 125 microgrammi di fentanil all'ora (0,35 – 1,8 microgrammi/kg/ora).

Dosi nella popolazione pediatrica

Per i bambini di età compresa tra 12 e 17 anni si deve seguire lo schema posologico raccomandato per gli adulti.

Per i bambini di età compresa tra 2 e 11 anni si raccomanda il seguente regime posologico abituale:

	Età in anni	Dose iniziale in microgrammi/kg di peso corporeo	Dose supplementare in microgrammi/kg di peso corporeo
Respirazione spontanea	2-11	1-3	1-1,25
Ventilazione assistita	2-11	1-3	1-1,25

Popolazione pediatrica

Analgesia durante un intervento chirurgico, potenziamento dell'anestesia con la respirazione spontanea:

Le tecniche che comportano analgesia in un bambino che respira spontaneamente devono essere adottate solo nell'ambito di una tecnica anestetica o di sedazione/analgesia praticata da personale esperto in un ambiente dove sia possibile gestire un'improvvisa rigidità della parete toracica che richieda intubazione o un'apnea che richieda il supporto respiratorio (vedere paragrafo 4.4).

Dosaggi in pazienti anziani e debilitati

Come con altri oppioidi si dovrebbe ridurre la dose iniziale in pazienti anziani (età superiore ai 65 anni) e debilitati. Si deve tenere conto degli effetti della dose iniziale per determinare le dosi supplementari.

Pazienti obesi

Nei pazienti obesi può esserci rischio di sovradosaggio se la dose è calcolata sulla base del peso corporeo. I pazienti obesi devono ricevere una dose calcolata sulla base della massa magra stimata.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale deve essere considerata una dose ridotta di Fentanyl-hameln; questi pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità da fentanil.

Dosaggi in pazienti in trattamento cronico con farmaci oppioidi

In pazienti trattati cronicamente con farmaci oppioidi o con precedenti noti di abuso di oppioidi, si può rendere necessaria la somministrazione di una più alta dose di fentanil.

Dosi in pazienti affetti da altre malattie

In pazienti affetti da una delle seguenti malattie, si deve titolare con molta attenzione la dose:

- ipotiroidismo non compensato
- malattie polmonari, in particolare quelle che causano capacità vitale ridotta
- abuso di alcol
- funzione epatica compromessa

Si deve fare inoltre attenzione in caso di somministrazione di Fentanyl-hameln a pazienti affetti da insufficienza surrenale, ipertrofia prostatica, porfria e bradiaritmia.

In tutte queste condizioni, tranne che nel caso di abuso di alcol, può essere necessario ridurre la dose. In caso di abuso di alcol, può essere necessario ridurre o aumentare la dose.

Si raccomanda un lungo periodo di monitoraggio postoperatorio in questo tipo di pazienti.

Modo di somministrazione

Somministrazione per via endovenosa come iniezione per bolo o per infusione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

A prevenzione della bradicardia si raccomanda di somministrare una piccola dose endovenosa di un anticolinergico appena prima di indurre l'anestesia.

Per iniezione endovenosa, Fentanyl-hameln deve essere somministrato lentamente nell'arco di 1 - 2 minuti (vedere paragrafo 4.4.), se applicabile, in associazione con un neurolettico (preferibilmente il droperidolo).

In anestesia, la durata della somministrazione dipende dalla durata dell'intervento chirurgico. Nel trattamento del dolore di pazienti in unità di terapia intensiva il medico deve definire la durata della somministrazione in base all'intensità e alla durata del dolore.

4.3 Controindicazioni

Non si deve somministrare il Fentanyl-hameln a pazienti affetti da:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri morfinomimetici o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- depressione respiratoria senza ventilazione artificiale.
- contemporanea assunzione di MAO-inibitori o entro due settimane dalla sospensione dell'assunzione di MAO-inibitori.
- aumentata pressione intracranica e trauma cerebrale.
- ipovolemia e ipotensione.
- miastenia grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il Fentanyl-hameln deve essere somministrato soltanto in un ambiente in cui le vie respiratorie possano essere controllate e deve essere somministrato da personale che possa controllarle.

Depressione respiratoria

Come nel caso di tutti gli oppioidi potenti, la depressione respiratoria è dose-dipendente e può essere invertita con un antagonista specifico dei narcotici come il naloxone, ma possono essere necessarie delle dosi aggiuntive di quest'ultimo a causa del fatto che la depressione respiratoria può durare più a lungo della durata dell'effetto dell'antagonista oppioide.

L'analgesia profonda è accompagnata da una marcata depressione respiratoria che può perdurare o recidivare nel periodo postoperatorio. Per questo motivo i pazienti devono rimanere sotto adeguata sorveglianza. Gli apparecchi per rianimazione e gli antagonisti dei narcotici devono essere rapidamente disponibili. L'iperventilazione durante l'anestesia può alterare le risposte del paziente alla CO₂ influenzando così la respirazione postoperatoriamente.

L'effetto sulla respirazione può protrarsi in particolare negli anziani. Nei neonati, si deve prevedere l'insorgenza di depressione respiratoria dopo la somministrazione di piccole dosi.

In casi isolati, in pazienti epilettici, dopo la rapida somministrazione di una dose elevata di fentanil (19 - 36 microgrammi/kg) della durata da 2 a 5 minuti, sono state registrate attività convulsive elettriche mediante elettrocorticografia anche in regioni cerebrali sane. Non è noto al momento un impatto sulla localizzazione elettrocorticografica intraoperatoria dei foci dopo la somministrazione di basse dosi di fentanil.

Rischio dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse

l'uso concomitante di Fentanyl e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Fentanyl in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Patologie del sistema nervoso

- Può insorgere rigidità muscolare, che può anche comprendere i muscoli toracici, ma può essere evitata adottando le seguenti misure: iniezione per via intravenosa lenta (di norma sufficiente per dosi inferiori), premedicazione con benzodiazepine e utilizzo di rilassanti muscolari.
- Possono insorgere movimenti (mio)clonici non epilettici.

Patologie biliari

Come nel caso di altri oppioidi, a causa degli effetti anticolinergici, la somministrazione di fentanil può condurre a un aumento della pressione del dotto biliare e, in casi isolati, si potrebbe verificare uno spasmo dello sfintere di Oddi. Si deve tenere conto di queste possibili conseguenze durante le procedure diagnostiche intraoperatorie di interventi chirurgici effettuati sul dotto biliare e nel trattamento del dolore di pazienti in unità di terapia intensiva.

Motilità intestinale

Il fentanil, come tutti gli altri oppioidi, può avere un effetto inibitorio sulla motilità intestinale. Si deve tenere conto di questo fattore nel trattamento del dolore di pazienti in unità di terapia intensiva affetti da malattie intestinali infiammatorie od ostruttive.

Patologie cardiovascolari

Possono insorgere bradicardia e possibilmente arresto cardiaco se il paziente ha ricevuto una quantità insufficiente di un anticolinergico o quando il fentanil viene somministrato in associazione a rilassanti muscolari non vagolitici. La bradicardia può essere trattata con atropina.

Gli oppioidi possono indurre ipotensione, specialmente in pazienti ipovolemici e in quelli con insufficienza cardiaca scompensata. Le dosi d'induzione devono essere adattate e somministrate lentamente per prevenire la depressione cardiovascolare.

Si devono adottare misure idonee per mantenere stabile la pressione arteriosa.

Bisogna evitare l'utilizzo d'iniezioni rapide in bolo di fentanil in pazienti con compliance intracerebrale compromessa; in tali pazienti, infatti, la diminuzione transitoria nella pressione arteriosa media viene occasionalmente accompagnata da una riduzione di breve durata della pressione di perfusione cerebrale.

Tolleranza e Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

La tolleranza, la dipendenza fisica e la dipendenza psicologica possono svilupparsi in seguito a somministrazione ripetuta di oppioidi.

L'uso ripetuto di oppioidi può portare a Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD). L'abuso o l'uso improprio intenzionale di oppioidi può provocare sovradosaggio e / o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Sindrome da astinenza

La somministrazione ripetuta a intervalli a breve termine per periodi prolungati può dare luogo allo sviluppo della sindrome da astinenza dopo la cessazione della terapia, che può manifestarsi con l'insorgenza dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione.

Nei neonati, c'è una probabilità sufficiente di sviluppare una sindrome da astinenza dopo un trattamento di più di 5 giorni o una dose totale di > 1,6 mg/kg.

Sindrome da astinenza neonatale

Nelle donne che ricevono oppioidi a lungo termine durante la gravidanza, sussiste il rischio che i neonati sviluppino la sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6).

Iperalgesia indotta da oppioidi

Come con altri oppioidi, in caso di controllo insufficiente del dolore in risposta a una dose maggiore di fentanil, occorre considerare l'evenienza di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicata una riduzione della dose, l'interruzione del trattamento con fentanil o una rivalutazione del trattamento.

Somministrazione concomitante con neurolettici

Se il fentanyl viene somministrato con un neurolettico, come il droperidolo, l'utente deve conoscere le caratteristiche specifiche di ciascun farmaco, in particolare modo la differenza nella durata dell'azione.

Quando viene utilizzata tale combinazione si verifica una maggiore incidenza dell'ipotensione. I neurolettici possono indurre sintomi extrapiramidali che possono essere controllati con agenti anti Parkinson.

Uso in gruppi di popolazioni speciali

- Si raccomanda di ridurre il dosaggio negli anziani e nei pazienti debilitati. Gli oppioidi devono essere titolati con cautela nei pazienti con: ipotiroidismo non controllato, malattie polmonari, ridotta capacità respiratoria, etilismo, compromessa funzionalità epatica o renale. Tali pazienti richiedono anche un prolungato monitoraggio postoperatorio.

Controllare con attenzione i sintomi di tossicità da fentanil in pazienti con insufficienza renale. Il volume di distribuzione del fentanil può essere alterato dalla dialisi, che può incidere sulle concentrazioni sieriche.

- I pazienti in terapia cronica con oppioidi o con storia di abuso da oppioidi possono richiedere dosi più elevate (vedere anche *Dipendenza da farmaci e potenziale di abuso*, abuso).

Popolazione pediatrica

Le tecniche che comportano analgesia in un bambino che respira spontaneamente devono essere adottate solo come parte di una tecnica anestetica o somministrate come parte di una tecnica di sedazione/analgesia praticata da personale esperto in un ambiente dove sia possibile gestire un'improvvisa rigidità della parete toracica che richieda intubazione o un'apnea che richieda il supporto respiratorio.

Sindrome serotoninergica

Si raccomanda cautela quando fentanil viene somministrato in concomitanza con i farmaci che hanno effetti sul sistema dei neurotrasmettitori serotoninergici.

Lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente letale può verificarsi con l'utilizzo concomitante di farmaci serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI), e con farmaci che causano disfunzioni del metabolismo della serotonina (inclusi gli inibitori delle monoamino ossidasi [MAO]). Questo fatto può verificarsi utilizzando la dose raccomandata.

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

Se si sospetta una sindrome serotoninergica è necessario considerare una rapida interruzione del trattamento con fentanil.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per millilitro di soluzione equivalente a 0,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri farmaci sul Fentanyl

Medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Altri medicinali depressori del sistema nervoso centrale (SNC)

Farmaci come barbiturici, neurolettici, anestetici generali, gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) e altri medicinali a effetto depressivo non selettivo (per es. alcol) possono potenziare o prolungare la depressione respiratoria di fentanyl. Quando i pazienti hanno ricevuto tali medicinali, la dose richiesta di fentanyl deve essere inferiore a quella normale. In pazienti che respirano spontaneamente, l'uso concomitante con fentanyl può aumentare il rischio di depressione respiratoria, sedazione profonda, coma e decesso.

Inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Il fentanyl, un medicinale con elevata clearance, viene metabolizzato rapidamente e ampiamente principalmente dal CYP3A4. Quando si utilizza fentanyl, l'uso concomitante di un inibitore del CYP3A4 può causare una diminuzione della clearance del fentanyl. Con la somministrazione di una singola dose di fentanyl, il periodo di rischio per depressione respiratoria può essere prolungato, e può richiedere cure speciali del paziente e un più lungo periodo di osservazione. Con la somministrazione di dosi multiple di fentanyl, il rischio di depressione respiratoria acuta e/o ritardata, può aumentare, e può essere necessaria una riduzione della dose di fentanyl per evitare l'accumulo di fentanyl. Il ritonavir orale (un potente inibitore del CYP3A4) ha ridotto di due terzi la clearance di una dose singola di fentanyl somministrato per via endovenosa, anche se tuttavia i picchi delle concentrazioni plasmatiche del fentanyl non hanno subito variazioni. L'itraconazolo, tuttavia, (un altro potente inibitore del CYP3A4) somministrato per via orale alla dose di 200 mg/giorno per 4 giorni, non ha influenzato in modo significativo la farmacocinetica di una dose singola di fentanyl somministrato per via endovenosa. La somministrazione concomitante di altri inibitori del CYP3A4 potenti, o meno potenti, come il voriconazolo o fluconazolo, e fentanyl può risultare in un aumento e/o prolungamento dell'esposizione al fentanyl.

Inibitori della monoamino ossidasi (MAO)

In pazienti sottoposti a un precedente trattamento con MAO-inibitori negli ultimi 14 giorni prima della somministrazione di oppioidi, si sono osservate interazioni pericolose per la vita con petidina che riguardano il sistema nervoso centrale (come, ad esempio, agitazione, rigidità muscolare, ipertensione, convulsioni) e il sistema respiratorio e circolatorio (come, ad esempio, depressione circolatoria, ipotensione, instabilità emodinamica e coma), che non possono essere eliminate con il fentanyl.

I MAO-inibitori bloccano anche gli enzimi che metabolizzano le sostanze ad attività centrale (sedativi, antistaminici, oppioidi, ecc.). Di conseguenza il fentanyl può produrre un effetto intenso e prolungato, inclusa la depressione respiratoria.

Solitamente si consiglia d'interrompere i MAO-inibitori nelle 2 settimane precedenti qualsiasi intervento chirurgico o procedura anestetica. Tuttavia relazioni diversi rapporti descrivono un utilizzo del fentanyl senza incidenti durante interventi chirurgici e procedure anestetiche in pazienti con MAO-inibitori.

Farmaci serotoninergici

La somministrazione concomitante di fentanil e di un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) o un inibitore della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI), o un inibitore delle monoamino ossidasi (IMAO) può aumentare il rischio della sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente letale.

Altri medicinali

Con dosi più elevate di fentanil l'applicazione concomitante di protossido di azoto o anche piccole dosi di diazepam può portare ad una compromissione della funzione cardiovascolare.

L'applicazione simultanea di droperidolo può portare a una caduta della pressione sanguigna, ma in alcuni casi è stato osservato anche un aumento della pressione sanguigna. La pressione arteriosa polmonare può essere ridotta. Inoltre, possono verificarsi brividi, irrequietezza ed episodi postoperatori di allucinazioni.

La precedente somministrazione di cimetidina può determinare più alti livelli plasmatici di fentanil.

La concomitante somministrazione di clonidina può potenziare gli effetti del fentanil, prolungando in particolare la depressione respiratoria indotta dal fentanil.

Il vecuronio può causare depressione emodinamica in associazione con fentanil. Possono verificarsi riduzioni significative, non dipendenti dalla dose di vecuronio, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa media e della gittata cardiaca.

Durante la somministrazione combinata di atracurio e fentanil possono verificarsi episodi di bradicardia.

Gli effetti del fentanil sono potenziati e prolungati se somministrato in associazione con baclofene.

Gli anticonvulsivanti, quali la carbamazepina, la fenitoina e il primidone, sono agenti potenti di induzione enzimatica che aumentano il metabolismo del fentanil nel fegato, per cui il fentanil è eliminato più rapidamente dall'organismo. Si deve quindi prevedere un netto incremento del fabbisogno di fentanil nei pazienti in trattamento per lungo tempo con tali anticonvulsivanti, con l'eccezione del valproato sodico.

Effetto del Fentanil su altri medicinali

In seguito alla somministrazione di fentanil, deve essere ridotta la dose degli altri medicinali soppressori del sistema nervoso centrale (vedi sopra). Ciò è particolarmente importante dopo l'intervento chirurgico, perché l'analgesia profonda è accompagnata da marcata depressione respiratoria, che può persistere o ripresentarsi nel periodo postoperatorio. La somministrazione di un farmaco depressore del SNC, come ad esempio una benzodiazepina, durante questo periodo può aumentare in maniera sproporzionata il rischio di depressione respiratoria (vedere sopra).

Le concentrazioni plasmatiche di etomidato sono aumentate considerevolmente (per un fattore di 2-3) quando in associazione con il fentanil. La clearance plasmatica complessiva e il volume di distribuzione dell'etomidato sono diminuiti di un fattore di 2 a 3 senza un cambio nell'emivita quando somministrato con il fentanil.

La somministrazione concomitante di fentanil e midazolam può causare una diminuzione della pressione sanguigna. La somministrazione simultanea di fentanil e di midazolam per via intravenosa

può causare un aumento dell'emivita plasmatica terminale e una diminuzione della clearance plasmatica del midazolam. Se questi medicinali vengono somministrati in modo concomitante con il fentanil, potrebbe essere necessario ridurre la loro dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici adeguati inerenti all'uso di fentanil in donne in gravidanza. Il fentanil può attraversare la placenta all'inizio della gravidanza. Pertanto, Fentanyl-hameln deve essere usato durante la gravidanza soltanto se ritenuto necessario e dopo un'attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi del trattamento.

Con l'uso a lungo termine durante la gravidanza, sussiste il rischio di sindrome da astinenza neonatale da oppioidi, che può essere potenzialmente fatale se non viene diagnosticata e trattata.

Si sconsiglia l'uso di Fentanyl-hameln (per via intramuscolare o intravenosa) durante il parto (incluso il taglio cesareo), in quanto il fentanil attraversa la placenta e perché il centro respiratorio fetale è particolarmente sensibile agli oppiacei. Tuttavia, se viene somministrato il fentanil, devono essere sempre a portata di mano le attrezzature per la ventilazione assistita per la madre e il bambino e un antagonista degli oppioidi per il neonato.

Allattamento

Il fentanil viene escreto nel latte materno. Per questo motivo si raccomanda di non allattare per almeno 24 ore dopo la somministrazione di questo medicinale.

Il rischio/beneficio dell'allattamento in seguito a somministrazione di fentanil deve essere preso in considerazione.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di Fentanyl- sulla fertilità. Gli studi condotti su animali hanno mostrato una certa tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3, Dati preclinici di sicurezza).

Il potenziale rischio per gli esseri umani è sconosciuto.

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

L'uso di Fentanyl-hameln può diminuire il livello di reattività e concentrazione.

I pazienti dovrebbero guidare o azionare macchine solo se è trascorso sufficiente tempo dalla somministrazione del fentanil.

I pazienti devono essere accompagnati a casa dopo le dimissioni e si deve comunicare ai pazienti di evitare l'uso di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di fentanil per via intravenosa è stata valutata su 376 soggetti che hanno partecipato in 20 studi clinici che hanno esaminato il fentanil per via intravenosa come anestetico. Questi soggetti hanno assunto almeno 1 dose di fentanil per via intravenosa e fornito i dati di sicurezza. Sulla base dei dati di sicurezza ottenuti dai suddetti studi clinici, le reazioni avverse a farmaci frequenza più comunemente segnalate (incidenza $\geq 5\%$) sono state (con incidenza %): nausea (26,1), vomito

(18,6), rigidità muscolare (10,4), ipotensione (8,8) ipertensione (8,8) bradicardia (6,1) e sedazione (5,3).

Includendo le reazioni avverse a farmaci sopramenzionate, le seguenti tabelle illustrano le reazioni avverse a farmaci che sono state riscontrate con l'uso di Fentanyl-hameln per via intravenosa in studi clinici o in esperienze post-commercializzazione.

Le categorie di frequenza indicate utilizzano la seguente convenzione:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1000$ e $< 1/100$
Raro:	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10.000$
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>				Metaemoglobina nel sangue
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Ipersensibilità (come shock anafilattico, reazione anafilattica, orticaria)
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Umore euforico	Delirium, la somministrazione di fentanil per un lungo periodo può indurre lo sviluppo di tolleranza. Non si può evitare l'insorgere della dipendenza farmacologica
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Discinesia Sedazione Capogiri	Cefalea	Convulsioni, perdita di conoscenza, mioclono, vertigini, sindrome di Horner, perdita del riflesso faringeo e della capacità di deglutire
<i>Patologie</i>		Disturbo visivo		

<i>dell'occhio</i>				
<i>Patologie cardiache</i>		Bradycardia, Tachicardia, Aritmia		Arresto cardiaco
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione, Ipertensione, Dolore venoso	Flebite, Fluttuazione pressoria	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Laringospasmo, Broncospasmo, Apnea	Iperventilazione, Singhiozzo	Depressione respiratoria, Edema polmonare
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Nausea, Vomito			
<i>Patologie epatobiliari</i>				Spasmo dello sfintere di Oddi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Dermatite allergica		Prurito, Iperidrosi
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Rigidità muscolare inclusi muscoli toracici			
<i>Patologie renali e urinarie</i>				Aumento del tono muscolare dell'uretere, Ritenzione urinaria, soprattutto in pazienti con ipertrofia prostatica
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			Brividi, Ipotermia	Sindrome da astinenza da farmaco (vedere paragrafo 4.4)
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>		Confusione postoperatoria	Complicazione vie respiratorie dell'anestesia Agitazione postoperatoria	

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 sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Un sovradosaggio di fentanil si manifesta con un protrarsi delle sue azioni farmacologiche. A seconda della sensibilità individuale, il quadro clinico è determinato soprattutto dal grado di depressione respiratoria che varia dalla bradipnea all'apnea, bradicardia fino all'asistolia, calo della pressione sanguigna, insufficienza circolatoria, coma, attività simili all'epilessia, rigidità muscolare della parete toracica, del tronco e delle estremità, edema polmonare.

Trattamento

Nel caso d'ipoventilazione o apnea bisogna somministrare ossigeno e la respirazione deve essere assistita o controllata come indicato. Uno specifico narcotico antagonista come il naloxone deve essere utilizzato come indicato per controllare la depressione respiratoria. Ciò non preclude l'uso di contromisure più immediate.

La normale dose iniziale di naloxone va da 0,4 a 2 mg. Nel caso in cui non si rilevino effetti negativi, si può ripetere tale dose ogni 2 - 3 minuti fino all'annullamento della depressione respiratoria o al risveglio. La depressione respiratoria può durare più a lungo dell'effetto dell'antagonista e per questo motivo potrebbe essere necessario somministrare delle dosi aggiuntive di quest'ultimo.

Se la respirazione depressa è associata con la rigidità muscolare, potrebbe essere necessario un agente bloccante neuromuscolare intravenoso per agevolare la respirazione assistita o controllata.

Si deve osservare con attenzione il paziente. Si deve mantenere il calore corporeo e l'adeguato apporto idrico. Se l'ipotensione è grave o persistente, deve essere presa in considerazione la possibilità d'ipovolemia che, se presente, può essere controllata mediante adeguata somministrazione idrica parenterale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici oppiacei, codice ATC: N01AH01

Il fentanil è un potente oppioide analgesico che si può utilizzare come supplemento analgesico in caso di anestesia generale o come agente anestetico da solo.

Il fentanil esercita proprietà μ -agonista. Il comportamento agonista nei confronti dei δ - e κ - recettori è paragonabile a quello della morfina. Una dose di 100 microgrammi (2 ml) esercita un'azione analgesica paragonabile a quella di 10 mg di morfina.

Il fentanil entra rapidamente in azione. L'effetto analgesico massimo e l'azione depressiva sulla respirazione insorgono dopo alcuni minuti.

La durata media dell'effetto analgesico è di 30 minuti circa dopo un'iniezione per bolo endovenoso di 100 microgrammi. Il livello di analgesia è dose-dipendente e può essere correlato al livello di dolore dell'intervento chirurgico.

Il fentanil esercita effetti cardiocircolatori relativamente ridotti, ma esercita una forte azione depressiva sulla respirazione. I cambiamenti ormonali indotti dallo stress non sono eliminati in modo affidabile dal fentanil. Si può verificare un aumento della pressione sanguigna dovuto a stimoli dolorosi intraoperatori nonostante elevate dosi di fentanil.

A seconda della dose e della velocità d'iniezione, il fentanil può causare rigidità muscolare, euforia, miosi e bradicardia. I test intradermici e analisi del siero nell'uomo, uniti a test in vivo sui cani, hanno evidenziato che si riscontra solo di rado una liberazione clinicamente significativa dell'istamina dopo l'assunzione di fentanil.

Tutti gli effetti del fentanil possono essere antagonizzati da specifici oppioidi-antagonisti, come il naloxone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo un'iniezione intravenosa le concentrazioni di fentanil nel plasma diminuiscono rapidamente. La cinetica plasmatica del fentanil è trifasica, con un'emivita di circa 1 minuto, 15 minuti e 6 ore. Il fentanil ha un volume di distribuzione del comparto centrale di 15 litri circa e un volume totale di distribuzione di 400 litri circa.

L'emivita può risultare prolungata, in particolare in pazienti anziani o dopo ripetute somministrazioni. Si possono indurre livelli secondari di picco nel plasma.

Il legame del fentanil con le proteine plasmatiche è di circa 80 – 85 %.

Il fentanil viene metabolizzato rapidamente, in particolare nel fegato, principalmente per N-dealchilazione ossidativa. La clearance è di circa 0,5 l/ora/kg. Il 75 % circa della dose somministrata viene eliminato entro 24 ore. Solamente il 10% della dose viene escreto come sostanza intatta.

Compromissione renale

Dati ottenuti da uno studio con la somministrazione di fentanil per via endovenosa (e.v.) in pazienti sottoposti a trapianto renale suggeriscono che la clearance di fentanil può essere ridotta in questa popolazione di pazienti. Se pazienti con compromissione della funzionalità renale assumono fentanil, si deve effettuare un attento monitoraggio per individuare eventuali segni di tossicità da fentanil e, se necessario, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Pazienti obesi

È stato osservato un aumento della clearance di fentanil con l'aumento del peso corporeo. In pazienti con un BMI > 30 (Body Mass Index) la clearance di fentanil cresce approssimativamente del 10% ogni 10 kg di aumento della massa magra.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti simili a quelli precedentemente descritti per altri oppioidi in studi sulla tossicità di dosi ripetute fino a 4 settimane.

Studi su animali hanno evidenziato una minore fertilità in ratti femmina ed embriomortalità, anche se non sono stati osservati segni di teratogenicità.

Studi sulla mutagenicità in batteri e roditori non hanno evidenziato potenzialità mutagene del fentanil. Il fentanil, come altri oppioidi, ha evidenziato effetti mutageni in vitro nelle cellule di

mammifero. Tali effetti sono stati indotti solamente in caso di altissime concentrazioni. Non si ritiene quindi che il fentanil possa costituire un rischio genotossico per i pazienti. Non sono stati effettuati studi sulla carcinogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico o sodio idrossido per la regolazione del pH

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Controllare la compatibilità del fentanyl prima della somministrazione, se deve essere miscelato con altri farmaci.

È stato osservato che il citrato di fentanil è fisicamente incompatibile con il pentobarbitale sodico, il metoesitale sodico, il tiopentale sodico e la nafcillina.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità prima dell'apertura

3 anni

Periodo di validità dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della diluizione (vedere sezione 6.6.) è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, si devono utilizzare immediatamente le soluzioni diluite.

Se non sono usate immediatamente durante l'uso, i tempi e le condizioni di conservazione prima della somministrazione sono sotto la responsabilità dell'operatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non si verifichi in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere le fiale/flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 (10) fiale di vetro incolore di tipo I contenenti 2 o 10 ml di soluzione.

1 (5, 10) flaconcini di vetro incolore di tipo I contenenti 50 ml di soluzione, con tappo in gomma brombutilica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare una protezione per le dita quando si apre la fiala.

La fiala deve essere utilizzata per un unico paziente e va utilizzata immediatamente dopo essere stata aperta. Non procedere all'iniezione in caso di presenza di particelle. Qualunque parte non utilizzata deve essere eliminata.

Si può utilizzare il prodotto diluito o non diluito. Gli intervalli di diluizione testati con soluzione di sodio cloruro allo 0,9% e con soluzione glucosata al 5% sono 1:1 e 1:25. La diluizione massima non deve quindi superare 1 parte di Fentanyl-hameln con 25 parti di soluzione di sodio cloruro allo 0,9% e con soluzione glucosata al 5%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 mcg/ml 5 fiale da 2 ml di soluzione iniettabile	AIC 035693011
50 mcg/ml 5 fiale da 10 ml di soluzione iniettabile	AIC 035693023
"50 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 1 Flaoncino da 50 ml	AIC 035693035
"50 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 5 Flaoncini da 50 ml	AIC 035693047
"50 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 10 Flaoncini da 50 ml	AIC 035693050
"50 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 10 Fiale da 2 ml	AIC 035693062
"50 microgrammi/ml soluzione iniettabile" 10 Fiale da 10 ml	AIC 035693074

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Maggio 2003
Data del rinnovo più recente: 16 Febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO