

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Fentanil Zentiva 25 microgrammi/h cerotto transdermico**  
**Fentanil Zentiva 50 microgrammi/h cerotto transdermico**  
**Fentanil Zentiva 75 microgrammi/h cerotto transdermico**  
**Fentanil Zentiva 100 microgrammi/h cerotto transdermico**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**Fentanil Zentiva 25 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Ogni cerotto rilascia 25 microgrammi all'ora di fentanil. Ogni cerotto di 7,5 cm<sup>2</sup> contiene 4,125 mg di fentanil.

**Fentanil Zentiva 50 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Ogni cerotto rilascia 50 microgrammi di fentanil all'ora. Ogni cerotto di 15 cm<sup>2</sup> contiene 8,25 mg di fentanil.

**Fentanil Zentiva 75 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Ogni cerotto rilascia 75 microgrammi di fentanil all'ora. Ogni cerotto di 22,5 cm<sup>2</sup> contiene 12,375 mg di fentanil.

**Fentanil Zentiva 100 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Ogni cerotto rilascia 100 microgrammi di fentanil all'ora. Ogni cerotto di 30 cm<sup>2</sup> contiene 16,5 mg di fentanil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico

**Fentanil Zentiva 25 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sulla pellicola protettiva: "fentanil 25 µg/h".

**Fentanil Zentiva 50 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sulla pellicola protettiva: "fentanil 50 µg/h".

**Fentanil Zentiva 75 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sulla pellicola protettiva: "fentanil 75 µg/h".

**Fentanil Zentiva 100 microgrammi/h cerotto transdermico**  
Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sulla pellicola protettiva: "fentanil 100 µg/h".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fentanil Zentiva cerotto transdermico è indicato:

#### Adulti:

- Nel dolore cronico grave che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici oppiacei

#### Bambini:

- nella gestione a lungo termine del dolore cronico grave in bambini in terapia con oppiacei dai 2 anni di età.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso transdermico

Fentanil Zentiva cerotto transdermico deve essere applicato sulla cute non irritata e non irradiata, su una superficie liscia del tronco o della parte superiore del braccio. Nei bambini piccoli, la parte alta della schiena è il luogo più adatto per applicare il cerotto, per ridurre al minimo la possibilità che il bambino lo rimuova. Deve essere selezionata una zona priva di peli. Se questo non è possibile, i peli presenti sull'area di applicazione devono essere tagliati (non rasati) prima dell'applicazione. Se l'area scelta per l'applicazione di Fentanil Zentiva cerotto transdermico ha bisogno essere pulita prima di applicare il cerotto, la pulizia deve essere fatta con acqua. Non devono essere utilizzati saponi, oli, lozioni o qualsiasi altro agente che possa irritare la pelle o alterarne le caratteristiche. La pelle deve essere completamente asciutta prima di applicare il cerotto. I cerotti devono essere controllati prima dell'uso. I cerotti che sono tagliati, divisi, o in qualche modo danneggiati non devono essere usati.

Il cerotto transdermico Fentanil Zentiva deve essere rimosso dall'involucro di protezione piegando prima la tacca (che si trova vicino alla punta della freccia sull'etichetta della bustina) e poi strappando con attenzione il materiale dell'involucro. Se vengono utilizzate le forbici per aprire l'involucro, il taglio deve essere fatto vicino al bordo sigillato in modo da non danneggiare il cerotto al suo interno.

Fentanil Zentiva cerotto transdermico deve essere applicato immediatamente dopo la rimozione dall'involucro sigillato. Evitare di toccare il lato adesivo del cerotto. Dopo la rimozione di entrambe le parti dello strato protettivo, il cerotto transdermico deve essere premuto saldamente sul sito di applicazione con il palmo della mano per circa 30 secondi, assicurandosi che il contatto sia completo, soprattutto intorno ai bordi. Quindi lavarsi le mani con acqua pulita.

Fentanil Zentiva cerotto transdermico deve rimanere applicato per 72 ore consecutive. Un nuovo cerotto deve, poi, essere applicato ad un'area

cutanea diversa dopo la rimozione del cerotto transdermico precedente. Devono trascorrere diversi giorni prima che un nuovo cerotto possa essere applicato sulla stessa area cutanea. La necessità di continuare il trattamento deve essere valutata ad intervalli regolari.

### *Selezione della dose iniziale*

La dose iniziale appropriata di Fentanil Zentiva cerotto transdermico si deve basare sull'attuale uso di oppiacei del paziente. Si raccomanda di usare Fentanil Zentiva cerotto transdermico in pazienti che abbiano dimostrato tolleranza agli oppiacei. Altri fattori che devono essere considerati sono le attuali condizioni generali e le condizioni mediche del paziente, inclusi massa corporea, età e il grado di debilitazione nonché il grado di tolleranza agli oppiacei.

### **Adulti**

#### Pazienti tolleranti agli oppiacei

Per la conversione dei pazienti tolleranti agli oppiacei dagli oppiacei per via orale o parenterale a Fentanil Zentiva cerotto transdermico fare riferimento alla tabella di *conversione della potenza equianalgésica* riportata sotto. Il dosaggio può, di conseguenza, essere titolato verso l'alto o verso il basso, se richiesto, con incrementi per entrambi di 12,5 o 25 microgrammi/h per ottenere la dose appropriata più bassa di Fentanil Zentiva cerotto transdermico in funzione della risposta e della dose di analgesico addizionale necessario.

#### Pazienti naive agli oppiacei

In pazienti naive al trattamento con oppiacei, la normale dose iniziale di Fentanil Zentiva non deve superare i 25 microgrammi/h.

L'esperienza clinica con Fentanil Zentiva cerotto transdermico è limitata nei pazienti naive agli oppiacei. Nelle situazioni in cui la terapia con Fentanil Zentiva cerotto transdermico è considerata appropriata nei pazienti naive agli oppiacei, si raccomanda che questi pazienti siano trattati inizialmente con basse dosi di oppiacei a rilascio immediato (ad esempio morfina, idromorfina, ossicodone, tramadolo e codeina) per raggiungere un dosaggio equianalgésico a Fentanil Zentiva cerotto transdermico con una velocità di rilascio di 25 microgrammi/h. I pazienti possono, poi passare al trattamento con Fentanil Zentiva cerotto transdermico da 25 microgrammi/h. Successivamente, la dose può essere titolata verso l'alto o verso il basso, se necessario, con incrementi di 12,5 o 25 microgrammi/h per raggiungere la dose appropriata più bassa di Fentanil Zentiva cerotto transdermico in base alla risposta ed al bisogno di analgesici supplementari (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Conversione di potenza equianalgésica

1. Calcolare la dose analgesica richiesta nelle 24 ore precedenti.
2. Convertire questa quantità nella dose orale di morfina equivalente usando la tabella 1. Tutte le dosi orali e intramuscolo (IM) sono considerate equivalenti a 10 mg di morfina IM per l'effetto analgesico
3. Per ricavare il dosaggio di Fentanil Zentiva cerotto transdermico corrispondente al calcolo delle 24 ore della dose di morfina

equianalgesica, usare la conversione della dose della tabella 2 o della tabella 3 nel modo seguente:

**La tabella 2** è per i pazienti adulti per i quali è stata definita una dose orale di morfina o un altro oppiaceo a rilascio immediato in diverse settimane e che necessitano di una rotazione di oppiacei (rapporto di conversione della morfina orale a fentanil transdermico approssimativamente uguale a 150:1).

**La tabella 3** è per i pazienti adulti altamente tolleranti agli oppiacei che hanno un regime di oppiacei stabile e ben tollerato da lungo periodo, e che necessitano di una rotazione degli oppiacei (rapporto di conversione della morfina orale a fentanil transdermico approssimativamente uguale a 100:1).

**Le tabelle 2 e 3 non devono essere usate per passare da fentanil transdermico ad un altro trattamento oppiaceo.**

Tabella 1: conversione della potenza equianalgesica

Nome della sostanza	Dose equianalgesica (mg)	
	IM*	orale
morfina	10	30-40 (assunta a dosi ripetute)**
Idromorfone	1,5	7,5
metadone	10	20
ossicodone	15	30
levorfanolo	2	4
ossimorfone	1	10 (rettale)
diamorfone	5	60
petidina	75	---
codeina	130	200
buprenorfina	0,4	0,8 (sublinguale)

*\*Basato su studi a singola dose nei quali una dose IM di ciascuna sostanza elencata era confrontata con la morfina per definire la potenza relativa. Le dosi orali sono quelle raccomandate quando si passa da una via parenterale a quella orale.*

*\*\* La potenza orale/IM per la morfina si basa sull'esperienza clinica in pazienti con dolore cronico.*

Riferimenti: adattato dal Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95, e aggiornamenti.

Tabella 2: Dosaggio iniziale raccomandato di Fentanil Zentiva cerotto transdermico in base al dosaggio orale giornaliero di morfina<sup>1</sup> (per i pazienti stabilizzati con la morfina orale o oppiacei a rilascio immediato da diverse settimane e che necessitano di una rotazione di oppiacei)

Morfina per via orale nelle 24 ore (mg/giorno)	Fentanil Zentiva cerotto transdermico (microgrammi/h)
<135	25
135 - 224	50
225 - 314	75

315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

<sup>1</sup>Negli studi clinici questi intervalli di dosaggi orali giornalieri di morfina sono stati usati come base per la conversione a fentanil cerotto transdermico.

Tabella 3: dosaggio iniziale raccomandato di Fentani Zentiva cerotto transdermico sulla base del dosaggio orale giornaliero di morfina (per i pazienti con una terapia oppiacea stabile e ben tollerata per lunghi periodi e che necessitano di una rotazione di oppiacei)

Dose orale di morfina in 24 ore (mg/giorno)	Dosaggio di Fentanil Zentiva cerotto transdermico (microgrammi/h)
<44	12,5
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 precedente terapia analgesica deve essere abbandonata gradualmente dal momento della prima applicazione del cerotto sino al raggiungimento dell'efficacia analgesica con Fentanil Zentiva cerotto transdermico. Sia per i pazienti naive al trattamento con oppiacei potenti che per i pazienti tolleranti agli oppiacei, la valutazione iniziale dell'effetto analgesico di Fentanil Zentiva cerotto transdermico non deve essere effettuata prima che siano trascorse 24 ore dall'applicazione del cerotto a causa del graduale aumento delle concentrazioni sieriche di fentanil fino a quel momento.

#### Titolazione della dose e terapia di mantenimento

Fentanil Zentiva cerotto transdermico deve essere sostituito ogni 72 ore. La dose deve essere titolata individualmente fino ad ottenere un equilibrio tra effetto analgesico e la tollerabilità. In pazienti che hanno manifestato una marcata diminuzione nell'arco di 48-72 ore dopo l'applicazione può essere necessaria la sostituzione di fentanil dopo 48 ore. Se alla fine del primo periodo di applicazione l'analgesia non è sufficiente, la dose può

essere aumentata. L'aggiustamento della dose, quando necessario, deve essere eseguito di norma mediante le seguenti fasi di titolazione da 25 microgrammi/h sino a 75 microgrammi/h: 25 microgrammi/h, 37 microgrammi/h, 50 microgrammi/h, 62,5 microgrammi/h e 75 microgrammi/h; in seguito l'aggiustamento della dose deve di norma essere eseguito con incrementi di 25 microgrammi/h, sebbene si debba tener conto degli effetti analgesici addizionali necessari (morfina orale 90 mg/ giorno  $\approx$  Fentanil Zentiva cerotto transdermico 25 microgrammi/h) e dell'entità del dolore del paziente. Al fine di ottenere la dose desiderata può essere utilizzato più di un cerotto transdermico Fentanil Zentiva. I pazienti possono avere periodicamente necessità di dosi supplementari di un analgesico a breve azione in caso di riacutizzazioni dolorose transitorie. Quando la dose di Fentanil Zentiva cerotto transdermico supera i 300 microgrammi/h, deve essere considerato il ricorso a metodi aggiuntivi o alternativi di analgesia.

#### Interruzione della terapia con Fentanil Zentiva cerotto transdermico

Se fosse necessaria l'interruzione della terapia con Fentanil Zentiva cerotto transdermico, la sua sostituzione con altri farmaci oppiacei deve essere graduale, iniziando con un dosaggio basso da aumentare lentamente. Questo perché la concentrazione di fentanil diminuisce gradualmente dopo la rimozione di Fentanil Zentiva, e impiega 17 ore o più perché le concentrazioni sieriche di fentanil diminuiscano del 50% (vedere paragrafo 5.2). Come regola generale, l'interruzione di una analgesia di tipo oppiaceo deve essere graduale per prevenire l'insorgenza di sintomi da astinenza.

I sintomi da astinenza da oppiacei (vedere paragrafo 4.8) si possono verificare in alcuni pazienti dopo la conversione o l'aggiustamento della dose.

La tabella 2 e la tabella 3 non deve essere usata per la conversione da Fentanil Zentiva cerotto transdermico ad altre terapie per evitare una sovrastima della nuova dose di analgesico e causare potenzialmente sovradosaggio.

#### Uso nei pazienti anziani

Dati provenienti da studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono avere una clearance ridotta, un'emivita prolungata e possono essere più sensibili al farmaco rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani, cachettici, o debilitati devono essere attentamente monitorati per quanto concerne i segni di tossicità da fentanil e, se necessario, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 5.2).

### **Popolazione pediatrica**

Bambini dai 16 anni di età in su: seguire i dosaggi stabiliti per gli adulti.

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

Fentanil Zentiva cerotto transdermico deve essere somministrato solo a **pazienti in età pediatrica (età 2-16 anni) tolleranti agli oppiacei** che stanno già ricevendo almeno l'equivalente di 30 mg di morfina al giorno per via orale. Per la conversione dei pazienti pediatrici dal

trattamento con oppiacei per via orale Fentanil Zentiva cerotto transdermico fare riferimento alla Tabella 4 “Dose raccomandata del cerotto transdermico Fentanil Zentiva in base alla dose orale giornaliera di morfina”.

Tabella 4: Dose raccomandata del cerotto transdermico Fentanil Zentiva in base alla dose orale giornaliera di morfina <sup>1</sup>

<b>Morfina per via orale nelle 24 ore (mg/giorno)</b>	<b>Fentanil Zentiva cerotto transdermico (microgrammi/h)</b>
Per pazienti pediatrici <sup>2</sup>	
30-44	12
45-134	25

<sup>1</sup>Negli studi clinici questi intervalli di dose giornaliera di morfina per via orale sono stati usati come punto di partenza per il passaggio al cerotto transdermico di fentanil.

<sup>2</sup> La conversione a dosi di Fentanil Zentiva cerotto transdermico maggiori di 25 microgrammi/h è la stessa per adulti e pazienti pediatrici.

Per i bambini che hanno ricevuto dosi maggiori di 90 mg orali al giorno di morfina sono disponibili, dagli studi clinici, solo informazioni limitate. Negli studi pediatrici la dose richiesta di fentanil cerotto transdermico era calcolata secondo la seguente conversione: da 30 mg a 44 mg di morfina orale al giorno o la sua dose equivalente di oppiacei è stata sostituita con un cerotto transdermico di fentanil da 12. Si deve sottolineare che la tabella di conversione si applica solo a bambini che devono passare dalla morfina per via orale (o suoi equivalenti) a cerotti Fentanil Zentiva. La conversione stabilita non deve essere usata per passare da Fentanil Zentiva cerotto transdermico ad altri oppiacei a causa del sovradosaggio che può verificarsi.

L'effetto analgesico della prima dose del cerotto Fentanil Zentiva non è ottimale durante le prime 24 ore. Quindi durante le prime 12 ore successive al passaggio al cerotto transdermico di fentanil, il paziente deve assumere i precedenti analgesici nella dose abituale. Nelle 12 ore successive questi analgesici devono essere somministrati secondo le necessità cliniche.

Poiché il picco massimo di fentanil si ottiene dopo 12 o 24 ore di trattamento, si raccomanda di monitorare il paziente per gli eventi avversi, inclusa ipoventilazione, per almeno 48 ore successive all'inizio della terapia con Fentanil Zentiva cerotto transdermico o fino alla titolazione della dose (vedere anche paragrafo 4.4).

#### *Titolazione della dose e mantenimento*

Se l'effetto analgesico di Fentanil Zentiva cerotto transdermico è insufficiente deve essere somministrata una dose aggiuntiva di morfina o altro oppiaceo a breve durata d'azione. In base alla necessità di ottenere

un effetto analgesico addizionale e allo stato del dolore del bambino si può decidere di aumentare la dose. La dose viene adattata utilizzando 12 microgrammi/h alla volta.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualcuno degli altri eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Fentanil Zentiva cerotto transdermico è una formulazione a rilascio prolungato indicata per il trattamento del dolore cronico non trattabile ed è controindicato nel dolore acuto o postoperatorio, perché non è possibile titolare il dosaggio durante l'uso a breve termine e la possibilità di depressione respiratoria grave o pericolosa per la vita.
- Grave compromissione del sistema nervoso centrale.
- Grave depressione respiratoria

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

**PAZIENTI CHE HANNO MANIFESTATO EVENTI AVVERSI GRAVI DEVONO ESSERE MONITORATI PER ALMENO 24 ORE O PIU' DOPO LA RIMOZIONE DI FENTANIL ZENTIVA CEROTTO TRANSDERMICO A CAUSA DEI SINTOMI CLINICI PERCHE' LA CONCENTRAZIONE SIERICA DI FENTANIL DIMINUISCE GRADUALMENTE E SI RIDUCE DI CIRCA 50% DOPO 17 ORE (INTERVALLO 13-22) (vedere paragrafo 5.2).**

Tenere Fentanil Zentiva cerotto transdermico fuori dalla portata e dalla vista dei bambini in ogni momento prima e dopo l'uso.

Fentanil Zentiva cerotto transdermico non deve essere tagliato. Un cerotto diviso, tagliato, o danneggiato in qualunque modo non deve essere usato.

L'uso di Fentanil Zentiva nei pazienti naive agli oppiacei è stato associato a casi molto rari di depressione respiratoria importante e/o fatale quando usato come terapia oppiacea iniziale. Il potenziale rischio di ipoventilazione grave o potenzialmente pericolosa per la vita esiste anche se viene usata la dose più bassa di Fentanil Zentiva nel trattamento iniziale di pazienti naive agli oppiacei. Si raccomanda di usare Fentanil Zentiva in pazienti che hanno dimostrato tolleranza agli oppiacei (vedere paragrafo 4.2).

Quando Fentanil Zentiva è somministrato per il dolore cronico non trattabile che richiederà un trattamento prolungato, è strettamente raccomandato che il medico definisca gli obiettivi del trattamento relativamente al sollievo dal dolore e al miglioramento funzionale in accordo alle locali linee guida definite per la gestione del dolore. Il medico e il paziente devono essere d'accordo sull'interruzione del trattamento nel caso questi obiettivi non siano raggiunti.

#### *Depressione respiratoria*

Come con tutti gli oppiacei potenti, anche con Fentanil Zentiva cerotto transdermico in alcuni pazienti si può verificare una depressione respiratoria importante; i pazienti vanno tenuti sotto controllo in caso di insorgenza di tale effetto. La depressione respiratoria può persistere anche dopo la rimozione del cerotto. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta con l'incremento del dosaggio di fentanil (vedere paragrafo 4.9). Farmaci attivi sul SNC possono aumentare la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

#### *Sindrome serotoninergica*

Si consiglia attenzione quando Fentanil Zentiva è cosomministrato con medicinali che hanno effetto sul sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico.

Lo sviluppo di sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita può verificarsi con l'uso concomitante di medicinali serotoninergici come gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e con inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRIs) e con medicinali che compromettono il metabolismo della serotonina (inclusi gli inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)). Questo può verificarsi alla dose raccomandata.

La sindrome serotoninergica può includere alterazioni dello stato mentale (ad esempio agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad esempio tachicardia, pressione del sangue instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad esempio iperreflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (ad esempio nausea, vomito, diarrea). Se si sospetta la sindrome serotoninergica, deve essere considerata un'interruzione del trattamento con Fentanil Zentiva.

#### *Malattia polmonare cronica*

Fentanil, come altri oppiacei potrebbe far insorgere reazioni avverse più gravi in pazienti con malattie ostruttive croniche o altre malattie polmonari; in tali pazienti, gli oppiacei possono ridurre la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

#### *Dipendenza da farmaco e potenziale abuso*

La tolleranza, la dipendenza fisica e la dipendenza psicologica si possono sviluppare con somministrazioni ripetute di oppiacei come il fentanil. La dipendenza iatrogena a seguito di somministrazione di oppiacei è rara. Pazienti con una storia pregressa di dipendenza da farmaci/ abuso di alcol sono più a rischio di sviluppare dipendenza ed abuso durante il trattamento con oppiacei. Pazienti con rischio aumentato di abuso da oppiacei possono ancora essere trattati in modo appropriato con formulazioni di oppiacei a rilascio modificato; tuttavia questi pazienti richiederanno un monitoraggio dei segni rivelatori di un uso improprio, abuso o dipendenza. L'abuso di fentanil può avvenire nello stesso modo con cui avviene con altri agonisti oppiacei. L'abuso o l'intenzionale uso improprio di Fentanil Zentiva cerotto transdermico può portare a overdose e/o morte.

#### *Aumento della pressione intracranica*

Fentanil Zentiva cerotto transdermico dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti intracranici della ritenzione di CO<sub>2</sub>, come quelli con evidente segni di aumento della pressione intracranica, alterazione della coscienza o in coma.

Fentanil Zentiva cerotto transdermico deve essere usato con cautela nei pazienti con tumori cerebrali.

#### *Malattia cardiaca*

Gli oppiacei possono causare ipotensione, soprattutto in pazienti con ipovolemia in fase acuta. L'ipotensione sintomatica preesistente e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con i cerotti transdermici di fentanil. Fentanil può indurre bradicardia e Fentanil Zentiva deve pertanto essere somministrato con cautela a pazienti che soffrono di bradiaritmie.

#### *Compromissione epatica*

Poiché fentanil viene metabolizzato a metaboliti inattivi nel fegato, la compromissione epatica potrebbe ritardare la sua eliminazione. Se pazienti con compromissione epatica usano Fentanil Zentiva vanno tenuti sotto attento controllo per la comparsa di sintomi di tossicità da fentanil e la dose Fentanil Zentiva deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Meno del 10% del fentanil viene escreto in forma immodificata dai reni e, a differenza della morfina, non vi sono metaboliti attivi conosciuti eliminati dal rene. Se si dovesse somministrare fentanil per via transdermica a pazienti con compromissione renale, questi devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per individuare segni di tossicità da fentanil e la dose deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con febbre/esposti a sorgenti esterne di calore*

Un modello farmacocinetico suggerisce che le concentrazioni sieriche di fentanil possono aumentare di circa un terzo se la temperatura corporea aumenta a 40°C.

Quindi i pazienti con febbre devono essere monitorati per la comparsa di effetti indesiderati da oppiacei e il dosaggio di Fentanil Zentiva cerotto transdermico dovrebbe essere adattato se necessario.

**Vi è un potenziale aumento, temperatura -dipendente, della quantità di fentanil rilasciato dal sistema transdermico che può condurre a possibile overdose e morte.**

**Uno studio clinico farmacologico condotto in soggetti adulti sani ha mostrato che l'applicazione di calore sul sistema transdermico Fentanil Zentiva ha aumentato la media dei valori di AUC del fentanil del 120% e la media dei valori del C<sub>max</sub> del 61%.**

Tutti i pazienti devono essere avvisati di evitare l'esposizione del sito di applicazione del Fentanil Zentiva cerotto transdermico a fonti di calore esterne dirette, come termofori, borse dell'acqua calda, coperte elettriche, letti con materassi ad acqua riscaldata, lampade riscaldanti o abbronzanti, sole intenso, , bagni caldi prolungati, sauna, o piscina con acqua calda

mentre il cerotto è applicato poiché c'è un potenziale aumento, dipendente dalla temperatura, del rilascio di fentanil dal cerotto.

### *Interazioni con altri prodotti medicinali*

#### *Interazioni con inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di fentanil con inibitori del citocromo P450 3A4 (come ad esempio ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, voriconazolo, troleandromicina, claritromicina, eritromicina, nelfinavir, nefazodone, verapamile, diltiazem e amiodarone) può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil che può causare un accrescimento o un prolungamento sia degli effetti terapeutici che degli effetti indesiderati che può causare grave depressione respiratoria. In questa situazione è appropriata una particolare cura del paziente e un'attenta osservazione. Quindi l'uso concomitante del cerotto transdermico di fentanil con inibitori del citocromo P4503A4 non è raccomandato a meno che il paziente non sia strettamente monitorato. I pazienti, specialmente quelli che stanno ricevendo fentanil e inibitori CYP3A4 devono essere monitorati per la comparsa di segni di depressione respiratoria e nel caso deve essere effettuato un aggiustamento della dose.

#### *Esposizione accidentale per trasferimento del cerotto*

Il trasferimento accidentale di un cerotto di fentanil alla pelle di un non portatore di cerotti ( particolarmente un bambino), mentre condivide un letto o è a stretto contatto fisico con un portatore di cerotti, può portare ad un sovradosaggio di oppiacei per un non portatore di cerotti. I pazienti devono essere avvisati che se si verifica un trasferimento accidentale di cerotto, il cerotto trasferito deve essere rimosso immediatamente dalla pelle del non portatore di cerotto (vedere paragrafo 4.9).

#### *Pazienti anziani*

I dati risultanti da studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono presentare una clearance ridotta e un'emivita del farmaco prolungata e possono essere più sensibili al medicinale rispetto ai pazienti giovani. Se i pazienti anziani ricevono Fentanil Zentiva, devono essere tenuti sotto attento controllo per i segni di tossicità da fentanil e, se necessario, la dose ridotta (vedere paragrafo 5.2).

#### *Apparato gastrointestinale*

Gli oppiacei aumentano il tono muscolare e diminuiscono le contrazioni propulsive delle cellule lisce dell'apparato gastrointestinale. Il risultato è un prolungamento del tempo di transito che può essere responsabile dell'effetto costipante del fentanil. I pazienti devono essere informati sulle misure per la prevenzione della stipsi e deve essere considerato l'uso di lassativi come profilassi. Estrema cautela deve essere usata in pazienti con stipsi cronica. Se è presente o si sospetta ileo paralitico, il trattamento con Fentanil Zentiva deve essere interrotto.

### *Pazienti pediatrici*

Fentanil non deve essere somministrato per via transdermica a **pazienti pediatrici naive agli oppiacei** (vedere paragrafo 4.2). La possibilità di una ipoventilazione grave o rischiosa per la vita esiste indipendentemente dalla dose di fentanil transdermico somministrata (vedere Tabella 2 nel paragrafo 4.2).

Fentanil per via transdermica non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 2 anni, quindi non deve essere usato in questi bambini. Fentanil Zentiva cerotto transdermico deve essere somministrato solo a bambini di età pari o superiore ai 2 anni che tollerano gli oppiacei (vedere paragrafo 4.2).

Al fine di prevenire l'accidentale ingestione da parte dei bambini, usare cautela quando si sceglie l'area di applicazione di Fentanil Zentiva cerotto transdermico (vedere paragrafo 4.2 e 6.6 ) e monitorare attentamente l'adesione del cerotto.

### *Eliminazione del cerotto*

Il cerotto usato può contenere residui significativi del principio attivo. Quindi dopo la rimozione del cerotto usato, il cerotto deve essere ripiegato fermamente a metà con lo strato adesivo all'interno in modo che lo strato adesivo non sia esterno, ed eliminato in modo sicuro e fuori dalla portata dei bambini in accordo alle istruzioni contenute nella scatola.

### *Allattamento*

Poiché il fentanil è escreto nel latte materno, durante il trattamento con Fentanil Zentiva l'allattamento al seno deve essere sospeso (vedere anche paragrafo 4.6).

### *Pazienti affetti da miastenia grave*

Possono verificarsi reazioni (mio)cloniche non epilettiche. E' richiesta cautela nel trattamento di pazienti affetti da miastenia grave.

### *Concomitante uso di combinazioni di agonisti/antagonisti*

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

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'uso concomitante di altri medicinali depressivi del sistema nervoso centrale, compresi oppiacei, sedativi, ansiolitici, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antipsicotici, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici sedativi e bevande alcoliche possono produrre effetti depressivi addizionali; possono verificarsi ipoventilazione, ipotensione e sedazione profonda, coma o morte. Quindi l'uso concomitante di uno dei medicinali sopra indicati richiede particolare cura e osservazione.

Fentanil, un medicinale con una clearance elevata, è rapidamente e ampiamente metabolizzato dal CYP3A4 principalmente. L'uso concomitante di fentanil cerotto transdermico con inibitori del citocromo

P450 3A4 (CYP3A4) (ad esempio ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, voriconazolo, troleandomicina, claritromicina, eritromicina, nelfinavir, nefazodone, verapamil, diltiazem e amiodarone) può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil che può aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che gli effetti avversi e può causare grave depressione respiratoria. In questa situazione è indicata particolare cura ed osservazione del paziente. L'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 e fentanil transdermico non è raccomandato a meno che non ci sia uno stretto controllo del paziente (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante con induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) può portare ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di fentanil e una diminuzione dell'effetto terapeutico. Questo può richiedere un aggiustamento della dose di fentanil transdermico. Dopo l'interruzione del trattamento con un induttore del CYP3A4, l'effetto dell'induttore si riduce gradualmente e può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil che possono aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che gli effetti avversi, e può causare grave depressione respiratoria. In questa situazione un controllo attento ed un aggiustamento della dose deve essere fatto, se necessario.

#### *Uso concomitante con combinazioni di agonisti/antagonisti*

Non è raccomandato l'uso concomitante di buprenorfina, nalbufina o pentazocina. Queste sostanze hanno un'alta affinità per i recettori degli oppiacei con una attività intrinseca relativamente bassa e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti dipendenti da oppiacei (vedere anche paragrafo 4.4).

#### *Inibitori delle Monoamino Ossidasi (MAO-Inibitori)*

Non è raccomandato l'uso concomitante di fentanil in pazienti ai quali vengono somministrati IMAO.

Sono state riportate gravi e inaspettate reazioni con MAO-Inibitori, compresi il potenziamento degli effetti da oppiacei o il potenziamento degli effetti serotoninergici.

Quindi fentanil non deve essere usato nei primi 14 giorni successivi alla sospensione del trattamento con MAO-Inibitori.

#### *Medicinali serotoninergici*

La cosomministrazione di fentanil cerotto transdermico con medicinali serotoninergici, come Inibitori della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) o Inibitori della ricaptazione della Serotonina e della Noradrenalina (SNRI) o Inibitori delle Monoammine Ossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

Non sono disponibili dati sufficienti per l'uso di Fentanil Zentiva in donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato qualche tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani sebbene in altre formulazioni, fentanil

somministrato come anestetico per via endovenosa possa attraversare la placenta nelle fasi iniziali della gravidanza umana.

E' stata riportata sindrome di astinenza neonatale in bambini appena nati le cui madri hanno fatto un uso cronico di Fentanil Zentiva durante la gravidanza.

Fentanil non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Pertanto l'uso di fentanil durante il parto non è raccomandato, perché non deve essere usato per la gestione del dolore acuto o postoperatorio (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Inoltre poichè il fentanil passa attraverso la placenta, l'uso di Fentanil Zentiva durante il parto potrebbe portare a depressione respiratoria nel neonato.

Il fentanil viene escreto nel latte materno e può provocare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. L'allattamento al seno deve pertanto essere sospeso durante il trattamento con Fentanil Zentiva e per almeno 72 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico.

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

Fentanil Zentiva può compromettere le capacità mentali e/o fisiche richieste per compiere azioni potenzialmente pericolose come guidare autoveicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza di fentanil è stata valutata in 1854 soggetti adulti e pediatrici che hanno partecipato a 11 studi clinici (fentanil in doppio cieco [placebo o farmaco di controllo] e/o fentanil in aperto [senza controllo o farmaco di controllo]) usato nella gestione del dolore cronico maligno o non maligno.

Questi pazienti hanno assunto almeno 1 dose di fentanil e sono stati valutati per la sicurezza. Sulla base di un pool di dati di sicurezza derivati da questi studi clinici, le reazioni avverse da farmaco (ADRs) segnalate più comunemente (ad esempio  $\geq 10\%$  di incidenza) (con la % di incidenza) sono state: nausea (35,7%), vomito (23,2%), stipsi (23,1%), sonnolenza (15,0%), capogiri (13,1%), cefalea (11,8) e insonnia (10,2%).

Le ADR segnalate con l'uso di fentanil da questi studi clinici, comprese le reazioni avverse sopra indicate e quelle derivanti dall'esperienza post marketing sono elencate nella tabella A sottostante.

Le categorie di frequenze mostrate utilizzano la 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 clinici disponibili)

<b>Tabella A: Reazioni avverse da farmaco in soggetti adulti e pediatrici</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità
	Non nota	Shock anafilattico, reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia, sonnolenza
	Comune	Sedazione, depressione, ansia, stato confusionale, allucinazioni
	Non comune	Agitazione, disorientamento, euforia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiri, cefalea
	Comune	Tremore, parestesia,
	Non comune	Ipoestesia, convulsione (inclusa convulsione clonica e convulsione da grande male), amnesia, disturbi del linguaggio, diminuzione del livello di coscienza, perdita di coscienza
	Molto raro	Atassia
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata
	Raro	Miosi
	Molto raro	Ambliopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigine
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni, tachicardia
	Non comune	Bradycardia, cianosi
	Raro	Aritmia
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
	Non comune	Ipotensione
	Raro	Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea,
	Non comune	Depressione respiratoria, stress respiratorio
	Raro	Apnea, ipoventilazione
	Non noto	Bradipnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, vomito, stipsi
	Comune	Diarrea, bocca secca, dolore

		addominale, dolore addominale alto, dispepsia.
	Non comune	Ileo
	Raro	Subileo, singhiozzo
	Molto raro	Flatulenza dolorosa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, eritema
	Non comune	Eczema, dermatite allergica, patologie della cute, dermatiti, dermatiti da contatto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari
	Non comune	Contrazioni muscolari
Patologie renali e urinarie	Comune	Ritenzione urinaria
	Molto raro	Oliguria, cistalgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile, disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, edema periferico, astenia, malessere, sensazione di freddo
	Non comune	Reazioni nella sede di applicazione, ipersensibilità nella sede di applicazione, sindrome simil-influenzale, sensazione di cambiamento della temperatura corporea, sindrome da astinenza da farmaco, piressia
	Raro	Dermatite nella sede di applicazione, eczema nella sede di applicazione

### *Soggetti pediatrici*

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e adolescenti trattati con cerotti transdermici di fentanil è simile a quello osservato negli adulti. Non sono stati identificati rischi nella popolazione pediatrica oltre a quelli attesi con l'uso di oppiacei per alleviare il dolore associato a gravi malattie, e non sembra esserci un rischio specifico per la popolazione pediatrica associato all'uso del cerotto transdermico di fentanil in bambini di 2 anni, quando usato secondo le istruzioni. Eventi avversi molto comuni riportati negli studi clinici in pediatria sono stati febbre, vomito e nausea.

La sicurezza di fentanil cerotto transdermico è stata valutata in 289 soggetti pediatrici (< 18 anni) che hanno partecipato a 3 studi clinici per la gestione del dolore cronico o del dolore continuo di origine maligna o non maligna. Questi soggetti hanno preso almeno una dose di fentanil cerotto transdermico e hanno fornito i dati sulla sicurezza. Sebbene i criteri di arruolamento per gli studi pediatrici avevano un minimo di età di due anni,

due soggetti di questi studi hanno ricevuto la loro prima dose di fentanil cerotto transdermico all'età di 23 mesi.

Sulla base dei dati clinici raggruppati di questi 3 studi clinici in soggetti pediatrici, le più comuni (ovvero  $\geq 10\%$  di incidenza) reazioni avverse da farmaco (ADR) erano (% di incidenza): vomito (33,9%), nausea (23,5%), cefalea (16,3%), stipsi (13,5%), diarrea (12,8%), e prurito (12,8%). La tabella B mostra tutte le ADR riportate con fentanil cerotto transdermico in soggetti pediatrici negli studi clinici menzionati.

Alle ADR presenti in tabella B per la popolazione pediatrica sono state assegnate le categorie di frequenza usando la stessa convenzione usata per la tabella A.

<b>Tabella B: Reazioni avverse da farmaco negli studi clinici in soggetti pediatrici</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia, Sonnolenza, Ansia, Depressione, Allucinazioni
	Non comune	Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri, Tremori, Ipoestesia
	Non comune	Parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Miosi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Cianosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, Nausea, Stipsi, Diarrea
	Comune	Dolore addominale, Dolore addominale superiore, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito
	Comune	Eruzione, Iperidrosi, Eritema
	Non comune	Dermatite da contatto, Disturbi della pelle, Dermatiti allergiche, Eczema
Patologie del sistema	Comune	Spasmi muscolari

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Patologie renali e urinarie	Comune	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema periferico, Affaticamento, Reazioni sul sito di applicazione, Astenia
	Non comune	Sindrome da astinenza da farmaco, malattia simil influenzale

Come con gli altri analgesici oppiacei, si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica con l'uso ripetuto di fentanil cerotto transdermico (vedere paragrafo 4.4).

Sintomi da astinenza da oppioidi (come nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi) sono possibili in alcuni pazienti dopo la conversione dal precedente analgesico oppiaceo a fentanil cerotto transdermico o nel caso in cui la terapia sia interrotta bruscamente (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati casi di bambini appena nati con sindrome di astinenza se le madri hanno usato fentanil cerotto transdermico durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Le manifestazioni da sovradosaggio del fentanil sono un'estensione delle sue azioni farmacologiche, l'effetto più grave è la depressione respiratoria.

### *Trattamento*

Per trattare la depressione respiratoria devono essere adottate immediate contromisure che comprendono la rimozione del cerotto e la stimolazione fisica o verbale del paziente. Queste azioni possono essere seguite dalla somministrazione di uno specifico antagonista degli oppiacei come il naloxone.

La depressione respiratoria causata da un sovradosaggio può durare oltre l'azione dell'oppiaceo antagonista.

L'intervallo tra le dosi dell'antagonista endovena deve essere attentamente valutato a causa della possibile ri-narcotizzazione dopo la rimozione del cerotto; può essere necessario somministrare naloxone a dosi ripetute o con infusione continua.

L'annullamento l'effetto narcotico può risultare nella riacutizzazione del dolore e nel 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, e si deve procedere alla somministrazione di ossigeno e all'assistenza o al controllo della respirazione, a seconda delle esigenze. Va mantenuta un'adeguata temperatura corporea e un'adeguata idratazione.

Se dovesse insorgere una ipotensione grave o persistente, va presa in considerazione la possibilità di ipovolemia e la condizione va gestita con un'adeguata somministrazione di liquidi per via parenterale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: oppiacei; derivati della fenilpiperidina  
Codice ATC: N02AB03

Il fentanil è un analgesico oppiaceo con alta affinità per i recettori oppioidi  $\mu$ .

#### *Pazienti pediatrici*

La sicurezza di Fentanil per via transdermica è stata valutata in tre studi aperti su 289 pazienti pediatrici affetti da dolore cronico e di età compresa tra i 2 e i 18 anni, di questi, 66 bambini avevano una età compresa tra i 2 e i 6 anni di età. In questi studi la morfina somministrata oralmente in dosi da 30 mg a 44 mg al giorno è stata sostituita con un cerotto con una velocità di rilascio di 12 microgrammi/h.

Dosi iniziali di 25 microgrammi /h o superiori sono state usate in 181 pazienti che precedentemente erano in terapia oppiacea giornaliera di almeno 45 mg di dose di morfina orale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Adulti

Fentanil Zentiva cerotto transdermico fornisce un continuo rilascio sistemico di fentanil per il periodo di somministrazione di oltre 72 ore. Il fentanil è rilasciato ad una velocità relativamente costante. Il gradiente di concentrazione tra la matrice e la concentrazione più bassa nella pelle determina il rilascio del medicinale.

Dopo la prima applicazione di Fentanil Zentiva cerotto transdermico, le concentrazioni sieriche di fentanil aumentano gradualmente, livellandosi generalmente fra le 12 e le 24 ore e rimanendo relativamente costanti per il periodo restante delle 72 ore di applicazione. Le concentrazioni sieriche di fentanil raggiunte sono proporzionali alle dimensioni del cerotto di fentanil. Con la seconda applicazione di 72 ore si raggiunge la concentrazione serica allo stato stazionario, che viene mantenuta durante le successive applicazioni di un cerotto della stessa dimensione.

Un modello farmacocinetico ha suggerito che le concentrazioni sieriche di fentanil possono aumentare del 14% (intervallo 0-26%) se un nuovo cerotto è applicato dopo 24 ore piuttosto che dopo applicazione consigliata di 72 ore.

#### Distribuzione

Il fentanil si lega alle proteine plasmatiche in misura dell'84% circa.

#### Biotrasformazione

Il fentanil ha un'elevata clearance ed è rapidamente e largamente metabolizzato principalmente nel fegato dal CYP3A4. Il maggiore metabolita, il norfentanil, non è attivo. La pelle non sembra metabolizzare il fentanil somministrato per via transdermica. Questo è stato determinato nelle cellule dei cheratinociti umani esaminate e in studi clinici nei quali il 92% della dose rilasciata dal sistema era come fentanil immodificato che si ritrovava nel circolo sistemico.

#### Eliminazione

Dopo la rimozione di Fentanil Zentiva cerotto transdermico, le concentrazioni sieriche di fentanil si riducono gradualmente, diminuendo approssimativamente del 50% in circa 17 ore (intervallo 13-22) a seguito di una applicazione di 24 ore. In seguito ad un'applicazione di 72 ore, l'emivita media varia da 20 a 27 ore. L'assorbimento continuo transdermico del fentanil determina una più lenta scomparsa del farmaco dal siero rispetto a quanto avviene dopo infusione endovenosa, dove l'emivita apparente è approssimativamente di 7 ore (intervallo 3-12 ore). Il fentanil è principalmente metabolizzato dal fegato. Entro 72 ore di somministrazione endovenosa di fentanil, circa il 75% della dose di fentanil viene escreto nelle urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% sotto forma di principio attivo immodificato. Approssimativamente il 9% della dose si ritrova nelle feci, principalmente come metaboliti. I valori medi della frazione non legata di fentanil nel plasma si stima essere tra il 13 e il 21%.

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

I dati provenienti da studi endovenosi con fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono avere una riduzione della clearance e un prolungamento dell'emivita, e possono essere più sensibili al farmaco rispetto ai pazienti più giovani. In uno studio condotto con fentanil cerotto transdermico, i soggetti anziani sani avevano i parametri di farmacocinetica di fentanil che non differivano significativamente da quelli dei soggetti giovani sani, anche se il picco di concentrazioni sieriche tendeva ad essere più basso e i valori dell'emivita media erano prolungati a 34 ore approssimativamente. I pazienti anziani devono essere osservati attentamente relativamente ai segni di tossicità del fentanil e la dose ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.2).

##### Pazienti pediatriche

La clearance (l/hr/Kg) in pazienti pediatriche corretta per il peso corporeo, sembra essere l'82% più alta nei bambini tra i 2 e i 5 anni di età e il 25% più alta nei bambini tra i 6 e 10 anni di età se confrontata con quella dei bambini tra 11 e 16 anni di età, che hanno probabilmente la stessa clearance degli adulti. Questo risultato è stato ottenuto prendendo in considerazione la dose raccomandata determinata per i pazienti pediatriche.

#### Compromissione epatica

In uno studio condotto con pazienti con cirrosi epatica è stata valutata la farmacocinetica di una singola applicazione di 50 µg/hr di fentanil cerotto transdermico. Anche se  $t_{max}$  e  $t_{1/2}$  non erano cambiate, i valori della  $C_{max}$  media plasmatica di AUC erano aumentati approssimativamente del 35% e 73% rispettivamente in questi pazienti. Pazienti con compromissione epatica devono essere osservati attentamente per quanto riguarda i sintomi di tossicità e la dose di fentanil cerotto transdermico ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale

I dati ottenuti da studi con fentanil somministrato per via endovenosa in pazienti sottoposti a trapianto renale suggeriscono che la clearance di fentanil può essere ridotta in questa popolazione di pazienti. Se pazienti con compromissione renale ricevono fentanil cerotto transdermico, devono essere attentamente osservati per i segni di tossicità da fentanil e la dose deve essere ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi in vitro hanno mostrato, come altri analgesici oppiacei, effetti mutageni in colture di cellule di mammifero trattate solo a concentrazioni citotossiche e con attivazione metabolica. Il fentanil non mostra evidenze di mutagenicità quando valutato in studi in vivo in roditori e metodi batterici.

In uno studio di carcinogenicità di due anni condotti sui ratti, fentanil non è stato associato ad aumento dell'incidenza di tumori alla dose sottocutanea fino a 33 µg/Kg/giorno nei maschi o 100 µg/Kg/giorno nelle femmine. L'esposizione complessiva raggiunta ( $AUC_{0-24}$  h) in questo studio era < 40% di quella raggiunta probabilmente clinicamente alla dose più alta di fentanil cerotto transdermico, 100 mcg/h a causa della concentrazione plasmatica massima tollerata nei ratti.

Fentanil è stato valutato per gli effetti sullo sviluppo fetale nei ratti e nei conigli. Alcuni esami su ratti femmine hanno mostrato riduzione della fertilità ed inoltre mortalità embrionale e ritardo transitorio dello sviluppo. Questi risultati erano relativi alla tossicità materna e non ad un effetto diretto del farmaco sullo sviluppo embrionale. Questi cambiamenti sono stati osservati alle concentrazioni plasmatiche allo steady - state equivalenti a ( $C_{ss, rat}/C_{ss, umano}=1,1$ ) ed esposizioni giornaliere leggermente più grandi ( $AUC_{0-24, ratti}/AUC_{0-24, umano}=1,5$ ) di quelle osservate nella clinica a seguito dell'uso di 100 mcg/h di cerotto.

Nessun effetto è stato osservato nei conigli, dove è stata raggiunta una concentrazione plasmatica massima di 6.6 volte la concentrazione plasmatica di fentanil allo stato stazionario umano. Il rapporto di esposizione giornaliera ( $AUC_{4-24}$ , coniglio /  $AUC_{0-24}$ , umano=1.1) era equivalente a quelli osservati nella clinica in seguito all'uso di 100 mcg/h di cerotto

Non ci sono evidenze di effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Strato adesivo:*

strato adesivo poliacrilico

*Pellicola di rinforzo:*

foglio di polipropilene, inchiostro da stampa di colore blu

*Membrana di rilascio:*

foglio in polietilene tereftalato (siliconato)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni cerotto transdermico è confezionato singolarmente in una bustina. Il foglio accoppiato è composto dai seguenti strati (dall'esterno verso l'interno): carta rivestita, foglio di polietilene a bassa densità, foglio di alluminio, Surlyn (copolimero dell'acido etilen-metacrilico termoplastico).

Fentanil Zentiva 25 microgrammi/h cerotto transdermico

Fentanil Zentiva 50 microgrammi/h cerotto transdermico

Fentanil Zentiva 75 microgrammi/h cerotto transdermico

Fentanil Zentiva 100 microgrammi/h cerotto transdermico

Confezione contenente 3, 5, 10, 20 cerotti transdermici

Confezione contenente 7 cerotti transdermici

Confezione contenente 14 cerotti transdermici

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Fare riferimento al paragrafo 4.2 per le istruzioni su come applicare il cerotto. Non ci sono dati di sicurezza e farmacocinetici per altri siti di applicazione.

Dopo la rimozione, il cerotto usato deve essere ripiegato a metà con il lato adesivo verso l'interno in modo da avere lo strato adesivo non esposto, messo nella bustina originale ed eliminato in sicurezza e fuori dalla portata dei bambini. I cerotti inutilizzati devono essere riportati in farmacia (ospedaliera).

Lavarsi le mani con acqua solo dopo aver applicato o rimosso il cerotto.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale Bodio 37/b  
20158 Milano

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### ***Fentaniil Zentiva 25 microgrammi/h cerotto transdermico***

*3 cerotti transdermici AIC n. 037609017/M*

*5 cerotti transdermici AIC n. 037609029/M*

*10 cerotti transdermici AIC n. 037609031/M*

*20 cerotti transdermici AIC n. 037609043/M*

### ***Fentaniil Zentiva 50 microgrammi/h cerotto transdermico***

*3 cerotti transdermici AIC n. 037609056/M*

*5 cerotti transdermici AIC n. 037609068/M*

*10 cerotti transdermici AIC n. 037609070/M*

*20 cerotti transdermici AIC n. 037609082/M*

### ***Fentaniil Zentiva 75 microgrammi/h cerotto transdermico***

*3 cerotti transdermici AIC n. 037609094/M*

*5 cerotti transdermici AIC n. 037609106/M*

*10 cerotti transdermici AIC n. 037609118/M*

*20 cerotti transdermici AIC n. 037609120/M*

### ***Fentaniil Zentiva 100 microgrammi/h cerotto transdermico***

*3 cerotti transdermici AIC n. 037609132/M*

*5 cerotti transdermici AIC n. 037609144/M*

*10 cerotti transdermici AIC n. 037609157/M*

*20 cerotti transdermici AIC n. 037609169/M*

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 04/07/2007

Data dell'ultimo rinnovo: 17/05/2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco