

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI, DEL TITOLARE
DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Germania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania		Fentanyl- ratiopharm 25 µg/h TTS	25 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	4.125 mg/7.5 cm ² il quale rilascia 25 µg di fentanil all' ora
Germania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania		Fentanyl- ratiopharm 50 µg/h TTS	50 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	8,25 mg/15 cm ² il quale rilascia 50 µg di fentanil all' ora
Germania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania		Fentanyl- ratiopharm 75 µg/h TTS	75 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	12,375 mg/22,5 cm ² il quale rilascia 75 µg di fentanil all' ora
Germania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania		Fentanyl- ratiopharm 100 µg/h TTS	100 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	16,5 mg/30 cm ² il quale rilascia 100 µg di fentanil all' ora
Austria		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Austria	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster	25 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	4.125 mg/7.5 cm ² il quale rilascia 25 µg di fentanil all' ora
Austria		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Austria	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster	50 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	8,25 mg/15 cm ² il quale rilascia 50 µg di fentanil all' ora
Austria		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN,	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster	75 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	12,375 mg/22,5 cm ² il quale rilascia 75 µg di fentanil all' ora

Austria	Austria ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Austria	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster	100 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	16,5 mg/30 cm ² il quale rilascia 100 µg di fentanil all' ora
Francia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique	25 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	4.125 mg/7.5 cm ² il quale rilascia 25 µg di fentanil all' ora
Francia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique	50 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	8,25 mg/15 cm ² il quale rilascia 50 µg di fentanil all' ora
Francia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique	75 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	12,375 mg/22,5 cm ² il quale rilascia 75 µg di fentanil all' ora
Francia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique	100 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	16,5 mg/30 cm ² il quale rilascia 100 µg di fentanil all' ora
Paesi Bassi	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur	25 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	4.125 mg/7.5 cm ² il quale rilascia 25 µg di fentanil all' ora
Paesi Bassi	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50	50 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	8,25 mg/15 cm ² il quale rilascia 50 µg di fentanil all' ora

Paesi Bassi		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	µg/uur Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75	75 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	12,375 mg/22,5 cm ² il quale rilascia 75 µg di fentanil all' ora
Paesi Bassi		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	µg/uur Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100	100 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	16,5 mg/30 cm ² il quale rilascia 100 µg di fentanil all' ora
Spagna	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spagna		µg/uur Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG	25 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	4.125 mg/7.5 cm ² il quale rilascia 25 µg di fentanil all' ora
Spagna	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spagna		Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG	50 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	8,25 mg/15 cm ² il quale rilascia 50 µg di fentanil all' ora
Spagna	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spagna		Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG	75 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	12,375 mg/22,5 cm ² il quale rilascia 75 µg di fentanil all' ora

Spagna	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5° Planta, 28036 Madrid, Spagna	Fentanilo Matrix ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG	100 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	16,5 mg/30 cm ² il quale rilascia 100 µg di fentanil all' ora
Regno Unito	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch (pending)	25 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	4.125 mg/7.5 cm ² il quale rilascia 25 µg di fentanil all' ora
Regno Unito	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch (pending)	50 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	8,25 mg/15 cm ² il quale rilascia 50 µg di fentanil all' ora
Regno Unito	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch (pending)	75 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	12,375 mg/22,5 cm ² il quale rilascia 75 µg di fentanil all' ora
Regno Unito	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germania	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch (pending)	100 mcg /h	Cerotto transdermico	Uso transdermico	16,5 mg/30 cm ² il quale rilascia 100 µg di fentanil all' ora

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI FENTANYL-RATIOPHARM E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

I punti di disaccordo che hanno portato alla presente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE riguardavano:

- 1- l'estensione dell'indicazione terapeutica ai pazienti non oncologici con dolore cronico grave;
- 2- la scelta delle tabelle di conversione da inserire nell'RCP;
- 3- l'eventuale controindicazione all'allattamento al seno in concomitanza con la somministrazione di agonisti oppioidi parziali;
- 4- gli studi di bioequivalenza necessari per dimostrare l'equivalenza con il prodotto di riferimento.

Per quanto riguarda l'*indicazione terapeutica*, il titolare dell'AIC ha presentato una dichiarazione scientifica che sintetizza le pubblicazioni sul trattamento del dolore cronico non oncologico tramite oppioidi a forte azione e in particolare tramite fentanyl transdermico.

Al di là dei risultati controversi riportati in letteratura sull'efficacia e la sicurezza di fentanyl transdermico nella cura del dolore cronico non oncologico, il CHMP ha riconosciuto che, in particolari circostanze, gli oppioidi a forte azione potrebbero coadiuvare il trattamento di tale condizione.

In tale contesto il CHMP ha accettato l'indicazione "Dolore cronico grave gestibile in modo adeguato solo tramite analgesici oppioidi".

Il CHMP ha inoltre raccomandato l'aggiunta della seguente dichiarazione nella sezione 4.4 dell'RCP: "Nei casi di dolore cronico non oncologico, potrebbe essere preferibile iniziare il trattamento con oppioidi a forte azione e a rilascio immediato (ad es. morfina) e prescrivere il cerotto transdermico di fentanyl una volta stabilita l'efficacia e il dosaggio ottimale dell'oppioide a forte azione".

Per quanto riguarda gli *schemi di conversione delle dosi* da morfina orale a fentanyl transdermico riportati nell'RCP, il CHMP, in base ai dati disponibili, è del parere che nell'RCP (sezione 4.2) debbano essere menzionate entrambe le tabelle: lo schema di conversione prudenziale (150:1) indicato nell'attuale RCP di Fentanyl ratiopharm per i pazienti con necessità di alternare l'oppioide e lo schema di conversione 100:1 (tabella di Donner) per i pazienti in corso di terapia stabile e ben tollerata con oppioidi.

In merito all'*allattamento al seno*, la sezione 4.6 dell'RCP proposto recita:

"Il fentanyl viene escreto nel latte materno e potrebbe indurre sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Pertanto occorre sospendere l'allattamento per almeno 72 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico di fentanyl".

Ciò significa che il prodotto può essere somministrato alle madri che allattano, sospendendo tuttavia l'allattamento durante l'uso dei cerotti di fentanyl e nelle 72 ore successive.

In considerazione dell'importanza di un'adeguata gestione del dolore per la madre, il CHMP conviene che, conformemente alle "linee guida per il riassunto delle caratteristiche del prodotto", il testo proposto sia mantenuto nella sezione 4.6 e non sia inserito come controindicazione.

Inoltre il CHMP raccomanda l'inserimento, nella sezione 4.4 dell'RCP, delle seguenti informazioni:

....

Allattamento

Dato che il fentanyl è escreto nel latte materno, occorre sospendere l'allattamento durante il trattamento con fentanyl (cfr. inoltre la sezione 4.6).

....

Per quanto riguarda la *somministrazione in contemporanea con altri oppioidi*, si riconosce che il rischio derivante dalla combinazione del fentanyl con un agonista/antagonista misto, come buprenorfina, nalbufina e pentazocina, è rappresentato in primo luogo da un minore effetto analgesico dovuto agli effetti competitivi dell'antagonista e secondariamente dall'insorgenza di una sindrome di astinenza, la quale rappresenta anch'essa un grave rischio per la salute.

Tuttavia, da un punto di vista clinico, tale aspetto costituisce solo un rischio minore per i pazienti che ricevono la terapia antalgica tramite fentanyl transdermico a dosi medie. Inoltre, non sono disponibili dati clinici che dimostrino sintomi da astinenza nei pazienti trattati con fentanyl transdermico dopo l'iniezione di buprenorfina.

Pertanto il CHMP, conformemente alle linee guida richiamate innanzi, raccomanda che tale aspetto sia riportato nella sezione 4.5 dell'RCP con un richiamo alla sezione 4.4 "uso concomitante sconsigliato" e che non venga invece indicato come controindicazione.

Infine, in merito alla *dimostrazione della bioequivalenza*, la discussione ha riguardato gli scostamenti rispetto alle "linee guida sulle forme di dosaggio orale e transdermico a rilascio modificato: sezione II: valutazione farmacocinetica e clinica (CPMP/EWP/280/96)". È stata discussa l'esigenza di condurre uno studio sulla bioequivalenza alla massima concentrazione e uno studio di convalida con disegno "*replicate*" (ovvero con ripetizione della sequenza di applicazioni).

La dimostrazione della bioequivalenza alla concentrazione minima è stata messa in discussione, dato che nei risultati viene suggerito un input iniziale maggiore per il cerotto di riferimento a serbatoio (rispetto al cerotto oggetto della sperimentazione) mentre si riscontra un input finale inferiore (al termine dell'applicazione del cerotto). Le fluttuazioni picco-minimo delle concentrazioni plasmatiche risultano maggiori per il prodotto di riferimento e non sono di rilevante entità.

Il CHMP ritiene che i criteri delle linee guida sulle forme di dosaggio transdermico - CPMP/EWP/280/96 - (ovvero l'esatta proporzionalità della formulazione e l'accettabilità del test di rilascio *in vitro*) siano stati soddisfatti sia dal cerotto transdermico con fentanyl ratiopharm sia dal prodotto medicinale di riferimento.

Inoltre uno studio con la dose massima (100 µg/h) sarebbe effettuabile solo all'interno di unità di cura intensiva e in presenza di un trattamento concomitante con antagonisti degli oppioidi (naltrexone), al fine di evitare effetti indesiderati potenzialmente fatali. Pertanto sarebbe discutibile, sotto il profilo etico e della sicurezza, l'esecuzione di studi alla dose massima qualora tutte le informazioni necessarie siano ricavabili da studi condotti con cerotti a concentrazioni inferiori. Come regola generale valida all'interno dell'UE, ove fosse necessario uno studio di questo tipo, la concentrazione raccomandata sarebbe di 50 µg/h.

La valutazione biostatistica dello studio esistente con dose singola e disegno "*replicate*" (che tuttavia dimostra la non bioequivalenza) potrebbe essere considerata idonea per valutare la variabilità intraindividuale e determinare l'effetto del rendimento biofarmacologico in relazione ai diversi meccanismi di rilascio (serbatoio o matrice).

Il CHMP ha inoltre ritenuto che la bioequivalenza tra prodotto medicinale sperimentale e di riferimento sia stata sufficientemente caratterizzata tramite 2 studi (con dose singola e multipla) eseguiti con un cerotto di dimensioni ridotte (7,5 cm²). Le esigue differenze osservate non sono da considerarsi clinicamente significative e suggeriscono che il profilo di rilascio prolungato di Fentanyl ratiopharm sia leggermente più pronunciato, come previsto per un cerotto a matrice rispetto ad un cerotto a serbatoio.

Infine, dato che Fentanyl ratiopharm è un cerotto a matrice con rilascio proporzionale alla superficie, è da attendersi una proporzionalità delle dosi e pertanto non si ritiene necessario uno studio di bioequivalenza alla concentrazione massima né un ulteriore studio con disegno "*replicate*".

MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato

- che lo scopo del deferimento era valutare i possibili rischi per la salute pubblica in riferimento all'estensione dell'indicazione clinica,
- la dimostrata bioequivalenza con il prodotto di riferimento, e
- l'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo,

in base alla documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla discussione scientifica tenutasi in seno al Comitato,

il CHMP ha raccomandato la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio e la modifica del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo, che figurano nell'allegato III, per Fentanyl-ratiopharm e denominazioni associate (vedi allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 25 microgrammi/ora. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 7,5 cm² contiene 4,125 mg di fentanil.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sullo strato di copertura: “fentanil 25 µg/h”.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il medicinale è indicato nei casi di dolore cronico grave che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici oppiacei.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia è individuale, deve basarsi sull'eventuale impiego precedente di oppiacei da parte del paziente e tenere in considerazione:

- possibile sviluppo di tolleranza,
- le condizioni generali e lo stato clinico attuali del paziente e
- il grado di severità del disturbo

Il dosaggio richiesto di fentanil è aggiustato individualmente e deve essere fissato regolarmente dopo ciascuna somministrazione

Pazienti ai quali non sono mai stati somministrati oppiacei

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio di 12.5 microgrammi/ora che dovrebbero essere impiegati per il dosaggio iniziale. In pazienti molto anziani o deboli non è raccomandato iniziare un trattamento oppioide con *Fentanyl-ratiopharm* a causa della nota suscettibilità a trattamenti con oppiacei. In questi casi, è preferibile iniziare il trattamento con basse dosi di morfina a rilascio immediato e prescrivere *Fentanyl-ratiopharm* solo dopo la determinazione del dosaggio ottimale.

Passaggio da altri oppioidi

Quando si passa dal trattamento con oppiacei per via orale o parenterale al trattamento a base di fentanil il dosaggio iniziale deve essere calcolato come segue:

1. Determinare la quantità di analgesici richiesta nelle 24 ore
2. Convertire la quantità totale ottenuta alle dosi equianalgesiche di morfina usando la Tabella 1.
3. La dose corrispondente di fentanil deve essere determinata come segue:
 - a) utilizzando la tabella 2 per pazienti che necessitano un passaggio ad altri oppiacei (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 150:1)

b) utilizzando la tabella 3 per pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 100:1)

Tabella 1. Conversione di efficacia equianalgescica (mg)

Tutte le dosi in tabella sono equivalenti per effetto analgesico a 10 mg di morfina somministrata per via parenterale.

Sostanza attiva	Dosi equianalgesciche (mg)	
	parenterale (im)	orale
Morfina	10	30-40
Idromorfone	1,5	7,5
Ossicodone	10-15	20-30
Metadone	10	20
Levorfano	2	4
Oximorfina	1	10 (rettale)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeina	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublinguale)
Chetobemidone	10	20-30

Tabella 2: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(per pazienti che necessitano il passaggio ad altri oppiacei)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 44	12.5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Tabella 3: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 60	12.5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125

330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La combinazione di diversi cerotti transdermici può determinare una velocità di rilascio del fentanil superiore a 100 microgrammi/ora.

La valutazione iniziale del massimo effetto analgesico di *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere effettuata prima che siano trascorse 24 ore. Ciò è dovuto al fatto che le concentrazioni sieriche di fentanil aumentano gradualmente durante le prime 24 ore dall'applicazione del cerotto.

Nelle prime 12 ore successive al passaggio al trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* il paziente continua a ricevere il precedente analgesico alla dose precedentemente somministrata; nelle 12 ore successive la posologia di tale analgesico verrà modificata in base alle necessità del paziente.

Determinazione della posologia e terapia di mantenimento

Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore. La posologia va determinata individualmente sino a raggiungimento dell'efficacia analgesica. Nei pazienti che sentono una marcata riduzione nel periodo che va dalle 48 alle 72 ore dopo l'applicazione, si potrebbe rendere necessaria la sostituzione del fentanil dopo 48 ore.

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio pari a 12.5 microgrammi/ora e questi cerotti sono appropriati per una somministrazione nell'area di dosaggio più bassa. Se alla fine del primo periodo di applicazione l'analgesia non è sufficiente, la dose può essere aumentata dopo 3 giorni, fino a che non si ottiene per ciascun paziente l'effetto desiderato. Di norma, la posologia deve essere ulteriormente aggiustata con incrementi di 25 microgrammi/ora, sebbene si debba tenere conto degli ulteriori analgesici necessari e dell'entità del dolore del paziente. I pazienti potrebbero avere periodicamente necessità di dosi integrative di un analgesico a breve durata d'azione in caso di riacutizzazioni dolorose transitorie. Quando la dose di *Fentanyl-ratiopharm* supera i 300 microgrammi/ora, potrebbe essere necessario il ricorso a metodi aggiuntivi o alternativi di analgesia o alla somministrazione di sostanze oppiacee alternative.

Sono stati segnalati sintomi da astinenza in fase di passaggio da un trattamento a lungo termine con morfina ad un cerotto transdermico a base di fentanil, nonostante un'adeguata efficacia analgesica. In caso di sintomi da astinenza, si raccomanda di trattare il paziente con basse dosi di morfina a breve durata d'azione.

Modifica o interruzione della terapia

Se fosse necessaria l'interruzione della terapia con il cerotto, la sua sostituzione con altri farmaci oppiacei deve essere graduale, iniziando con un dosaggio basso da aumentare gradualmente. Questo perché i livelli plasmatici di fentanil diminuiscono gradualmente dopo la rimozione del cerotto; sono necessarie almeno 17 ore perché la concentrazione sierica di fentanil diminuisca del 50%. Come regola generale, l'interruzione di una analgesia con oppiacei deve essere graduale per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore muscolare). La Tavola 2 non deve essere utilizzata per passare da un trattamento con cerotto transdermico di fentanil a un trattamento con morfina.

Metodo di somministrazione

Non appena estratto dalla confezione e subito dopo la rimozione della pellicola protettiva, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere applicato su un'area priva di peli nella parte superiore del corpo (torace, schiena, braccio). La rimozione di eventuali peli deve avvenire utilizzando delle forbici piuttosto che un rasoio.

Prima dell'applicazione la cute deve essere scrupolosamente lavata con acqua pulita (non si usino prodotti detergenti) ed accuratamente asciugata. Il cerotto transdermico va quindi premuto sul sito di applicazione con il palmo della mano per circa 30 secondi. La sezione di pelle in cui viene applicato il cerotto deve essere priva di microlesioni (dovute ad esempio a radiazioni o rasatura) e di irritazioni.

Dato che il cerotto transdermico è protetto da una pellicola esterna resistente all'acqua è possibile indossarlo anche sotto la doccia.

Saltuariamente, potrebbe essere necessaria un'adesione supplementare del cerotto.

Nel caso vengano effettuati incrementi posologici progressivi, è possibile che l'area di superficie attiva necessaria raggiunga un punto in cui non sono possibili ulteriori incrementi.

Durata della somministrazione

Il cerotto deve essere cambiato dopo 72 ore. Nel caso sia necessario sostituire il cerotto prima del tempo, la sostituzione non dovrebbe aver luogo prima che siano trascorse 48 ore, altrimenti potrebbe verificarsi un aumento delle concentrazioni medie di fentanil. Ogni nuovo cerotto deve essere applicato su un'area cutanea differente. È necessario che sia trascorso un periodo di 7 giorni prima di poter applicare un nuovo cerotto sulla medesima area cutanea. L'effetto analgesico può persistere per un certo periodo di tempo, dopo la rimozione del cerotto transdermico.

Se restano tracce del cerotto transdermico sulla cute dopo la sua rimozione, queste possono essere eliminate con abbondanti quantità di sapone ed acqua. Non utilizzare alcool o altri solventi per la pulizia. Questi potrebbero infatti penetrare nella cute a causa dell'effetto del cerotto.

Uso nella popolazione pediatrica

L'esperienza in bambini al di sotto di 12 anni è limitata. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Uso nei pazienti anziani

I pazienti anziani vanno tenuti sotto attento controllo e il dosaggio ridotto se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica e renale

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Dolore acuto o post-operatorio, dal momento che la somministrazione non è possibile per brevi periodi.
- Grave compromissione del sistema nervoso centrale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale deve essere impiegato soltanto come parte di un trattamento integrato del dolore nei casi in cui il paziente sia stato adeguatamente valutato dal punto di vista medico, sociale e psicologico.

Il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* deve essere iniziato da un medico con esperienza della farmacocinetica di fentanil cerotti transdermici e consapevole del rischio di comparsa di grave ipoventilazione.

I pazienti che hanno manifestato reazioni avverse gravi dovrebbero essere monitorati per 24 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico, in considerazione dell'emivita del fentanil (vedere paragrafo 5.2).

In caso di dolore cronico di natura non oncologica, può essere preferibile iniziare il trattamento con un oppiaceo potente a rilascio immediato (ad es. morfina) e prescrivere fentanil cerotto transdermico dopo aver determinato l'efficacia e il dosaggio ottimale dell'oppiaceo potente.

Dal momento che non sono disponibili informazioni sulla qualità, sull'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi, il cerotto transdermico non deve essere tagliato.

Se sono necessari dosaggi maggiori di 500 mg di equivalenti di morfina, è raccomandata una rivalutazione della terapia oppioide.

Le più comuni reazioni avverse che seguono la somministrazione di dosi usuali sono sonnolenza, stato di confusione, nausea, vomito e costipazione. Tra queste le prime sono transitorie e la loro causa dovrebbe essere investigata se i sintomi persistono. La costipazione, d'altra parte non termina se non si sospende il trattamento. Tutti questi effetti possono essere attesi e pertanto devono essere prevenuti in modo da ottimizzare il trattamento, in particolar modo la costipazione. Spesso potrebbe essere richiesto un trattamento correttivo. (vedere paragrafo 4.8).

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

Riacutizzazione del dolore

Alcuni studi hanno dimostrato che in quasi tutti i pazienti è stato necessario integrare il trattamento con cerotto a base di fentanil con farmaci potenti a rilascio immediato per arrestare il dolore acuto.

Depressione respiratoria

Come con tutti gli oppiacei potenti, anche con *Fentanyl-ratiopharm* in alcuni pazienti può insorgere depressione respiratoria; i pazienti vanno tenuti sotto controllo in caso di insorgenza di tale effetto. La depressione respiratoria potrebbe persistere anche dopo la rimozione del cerotto. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta con l'incremento del dosaggio di fentanil. Farmaci attivi sul SNC possono aggravare la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti che presentano depressione respiratoria, fentanil deve essere utilizzato solo con cautela e ad un dosaggio più basso.

Malattia polmonare cronica

Nei pazienti affetti da malattie polmonari croniche ostruttive o di altro tipo, fentanil potrebbe far insorgere reazioni avverse più gravi; in tali pazienti, gli oppiacei possono ridurre la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

Dipendenza

Con la somministrazione ripetuta di oppiacei si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica, ma avviene raramente nel trattamento del dolore neoplastico.

Aumento pressione endocranica

Fentanyl-ratiopharm deve essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO₂, come quelli con segni di aumento della pressione endocranica, deterioramento della coscienza o in coma.

Malattia cardiaca

Gli oppiacei possono causare ipotensione, soprattutto in pazienti ipovolemici. Perciò, il trattamento di pazienti ipotesici e/o ipovolemici richiede prudenza. Fentanil può produrre bradicardia. Quindi, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere somministrato con cautela in pazienti che soffrono di bradiaritmie.

Compromessa funzionalità epatica

Il fentanil viene metabolizzato a metaboliti inattivi nel fegato, per cui i pazienti con malattie epatiche possono avere un ritardo della sua eliminazione. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

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. Dati ottenuti dopo somministrazione

endovena di fentanil in pazienti con insufficienza renale suggeriscono che il volume di distribuzione del fentanil può essere modificato dalla dialisi. Ciò può influire sulle concentrazioni sieriche. Se si dovesse somministrare fentanil per via transdermica a pazienti con ridotta funzionalità renale, questi devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per individuare segni di tossicità da fentanil e la dose ridotta se necessario

Pazienti con febbre/esposti a sorgenti esterne di calore

I pazienti con febbre devono essere monitorati per quanto riguarda l'insorgenza di effetti indesiderati da oppiacei dato che aumenti significativi della temperatura corporea possono potenzialmente aumentare la velocità di assorbimento del fentanil. Il sito di applicazione del cerotto non deve essere esposto a sorgenti di calore esterne, ad esempio la sauna.

Pazienti anziani

I dati risultanti da studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono presentare una clearance ridotta, un'emivita del farmaco prolungata e una maggiore sensibilità al principio attivo rispetto a pazienti più giovani. Tuttavia, in studi con *Fentanyl-ratiopharm* i parametri farmacocinetici di fentanil nei pazienti anziani non si sono differenziati significativamente da quelli dei pazienti giovani, sebbene le concentrazioni sieriche abbiano avuto tendenza ad essere più elevate. I pazienti anziani o cachettici vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

Pazienti in età pediatrica

Data la limitata esperienza in bambini al di sotto dei 12 anni di età, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere usato in questo gruppo di età solo dopo aver effettuato un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Allattamento

Dato che Fentanil è escreto nel latte materno, l'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.6).

Pazienti affetti da miastenia gravis

Si possono manifestare reazioni (mio)cloniche non epilettiche. Si deve prestare particolare attenzione nel trattamento di pazienti affetti da miastenia gravis.

Interazioni

In generale l'associazione con derivati dell'acido barbiturico, buprenorfina, albumina e pentazocina deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di derivati dell'acido barbiturico deve essere evitato a causa di un possibile aumento dell'effetto di depressione respiratoria del fentanil .

L'assunzione concomitante di buprenorfina, nalbupina o pentazocina non è raccomandata. Questi composti hanno un'elevata affinità per i recettori degli oppiacei con una attività farmacologia relativamente bassa e quindi antagonizzano in parte l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti che hanno sviluppato dipendenza dagli oppiacei (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di altri farmaci che deprimono il SNC, possono indurre un ulteriore effetto depressivo, ipoventilazione e ipotensione come pure potrebbero verificarsi sedazione o coma.

I farmaci che deprimono il SNC sopra menzionati includono:

- oppiacei
- ansiolitici e tranquillanti
- ipnotici
- anestetici generali
- fenotiazine

- miorilassanti,
- antistaminici sedativi
- bevande alcoliche

può produrre ulteriori effetti depressivi. Si possono verificare anche ipoventilazione, ipotonia come pure sedazione profonda o coma.

Pertanto l'impiego concomitante di uno qualunque dei sopracitati medicinali e sostanze attive richiede il monitoraggio del paziente.

E' stato dimostrato che i MAO-inibitori potenziano l'effetto degli analgesici stupefacenti, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca. Per questa ragione, il fentanil non deve essere somministrato nei 14 giorni successivi alla interruzione di un trattamento con MAO-Inibitori.

Il fentanil è un farmaco caratterizzato da una clearance elevata e viene metabolizzato rapidamente ed estensivamente soprattutto tramite CYP3A4.

L'itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) per via orale alla dose di 200 mg/die per 4 giorni non ha dato effetti significativi sulla farmacocinetica del fentanil somministrato per via endovenosa. Tuttavia, in singoli soggetti sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche. Il ritonavir (uno dei più potenti inibitori del CYP3A4) per via orale, ha comportato una riduzione pari a 2/3 della clearance del fentanil somministrato e.v. e ne ha raddoppiato l'emivita. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ritonavir) con fentanil somministrato per via transdermica può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Ciò può causare un aumento o un prolungamento sia degli effetti terapeutici che delle reazioni avverse con conseguente grave depressione respiratoria. In questi casi il paziente deve essere assistito in modo specifico e monitorato. La somministrazione contemporanea di ritonavir o altro potente inibitore del CYP3A4 e fentanil per via transdermica non è raccomandata a meno che il paziente non sia attentamente monitorato.

4.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza del fentanil durante la gravidanza non è stata stabilita. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. Il fentanil deve essere usato durante la gravidanza solo se è assolutamente necessario. Trattamenti a lungo termine durante la gravidanza potrebbero provocare sintomi da astinenza nel neonato.

Si consiglia di non usare fentanil durante il travaglio ed il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché attraversa la barriera placentare e può causare 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 deve pertanto essere sospeso durante il trattamento e per almeno 72 ore dopo la sospensione di *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm influenza in modo significativo la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ciò deve essere atteso soprattutto all'inizio del trattamento, in fase di modificazione posologica o quando il fentanil viene usato insieme ad alcol o tranquillanti. I pazienti stabilizzati su uno specifico dosaggio non necessariamente richiedono misure restrittive. Pertanto è necessario che i pazienti consultino il medico per verificare se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati utilizzati i seguenti dati di frequenza per la valutazione dell'incidenza delle reazioni avverse:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$)

L'effetto indesiderato più grave del fentanil è la depressione respiratoria.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: sonnolenza

Comune: sedazione, nervosismo, perdita di appetito

Non comune: euforia, amnesia, insonnia, allucinazioni, agitazione

Molto raro: idee deliranti, stati di eccitazione, astenia, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea, capogiri.

Non comune: tremore, parestesie, disturbi del linguaggio.

Molto raro: atassia, convulsioni (incluse crisi cloniche e grande male).

Patologie dell'occhio

Molto raro: ambliopia

Patologie cardiovascolari:

Non comune: tachicardia, bradicardia.

Raro: aritmia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea, ipoventilazione.

Molto raro: depressione respiratoria, apnea.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea, vomito, stipsi

Comune: xerostomia, dispepsia.

Non comune: diarrea.

Raro: singhiozzo.

Molto raro: flatulenza dolorosa, ileo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: sudorazione, prurito.

Comune: reazioni cutanee nel sito di applicazione.

Non comune: esantema, eritema.

Eruzione cutanea, eritema e prurito si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

Patologie renali e urinarie

Non comune: ritenzione urinaria

Molto raro: cistalgia, oliguria.

Disturbi generali

Raro: edema, sensazione di freddo.

Altri effetti indesiderati

Non noti (non possono essere valutati dai dati a disposizione): È possibile che durante il trattamento a lungo termine con fentanil si sviluppino tolleranza, dipendenza fisica e psicologica.

Il passaggio da analgesici oppiacei prescritti in precedenza a *Fentanyl-ratiopharm* o la sospensione brusca della terapia possono determinare l'insorgenza di sintomi da astinenza di oppiacei (per esempio nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio di fentanil sono un'estensione delle sue azioni farmacologiche, ad es. letargia, coma, depressione respiratoria con respiro di Cheyne-Stokes e/o cianosi. Altri sintomi possono consistere in ipotermia, diminuzione del tono muscolare, bradicardia, ipotensione. Segni di tossicità sono rappresentati da sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria, che è il sintomo principale.

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.

Negli adulti si raccomanda la somministrazione endovenosa di una dose iniziale di 0,4 – 2 mg di naloxone cloridrato. In caso di necessità, una dose analoga può essere somministrata ogni 2 o 3 minuti oppure data in infusione continua in misura di 2 mg in 500 ml di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio soluzione 50 mg/ml (5%). La velocità di infusione deve essere regolata in base alle precedenti iniezioni in bolo e alla risposta individuale del paziente. Se non è possibile la somministrazione endovenosa, il naloxone può essere iniettato intramuscolo o sottocute. Con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea, l'effetto si instaura più lentamente rispetto alla somministrazione endovenosa. La somministrazione per via intramuscolare produce un effetto più lungo rispetto alla somministrazione endovenosa. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto esplicato dall'antagonista oppiaceo. L'inversione dell'effetto stupefacente può avere come risultato l'insorgere di dolore acuto e liberazione di catecolamine. Se la situazione clinica del paziente lo giustifica, è importante fornire un trattamento in unità di terapia intensiva. Se dovesse insorgere una ipotensione grave o persistente, deve essere tenuta in considerazione un'ipovolemia, che deve essere gestita con opportuna 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 che interagisce prevalentemente con i recettori μ . Le sue azioni terapeutiche principali sono l'analgesia e la sedazione. Le concentrazioni sieriche di fentanil necessarie per una azione analgesica minima in pazienti non assuefatti a sostanze oppiacee sono comprese fra 0,3 e 1,5 ng/ml; la frequenza delle reazioni avverse aumenta con livelli sierici superiori a 2 ng/ml.

Lo sviluppo di una progressiva tolleranza comporterà un aumento sia delle minime concentrazioni efficaci di fentanil che delle concentrazioni che sono causa di reazioni avverse. La comparsa di tolleranza al farmaco presenta una notevole variazione interindividuale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito ad applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, il fentanil viene assorbito continuamente attraverso la cute in un periodo di 72 ore. Il fentanil viene liberato ad una velocità relativamente costante determinata dalla matrice polimerica e dalla diffusione del fentanil attraverso gli strati epidermici.

Assorbimento

Dopo una prima applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, 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 ottenute dipendono dalle dimensioni del cerotto transdermico di fentanil usato. Ai fini pratici, dalla seconda applicazione a 72 ore si raggiunge una concentrazione sierica allo stato stazionario, che viene mantenuta durante le successive applicazioni di un cerotto della stessa dimensione.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il fentanil viene metabolizzato soprattutto nel fegato dal CYP3A4. Il maggiore metabolita, il norfentanil, non è attivo.

Eliminazione

Quando si interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, le concentrazioni sieriche di fentanil si riducono gradualmente, diminuendo rispettivamente di circa il 50% in 13-22 ore negli adulti o in 22-25 ore nei bambini. L'assorbimento continuo transdermico del fentanil determina una più lenta riduzione delle concentrazioni sieriche rispetto a quanto avviene dopo infusione endovenosa.

Circa il 75% del fentanil viene escreto nelle urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% sotto forma di farmaco immodificato. Approssimativamente il 9% della dose viene rinvenuto nelle feci, soprattutto sotto forma di metaboliti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

I pazienti anziani e debilitati, possono presentare una clearance del fentanil ridotta che determina un prolungamento dell'emivita terminale. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica la capacità di eliminazione del fentanil può essere alterata a causa dei cambiamenti delle proteine plasmatiche e della clearance metabolica che determinano un aumento delle concentrazioni sieriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mettono in rilievo rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per somministrazione ripetuta e genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità dei feti di ratti. Non sono comunque stati dimostrati effetti teratogeni.

Non sono stati condotti studi a lungo termine relativi alla carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato adesivo

Strato adesivo poliacrilico

Strato di copertura

Foglio in polipropilene

Inchiostro da stampa di colore blu

Pellicola protettiva

Foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a un temperatura superiore a 25°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 Kraft rivestita, pellicola di polietilene a bassa densità, pellicola in alluminio, Surlyn (copolimero termoplastico acido etilen-metaacrilico).

Confezione contenente 3, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Elevate quantità di fentanil permangono nei sistemi transdermici anche dopo il loro utilizzo. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e quindi smaltiti o se possibile restituiti al farmacista. Qualsiasi prodotto medicinale inutilizzato deve essere smaltito o riportato in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 50 microgrammi/ora. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 15 cm² contiene 8,25 mg di fentanil.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sullo strato di copertura: "fentanil 50 µg/h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il medicinale è indicato nei casi di dolore cronico grave che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici oppiacei.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia è individuale, deve basarsi sull'eventuale impiego precedente di oppiacei da parte del paziente e tenere in considerazione:

- possibile sviluppo di tolleranza,
- le condizioni generali e lo stato clinico attuali del paziente e
- il grado di severità del disturbo

Il dosaggio richiesto di fentanil è aggiustato individualmente e deve essere fissato regolarmente dopo ciascuna somministrazione

Pazienti ai quali non sono mai stati somministrati oppiacei

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio di 12.5 microgrammi/ora che dovrebbero essere impiegati per il dosaggio iniziale. In pazienti molto anziani o deboli non è raccomandato iniziare un trattamento oppioide con *Fentanyl-ratiopharm* a causa della nota suscettibilità a trattamenti con oppiacei. In questi casi, è preferibile iniziare il trattamento con basse dosi di morfina a rilascio immediato e prescrivere *Fentanyl-ratiopharm* solo dopo la determinazione del dosaggio ottimale.

Passaggio da altri oppioidi

Quando si passa dal trattamento con oppiacei per via orale o parenterale al trattamento a base di fentanil il dosaggio iniziale deve essere calcolato come segue:

1. Determinare la quantità di analgesici richiesta nelle 24 ore
2. Convertire la quantità totale ottenuta alle dosi equianalgesiche di morfina usando la Tabella 1.
3. La dose corrispondente di fentanil deve essere determinata come segue:
 - a) utilizzando la tabella 2 per pazienti che necessitano un passaggio ad altri oppiacei (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 150:1)

b) utilizzando la tabella 3 per pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 100:1)

Tabella 1. Conversione di efficacia equianalgescica (mg)

Tutte le dosi in tabella sono equivalenti per effetto analgesico a 10 mg di morfina somministrata per via parenterale.

Sostanza attiva	Dosi equianalgesciche (mg)	
	parenterale (im)	orale
Morfina	10	30-40
Idromorfone	1,5	7,5
Ossicodone	10-15	20-30
Metadone	10	20
Levorfano	2	4
Oximorfina	1	10 (rettale)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeina	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublinguale)
Chetobemidone	10	20-30

Tabella 2: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(per pazienti che necessitano il passaggio ad altri oppiacei)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 44	12.5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Tabella 3: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 60	12.5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125

330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La combinazione di diversi cerotti transdermici può determinare una velocità di rilascio del fentanil superiore a 100 microgrammi/ora.

La valutazione iniziale del massimo effetto analgesico di *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere effettuata prima che siano trascorse 24 ore. Ciò è dovuto al fatto che le concentrazioni sieriche di fentanil aumentano gradualmente durante le prime 24 ore dall'applicazione del cerotto.

Nelle prime 12 ore successive al passaggio al trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* il paziente continua a ricevere il precedente analgesico alla dose precedentemente somministrata; nelle 12 ore successive la posologia di tale analgesico verrà modificata in base alle necessità del paziente.

Determinazione della posologia e terapia di mantenimento

Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore. La posologia va determinata individualmente sino a raggiungimento dell'efficacia analgesica. Nei pazienti che sentono una marcata riduzione nel periodo che va dalle 48 alle 72 ore dopo l'applicazione, si potrebbe rendere necessaria la sostituzione del fentanil dopo 48 ore.

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio pari a 12.5 microgrammi/ora e questi cerotti sono appropriati per una somministrazione nell'area di dosaggio più bassa. Se alla fine del primo periodo di applicazione l'analgesia non è sufficiente, la dose può essere aumentata dopo 3 giorni, fino a che non si ottiene per ciascun paziente l'effetto desiderato. Di norma, la posologia deve essere ulteriormente aggiustata con incrementi di 25 microgrammi/ora, sebbene si debba tenere conto degli ulteriori analgesici necessari e dell'entità del dolore del paziente. I pazienti potrebbero avere periodicamente necessità di dosi integrative di un analgesico a breve durata d'azione in caso di riacutizzazioni dolorose transitorie. Quando la dose di *Fentanyl-ratiopharm* supera i 300 microgrammi/ora, potrebbe essere necessario il ricorso a metodi aggiuntivi o alternativi di analgesia o alla somministrazione di sostanze oppiacee alternative.

Sono stati segnalati sintomi da astinenza in fase di passaggio da un trattamento a lungo termine con morfina ad un cerotto transdermico a base di fentanil, nonostante un'adeguata efficacia analgesica. In caso di sintomi da astinenza, si raccomanda di trattare il paziente con basse dosi di morfina a breve durata d'azione.

Modifica o interruzione della terapia

Se fosse necessaria l'interruzione della terapia con il cerotto, la sua sostituzione con altri farmaci oppiacei deve essere graduale, iniziando con un dosaggio basso da aumentare gradualmente. Questo perché i livelli plasmatici di fentanil diminuiscono gradualmente dopo la rimozione del cerotto; sono necessarie almeno 17 ore perché la concentrazione sierica di fentanil diminuisca del 50%. Come regola generale, l'interruzione di una analgesia con oppiacei deve essere graduale per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore muscolare). La Tavola 2 non deve essere utilizzata per passare da un trattamento con cerotto transdermico di fentanil a un trattamento con morfina.

Metodo di somministrazione

Non appena estratto dalla confezione e subito dopo la rimozione della pellicola protettiva, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere applicato su un'area priva di peli nella parte superiore del corpo (torace, schiena, braccio). La rimozione di eventuali peli deve avvenire utilizzando delle forbici piuttosto che un rasoio.

Prima dell'applicazione la cute deve essere scrupolosamente lavata con acqua pulita (non si usino prodotti detergenti) ed accuratamente asciugata. Il cerotto transdermico va quindi premuto sul sito di applicazione con il palmo della mano per circa 30 secondi. La sezione di pelle in cui viene applicato il cerotto deve essere priva di microlesioni (dovute ad esempio a radiazioni o rasatura) e di irritazioni.

Dato che il cerotto transdermico è protetto da una pellicola esterna resistente all'acqua è possibile indossarlo anche sotto la doccia.

Saltuariamente, potrebbe essere necessaria un'adesione supplementare del cerotto.

Nel caso vengano effettuati incrementi posologici progressivi, è possibile che l'area di superficie attiva necessaria raggiunga un punto in cui non sono possibili ulteriori incrementi.

Durata della somministrazione

Il cerotto deve essere cambiato dopo 72 ore. Nel caso sia necessario sostituire il cerotto prima del tempo, la sostituzione non dovrebbe aver luogo prima che siano trascorse 48 ore, altrimenti potrebbe verificarsi un aumento delle concentrazioni medie di fentanil. Ogni nuovo cerotto deve essere applicato su un'area cutanea differente. È necessario che sia trascorso un periodo di 7 giorni prima di poter applicare un nuovo cerotto sulla medesima area cutanea. L'effetto analgesico può persistere per un certo periodo di tempo, dopo la rimozione del cerotto transdermico.

Se restano tracce del cerotto transdermico sulla cute dopo la sua rimozione, queste possono essere eliminate con abbondanti quantità di sapone ed acqua. Non utilizzare alcool o altri solventi per la pulizia. Questi potrebbero infatti penetrare nella cute a causa dell'effetto del cerotto.

Uso nella popolazione pediatrica

L'esperienza in bambini al di sotto di 12 anni è limitata. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Uso nei pazienti anziani

I pazienti anziani vanno tenuti sotto attento controllo e il dosaggio ridotto se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica e renale

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Dolore acuto o post-operatorio, dal momento che la somministrazione non è possibile per brevi periodi.
- Grave compromissione del sistema nervoso centrale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale deve essere impiegato soltanto come parte di un trattamento integrato del dolore nei casi in cui il paziente sia stato adeguatamente valutato dal punto di vista medico, sociale e psicologico.

Il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* deve essere iniziato da un medico con esperienza della farmacocinetica di fentanil cerotti transdermici e consapevole del rischio di comparsa di grave ipoventilazione.

I pazienti che hanno manifestato reazioni avverse gravi dovrebbero essere monitorati per 24 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico, in considerazione dell'emivita del fentanil (vedere paragrafo 5.2).

In caso di dolore cronico di natura non oncologica, può essere preferibile iniziare il trattamento con un oppiaceo potente a rilascio immediato (ad es. morfina) e prescrivere fentanil cerotto transdermico dopo aver determinato l'efficacia e il dosaggio ottimale dell'oppiaceo potente.

Dal momento che non sono disponibili informazioni sulla qualità, sull'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi, il cerotto transdermico non deve essere tagliato.

Se sono necessari dosaggi maggiori di 500 mg di equivalenti di morfina, è raccomandata una rivalutazione della terapia oppioide.

Le più comuni reazioni avverse che seguono la somministrazione di dosi usuali sono sonnolenza, stato di confusione, nausea, vomito e costipazione. Tra queste le prime sono transitorie e la loro causa dovrebbe essere investigata se i sintomi persistono. La costipazione, d'altra parte non termina se non si sospende il trattamento. Tutti questi effetti possono essere attesi e pertanto devono essere prevenuti in modo da ottimizzare il trattamento, in particolar modo la costipazione. Spesso potrebbe essere richiesto un trattamento correttivo. (vedere paragrafo 4.8).

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

Riacutizzazione del dolore

Alcuni studi hanno dimostrato che in quasi tutti i pazienti è stato necessario integrare il trattamento con cerotto a base di fentanil con farmaci potenti a rilascio immediato per arrestare il dolore acuto.

Depressione respiratoria

Come con tutti gli oppiacei potenti, anche con *Fentanyl-ratiopharm* in alcuni pazienti può insorgere depressione respiratoria; i pazienti vanno tenuti sotto controllo in caso di insorgenza di tale effetto. La depressione respiratoria potrebbe persistere anche dopo la rimozione del cerotto. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta con l'incremento del dosaggio di fentanil. Farmaci attivi sul SNC possono aggravare la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti che presentano depressione respiratoria, fentanil deve essere utilizzato solo con cautela e ad un dosaggio più basso.

Malattia polmonare cronica

Nei pazienti affetti da malattie polmonari croniche ostruttive o di altro tipo, fentanil potrebbe far insorgere reazioni avverse più gravi; in tali pazienti, gli oppiacei possono ridurre la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

Dipendenza

Con la somministrazione ripetuta di oppiacei si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica, ma avviene raramente nel trattamento del dolore neoplastico.

Aumento pressione endocranica

Fentanyl-ratiopharm deve essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO₂, come quelli con segni di aumento della pressione endocranica, deterioramento della coscienza o in coma.

Malattia cardiaca

Gli oppiacei possono causare ipotensione, soprattutto in pazienti ipovolemici. Perciò, il trattamento di pazienti ipotesi e/o ipovolemici richiede prudenza. Fentanil può produrre bradicardia. Quindi, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere somministrato con cautela in pazienti che soffrono di bradiaritmie.

Compromessa funzionalità epatica

Il fentanil viene metabolizzato a metaboliti inattivi nel fegato, per cui i pazienti con malattie epatiche possono avere un ritardo della sua eliminazione. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

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. Dati ottenuti dopo somministrazione

endovena di fentanil in pazienti con insufficienza renale suggeriscono che il volume di distribuzione del fentanil può essere modificato dalla dialisi. Ciò può influire sulle concentrazioni sieriche. Se si dovesse somministrare fentanil per via transdermica a pazienti con ridotta funzionalità renale, questi devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per individuare segni di tossicità da fentanil e la dose ridotta se necessario

Pazienti con febbre/esposti a sorgenti esterne di calore

I pazienti con febbre devono essere monitorati per quanto riguarda l'insorgenza di effetti indesiderati da oppiacei dato che aumenti significativi della temperatura corporea possono potenzialmente aumentare la velocità di assorbimento del fentanil. Il sito di applicazione del cerotto non deve essere esposto a sorgenti di calore esterne, ad esempio la sauna.

Pazienti anziani

I dati risultanti da studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono presentare una clearance ridotta, un'emivita del farmaco prolungata e una maggiore sensibilità al principio attivo rispetto a pazienti più giovani. Tuttavia, in studi con *Fentanyl-ratiopharm* i parametri farmacocinetici di fentanil nei pazienti anziani non si sono differenziati significativamente da quelli dei pazienti giovani, sebbene le concentrazioni sieriche abbiano avuto tendenza ad essere più elevate. I pazienti anziani o cachettici vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

Pazienti in età pediatrica

Data la limitata esperienza in bambini al di sotto dei 12 anni di età, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere usato in questo gruppo di età solo dopo aver effettuato un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Allattamento

Dato che Fentanil è escreto nel latte materno, l'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.6).

Pazienti affetti da miastenia gravis

Si possono manifestare reazioni (mio)cloniche non epilettiche. Si deve prestare particolare attenzione nel trattamento di pazienti affetti da miastenia gravis.

Interazioni

In generale l'associazione con derivati dell'acido barbiturico, buprenorfina, albumina e pentazocina deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di derivati dell'acido barbiturico deve essere evitato a causa di un possibile aumento dell'effetto di depressione respiratoria del fentanil .

L'assunzione concomitante di buprenorfina, nalbuprina o pentazocina non è raccomandata. Questi composti hanno un'elevata affinità per i recettori degli oppiacei con una attività farmacologia relativamente bassa e quindi antagonizzano in parte l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti che hanno sviluppato dipendenza dagli oppiacei (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di altri farmaci che deprimono il SNC, possono indurre un ulteriore effetto depressivo, ipoventilazione e ipotensione come pure potrebbero verificarsi sedazione o coma.

I farmaci che deprimono il SNC sopra menzionati includono:

- oppiacei
- ansiolitici e tranquillanti
- ipnotici
- anestetici generali
- fenotiazine

- miorilassanti,
- antistaminici sedativi
- bevande alcoliche

può produrre ulteriori effetti depressivi. Si possono verificare anche ipoventilazione, ipotonia come pure sedazione profonda o coma.

Pertanto l'impiego concomitante di uno qualunque dei sopracitati medicinali e sostanze attive richiede il monitoraggio del paziente.

E' stato dimostrato che i MAO-inibitori potenziano l'effetto degli analgesici stupefacenti, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca. Per questa ragione, il fentanil non deve essere somministrato nei 14 giorni successivi alla interruzione di un trattamento con MAO-Inibitori.

Il fentanil è un farmaco caratterizzato da una clearance elevata e viene metabolizzato rapidamente ed estensivamente soprattutto tramite CYP3A4.

L'itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) per via orale alla dose di 200 mg/die per 4 giorni non ha dato effetti significativi sulla farmacocinetica del fentanil somministrato per via endovenosa. Tuttavia, in singoli soggetti sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche. Il ritonavir (uno dei più potenti inibitori del CYP3A4) per via orale, ha comportato una riduzione pari a 2/3 della clearance del fentanil somministrato e.v. e ne ha raddoppiato l'emivita. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ritonavir) con fentanil somministrato per via transdermica può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Ciò può causare un aumento o un prolungamento sia degli effetti terapeutici che delle reazioni avverse con conseguente grave depressione respiratoria. In questi casi il paziente deve essere assistito in modo specifico e monitorato. La somministrazione contemporanea di ritonavir o altro potente inibitore del CYP3A4 e fentanil per via transdermica non è raccomandata a meno che il paziente non sia attentamente monitorato.

4.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza del fentanil durante la gravidanza non è stata stabilita. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. Il fentanil deve essere usato durante la gravidanza solo se è assolutamente necessario. Trattamenti a lungo termine durante la gravidanza potrebbero provocare sintomi da astinenza nel neonato.

Si consiglia di non usare fentanil durante il travaglio ed il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché attraversa la barriera placentare e può causare 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 deve pertanto essere sospeso durante il trattamento e per almeno 72 ore dopo la sospensione di *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm influenza in modo significativo la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ciò deve essere atteso soprattutto all'inizio del trattamento, in fase di modificazione posologica o quando il fentanil viene usato insieme ad alcol o tranquillanti. I pazienti stabilizzati su uno specifico dosaggio non necessariamente richiedono misure restrittive. Pertanto è necessario che i pazienti consultino il medico per verificare se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati utilizzati i seguenti dati di frequenza per la valutazione dell'incidenza delle reazioni avverse:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$)

L'effetto indesiderato più grave del fentanil è la depressione respiratoria.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: sonnolenza

Comune: sedazione, nervosismo, perdita di appetito

Non comune: euforia, amnesia, insonnia, allucinazioni, agitazione

Molto raro: idee deliranti, stati di eccitazione, astenia, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea, capogiri.

Non comune: tremore, parestesie, disturbi del linguaggio.

Molto raro: atassia, convulsioni (incluse crisi cloniche e grande male).

Patologie dell'occhio

Molto raro: ambliopia

Patologie cardiovascolari:

Non comune: tachicardia, bradicardia.

Raro: aritmia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea, ipoventilazione.

Molto raro: depressione respiratoria, apnea.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea, vomito, stipsi

Comune: xerostomia, dispepsia.

Non comune: diarrea.

Raro: singhiozzo.

Molto raro: flatulenza dolorosa, ileo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: sudorazione, prurito.

Comune: reazioni cutanee nel sito di applicazione.

Non comune: esantema, eritema.

Eruzione cutanea, eritema e prurito si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

Patologie renali e urinarie

Non comune: ritenzione urinaria

Molto raro: cistalgia, oliguria.

Disturbi generali

Raro: edema, sensazione di freddo.

Altri effetti indesiderati

Non noti (non possono essere valutati dai dati a disposizione): È possibile che durante il trattamento a lungo termine con fentanil si sviluppino tolleranza, dipendenza fisica e psicologica.

Il passaggio da analgesici oppiacei prescritti in precedenza a *Fentanyl-ratiopharm* o la sospensione brusca della terapia possono determinare l'insorgenza di sintomi da astinenza di oppiacei (per esempio nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio di fentanil sono un'estensione delle sue azioni farmacologiche, ad es. letargia, coma, depressione respiratoria con respiro di Cheyne-Stokes e/o cianosi. Altri sintomi possono consistere in ipotermia, diminuzione del tono muscolare, bradicardia, ipotensione. Segni di tossicità sono rappresentati da sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria, che è il sintomo principale.

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.

Negli adulti si raccomanda la somministrazione endovenosa di una dose iniziale di 0,4 – 2 mg di naloxone cloridrato. In caso di necessità, una dose analoga può essere somministrata ogni 2 o 3 minuti oppure data in infusione continua in misura di 2 mg in 500 ml di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio soluzione 50 mg/ml (5%). La velocità di infusione deve essere regolata in base alle precedenti iniezioni in bolo e alla risposta individuale del paziente. Se non è possibile la somministrazione endovenosa, il naloxone può essere iniettato intramuscolo o sottocute. Con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea, l'effetto si instaura più lentamente rispetto alla somministrazione endovenosa. La somministrazione per via intramuscolare produce un effetto più lungo rispetto alla somministrazione endovenosa. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto esplicato dall'antagonista oppiaceo. L'inversione dell'effetto stupefacente può avere come risultato l'insorgere di dolore acuto e liberazione di catecolamine. Se la situazione clinica del paziente lo giustifica, è importante fornire un trattamento in unità di terapia intensiva. Se dovesse insorgere una ipotensione grave o persistente, deve essere tenuta in considerazione un'ipovolemia, che deve essere gestita con opportuna 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 che interagisce prevalentemente con i recettori μ . Le sue azioni terapeutiche principali sono l'analgesia e la sedazione. Le concentrazioni sieriche di fentanil necessarie per una azione analgesica minima in pazienti non assuefatti a sostanze oppiacee sono comprese fra 0,3 e 1,5 ng/ml; la frequenza delle reazioni avverse aumenta con livelli sierici superiori a 2 ng/ml.

Lo sviluppo di una progressiva tolleranza comporterà un aumento sia delle minime concentrazioni efficaci di fentanil che delle concentrazioni che sono causa di reazioni avverse. La comparsa di tolleranza al farmaco presenta una notevole variazione interindividuale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito ad applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, il fentanil viene assorbito continuamente attraverso la cute in un periodo di 72 ore. Il fentanil viene liberato ad una velocità relativamente costante determinata dalla matrice polimerica e dalla diffusione del fentanil attraverso gli strati epidermici.

Assorbimento

Dopo una prima applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, 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 ottenute dipendono dalle dimensioni del cerotto transdermico di fentanil usato. Ai fini pratici, dalla seconda applicazione a 72 ore si raggiunge una concentrazione sierica allo stato stazionario, che viene mantenuta durante le successive applicazioni di un cerotto della stessa dimensione.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il fentanil viene metabolizzato soprattutto nel fegato dal CYP3A4. Il maggiore metabolita, il norfentanil, non è attivo.

Eliminazione

Quando si interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, le concentrazioni sieriche di fentanil si riducono gradualmente, diminuendo rispettivamente di circa il 50% in 13-22 ore negli adulti o in 22-25 ore nei bambini. L'assorbimento continuo transdermico del fentanil determina una più lenta riduzione delle concentrazioni sieriche rispetto a quanto avviene dopo infusione endovenosa.

Circa il 75% del fentanil viene escreto nelle urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% sotto forma di farmaco immodificato. Approssimativamente il 9% della dose viene rinvenuto nelle feci, soprattutto sotto forma di metaboliti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

I pazienti anziani e debilitati, possono presentare una clearance del fentanil ridotta che determina un prolungamento dell'emivita terminale. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica la capacità di eliminazione del fentanil può essere alterata a causa dei cambiamenti delle proteine plasmatiche e della clearance metabolica che determinano un aumento delle concentrazioni sieriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mettono in rilievo rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per somministrazione ripetuta e genotossicità. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità dei feti di ratti. Non sono comunque stati dimostrati effetti teratogeni. Non sono stati condotti studi a lungo termine relativi alla carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato adesivo

Strato adesivo poliacrilico

Strato di copertura

Foglio in polipropilene

Inchiostro da stampa di colore blu

Pellicola protettiva

Foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a un temperatura superiore a 25°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 Kraft rivestita, pellicola di polietilene a bassa densità, pellicola in alluminio, Surlyn (copolimero termoplastico acido etilen-metaacrilico).

Confezione contenente 3, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Elevate quantità di fentanil permangono nei sistemi transdermici anche dopo il loro utilizzo. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e quindi smaltiti o se possibile restituiti al farmacista. Qualsiasi prodotto medicinale inutilizzato deve essere smaltito o riportato in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 75 microgrammi/ora. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 22,5 cm² contiene 12,375 mg di fentanil

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sullo strato di copertura: “fentanil 75 µg/h”.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il medicinale è indicato nei casi di dolore cronico grave che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici oppiacei.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia è individuale, deve basarsi sull'eventuale impiego precedente di oppiacei da parte del paziente e tenere in considerazione:

- possibile sviluppo di tolleranza,
- le condizioni generali e lo stato clinico attuali del paziente e
- il grado di severità del disturbo

Il dosaggio richiesto di fentanil è aggiustato individualmente e deve essere fissato regolarmente dopo ciascuna somministrazione

Pazienti ai quali non sono mai stati somministrati oppiacei

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio di 12.5 microgrammi/ora che dovrebbero essere impiegati per il dosaggio iniziale. In pazienti molto anziani o deboli non è raccomandato iniziare un trattamento oppioide con *Fentanyl-ratiopharm* a causa della nota suscettibilità a trattamenti con oppiacei. In questi casi, è preferibile iniziare il trattamento con basse dosi di morfina a rilascio immediato e prescrivere *Fentanyl-ratiopharm* solo dopo la determinazione del dosaggio ottimale.

Passaggio da altri oppioidi

Quando si passa dal trattamento con oppiacei per via orale o parenterale al trattamento a base di fentanil il dosaggio iniziale deve essere calcolato come segue:

1. Determinare la quantità di analgesici richiesta nelle 24 ore
2. Convertire la quantità totale ottenuta alle dosi equianalgesiche di morfina usando la Tabella 1.
3. La dose corrispondente di fentanil deve essere determinata come segue:
 - a) utilizzando la tabella 2 per pazienti che necessitano un passaggio ad altri oppiacei (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 150:1)

b) utilizzando la tabella 3 per pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 100:1)

Tabella 1. Conversione di efficacia equianalgescica (mg)

Tutte le dosi in tabella sono equivalenti per effetto analgesico a 10 mg di morfina somministrata per via parenterale.

Sostanza attiva	Dosi equianalgesciche (mg)	
	parenterale (im)	orale
Morfina	10	30-40
Idromorfone	1,5	7,5
Ossicodone	10-15	20-30
Metadone	10	20
Levorfano	2	4
Oximorfina	1	10 (rettale)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeina	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublinguale)
Chetobemidone	10	20-30

Tabella 2: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(per pazienti che necessitano il passaggio ad altri oppiacei)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 44	12.5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Tabella 3: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 60	12.5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125

330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La combinazione di diversi cerotti transdermici può determinare una velocità di rilascio del fentanil superiore a 100 microgrammi/ora.

La valutazione iniziale del massimo effetto analgesico di *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere effettuata prima che siano trascorse 24 ore. Ciò è dovuto al fatto che le concentrazioni sieriche di fentanil aumentano gradualmente durante le prime 24 ore dall'applicazione del cerotto.

Nelle prime 12 ore successive al passaggio al trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* il paziente continua a ricevere il precedente analgesico alla dose precedentemente somministrata; nelle 12 ore successive la posologia di tale analgesico verrà modificata in base alle necessità del paziente.

Determinazione della posologia e terapia di mantenimento

Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore. La posologia va determinata individualmente sino a raggiungimento dell'efficacia analgesica. Nei pazienti che sentono una marcata riduzione nel periodo che va dalle 48 alle 72 ore dopo l'applicazione, si potrebbe rendere necessaria la sostituzione del fentanil dopo 48 ore.

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio pari a 12.5 microgrammi/ora e questi cerotti sono appropriati per una somministrazione nell'area di dosaggio più bassa. Se alla fine del primo periodo di applicazione l'analgesia non è sufficiente, la dose può essere aumentata dopo 3 giorni, fino a che non si ottiene per ciascun paziente l'effetto desiderato. Di norma, la posologia deve essere ulteriormente aggiustata con incrementi di 25 microgrammi/ora, sebbene si debba tenere conto degli ulteriori analgesici necessari e dell'entità del dolore del paziente. I pazienti potrebbero avere periodicamente necessità di dosi integrative di un analgesico a breve durata d'azione in caso di riacutizzazioni dolorose transitorie. Quando la dose di *Fentanyl-ratiopharm* supera i 300 microgrammi/ora, potrebbe essere necessario il ricorso a metodi aggiuntivi o alternativi di analgesia o alla somministrazione di sostanze oppiacee alternative.

Sono stati segnalati sintomi da astinenza in fase di passaggio da un trattamento a lungo termine con morfina ad un cerotto transdermico a base di fentanil, nonostante un'adeguata efficacia analgesica. In caso di sintomi da astinenza, si raccomanda di trattare il paziente con basse dosi di morfina a breve durata d'azione.

Modifica o interruzione della terapia

Se fosse necessaria l'interruzione della terapia con il cerotto, la sua sostituzione con altri farmaci oppiacei deve essere graduale, iniziando con un dosaggio basso da aumentare gradualmente. Questo perché i livelli plasmatici di fentanil diminuiscono gradualmente dopo la rimozione del cerotto; sono necessarie almeno 17 ore perché la concentrazione sierica di fentanil diminuisca del 50%. Come regola generale, l'interruzione di una analgesia con oppiacei deve essere graduale per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore muscolare). La Tavola 2 non deve essere utilizzata per passare da un trattamento con cerotto transdermico di fentanil a un trattamento con morfina.

Metodo di somministrazione

Non appena estratto dalla confezione e subito dopo la rimozione della pellicola protettiva, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere applicato su un'area priva di peli nella parte superiore del corpo (torace, schiena, braccio). La rimozione di eventuali peli deve avvenire utilizzando delle forbici piuttosto che un rasoio.

Prima dell'applicazione la cute deve essere scrupolosamente lavata con acqua pulita (non si usino prodotti detergenti) ed accuratamente asciugata. Il cerotto transdermico va quindi premuto sul sito di applicazione con il palmo della mano per circa 30 secondi. La sezione di pelle in cui viene applicato il cerotto deve essere priva di microlesioni (dovute ad esempio a radiazioni o rasatura) e di irritazioni.

Dato che il cerotto transdermico è protetto da una pellicola esterna resistente all'acqua è possibile indossarlo anche sotto la doccia.

Saltuariamente, potrebbe essere necessaria un'adesione supplementare del cerotto.

Nel caso vengano effettuati incrementi posologici progressivi, è possibile che l'area di superficie attiva necessaria raggiunga un punto in cui non sono possibili ulteriori incrementi.

Durata della somministrazione

Il cerotto deve essere cambiato dopo 72 ore. Nel caso sia necessario sostituire il cerotto prima del tempo, la sostituzione non dovrebbe aver luogo prima che siano trascorse 48 ore, altrimenti potrebbe verificarsi un aumento delle concentrazioni medie di fentanil. Ogni nuovo cerotto deve essere applicato su un'area cutanea differente. È necessario che sia trascorso un periodo di 7 giorni prima di poter applicare un nuovo cerotto sulla medesima area cutanea. L'effetto analgesico può persistere per un certo periodo di tempo, dopo la rimozione del cerotto transdermico.

Se restano tracce del cerotto transdermico sulla cute dopo la sua rimozione, queste possono essere eliminate con abbondanti quantità di sapone ed acqua. Non utilizzare alcool o altri solventi per la pulizia. Questi potrebbero infatti penetrare nella cute a causa dell'effetto del cerotto.

Uso nella popolazione pediatrica

L'esperienza in bambini al di sotto di 12 anni è limitata. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Uso nei pazienti anziani

I pazienti anziani vanno tenuti sotto attento controllo e il dosaggio ridotto se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica e renale

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Dolore acuto o post-operativo, dal momento che la somministrazione non è possibile per brevi periodi.
- Grave compromissione del sistema nervoso centrale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale deve essere impiegato soltanto come parte di un trattamento integrato del dolore nei casi in cui il paziente sia stato adeguatamente valutato dal punto di vista medico, sociale e psicologico.

Il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* deve essere iniziato da un medico con esperienza della farmacocinetica di fentanil cerotti transdermici e consapevole del rischio di comparsa di grave ipoventilazione.

I pazienti che hanno manifestato reazioni avverse gravi dovrebbero essere monitorati per 24 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico, in considerazione dell'emivita del fentanil (vedere paragrafo 5.2).

In caso di dolore cronico di natura non oncologica, può essere preferibile iniziare il trattamento con un oppiaceo potente a rilascio immediato (ad es. morfina) e prescrivere fentanil cerotto transdermico dopo aver determinato l'efficacia e il dosaggio ottimale dell'oppiaceo potente.

Dal momento che non sono disponibili informazioni sulla qualità, sull'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi, il cerotto transdermico non deve essere tagliato.

Se sono necessari dosaggi maggiori di 500 mg di equivalenti di morfina, è raccomandata una rivalutazione della terapia oppioide.

Le più comuni reazioni avverse che seguono la somministrazione di dosi usuali sono sonnolenza, stato di confusione, nausea, vomito e costipazione. Tra queste le prime sono transitorie e la loro causa dovrebbe essere investigata se i sintomi persistono. La costipazione, d'altra parte non termina se non si sospende il trattamento. Tutti questi effetti possono essere attesi e pertanto devono essere prevenuti in modo da ottimizzare il trattamento, in particolar modo la costipazione. Spesso potrebbe essere richiesto un trattamento correttivo. (vedere paragrafo 4.8).

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

Riacutizzazione del dolore

Alcuni studi hanno dimostrato che in quasi tutti i pazienti è stato necessario integrare il trattamento con cerotto a base di fentanil con farmaci potenti a rilascio immediato per arrestare il dolore acuto.

Depressione respiratoria

Come con tutti gli oppiacei potenti, anche con *Fentanyl-ratiopharm* in alcuni pazienti può insorgere depressione respiratoria; i pazienti vanno tenuti sotto controllo in caso di insorgenza di tale effetto. La depressione respiratoria potrebbe persistere anche dopo la rimozione del cerotto. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta con l'incremento del dosaggio di fentanil. Farmaci attivi sul SNC possono aggravare la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti che presentano depressione respiratoria, fentanil deve essere utilizzato solo con cautela e ad un dosaggio più basso.

Malattia polmonare cronica

Nei pazienti affetti da malattie polmonari croniche ostruttive o di altro tipo, fentanil potrebbe far insorgere reazioni avverse più gravi; in tali pazienti, gli oppiacei possono ridurre la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

Dipendenza

Con la somministrazione ripetuta di oppiacei si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica, ma avviene raramente nel trattamento del dolore neoplastico.

Aumento pressione endocranica

Fentanyl-ratiopharm deve essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO₂, come quelli con segni di aumento della pressione endocranica, deterioramento della coscienza o in coma.

Malattia cardiaca

Gli oppiacei possono causare ipotensione, soprattutto in pazienti ipovolemici. Perciò, il trattamento di pazienti ipotesici e/o ipovolemici richiede prudenza. Fentanil può produrre bradicardia. Quindi, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere somministrato con cautela in pazienti che soffrono di bradiaritmie.

Compromessa funzionalità epatica

Il fentanil viene metabolizzato a metaboliti inattivi nel fegato, per cui i pazienti con malattie epatiche possono avere un ritardo della sua eliminazione. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

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. Dati ottenuti dopo somministrazione

endovena di fentanil in pazienti con insufficienza renale suggeriscono che il volume di distribuzione del fentanil può essere modificato dalla dialisi. Ciò può influire sulle concentrazioni sieriche. Se si dovesse somministrare fentanil per via transdermica a pazienti con ridotta funzionalità renale, questi devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per individuare segni di tossicità da fentanil e la dose ridotta se necessario

Pazienti con febbre/esposti a sorgenti esterne di calore

I pazienti con febbre devono essere monitorati per quanto riguarda l'insorgenza di effetti indesiderati da oppiacei dato che aumenti significativi della temperatura corporea possono potenzialmente aumentare la velocità di assorbimento del fentanil. Il sito di applicazione del cerotto non deve essere esposto a sorgenti di calore esterne, ad esempio la sauna.

Pazienti anziani

I dati risultanti da studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono presentare una clearance ridotta, un'emivita del farmaco prolungata e una maggiore sensibilità al principio attivo rispetto a pazienti più giovani. Tuttavia, in studi con *Fentanyl-ratiopharm* i parametri farmacocinetici di fentanil nei pazienti anziani non si sono differenziati significativamente da quelli dei pazienti giovani, sebbene le concentrazioni sieriche abbiano avuto tendenza ad essere più elevate. I pazienti anziani o cachettici vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

Pazienti in età pediatrica

Data la limitata esperienza in bambini al di sotto dei 12 anni di età, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere usato in questo gruppo di età solo dopo aver effettuato un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Allattamento

Dato che Fentanil è escreto nel latte materno, l'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.6).

Pazienti affetti da miastenia gravis

Si possono manifestare reazioni (mio)cloniche non epilettiche. Si deve prestare particolare attenzione nel trattamento di pazienti affetti da miastenia gravis.

Interazioni

In generale l'associazione con derivati dell'acido barbiturico, buprenorfina, albumina e pentazocina deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di derivati dell'acido barbiturico deve essere evitato a causa di un possibile aumento dell'effetto di depressione respiratoria del fentanil .

L'assunzione concomitante di buprenorfina, nalbupina o pentazocina non è raccomandata. Questi composti hanno un'elevata affinità per i recettori degli oppiacei con una attività farmacologia relativamente bassa e quindi antagonizzano in parte l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti che hanno sviluppato dipendenza dagli oppiacei (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di altri farmaci che deprimono il SNC, possono indurre un ulteriore effetto depressivo, ipoventilazione e ipotensione come pure potrebbero verificarsi sedazione o coma.

I farmaci che deprimono il SNC sopra menzionati includono:

- oppiacei
- ansiolitici e tranquillanti
- ipnotici
- anestetici generali
- fenotiazine

- miorilassanti,
- antistaminici sedativi
- bevande alcoliche

può produrre ulteriori effetti depressivi. Si possono verificare anche ipoventilazione, ipotonia come pure sedazione profonda o coma.

Pertanto l'impiego concomitante di uno qualunque dei sopracitati medicinali e sostanze attive richiede il monitoraggio del paziente.

E' stato dimostrato che i MAO-inibitori potenziano l'effetto degli analgesici stupefacenti, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca. Per questa ragione, il fentanil non deve essere somministrato nei 14 giorni successivi alla interruzione di un trattamento con MAO-Inibitori.

Il fentanil è un farmaco caratterizzato da una clearance elevata e viene metabolizzato rapidamente ed estensivamente soprattutto tramite CYP3A4.

L'itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) per via orale alla dose di 200 mg/die per 4 giorni non ha dato effetti significativi sulla farmacocinetica del fentanil somministrato per via endovenosa. Tuttavia, in singoli soggetti sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche. Il ritonavir (uno dei più potenti inibitori del CYP3A4) per via orale, ha comportato una riduzione pari a 2/3 della clearance del fentanil somministrato e.v. e ne ha raddoppiato l'emivita. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ritonavir) con fentanil somministrato per via transdermica può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Ciò può causare un aumento o un prolungamento sia degli effetti terapeutici che delle reazioni avverse con conseguente grave depressione respiratoria. In questi casi il paziente deve essere assistito in modo specifico e monitorato. La somministrazione contemporanea di ritonavir o altro potente inibitore del CYP3A4 e fentanil per via transdermica non è raccomandata a meno che il paziente non sia attentamente monitorato.

4.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza del fentanil durante la gravidanza non è stata stabilita. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. Il fentanil deve essere usato durante la gravidanza solo se è assolutamente necessario. Trattamenti a lungo termine durante la gravidanza potrebbero provocare sintomi da astinenza nel neonato.

Si consiglia di non usare fentanil durante il travaglio ed il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché attraversa la barriera placentare e può causare 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 deve pertanto essere sospeso durante il trattamento e per almeno 72 ore dopo la sospensione di *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm influenza in modo significativo la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ciò deve essere atteso soprattutto all'inizio del trattamento, in fase di modificazione posologica o quando il fentanil viene usato insieme ad alcol o tranquillanti. I pazienti stabilizzati su uno specifico dosaggio non necessariamente richiedono misure restrittive. Pertanto è necessario che i pazienti consultino il medico per verificare se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati utilizzati i seguenti dati di frequenza per la valutazione dell'incidenza delle reazioni avverse:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$)

L'effetto indesiderato più grave del fentanil è la depressione respiratoria.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: sonnolenza

Comune: sedazione, nervosismo, perdita di appetito

Non comune: euforia, amnesia, insonnia, allucinazioni, agitazione

Molto raro: idee deliranti, stati di eccitazione, astenia, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea, capogiri.

Non comune: tremore, parestesie, disturbi del linguaggio.

Molto raro: atassia, convulsioni (incluse crisi cloniche e grande male).

Patologie dell'occhio

Molto raro: ambliopia

Patologie cardiovascolari:

Non comune: tachicardia, bradicardia.

Raro: aritmia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea, ipoventilazione.

Molto raro: depressione respiratoria, apnea.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea, vomito, stipsi

Comune: xerostomia, dispepsia.

Non comune: diarrea.

Raro: singhiozzo.

Molto raro: flatulenza dolorosa, ileo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: sudorazione, prurito.

Comune: reazioni cutanee nel sito di applicazione.

Non comune: esantema, eritema.

Eruzione cutanea, eritema e prurito si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

Patologie renali e urinarie

Non comune: ritenzione urinaria

Molto raro: cistalgia, oliguria.

Disturbi generali

Raro: edema, sensazione di freddo.

Altri effetti indesiderati

Non noti (non possono essere valutati dai dati a disposizione): È possibile che durante il trattamento a lungo termine con fentanil si sviluppino tolleranza, dipendenza fisica e psicologica.

Il passaggio da analgesici oppiacei prescritti in precedenza a *Fentanyl-ratiopharm* o la sospensione brusca della terapia possono determinare l'insorgenza di sintomi da astinenza di oppiacei (per esempio nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio di fentanil sono un'estensione delle sue azioni farmacologiche, ad es. letargia, coma, depressione respiratoria con respiro di Cheyne-Stokes e/o cianosi. Altri sintomi possono consistere in ipotermia, diminuzione del tono muscolare, bradicardia, ipotensione. Segni di tossicità sono rappresentati da sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria, che è il sintomo principale.

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.

Negli adulti si raccomanda la somministrazione endovenosa di una dose iniziale di 0,4 – 2 mg di naloxone cloridrato. In caso di necessità, una dose analoga può essere somministrata ogni 2 o 3 minuti oppure data in infusione continua in misura di 2 mg in 500 ml di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio soluzione 50 mg/ml (5%). La velocità di infusione deve essere regolata in base alle precedenti iniezioni in bolo e alla risposta individuale del paziente. Se non è possibile la somministrazione endovenosa, il naloxone può essere iniettato intramuscolo o sottocute. Con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea, l'effetto si instaura più lentamente rispetto alla somministrazione endovenosa. La somministrazione per via intramuscolare produce un effetto più lungo rispetto alla somministrazione endovenosa. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto esplicato dall'antagonista oppiaceo. L'inversione dell'effetto stupefacente può avere come risultato l'insorgere di dolore acuto e liberazione di catecolamine. Se la situazione clinica del paziente lo giustifica, è importante fornire un trattamento in unità di terapia intensiva. Se dovesse insorgere una ipotensione grave o persistente, deve essere tenuta in considerazione un'ipovolemia, che deve essere gestita con opportuna 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 che interagisce prevalentemente con i recettori μ . Le sue azioni terapeutiche principali sono l'analgesia e la sedazione. Le concentrazioni sieriche di fentanil necessarie per una azione analgesica minima in pazienti non assuefatti a sostanze oppiacee sono comprese fra 0,3 e 1,5 ng/ml; la frequenza delle reazioni avverse aumenta con livelli sierici superiori a 2 ng/ml.

Lo sviluppo di una progressiva tolleranza comporterà un aumento sia delle minime concentrazioni efficaci di fentanil che delle concentrazioni che sono causa di reazioni avverse. La comparsa di tolleranza al farmaco presenta una notevole variazione interindividuale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito ad applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, il fentanil viene assorbito continuamente attraverso la cute in un periodo di 72 ore. Il fentanil viene liberato ad una velocità relativamente costante determinata dalla matrice polimerica e dalla diffusione del fentanil attraverso gli strati epidermici.

Assorbimento

Dopo una prima applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, 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 ottenute dipendono dalle dimensioni del cerotto transdermico di fentanil usato. Ai fini pratici, dalla seconda applicazione a 72 ore si raggiunge una concentrazione sierica allo stato stazionario, che viene mantenuta durante le successive applicazioni di un cerotto della stessa dimensione.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il fentanil viene metabolizzato soprattutto nel fegato dal CYP3A4. Il maggiore metabolita, il norfentanil, non è attivo.

Eliminazione

Quando si interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, le concentrazioni sieriche di fentanil si riducono gradualmente, diminuendo rispettivamente di circa il 50% in 13-22 ore negli adulti o in 22-25 ore nei bambini. L'assorbimento continuo transdermico del fentanil determina una più lenta riduzione delle concentrazioni sieriche rispetto a quanto avviene dopo infusione endovenosa.

Circa il 75% del fentanil viene escreto nelle urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% sotto forma di farmaco immodificato. Approssimativamente il 9% della dose viene rinvenuto nelle feci, soprattutto sotto forma di metaboliti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

I pazienti anziani e debilitati, possono presentare una clearance del fentanil ridotta che determina un prolungamento dell'emivita terminale. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica la capacità di eliminazione del fentanil può essere alterata a causa dei cambiamenti delle proteine plasmatiche e della clearance metabolica che determinano un aumento delle concentrazioni sieriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mettono in rilievo rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per somministrazione ripetuta e genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità dei feti di ratti. Non sono comunque stati dimostrati effetti teratogeni.

Non sono stati condotti studi a lungo termine relativi alla carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato adesivo

Strato adesivo poliacrilico

Strato di copertura

Foglio in polipropilene

Inchiostro da stampa di colore blu

Pellicola protettiva

Foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a un temperatura superiore a 25°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 Kraft rivestita, pellicola di polietilene a bassa densità, pellicola in alluminio, Surlyn (copolimero termoplastico acido etilen-metaacrilico).

Confezione contenente 3, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Elevate quantità di fentanil permangono nei sistemi transdermici anche dopo il loro utilizzo. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e quindi smaltiti o se possibile restituiti al farmacista. Qualsiasi prodotto medicinale inutilizzato deve essere smaltito o riportato in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 100 microgrammi/ora. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 30 cm² contiene 16,5 mg di fentanil.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto trasparente e incolore con stampa blu sullo strato di copertura: “fentanil 100 µg/h”.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il medicinale è indicato nei casi di dolore cronico grave che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici oppiacei.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia è individuale, deve basarsi sull'eventuale impiego precedente di oppiacei da parte del paziente e tenere in considerazione:

- possibile sviluppo di tolleranza,
- le condizioni generali e lo stato clinico attuali del paziente e
- il grado di severità del disturbo

Il dosaggio richiesto di fentanil è aggiustato individualmente e deve essere fissato regolarmente dopo ciascuna somministrazione

Pazienti ai quali non sono mai stati somministrati oppiacei

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio di 12.5 microgrammi/ora che dovrebbero essere impiegati per il dosaggio iniziale. In pazienti molto anziani o deboli non è raccomandato iniziare un trattamento oppioide con *Fentanyl-ratiopharm* a causa della nota suscettibilità a trattamenti con oppiacei. In questi casi, è preferibile iniziare il trattamento con basse dosi di morfina a rilascio immediato e prescrivere *Fentanyl-ratiopharm* solo dopo la determinazione del dosaggio ottimale.

Passaggio da altri oppioidi

Quando si passa dal trattamento con oppiacei per via orale o parenterale al trattamento a base di fentanil il dosaggio iniziale deve essere calcolato come segue:

1. Determinare la quantità di analgesici richiesta nelle 24 ore
2. Convertire la quantità totale ottenuta alle dosi equianalgesiche di morfina usando la Tabella 1.
3. La dose corrispondente di fentanil deve essere determinata come segue:
 - a) utilizzando la tabella 2 per pazienti che necessitano un passaggio ad altri oppiacei (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 150:1)

b) utilizzando la tabella 3 per pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata (il fattore di conversione da morfina per via orale a fentanil per via transdermica uguale a 100:1)

Tabella 1. Conversione di efficacia equianalgesica (mg)

Tutte le dosi in tabella sono equivalenti per effetto analgesico a 10 mg di morfina somministrata per via parenterale.

Sostanza attiva	Dosi equianalgesiche (mg)	
	parenterale (im)	orale
Morfina	10	30-40
Idromorfone	1,5	7,5
Ossicodone	10-15	20-30
Metadone	10	20
Levorfano	2	4
Oximorfina	1	10 (rettale)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeina	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublinguale)
Chetobemidone	10	20-30

Tabella 2: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(per pazienti che necessitano il passaggio ad altri oppiacei)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 44	12.5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Tabella 3: Dose iniziale raccomandata di fentanil per via transdermica in base alla dose giornaliera di morfina* per via orale:

(pazienti in terapia oppiacea stabile e ben tollerata)

Dose di morfina per via orale (mg/24h)	Rilascio di fentanil per via transdermica (microgrammi/h)
< 60	12.5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125

330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La combinazione di diversi cerotti transdermici può determinare una velocità di rilascio del fentanil superiore a 100 microgrammi/ora.

La valutazione iniziale del massimo effetto analgesico di *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere effettuata prima che siano trascorse 24 ore. Ciò è dovuto al fatto che le concentrazioni sieriche di fentanil aumentano gradualmente durante le prime 24 ore dall'applicazione del cerotto.

Nelle prime 12 ore successive al passaggio al trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* il paziente continua a ricevere il precedente analgesico alla dose precedentemente somministrata; nelle 12 ore successive la posologia di tale analgesico verrà modificata in base alle necessità del paziente.

Determinazione della posologia e terapia di mantenimento

Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore. La posologia va determinata individualmente sino a raggiungimento dell'efficacia analgesica. Nei pazienti che sentono una marcata riduzione nel periodo che va dalle 48 alle 72 ore dopo l'applicazione, si potrebbe rendere necessaria la sostituzione del fentanil dopo 48 ore.

Sono disponibili cerotti con una velocità di rilascio pari a 12.5 microgrammi/ora e questi cerotti sono appropriati per una somministrazione nell'area di dosaggio più bassa. Se alla fine del primo periodo di applicazione l'analgesia non è sufficiente, la dose può essere aumentata dopo 3 giorni, fino a che non si ottiene per ciascun paziente l'effetto desiderato. Di norma, la posologia deve essere ulteriormente aggiustata con incrementi di 25 microgrammi/ora, sebbene si debba tenere conto degli ulteriori analgesici necessari e dell'entità del dolore del paziente. I pazienti potrebbero avere periodicamente necessità di dosi integrative di un analgesico a breve durata d'azione in caso di riacutizzazioni dolorose transitorie. Quando la dose di *Fentanyl-ratiopharm* supera i 300 microgrammi/ora, potrebbe essere necessario il ricorso a metodi aggiuntivi o alternativi di analgesia o alla somministrazione di sostanze oppiacee alternative.

Sono stati segnalati sintomi da astinenza in fase di passaggio da un trattamento a lungo termine con morfina ad un cerotto transdermico a base di fentanil, nonostante un'adeguata efficacia analgesica. In caso di sintomi da astinenza, si raccomanda di trattare il paziente con basse dosi di morfina a breve durata d'azione.

Modifica o interruzione della terapia

Se fosse necessaria l'interruzione della terapia con il cerotto, la sua sostituzione con altri farmaci oppiacei deve essere graduale, iniziando con un dosaggio basso da aumentare gradualmente. Questo perché i livelli plasmatici di fentanil diminuiscono gradualmente dopo la rimozione del cerotto; sono necessarie almeno 17 ore perché la concentrazione sierica di fentanil diminuisca del 50%. Come regola generale, l'interruzione di una analgesia con oppiacei deve essere graduale per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore muscolare). La Tavola 2 non deve essere utilizzata per passare da un trattamento con cerotto transdermico di fentanil a un trattamento con morfina.

Metodo di somministrazione

Non appena estratto dalla confezione e subito dopo la rimozione della pellicola protettiva, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere applicato su un'area priva di peli nella parte superiore del corpo (torace, schiena, braccio). La rimozione di eventuali peli deve avvenire utilizzando delle forbici piuttosto che un rasoio.

Prima dell'applicazione la cute deve essere scrupolosamente lavata con acqua pulita (non si usino prodotti detergenti) ed accuratamente asciugata. Il cerotto transdermico va quindi premuto sul sito di applicazione con il palmo della mano per circa 30 secondi. La sezione di pelle in cui viene applicato il cerotto deve essere priva di microlesioni (dovute ad esempio a radiazioni o rasatura) e di irritazioni.

Dato che il cerotto transdermico è protetto da una pellicola esterna resistente all'acqua è possibile indossarlo anche sotto la doccia.

Saltuariamente, potrebbe essere necessaria un'adesione supplementare del cerotto.

Nel caso vengano effettuati incrementi posologici progressivi, è possibile che l'area di superficie attiva necessaria raggiunga un punto in cui non sono possibili ulteriori incrementi.

Durata della somministrazione

Il cerotto deve essere cambiato dopo 72 ore. Nel caso sia necessario sostituire il cerotto prima del tempo, la sostituzione non dovrebbe aver luogo prima che siano trascorse 48 ore, altrimenti potrebbe verificarsi un aumento delle concentrazioni medie di fentanil. Ogni nuovo cerotto deve essere applicato su un'area cutanea differente. È necessario che sia trascorso un periodo di 7 giorni prima di poter applicare un nuovo cerotto sulla medesima area cutanea. L'effetto analgesico può persistere per un certo periodo di tempo, dopo la rimozione del cerotto transdermico.

Se restano tracce del cerotto transdermico sulla cute dopo la sua rimozione, queste possono essere eliminate con abbondanti quantità di sapone ed acqua. Non utilizzare alcool o altri solventi per la pulizia. Questi potrebbero infatti penetrare nella cute a causa dell'effetto del cerotto.

Uso nella popolazione pediatrica

L'esperienza in bambini al di sotto di 12 anni è limitata. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Uso nei pazienti anziani

I pazienti anziani vanno tenuti sotto attento controllo e il dosaggio ridotto se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica e renale

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Dolore acuto o post-operativo, dal momento che la somministrazione non è possibile per brevi periodi.
- Grave compromissione del sistema nervoso centrale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale deve essere impiegato soltanto come parte di un trattamento integrato del dolore nei casi in cui il paziente sia stato adeguatamente valutato dal punto di vista medico, sociale e psicologico.

Il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* deve essere iniziato da un medico con esperienza della farmacocinetica di fentanil cerotti transdermici e consapevole del rischio di comparsa di grave ipoventilazione.

I pazienti che hanno manifestato reazioni avverse gravi dovrebbero essere monitorati per 24 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico, in considerazione dell'emivita del fentanil (vedere paragrafo 5.2).

In caso di dolore cronico di natura non oncologica, può essere preferibile iniziare il trattamento con un oppiaceo potente a rilascio immediato (ad es. morfina) e prescrivere fentanil cerotto transdermico dopo aver determinato l'efficacia e il dosaggio ottimale dell'oppiaceo potente.

Dal momento che non sono disponibili informazioni sulla qualità, sull'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi, il cerotto transdermico non deve essere tagliato.

Se sono necessari dosaggi maggiori di 500 mg di equivalenti di morfina, è raccomandata una rivalutazione della terapia oppioide.

Le più comuni reazioni avverse che seguono la somministrazione di dosi usuali sono sonnolenza, stato di confusione, nausea, vomito e costipazione. Tra queste le prime sono transitorie e la loro causa dovrebbe essere investigata se i sintomi persistono. La costipazione, d'altra parte non termina se non si sospende il trattamento. Tutti questi effetti possono essere attesi e pertanto devono essere prevenuti in modo da ottimizzare il trattamento, in particolar modo la costipazione. Spesso potrebbe essere richiesto un trattamento correttivo. (vedere paragrafo 4.8).

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

Riacutizzazione del dolore

Alcuni studi hanno dimostrato che in quasi tutti i pazienti è stato necessario integrare il trattamento con cerotto a base di fentanil con farmaci potenti a rilascio immediato per arrestare il dolore acuto.

Depressione respiratoria

Come con tutti gli oppiacei potenti, anche con *Fentanyl-ratiopharm* in alcuni pazienti può insorgere depressione respiratoria; i pazienti vanno tenuti sotto controllo in caso di insorgenza di tale effetto. La depressione respiratoria potrebbe persistere anche dopo la rimozione del cerotto. L'incidenza di depressione respiratoria aumenta con l'incremento del dosaggio di fentanil. Farmaci attivi sul SNC possono aggravare la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti che presentano depressione respiratoria, fentanil deve essere utilizzato solo con cautela e ad un dosaggio più basso.

Malattia polmonare cronica

Nei pazienti affetti da malattie polmonari croniche ostruttive o di altro tipo, fentanil potrebbe far insorgere reazioni avverse più gravi; in tali pazienti, gli oppiacei possono ridurre la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

Dipendenza

Con la somministrazione ripetuta di oppiacei si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica, ma avviene raramente nel trattamento del dolore neoplastico.

Aumento pressione endocranica

Fentanyl-ratiopharm deve essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO₂, come quelli con segni di aumento della pressione endocranica, deterioramento della coscienza o in coma.

Malattia cardiaca

Gli oppiacei possono causare ipotensione, soprattutto in pazienti ipovolemici. Perciò, il trattamento di pazienti ipotesi e/o ipovolemici richiede prudenza. Fentanil può produrre bradicardia. Quindi, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere somministrato con cautela in pazienti che soffrono di bradiaritmie.

Compromessa funzionalità epatica

Il fentanil viene metabolizzato a metaboliti inattivi nel fegato, per cui i pazienti con malattie epatiche possono avere un ritardo della sua eliminazione. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

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. Dati ottenuti dopo somministrazione

endovena di fentanil in pazienti con insufficienza renale suggeriscono che il volume di distribuzione del fentanil può essere modificato dalla dialisi. Ciò può influire sulle concentrazioni sieriche. Se si dovesse somministrare fentanil per via transdermica a pazienti con ridotta funzionalità renale, questi devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per individuare segni di tossicità da fentanil e la dose ridotta se necessario

Pazienti con febbre/esposti a sorgenti esterne di calore

I pazienti con febbre devono essere monitorati per quanto riguarda l'insorgenza di effetti indesiderati da oppiacei dato che aumenti significativi della temperatura corporea possono potenzialmente aumentare la velocità di assorbimento del fentanil. Il sito di applicazione del cerotto non deve essere esposto a sorgenti di calore esterne, ad esempio la sauna.

Pazienti anziani

I dati risultanti da studi con somministrazione endovenosa di fentanil suggeriscono che i pazienti anziani possono presentare una clearance ridotta, un'emivita del farmaco prolungata e una maggiore sensibilità al principio attivo rispetto a pazienti più giovani. Tuttavia, in studi con *Fentanyl-ratiopharm* i parametri farmacocinetici di fentanil nei pazienti anziani non si sono differenziati significativamente da quelli dei pazienti giovani, sebbene le concentrazioni sieriche abbiano avuto tendenza ad essere più elevate. I pazienti anziani o cachettici vanno tenuti sotto attento controllo e la dose ridotta se necessario.

Pazienti in età pediatrica

Data la limitata esperienza in bambini al di sotto dei 12 anni di età, *Fentanyl-ratiopharm* deve essere usato in questo gruppo di età solo dopo aver effettuato un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Allattamento

Dato che Fentanil è escreto nel latte materno, l'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.6).

Pazienti affetti da miastenia gravis

Si possono manifestare reazioni (mio)cloniche non epilettiche. Si deve prestare particolare attenzione nel trattamento di pazienti affetti da miastenia gravis.

Interazioni

In generale l'associazione con derivati dell'acido barbiturico, buprenorfina, albumina e pentazocina deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di derivati dell'acido barbiturico deve essere evitato a causa di un possibile aumento dell'effetto di depressione respiratoria del fentanil .

L'assunzione concomitante di buprenorfina, nalbupina o pentazocina non è raccomandata. Questi composti hanno un'elevata affinità per i recettori degli oppiacei con una attività farmacologia relativamente bassa e quindi antagonizzano in parte l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti che hanno sviluppato dipendenza dagli oppiacei (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di altri farmaci che deprimono il SNC, possono indurre un ulteriore effetto depressivo, ipoventilazione e ipotensione come pure potrebbero verificarsi sedazione o coma.

I farmaci che deprimono il SNC sopra menzionati includono:

- oppiacei
- ansiolitici e tranquillanti
- ipnotici
- anestetici generali
- fenotiazine

- miorilassanti,
- antistaminici sedativi
- bevande alcoliche

può produrre ulteriori effetti depressivi. Si possono verificare anche ipoventilazione, ipotonia come pure sedazione profonda o coma.

Pertanto l'impiego concomitante di uno qualunque dei sopracitati medicinali e sostanze attive richiede il monitoraggio del paziente.

E' stato dimostrato che i MAO-inibitori potenziano l'effetto degli analgesici stupefacenti, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca. Per questa ragione, il fentanil non deve essere somministrato nei 14 giorni successivi alla interruzione di un trattamento con MAO-Inibitori.

Il fentanil è un farmaco caratterizzato da una clearance elevata e viene metabolizzato rapidamente ed estensivamente soprattutto tramite CYP3A4.

L'itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) per via orale alla dose di 200 mg/die per 4 giorni non ha dato effetti significativi sulla farmacocinetica del fentanil somministrato per via endovenosa. Tuttavia, in singoli soggetti sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche. Il ritonavir (uno dei più potenti inibitori del CYP3A4) per via orale, ha comportato una riduzione pari a 2/3 della clearance del fentanil somministrato e.v. e ne ha raddoppiato l'emivita. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ritonavir) con fentanil somministrato per via transdermica può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Ciò può causare un aumento o un prolungamento sia degli effetti terapeutici che delle reazioni avverse con conseguente grave depressione respiratoria. In questi casi il paziente deve essere assistito in modo specifico e monitorato. La somministrazione contemporanea di ritonavir o altro potente inibitore del CYP3A4 e fentanil per via transdermica non è raccomandata a meno che il paziente non sia attentamente monitorato.

4.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza del fentanil durante la gravidanza non è stata stabilita. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. Il fentanil deve essere usato durante la gravidanza solo se è assolutamente necessario. Trattamenti a lungo termine durante la gravidanza potrebbero provocare sintomi da astinenza nel neonato.

Si consiglia di non usare fentanil durante il travaglio ed il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché attraversa la barriera placentare e può causare 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 deve pertanto essere sospeso durante il trattamento e per almeno 72 ore dopo la sospensione di *Fentanyl-ratiopharm* (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm influenza in modo significativo la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ciò deve essere atteso soprattutto all'inizio del trattamento, in fase di modificazione posologica o quando il fentanil viene usato insieme ad alcol o tranquillanti. I pazienti stabilizzati su uno specifico dosaggio non necessariamente richiedono misure restrittive. Pertanto è necessario che i pazienti consultino il medico per verificare se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati utilizzati i seguenti dati di frequenza per la valutazione dell'incidenza delle reazioni avverse:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$)

L'effetto indesiderato più grave del fentanil è la depressione respiratoria.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: sonnolenza

Comune: sedazione, nervosismo, perdita di appetito

Non comune: euforia, amnesia, insonnia, allucinazioni, agitazione

Molto raro: idee deliranti, stati di eccitazione, astenia, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea, capogiri.

Non comune: tremore, parestesie, disturbi del linguaggio.

Molto raro: atassia, convulsioni (incluse crisi cloniche e grande male).

Patologie dell'occhio

Molto raro: ambliopia

Patologie cardiovascolari:

Non comune: tachicardia, bradicardia.

Raro: aritmia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea, ipoventilazione.

Molto raro: depressione respiratoria, apnea.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea, vomito, stipsi

Comune: xerostomia, dispepsia.

Non comune: diarrea.

Raro: singhiozzo.

Molto raro: flatulenza dolorosa, ileo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: sudorazione, prurito.

Comune: reazioni cutanee nel sito di applicazione.

Non comune: esantema, eritema.

Eruzione cutanea, eritema e prurito si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

Patologie renali e urinarie

Non comune: ritenzione urinaria

Molto raro: cistalgia, oliguria.

Disturbi generali

Raro: edema, sensazione di freddo.

Altri effetti indesiderati

Non noti (non possono essere valutati dai dati a disposizione): È possibile che durante il trattamento a lungo termine con fentanil si sviluppino tolleranza, dipendenza fisica e psicologica.

Il passaggio da analgesici oppiacei prescritti in precedenza a *Fentanyl-ratiopharm* o la sospensione brusca della terapia possono determinare l'insorgenza di sintomi da astinenza di oppiacei (per esempio nausea, vomito, diarrea, ansia e tremore).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio di fentanil sono un'estensione delle sue azioni farmacologiche, ad es. letargia, coma, depressione respiratoria con respiro di Cheyne-Stokes e/o cianosi. Altri sintomi possono consistere in ipotermia, diminuzione del tono muscolare, bradicardia, ipotensione. Segni di tossicità sono rappresentati da sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria, che è il sintomo principale.

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.

Negli adulti si raccomanda la somministrazione endovenosa di una dose iniziale di 0,4 – 2 mg di naloxone cloridrato. In caso di necessità, una dose analoga può essere somministrata ogni 2 o 3 minuti oppure data in infusione continua in misura di 2 mg in 500 ml di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio soluzione 50 mg/ml (5%). La velocità di infusione deve essere regolata in base alle precedenti iniezioni in bolo e alla risposta individuale del paziente. Se non è possibile la somministrazione endovenosa, il naloxone può essere iniettato intramuscolo o sottocute. Con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea, l'effetto si instaura più lentamente rispetto alla somministrazione endovenosa. La somministrazione per via intramuscolare produce un effetto più lungo rispetto alla somministrazione endovenosa. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto esplicato dall'antagonista oppiaceo. L'inversione dell'effetto stupefacente può avere come risultato l'insorgere di dolore acuto e liberazione di catecolamine. Se la situazione clinica del paziente lo giustifica, è importante fornire un trattamento in unità di terapia intensiva. Se dovesse insorgere una ipotensione grave o persistente, deve essere tenuta in considerazione un'ipovolemia, che deve essere gestita con opportuna 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 che interagisce prevalentemente con i recettori μ . Le sue azioni terapeutiche principali sono l'analgesia e la sedazione. Le concentrazioni sieriche di fentanil necessarie per una azione analgesica minima in pazienti non assuefatti a sostanze oppiacee sono comprese fra 0,3 e 1,5 ng/ml; la frequenza delle reazioni avverse aumenta con livelli sierici superiori a 2 ng/ml.

Lo sviluppo di una progressiva tolleranza comporterà un aumento sia delle minime concentrazioni efficaci di fentanil che delle concentrazioni che sono causa di reazioni avverse. La comparsa di tolleranza al farmaco presenta una notevole variazione interindividuale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito ad applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, il fentanil viene assorbito continuamente attraverso la cute in un periodo di 72 ore. Il fentanil viene liberato ad una velocità relativamente costante determinata dalla matrice polimerica e dalla diffusione del fentanil attraverso gli strati epidermici.

Assorbimento

Dopo una prima applicazione di *Fentanyl-ratiopharm*, 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 ottenute dipendono dalle dimensioni del cerotto transdermico di fentanil usato. Ai fini pratici, dalla seconda applicazione a 72 ore si raggiunge una concentrazione sierica allo stato stazionario, che viene mantenuta durante le successive applicazioni di un cerotto della stessa dimensione.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il fentanil viene metabolizzato soprattutto nel fegato dal CYP3A4. Il maggiore metabolita, il norfentanil, non è attivo.

Eliminazione

Quando si interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, le concentrazioni sieriche di fentanil si riducono gradualmente, diminuendo rispettivamente di circa il 50% in 13-22 ore negli adulti o in 22-25 ore nei bambini. L'assorbimento continuo transdermico del fentanil determina una più lenta riduzione delle concentrazioni sieriche rispetto a quanto avviene dopo infusione endovenosa.

Circa il 75% del fentanil viene escreto nelle urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% sotto forma di farmaco immodificato. Approssimativamente il 9% della dose viene rinvenuto nelle feci, soprattutto sotto forma di metaboliti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

I pazienti anziani e debilitati, possono presentare una clearance del fentanil ridotta che determina un prolungamento dell'emivita terminale. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica la capacità di eliminazione del fentanil può essere alterata a causa dei cambiamenti delle proteine plasmatiche e della clearance metabolica che determinano un aumento delle concentrazioni sieriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mettono in rilievo rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per somministrazione ripetuta e genotossicità. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità dei feti di ratti. Non sono comunque stati dimostrati effetti teratogeni. Non sono stati condotti studi a lungo termine relativi alla carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato adesivo

Strato adesivo poliacrilico

Strato di copertura

Foglio in polipropilene

Inchiostro da stampa di colore blu

Pellicola protettiva

Foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a un temperatura superiore a 25°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 Kraft rivestita, pellicola di polietilene a bassa densità, pellicola in alluminio, Surlyn (copolimero termoplastico acido etilen-metaacrilico).

Confezione contenente 3, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Elevate quantità di fentanil permangono nei sistemi transdermici anche dopo il loro utilizzo. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e quindi smaltiti o se possibile restituiti al farmacista. Qualsiasi prodotto medicinale inutilizzato deve essere smaltito o riportato in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 25 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 7,5 cm² contiene 4,125 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 cerotti transdermici
5 cerotti transdermici
10 cerotti transdermici
20 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Si prega di inserire la data e l'ora di applicazione del cerotto

[3 cerotti transdermici]

Data Ora

[5 cerotti transdermici]

Data Ora

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**SACHET****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 25 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 7,5 cm² contiene 4,125 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 cerotto transdermico

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 50 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 15 cm² contiene 8,25 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 cerotti transdermici
5 cerotti transdermici
10 cerotti transdermici
20 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Si prega di inserire la data e l'ora di applicazione del cerotto

[3 cerotti transdermici]

Data Ora

[5 cerotti transdermici]

Data Ora

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**SACHET****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 50 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 15 cm² contiene 8,25 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 cerotto transdermico

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA****9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 75 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 22,5 cm² contiene 12,375 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 cerotti transdermici
5 cerotti transdermici
10 cerotti transdermici
20 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Si prega di inserire la data e l'ora di applicazione del cerotto

[3 cerotti transdermici]

Data Ora

[5 cerotti transdermici]

Data Ora

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**SACHET****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 75 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 22,5 cm² contiene 12,375 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 cerotto transdermico

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA****9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 100 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 30 cm² contiene 16,5 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 cerotti transdermici
5 cerotti transdermici
10 cerotti transdermici
20 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Si prega di inserire la data e l'ora di applicazione del cerotto

[3 cerotti transdermici]

Data Ora

[5 cerotti transdermici]

Data Ora

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**SACHET****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 100 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 30 cm² contiene 16,5 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti
strato adesivo poliacrilico
foglio in polipropilene
inchiostro da stampa di colore blu
foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 cerotto transdermico

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA****9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Ripiegare i cerotti usati e smaltirli negli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali o riportarli al farmacista

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è *Fentanyl-ratiopharm* e a che cosa serve
2. Prima di usare *Fentanyl -ratiopharm*
3. Come usare *Fentanyl -ratiopharm*
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare *Fentanyl-ratiopharm*
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È Fentanyl-ratiopharm E A CHE COSA SERVE

Il fentanil appartiene ad un gruppo di potenti antidolorifici denominati oppiacei. L'antidolorifico fentanil passa lentamente dal cerotto all'organismo attraverso la pelle.

Fentanyl-ratiopharm viene impiegato per il trattamento del dolore grave e di lunga durata che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici potenti (oppiacei).

2. PRIMA DI USARE Fentanil-ratiopharm

Non usi *Fentanyl-ratiopharm*

- se è allergico (ipersensibile) al fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di *Fentanyl-ratiopharm*.
- se soffre di dolore di breve durata, ad es. dopo intervento chirurgico.
- se il suo sistema nervoso centrale è gravemente compromesso, ad esempio a causa di un trauma cerebrale.

Faccia particolare attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*

AVVERTENZA:

Fentanyl-ratiopharm è un prodotto medicinale potenzialmente pericoloso per la vita dei bambini. Ciò vale anche nel caso di sistemi transdermici già utilizzati. Si tenga presente che la forma di questo prodotto medicinale può essere invitante per i bambini. *Fentanyl-ratiopharm* può avere effetti collaterali potenzialmente pericolosi per la vita in persone che non sono abituate a utilizzare medicinali oppiacei regolarmente.

Prima di iniziare a usare *Fentanyl-ratiopharm* informi il medico se soffre di qualcuno dei seguenti disturbi perché il rischio di effetti collaterali risulta più alto e/o il medico potrebbe prescrivere una dose minore di fentanil:

- asma, depressione respiratoria o qualunque malattia dei polmoni
- pressione del sangue bassa
- funzione del fegato alterata
- funzione dei reni alterata
- se ha avuto un trauma cranico, un tumore al cervello, segni di aumento della pressione endocranica (per es. mal di testa, disturbi della vista), mutamenti nello stato di coscienza o perdita di coscienza, oppure coma
- battito cardiaco lento e irregolare (bradiaritmia)
- miastenia gravis (malattia che causa stanchezza e debolezza muscolare)

Informi il Suo medico se compare febbre durante il trattamento, in quanto un aumento della temperatura corporea può determinare il passaggio di una quantità maggiore di farmaco attraverso la pelle. Per lo stesso motivo, deve evitare di esporre il cerotto applicato sulla pelle a fonti di calore diretto quali coperte elettriche, borse dell'acqua calda, sauna, solarium o bagni caldi. È consentito stare all'aria aperta sotto il sole, ma il cerotto deve essere protetto con indumenti durante le calde giornate estive.

Se usa *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo prolungato, possono manifestarsi tolleranza, dipendenza fisica o psicologica. Tuttavia, ciò è stato osservato raramente nel trattamento del dolore da cancro.

Se è un paziente anziano o se le sue condizioni fisiche non sono buone (cachettico) il suo medico la controllerà con maggiore attenzione in quanto si potrebbe rendere necessario prescrivere una dose minore.

I cerotti non devono essere tagliati in più parti dato che la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi non sono state dimostrate.

Bambini

Fentanyl-ratiopharm non dovrebbe essere somministrato a bambini al di sotto dei 12 anni data la limitata esperienza per ciò che riguarda l'impiego nei bambini. Un'eccezione può essere fatta in caso di espressa prescrizione di *Fentanyl-ratiopharm* da parte del medico.

Uso con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo barbiturici (impiegati per il trattamento dei disturbi del sonno), buprenorfina, nalbufina o pentazocina (altri potenti antidolorifici).

Si sconsiglia l'impiego di questi medicinali insieme con *Fentanyl-ratiopharm*.

Se assume in concomitanza farmaci che agiscono sulle funzioni cerebrali è più probabile che possa avere effetti collaterali, in particolar modo difficoltà di respirazione. Questo riguarda per esempio:

- medicinali usati per il trattamento dell'ansia (tranquillanti)
- farmaci usati per il trattamento della depressione (antidepressivi)
- farmaci usati per il trattamento di disturbi psicologici (neurolettici)
- anestetici, se pensa che e possa essere somministrato un anestetico, comunichi al dottore o dentista che sta usando *Fentanyl-ratiopharm*.
- farmaci usati per il trattamento dei disturbi del sonno (ipnotici, sedativi)
- farmaci usati per il trattamento di allergie o malattie da movimento (cinetosi) (antistaminici/antiemetici)
- altri antidolorifici dal forte effetto (oppioidi)
- alcol

Non deve assumere i farmaci riportati di seguito insieme a *Fentanyl-ratiopharm*, a meno che sia sotto stretto controllo del medico.

Questi farmaci potrebbero incrementare gli effetti e gli effetti collaterali del *Fentanyl-ratiopharm*.

Questo riguarda per esempio:

- ritonavir (usato per il trattamento dell'AIDS)
- ketoconazolo, itraconazolo (usato per il trattamento di malattie fungine)
- diltiazem (usato per il trattamento di malattie cardiache)
- cimetidina (usata per il trattamento di malattie gastrointestinali)
- antibiotici macrolidi (usati per il trattamento di infezioni)

Informi il medico se sta assumendo inibitori MAO (Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi, ad es. moclobemide usato contro la depressione o selegilina, farmaco usato contro il Parkinson) o se li ha assunti negli ultimi 14 giorni. L'assunzione contemporanea di questi farmaci può farne aumentare la tossicità.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di *Fentanyl-ratiopharm* o con cibi e bevande

L'assunzione simultanea di *Fentanyl-ratiopharm* e bevande alcoliche aumenta il rischio di severe reazioni avverse e può causare difficoltà respiratorie, una riduzione della pressione sanguigna, profonda sedazione e coma.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* durante il travaglio e il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché il fentanil può causare problemi di respirazione nel neonato. Se dovesse restare incinta durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, consulti il medico. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere impiegato durante la gravidanza e l'allattamento a meno che il suo utilizzo non sia espressamente necessario. La sicurezza durante la gravidanza non è stata accertata. Il fentanil passa nel latte materno e può causare effetti indesiderati come sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Il latte prodotto dalla madre durante il trattamento oppure entro 72 ore dalla rimozione dell'ultimo cerotto deve essere eliminato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Fentanyl-ratiopharm ha una grande influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Ci si deve aspettare ciò soprattutto all'inizio del trattamento, ad ogni cambio di dosaggio come pure in caso di assunzione contemporanea di alcol o tranquillanti.

Se ha assunto la stessa dose di *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo di tempo più lungo, il Suo medico curante potrebbe decidere che è in grado di guidare e utilizzare macchinari pericolosi. Non guidi né impieghi macchinari pericolosi mentre sta assumendo *Fentanyl-ratiopharm* senza l'autorizzazione del medico.

3. COME USARE *Fentanyl-ratiopharm*

Usi sempre *Fentanyl-ratiopharm* seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose viene stabilita dal suo medico che la regolerà per lei individualmente in base alla gravità del dolore, le sue condizioni generali ed al tipo di trattamento per il dolore da lei finora ricevuto.

A seconda della sua reazione, la concentrazione del cerotto o il numero di cerotti possono richiedere un aggiustamento. L'effetto si raggiunge entro 24 ore dall'applicazione del primo cerotto e il suo effetto diminuisce gradualmente dopo la rimozione del cerotto stesso. Non interrompa il trattamento senza consultare il suo medico curante.

Il primo cerotto comincerà ad esplicare la sua azione farmacologica lentamente, potendo richiedere fino ad un giorno, pertanto il suo medico potrebbe prescriverle ulteriori antidolorifici fino al completo raggiungimento dell'effetto di *Fentanyl-ratiopharm*.

Dopo questo periodo, *Fentanyl-ratiopharm* dovrebbe dare un sollievo continuo del dolore che le dovrebbe permettere di sospendere l'assunzione di ulteriori analgesici.

Tuttavia, in alcuni casi, è possibile che si necessiti di assumere ulteriori antidolorifici.

Come applicare *Fentanyl-ratiopharm*

- Scelga una superficie piana della parte superiore del corpo (tronco) o del braccio, dove la pelle sia priva di peli, tagli, macchie o altre imperfezioni. La zona di applicazione del cerotto non deve essere stata esposta a radioterapia
- Se la pelle è coperta da peli, tagli i peli con le forbici. Non li rada, in quanto la rasatura irrita la pelle. Se la pelle necessita di essere lavata, la lavi con acqua. Non usi sapone, olio, lozioni, alcol o altri detergenti che potrebbero irritare la pelle. La pelle deve essere completamente asciutta prima di applicare il cerotto.
- Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo aver aperto la confezione. Dopo rimozione della pellicola protettiva applicare il cerotto premendolo fermamente sulla pelle con il palmo della mano per circa 30 secondi per assicurarsi che il cerotto abbia aderito bene alla pelle. Verificare soprattutto che il cerotto aderisca adeguatamente ai bordi.
- Un cerotto di *Fentanyl-ratiopharm* viene generalmente utilizzato per 72 ore (3 giorni). All'esterno della confezione potrà scrivere la data e l'ora in cui ha applicato il cerotto. Ciò Le sarà d'aiuto per ricordarle quando dovrà cambiare il cerotto.
- La zona di applicazione del cerotto non deve essere esposta a calore emesso da fonti di calore esterne (vedere "Faccia attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*").
- Il cerotto transdermico è protetto da un film resistente all'acqua e può quindi indossarlo anche sotto la doccia.
- Nei bambini, si consiglia l'applicazione sulla parte alta della schiena in modo da minimizzare il rischio che il bambino rimuova il cerotto.

Come sostituire il cerotto transdermico

- Rimuova il cerotto dopo il periodo che le ha prescritto il medico. Nella maggior parte dei casi dopo 72 ore (3 giorni), in alcuni pazienti dopo 48 ore (2 giorni). Solitamente, il cerotto non si stacca da solo. Se permangono tracce del cerotto transdermico sulla pelle dopo la sua rimozione, possono essere rimosse usando abbondante acqua e sapone.
- Ripieghi il cerotto usato a metà in modo che i bordi adesivi aderiscano l'uno all'altro. Reintroduca i cerotti usati nella confezione, e li smaltisca o li riporti al farmacista non appena possibile.
- Applichi un nuovo cerotto come descritto sopra, ma su un'altra superficie cutanea. Lasci trascorrere almeno 7 giorni prima di utilizzare nuovamente la stessa superficie cutanea.

Se usa più *Fentanyl-ratiopharm* di quanto deve

Se ha applicato più cerotti di quanto prescritto li rimuova e si rivolga al suo medico curante o all'ospedale per una loro opinione in merito al rischio.

Il segno più comune di sovradosaggio è una riduzione della capacità di respirare. I sintomi sono respirazione anormale, lenta o debole. Nel caso ciò avvenga, rimuova i cerotti e contatti immediatamente un medico. Nell'attesa del medico, tenere sveglia la persona parlandole o scuotendola di tanto in tanto.

Altri segni e sintomi di sovradosaggio sono sonnolenza, abbassamento della temperatura corporea, diminuzione della frequenza cardiaca, diminuzione del tono muscolare, profonda sedazione, perdita di coordinazione muscolare, restringimento delle pupille e convulsioni.

Se dimentica di usare *Fentanyl-ratiopharm*

Non raddoppi la dose in nessun caso.

Il suo cerotto deve essere sostituito ogni tre giorni (ogni 72 ore) alla stessa ora della giornata, salvo diverse istruzioni del suo medico curante. Se lo dimentica, sostituisca il cerotto non appena se ne ricorda. Se è molto in ritardo a cambiare il cerotto, contatti il suo medico perchè potrebbe aver bisogno di alcuni antidolorifici supplementari.

Se interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*

Se desidera interrompere o terminare il trattamento, dovrà sempre consultare il suo medico curante per discutere con lui le ragioni della sospensione e su come continuare il trattamento.

L'uso prolungato di *Fentanyl-ratiopharm* può causare dipendenza fisica. Se smette di utilizzare i cerotti potrebbe sentirsi male.

Dato che il rischio di sintomi da astinenza è maggiore quando il trattamento viene interrotto all'improvviso, non deve mai interrompere il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* di sua iniziativa, ma prima consultare sempre il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di *Fentanyl-ratiopharm*, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, *Fentanyl-ratiopharm* può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune	<i>più di 1 su 10 pazienti</i>
Comune	<i>meno di 1 su 10, ma più di 1 su 100 pazienti</i>
Non comune	<i>meno di 1 su 100, ma più di 1 su 1000 pazienti</i>
Raro	<i>meno di 1 su 1000, ma più di 1 su 10.000 pazienti</i>
Molto raro	<i>meno di 1 su 10.000 pazienti, inclusi i casi isolati.</i>

Se si verifica uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati gravi, molto rari, deve sospendere il trattamento e mettersi immediatamente in contatto con il suo medico curante o recarsi in ospedale: grave depressione respiratoria (grave mancanza di respiro, respiro rantolante) o completo blocco del canale digerente (dolore convulsivo, vomito, gas intestinali).

Altri effetti collaterali

Molto comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, nausea, vomito, stipsi, sudorazione, prurito.
Il prurito si risolve solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto

Comune: insolita sensazione di sonnolenza o stanchezza (effetto depressivo sulla funzione cerebrale), nervosismo, perdita di appetito, secchezza della bocca, dolore gastrico, reazioni cutanee nel sito di applicazione

Non comune: insolita sensazione di esaltazione, perdita della memoria, difficoltà nel dormire, allucinazioni, agitazione, tremore, disturbi della sensibilità, disturbi del linguaggio, abbassamento o innalzamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, difficoltà di respirazione, diarrea, riduzione della frequenza respiratoria, difficoltà a urinare, eruzione cutanea, arrossamento cutaneo (eritema).
Eruzione cutanea ed arrossamento cutaneo si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

- Raro: battito cardiaco irregolare, dilatazione delle vene, singhiozzo, ritenzione di acqua nei tessuti, sensazione di freddo.
- Molto raro: reazioni allergiche acute generalizzate con forte abbassamento della pressione arteriosa e/o difficoltà nella respirazione (reazioni anafilattiche), idee deliranti, stati di eccitazione, perdita di forza fisica, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza, disturbi della coordinazione, convulsioni (incluse crisi cloniche ed epilessia di tipo “grande male”), ridotta acuità visiva, respirazione alterata (depressione respiratoria), arresto respiratorio (apnea), congestione dolorosa, occlusione intestinale, dolore alla vescica, ridotto passaggio di urina (ridotta escrezione di urina).

Se sta usando *Fentanyl-ratiopharm* da un po' di tempo potrebbe verificarsi una riduzione della sua efficacia rendendo necessario un aggiustamento della dose (possibile sviluppo di tolleranza). Può svilupparsi anche dipendenza fisica e se Lei smette all'improvviso di usare i cerotti può avere sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono essere nausea, vomito, diarrea, ansia e brividi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE *Fentanyl-ratiopharm*

Tenga *Fentanyl-ratiopharm* fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, anche dopo averli usati. Alte quantità di fentanil permangono nei cerotti transdermici anche dopo il loro utilizzo.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

Per ragioni ambientali e di sicurezza, sia i cerotti usati sia quelli rimasti inutilizzati e scaduti devono essere smaltiti o riportati in farmacia per lo smaltimento. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e conservati nella confezione, per poi smaltirli o restituirli in farmacia non appena possibile.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Fentanil-ratiopharm

- Il principio attivo è il fentanil
Ogni cerotto transdermico rilascia 25 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 7,5 cm² contiene 4,125 mg di fentanil.
- Gli eccipienti sono
Strato adesivo: strato adesivo poliacrilico
Strato di copertura: foglio in polipropilene, inchiostro da stampa di colore blu
Pellicola protettiva: foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

Descrizione dell'aspetto di Fentanil-ratiopharm e contenuto della confezione

Fentanil è un cerotto transdermico trasparente provvisto di superficie adesiva tramite la quale può aderire alla pelle. I cerotti transdermici sono provvisti di una stampa di colore blu che indica il dosaggio.

Fentanyl-ratiopharm è disponibile in confezioni da 3, 4, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

DE/H/0740/01/MR

Austria Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Germania Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS

Spagna Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG

Francia Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique

Paesi Bassi Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur

Regno Unito Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è *Fentanyl-ratiopharm* e a che cosa serve
2. Prima di usare *Fentanyl -ratiopharm*
3. Come usare *Fentanyl -ratiopharm*
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare *Fentanyl-ratiopharm*
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È Fentanyl-ratiopharm E A CHE COSA SERVE

Il fentanil appartiene ad un gruppo di potenti antidolorifici denominati oppiacei. L'antidolorifico fentanil passa lentamente dal cerotto all'organismo attraverso la pelle.

Fentanyl-ratiopharm viene impiegato per il trattamento del dolore grave e di lunga durata che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici potenti (oppiacei).

2. PRIMA DI USARE Fentanil-ratiopharm

Non usi *Fentanyl-ratiopharm*

- se è allergico (ipersensibile) al fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di *Fentanyl-ratiopharm*.
- se soffre di dolore di breve durata, ad es. dopo intervento chirurgico.
- se il suo sistema nervoso centrale è gravemente compromesso, ad esempio a causa di un trauma cerebrale.

Faccia particolare attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*

AVVERTENZA:

Fentanyl-ratiopharm è un prodotto medicinale potenzialmente pericoloso per la vita dei bambini. Ciò vale anche nel caso di sistemi transdermici già utilizzati. Si tenga presente che la forma di questo prodotto medicinale può essere invitante per i bambini. *Fentanyl-ratiopharm* può avere effetti collaterali potenzialmente pericolosi per la vita in persone che non sono abituate a utilizzare medicinali oppiacei regolarmente.

Prima di iniziare a usare *Fentanyl-ratiopharm* informi il medico se soffre di qualcuno dei seguenti disturbi perché il rischio di effetti collaterali risulta più alto e/o il medico potrebbe prescrivere una dose minore di fentanil:

- asma, depressione respiratoria o qualunque malattia dei polmoni
- pressione del sangue bassa
- funzione del fegato alterata
- funzione dei reni alterata
- se ha avuto un trauma cranico, un tumore al cervello, segni di aumento della pressione endocranica (per es. mal di testa, disturbi della vista), mutamenti nello stato di coscienza o perdita di coscienza, oppure coma
- battito cardiaco lento e irregolare (bradiaritmia)
- miastenia gravis (malattia che causa stanchezza e debolezza muscolare)

Informi il Suo medico se compare febbre durante il trattamento, in quanto un aumento della temperatura corporea può determinare il passaggio di una quantità maggiore di farmaco attraverso la pelle. Per lo stesso motivo, deve evitare di esporre il cerotto applicato sulla pelle a fonti di calore diretto quali coperte elettriche, borse dell'acqua calda, sauna, solarium o bagni caldi. È consentito stare all'aria aperta sotto il sole, ma il cerotto deve essere protetto con indumenti durante le calde giornate estive.

Se usa *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo prolungato, possono manifestarsi tolleranza, dipendenza fisica o psicologica. Tuttavia, ciò è stato osservato raramente nel trattamento del dolore da cancro.

Se è un paziente anziano o se le sue condizioni fisiche non sono buone (cachettico) il suo medico la controllerà con maggiore attenzione in quanto si potrebbe rendere necessario prescrivere una dose minore.

I cerotti non devono essere tagliati in più parti dato che la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi non sono state dimostrate.

Bambini

Fentanyl-ratiopharm non dovrebbe essere somministrato a bambini al di sotto dei 12 anni data la limitata esperienza per ciò che riguarda l'impiego nei bambini. Un'eccezione può essere fatta in caso di espressa prescrizione di *Fentanyl-ratiopharm* da parte del medico.

Uso con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo barbiturici (impiegati per il trattamento dei disturbi del sonno), buprenorfina, nalbufina o pentazocina (altri potenti antidolorifici).

Si sconsiglia l'impiego di questi medicinali insieme con *Fentanyl-ratiopharm*.

Se assume in concomitanza farmaci che agiscono sulle funzioni cerebrali è più probabile che possa avere effetti collaterali, in particolar modo difficoltà di respirazione. Questo riguarda per esempio:

- medicinali usati per il trattamento dell'ansia (tranquillanti)
- farmaci usati per il trattamento della depressione (antidepressivi)
- farmaci usati per il trattamento di disturbi psicologici (neurolettici)
- anestetici, se pensa che e possa essere somministrato un anestetico, comunichi al dottore o dentista che sta usando *Fentanyl-ratiopharm*.
- farmaci usati per il trattamento dei disturbi del sonno (ipnotici, sedativi)
- farmaci usati per il trattamento di allergie o malattie da movimento (cinetosi) (antistaminici/antiemetici)
- altri antidolorifici dal forte effetto (oppiodi)
- alcol

Non deve assumere i farmaci riportati di seguito insieme a *Fentanyl-ratiopharm*, a meno che sia sotto stretto controllo del medico.

Questi farmaci potrebbero incrementare gli effetti e gli effetti collaterali del *Fentanyl-ratiopharm*.

Questo riguarda per esempio:

- ritonavir (usato per il trattamento dell'AIDS)
- ketoconazolo, itraconazolo (usato per il trattamento di malattie fungine)
- diltiazem (usato per il trattamento di malattie cardiache)
- cimetidina (usata per il trattamento di malattie gastrointestinali)
- antibiotici macrolidi (usati per il trattamento di infezioni)

Informi il medico se sta assumendo inibitori MAO (Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi, ad es. moclobemide usato contro la depressione o selegilina, farmaco usato contro il Parkinson) o se li ha assunti negli ultimi 14 giorni. L'assunzione contemporanea di questi farmaci può farne aumentare la tossicità.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di *Fentanyl-ratiopharm* o con cibi e bevande

L'assunzione simultanea di *Fentanyl-ratiopharm* e bevande alcoliche aumenta il rischio di severe reazioni avverse e può causare difficoltà respiratorie, una riduzione della pressione sanguigna, profonda sedazione e coma.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* durante il travaglio e il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché il fentanil può causare problemi di respirazione nel neonato. Se dovesse restare incinta durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, consulti il medico. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere impiegato durante la gravidanza e l'allattamento a meno che il suo utilizzo non sia espressamente necessario. La sicurezza durante la gravidanza non è stata accertata. Il fentanil passa nel latte materno e può causare effetti indesiderati come sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Il latte prodotto dalla madre durante il trattamento oppure entro 72 ore dalla rimozione dell'ultimo cerotto deve essere eliminato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Fentanyl-ratiopharm ha una grande influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Ci si deve aspettare ciò soprattutto all'inizio del trattamento, ad ogni cambio di dosaggio come pure in caso di assunzione contemporanea di alcol o tranquillanti.

Se ha assunto la stessa dose di *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo di tempo più lungo, il Suo medico curante potrebbe decidere che è in grado di guidare e utilizzare macchinari pericolosi. Non guidi né impieghi macchinari pericolosi mentre sta assumendo *Fentanyl-ratiopharm* senza l'autorizzazione del medico.

3. COME USARE *Fentanyl-ratiopharm*

Usi sempre *Fentanyl-ratiopharm* seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose viene stabilita dal suo medico che la regolerà per lei individualmente in base alla gravità del dolore, le sue condizioni generali ed al tipo di trattamento per il dolore da lei finora ricevuto.

A seconda della sua reazione, la concentrazione del cerotto o il numero di cerotti possono richiedere un aggiustamento. L'effetto si raggiunge entro 24 ore dall'applicazione del primo cerotto e il suo effetto diminuisce gradualmente dopo la rimozione del cerotto stesso. Non interrompa il trattamento senza consultare il suo medico curante.

Il primo cerotto comincerà ad esplicare la sua azione farmacologica lentamente, potendo richiedere fino ad un giorno, pertanto il suo medico potrebbe prescriverle ulteriori antidolorifici fino al completo raggiungimento dell'effetto di *Fentanyl-ratiopharm*.

Dopo questo periodo, *Fentanyl-ratiopharm* dovrebbe dare un sollievo continuo del dolore che le dovrebbe permettere di sospendere l'assunzione di ulteriori analgesici.

Tuttavia, in alcuni casi, è possibile che si necessiti di assumere ulteriori antidolorifici.

Come applicare *Fentanyl-ratiopharm*

- Scelga una superficie piana della parte superiore del corpo (tronco) o del braccio, dove la pelle sia priva di peli, tagli, macchie o altre imperfezioni. La zona di applicazione del cerotto non deve essere stata esposta a radioterapia
- Se la pelle è coperta da peli, tagli i peli con le forbici. Non li rada, in quanto la rasatura irrita la pelle. Se la pelle necessita di essere lavata, la lavi con acqua. Non usi sapone, olio, lozioni, alcol o altri detergenti che potrebbero irritare la pelle. La pelle deve essere completamente asciutta prima di applicare il cerotto.
- Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo aver aperto la confezione. Dopo rimozione della pellicola protettiva applicare il cerotto premendolo fermamente sulla pelle con il palmo della mano per circa 30 secondi per assicurarsi che il cerotto abbia aderito bene alla pelle. Verificare soprattutto che il cerotto aderisca adeguatamente ai bordi.
- Un cerotto di *Fentanyl-ratiopharm* viene generalmente utilizzato per 72 ore (3 giorni). All'esterno della confezione potrà scrivere la data e l'ora in cui ha applicato il cerotto. Ciò Le sarà d'aiuto per ricordarle quando dovrà cambiare il cerotto.
- La zona di applicazione del cerotto non deve essere esposta a calore emesso da fonti di calore esterne (vedere "Faccia attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*").
- Il cerotto transdermico è protetto da un film resistente all'acqua e può quindi indossarlo anche sotto la doccia.
- Nei bambini, si consiglia l'applicazione sulla parte alta della schiena in modo da minimizzare il rischio che il bambino rimuova il cerotto.

Come sostituire il cerotto transdermico

- Rimuova il cerotto dopo il periodo che le ha prescritto il medico. Nella maggior parte dei casi dopo 72 ore (3 giorni), in alcuni pazienti dopo 48 ore (2 giorni). Solitamente, il cerotto non si stacca da solo. Se permangono tracce del cerotto transdermico sulla pelle dopo la sua rimozione, possono essere rimosse usando abbondante acqua e sapone.
- Ripieghi il cerotto usato a metà in modo che i bordi adesivi aderiscano l'uno all'altro. Reintroduca i cerotti usati nella confezione, e li smaltisca o li riporti al farmacista non appena possibile.
- Applichi un nuovo cerotto come descritto sopra, ma su un'altra superficie cutanea. Lasci trascorrere almeno 7 giorni prima di utilizzare nuovamente la stessa superficie cutanea.

Se usa più *Fentanyl-ratiopharm* di quanto deve

Se ha applicato più cerotti di quanto prescritto li rimuova e si rivolga al suo medico curante o all'ospedale per una loro opinione in merito al rischio.

Il segno più comune di sovradosaggio è una riduzione della capacità di respirare. I sintomi sono respirazione anormale, lenta o debole. Nel caso ciò avvenga, rimuova i cerotti e contatti immediatamente un medico. Nell'attesa del medico, tenere sveglia la persona parlandole o scuotendola di tanto in tanto.

Altri segni e sintomi di sovradosaggio sono sonnolenza, abbassamento della temperatura corporea, diminuzione della frequenza cardiaca, diminuzione del tono muscolare, profonda sedazione, perdita di coordinazione muscolare, restringimento delle pupille e convulsioni.

Se dimentica di usare *Fentanyl-ratiopharm*

Non raddoppi la dose in nessun caso.

Il suo cerotto deve essere sostituito ogni tre giorni (ogni 72 ore) alla stessa ora della giornata, salvo diverse istruzioni del suo medico curante. Se lo dimentica, sostituisca il cerotto non appena se ne ricorda. Se è molto in ritardo a cambiare il cerotto, contatti il suo medico perchè potrebbe aver bisogno di alcuni antidolorifici supplementari.

Se interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*

Se desidera interrompere o terminare il trattamento, dovrà sempre consultare il suo medico curante per discutere con lui le ragioni della sospensione e su come continuare il trattamento.

L'uso prolungato di *Fentanyl-ratiopharm* può causare dipendenza fisica. Se smette di utilizzare i cerotti potrebbe sentirsi male.

Dato che il rischio di sintomi da astinenza è maggiore quando il trattamento viene interrotto all'improvviso, non deve mai interrompere il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* di sua iniziativa, ma prima consultare sempre il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di *Fentanyl-ratiopharm*, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, *Fentanyl-ratiopharm* può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune	<i>più di 1 su 10 pazienti</i>
Comune	<i>meno di 1 su 10, ma più di 1 su 100 pazienti</i>
Non comune	<i>meno di 1 su 100, ma più di 1 su 1000 pazienti</i>
Raro	<i>meno di 1 su 1000, ma più di 1 su 10.000 pazienti</i>
Molto raro	<i>meno di 1 su 10.000 pazienti, inclusi i casi isolati.</i>

Se si verifica uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati gravi, molto rari, deve sospendere il trattamento e mettersi immediatamente in contatto con il suo medico curante o recarsi in ospedale: grave depressione respiratoria (grave mancanza di respiro, respiro rantolante) o completo blocco del canale digerente (dolore convulsivo, vomito, gas intestinali).

Altri effetti collaterali

Molto comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, nausea, vomito, stipsi, sudorazione, prurito.
Il prurito si risolve solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto

Comune: insolita sensazione di sonnolenza o stanchezza (effetto depressivo sulla funzione cerebrale), nervosismo, perdita di appetito, secchezza della bocca, dolore gastrico, reazioni cutanee nel sito di applicazione

Non comune: insolita sensazione di esaltazione, perdita della memoria, difficoltà nel dormire, allucinazioni, agitazione, tremore, disturbi della sensibilità, disturbi del linguaggio, abbassamento o innalzamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, difficoltà di respirazione, diarrea, riduzione della frequenza respiratoria, difficoltà a urinare, eruzione cutanea, arrossamento cutaneo (eritema).
Eruzione cutanea ed arrossamento cutaneo si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

- Raro: battito cardiaco irregolare, dilatazione delle vene, singhiozzo, ritenzione di acqua nei tessuti, sensazione di freddo.
- Molto raro: reazioni allergiche acute generalizzate con forte abbassamento della pressione arteriosa e/o difficoltà nella respirazione (reazioni anafilattiche), idee deliranti, stati di eccitazione, perdita di forza fisica, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza, disturbi della coordinazione, convulsioni (incluse crisi cloniche ed epilessia di tipo “grande male”), ridotta acuità visiva, respirazione alterata (depressione respiratoria), arresto respiratorio (apnea), congestione dolorosa, occlusione intestinale, dolore alla vescica, ridotto passaggio di urina (ridotta escrezione di urina).

Se sta usando *Fentanyl-ratiopharm* da un po' di tempo potrebbe verificarsi una riduzione della sua efficacia rendendo necessario un aggiustamento della dose (possibile sviluppo di tolleranza). Può svilupparsi anche dipendenza fisica e se Lei smette all'improvviso di usare i cerotti può avere sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono essere nausea, vomito, diarrea, ansia e brividi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE *Fentanyl-ratiopharm*

Tenga *Fentanyl-ratiopharm* fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, anche dopo averli usati. Alte quantità di fentanil permangono nei cerotti transdermici anche dopo il loro utilizzo.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone . La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

Per ragioni ambientali e di sicurezza, sia i cerotti usati sia quelli rimasti inutilizzati e scaduti devono essere smaltiti o riportati in farmacia per lo smaltimento. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e conservati nella confezione, per poi smaltirli o restituirli in farmacia non appena possibile.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Fentanil-ratiopharm

- Il principio attivo è il fentanil
Ogni cerotto transdermico rilascia 50 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 15 cm² contiene 8,25 mg di fentanil.
- Gli eccipienti sono
Strato adesivo: strato adesivo poliacrilico
Strato di copertura: foglio in polipropilene, inchiostro da stampa di colore blu
Pellicola protettiva: foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

Descrizione dell'aspetto di Fentanil-ratiopharm e contenuto della confezione

Fentanil è un cerotto transdermico trasparente provvisto di superficie adesiva tramite la quale può aderire alla pelle. I cerotti transdermici sono provvisti di una stampa di colore blu che indica il dosaggio.

Fentanyl-ratiopharm è disponibile in confezioni da 3, 4, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

DE/H/0740/02/MR

Austria Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Germania Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS

Spagna Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG

Francia Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique

Paesi Bassi Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur

Regno Unito Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è *Fentanyl-ratiopharm* e a che cosa serve
2. Prima di usare *Fentanyl -ratiopharm*
3. Come usare *Fentanyl -ratiopharm*
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare *Fentanyl-ratiopharm*
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È Fentanyl-ratiopharm E A CHE COSA SERVE

Il fentanil appartiene ad un gruppo di potenti antidolorifici denominati oppiacei. L'antidolorifico fentanil passa lentamente dal cerotto all'organismo attraverso la pelle.

Fentanyl-ratiopharm viene impiegato per il trattamento del dolore grave e di lunga durata che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici potenti (oppiacei).

2. PRIMA DI USARE Fentanil-ratiopharm

Non usi *Fentanyl-ratiopharm*

- se è allergico (ipersensibile) al fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di *Fentanyl-ratiopharm*.
- se soffre di dolore di breve durata, ad es. dopo intervento chirurgico.
- se il suo sistema nervoso centrale è gravemente compromesso, ad esempio a causa di un trauma cerebrale.

Faccia particolare attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*

AVVERTENZA:

Fentanyl-ratiopharm è un prodotto medicinale potenzialmente pericoloso per la vita dei bambini. Ciò vale anche nel caso di sistemi transdermici già utilizzati. Si tenga presente che la forma di questo prodotto medicinale può essere invitante per i bambini. *Fentanyl-ratiopharm* può avere effetti collaterali potenzialmente pericolosi per la vita in persone che non sono abituate a utilizzare medicinali oppiacei regolarmente.

Prima di iniziare a usare *Fentanyl-ratiopharm* informi il medico se soffre di qualcuno dei seguenti disturbi perché il rischio di effetti collaterali risulta più alto e/o il medico potrebbe prescrivere una dose minore di fentanil:

- asma, depressione respiratoria o qualunque malattia dei polmoni
- pressione del sangue bassa
- funzione del fegato alterata
- funzione dei reni alterata
- se ha avuto un trauma cranico, un tumore al cervello, segni di aumento della pressione endocranica (per es. mal di testa, disturbi della vista), mutamenti nello stato di coscienza o perdita di coscienza, oppure coma
- battito cardiaco lento e irregolare (bradiaritmia)
- miastenia gravis (malattia che causa stanchezza e debolezza muscolare)

Informi il Suo medico se compare febbre durante il trattamento, in quanto un aumento della temperatura corporea può determinare il passaggio di una quantità maggiore di farmaco attraverso la pelle. Per lo stesso motivo, deve evitare di esporre il cerotto applicato sulla pelle a fonti di calore diretto quali coperte elettriche, borse dell'acqua calda, sauna, solarium o bagni caldi. È consentito stare all'aria aperta sotto il sole, ma il cerotto deve essere protetto con indumenti durante le calde giornate estive.

Se usa *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo prolungato, possono manifestarsi tolleranza, dipendenza fisica o psicologica. Tuttavia, ciò è stato osservato raramente nel trattamento del dolore da cancro.

Se è un paziente anziano o se le sue condizioni fisiche non sono buone (cachettico) il suo medico la controllerà con maggiore attenzione in quanto si potrebbe rendere necessario prescrivere una dose minore.

I cerotti non devono essere tagliati in più parti dato che la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi non sono state dimostrate.

Bambini

Fentanyl-ratiopharm non dovrebbe essere somministrato a bambini al di sotto dei 12 anni data la limitata esperienza per ciò che riguarda l'impiego nei bambini. Un'eccezione può essere fatta in caso di espressa prescrizione di *Fentanyl-ratiopharm* da parte del medico.

Uso con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo barbiturici (impiegati per il trattamento dei disturbi del sonno), buprenorfina, nalbufina o pentazocina (altri potenti antidolorifici).

Si sconsiglia l'impiego di questi medicinali insieme con *Fentanyl-ratiopharm*.

Se assume in concomitanza farmaci che agiscono sulle funzioni cerebrali è più probabile che possa avere effetti collaterali, in particolar modo difficoltà di respirazione. Questo riguarda per esempio:

- medicinali usati per il trattamento dell'ansia (tranquillanti)
- farmaci usati per il trattamento della depressione (antidepressivi)
- farmaci usati per il trattamento di disturbi psicologici (neurolettici)
- anestetici, se pensa che e possa essere somministrato un anestetico, comunichi al dottore o dentista che sta usando *Fentanyl-ratiopharm*.
- farmaci usati per il trattamento dei disturbi del sonno (ipnotici, sedativi)
- farmaci usati per il trattamento di allergie o malattie da movimento (cinetosi) (antistaminici/antiemetici)
- altri antidolorifici dal forte effetto (oppioidi)
- alcol

Non deve assumere i farmaci riportati di seguito insieme a *Fentanyl-ratiopharm*, a meno che sia sotto stretto controllo del medico.

Questi farmaci potrebbero incrementare gli effetti e gli effetti collaterali del *Fentanyl-ratiopharm*.

Questo riguarda per esempio:

- ritonavir (usato per il trattamento dell'AIDS)
- ketoconazolo, itraconazolo (usato per il trattamento di malattie fungine)
- diltiazem (usato per il trattamento di malattie cardiache)
- cimetidina (usata per il trattamento di malattie gastrointestinali)
- antibiotici macrolidi (usati per il trattamento di infezioni)

Informi il medico se sta assumendo inibitori MAO (Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi, ad es. moclobemide usato contro la depressione o selegilina, farmaco usato contro il Parkinson) o se li ha assunti negli ultimi 14 giorni. L'assunzione contemporanea di questi farmaci può farne aumentare la tossicità.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di *Fentanyl-ratiopharm* o con cibi e bevande

L'assunzione simultanea di *Fentanyl-ratiopharm* e bevande alcoliche aumenta il rischio di severe reazioni avverse e può causare difficoltà respiratorie, una riduzione della pressione sanguigna, profonda sedazione e coma.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* durante il travaglio e il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché il fentanil può causare problemi di respirazione nel neonato. Se dovesse restare incinta durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, consulti il medico. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere impiegato durante la gravidanza e l'allattamento a meno che il suo utilizzo non sia espressamente necessario. La sicurezza durante la gravidanza non è stata accertata. Il fentanil passa nel latte materno e può causare effetti indesiderati come sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Il latte prodotto dalla madre durante il trattamento oppure entro 72 ore dalla rimozione dell'ultimo cerotto deve essere eliminato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Fentanyl-ratiopharm ha una grande influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Ci si deve aspettare ciò soprattutto all'inizio del trattamento, ad ogni cambio di dosaggio come pure in caso di assunzione contemporanea di alcol o tranquillanti.

Se ha assunto la stessa dose di *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo di tempo più lungo, il Suo medico curante potrebbe decidere che è in grado di guidare e utilizzare macchinari pericolosi. Non guidi né impieghi macchinari pericolosi mentre sta assumendo *Fentanyl-ratiopharm* senza l'autorizzazione del medico.

3. COME USARE *Fentanyl-ratiopharm*

Usi sempre *Fentanyl-ratiopharm* seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose viene stabilita dal suo medico che la regolerà per lei individualmente in base alla gravità del dolore, le sue condizioni generali ed al tipo di trattamento per il dolore da lei finora ricevuto.

A seconda della sua reazione, la concentrazione del cerotto o il numero di cerotti possono richiedere un aggiustamento. L'effetto si raggiunge entro 24 ore dall'applicazione del primo cerotto e il suo effetto diminuisce gradualmente dopo la rimozione del cerotto stesso. Non interrompa il trattamento senza consultare il suo medico curante.

Il primo cerotto comincerà ad esplicare la sua azione farmacologica lentamente, potendo richiedere fino ad un giorno, pertanto il suo medico potrebbe prescriverle ulteriori antidolorifici fino al completo raggiungimento dell'effetto di *Fentanyl-ratiopharm*.

Dopo questo periodo, *Fentanyl-ratiopharm* dovrebbe dare un sollievo continuo del dolore che le dovrebbe permettere di sospendere l'assunzione di ulteriori analgesici.

Tuttavia, in alcuni casi, è possibile che si necessiti di assumere ulteriori antidolorifici.

Come applicare *Fentanyl-ratiopharm*

- Scelga una superficie piana della parte superiore del corpo (tronco) o del braccio, dove la pelle sia priva di peli, tagli, macchie o altre imperfezioni. La zona di applicazione del cerotto non deve essere stata esposta a radioterapia
- Se la pelle è coperta da peli, tagli i peli con le forbici. Non li rada, in quanto la rasatura irrita la pelle. Se la pelle necessita di essere lavata, la lavi con acqua. Non usi sapone, olio, lozioni, alcol o altri detergenti che potrebbero irritare la pelle. La pelle deve essere completamente asciutta prima di applicare il cerotto.
- Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo aver aperto la confezione. Dopo rimozione della pellicola protettiva applicare il cerotto premendolo fermamente sulla pelle con il palmo della mano per circa 30 secondi per assicurarsi che il cerotto abbia aderito bene alla pelle. Verificare soprattutto che il cerotto aderisca adeguatamente ai bordi.
- Un cerotto di *Fentanyl-ratiopharm* viene generalmente utilizzato per 72 ore (3 giorni). All'esterno della confezione potrà scrivere la data e l'ora in cui ha applicato il cerotto. Ciò Le sarà d'aiuto per ricordarle quando dovrà cambiare il cerotto.
- La zona di applicazione del cerotto non deve essere esposta a calore emesso da fonti di calore esterne (vedere "Faccia attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*").
- Il cerotto transdermico è protetto da un film resistente all'acqua e può quindi indossarlo anche sotto la doccia.
- Nei bambini, si consiglia l'applicazione sulla parte alta della schiena in modo da minimizzare il rischio che il bambino rimuova il cerotto.

Come sostituire il cerotto transdermico

- Rimuova il cerotto dopo il periodo che le ha prescritto il medico. Nella maggior parte dei casi dopo 72 ore (3 giorni), in alcuni pazienti dopo 48 ore (2 giorni). Solitamente, il cerotto non si stacca da solo. Se permangono tracce del cerotto transdermico sulla pelle dopo la sua rimozione, possono essere rimosse usando abbondante acqua e sapone.
- Ripieghi il cerotto usato a metà in modo che i bordi adesivi aderiscano l'uno all'altro. Reintroduca i cerotti usati nella confezione, e li smaltisca o li riporti al farmacista non appena possibile.
- Applichi un nuovo cerotto come descritto sopra, ma su un'altra superficie cutanea. Lasci trascorrere almeno 7 giorni prima di utilizzare nuovamente la stessa superficie cutanea.

Se usa più *Fentanyl-ratiopharm* di quanto deve

Se ha applicato più cerotti di quanto prescritto li rimuova e si rivolga al suo medico curante o all'ospedale per una loro opinione in merito al rischio.

Il segno più comune di sovradosaggio è una riduzione della capacità di respirare. I sintomi sono respirazione anormale, lenta o debole. Nel caso ciò avvenga, rimuova i cerotti e contatti immediatamente un medico. Nell'attesa del medico, tenere sveglia la persona parlandole o scuotendola di tanto in tanto.

Altri segni e sintomi di sovradosaggio sono sonnolenza, abbassamento della temperatura corporea, diminuzione della frequenza cardiaca, diminuzione del tono muscolare, profonda sedazione, perdita di coordinazione muscolare, restringimento delle pupille e convulsioni.

Se dimentica di usare *Fentanyl-ratiopharm*

Non raddoppi la dose in nessun caso.

Il suo cerotto deve essere sostituito ogni tre giorni (ogni 72 ore) alla stessa ora della giornata, salvo diverse istruzioni del suo medico curante. Se lo dimentica, sostituisca il cerotto non appena se ne ricorda. Se è molto in ritardo a cambiare il cerotto, contatti il suo medico perchè potrebbe aver bisogno di alcuni antidolorifici supplementari.

Se interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*

Se desidera interrompere o terminare il trattamento, dovrà sempre consultare il suo medico curante per discutere con lui le ragioni della sospensione e su come continuare il trattamento.

L'uso prolungato di *Fentanyl-ratiopharm* può causare dipendenza fisica. Se smette di utilizzare i cerotti potrebbe sentirsi male.

Dato che il rischio di sintomi da astinenza è maggiore quando il trattamento viene interrotto all'improvviso, non deve mai interrompere il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* di sua iniziativa, ma prima consultare sempre il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di *Fentanyl-ratiopharm*, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, *Fentanyl-ratiopharm* può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune	<i>più di 1 su 10 pazienti</i>
Comune	<i>meno di 1 su 10, ma più di 1 su 100 pazienti</i>
Non comune	<i>meno di 1 su 100, ma più di 1 su 1000 pazienti</i>
Raro	<i>meno di 1 su 1000, ma più di 1 su 10.000 pazienti</i>
Molto raro	<i>meno di 1 su 10.000 pazienti, inclusi i casi isolati.</i>

Se si verifica uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati gravi, molto rari, deve sospendere il trattamento e mettersi immediatamente in contatto con il suo medico curante o recarsi in ospedale: grave depressione respiratoria (grave mancanza di respiro, respiro rantolante) o completo blocco del canale digerente (dolore convulsivo, vomito, gas intestinali).

Altri effetti collaterali

Molto comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, nausea, vomito, stipsi, sudorazione, prurito.
Il prurito si risolve solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto

Comune: insolita sensazione di sonnolenza o stanchezza (effetto depressivo sulla funzione cerebrale), nervosismo, perdita di appetito, secchezza della bocca, dolore gastrico, reazioni cutanee nel sito di applicazione

Non comune: insolita sensazione di esaltazione, perdita della memoria, difficoltà nel dormire, allucinazioni, agitazione, tremore, disturbi della sensibilità, disturbi del linguaggio, abbassamento o innalzamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, difficoltà di respirazione, diarrea, riduzione della frequenza respiratoria, difficoltà a urinare, eruzione cutanea, arrossamento cutaneo (eritema).
Eruzione cutanea ed arrossamento cutaneo si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

- Raro: battito cardiaco irregolare, dilatazione delle vene, singhiozzo, ritenzione di acqua nei tessuti, sensazione di freddo.
- Molto raro: reazioni allergiche acute generalizzate con forte abbassamento della pressione arteriosa e/o difficoltà nella respirazione (reazioni anafilattiche), idee deliranti, stati di eccitazione, perdita di forza fisica, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza, disturbi della coordinazione, convulsioni (incluse crisi cloniche ed epilessia di tipo “grande male”), ridotta acuità visiva, respirazione alterata (depressione respiratoria), arresto respiratorio (apnea), congestione dolorosa, occlusione intestinale, dolore alla vescica, ridotto passaggio di urina (ridotta escrezione di urina).

Se sta usando *Fentanyl-ratiopharm* da un po' di tempo potrebbe verificarsi una riduzione della sua efficacia rendendo necessario un aggiustamento della dose (possibile sviluppo di tolleranza). Può svilupparsi anche dipendenza fisica e se Lei smette all'improvviso di usare i cerotti può avere sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono essere nausea, vomito, diarrea, ansia e brividi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE *Fentanyl-ratiopharm*

Tenga *Fentanyl-ratiopharm* fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, anche dopo averli usati. Alte quantità di fentanil permangono nei cerotti transdermici anche dopo il loro utilizzo.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone . La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

Per ragioni ambientali e di sicurezza, sia i cerotti usati sia quelli rimasti inutilizzati e scaduti devono essere smaltiti o riportati in farmacia per lo smaltimento. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e conservati nella confezione, per poi smaltirli o restituirli in farmacia non appena possibile.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Fentanil-ratiopharm

- Il principio attivo è il fentanil
Ogni cerotto transdermico rilascia 75 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 22,5 cm² contiene 12,375 mg di fentanil.
-
- Gli eccipienti sono
Strato adesivo: strato adesivo poliacrilico
Strato di copertura: foglio in polipropilene, inchiostro da stampa di colore blu
Pellicola protettiva: foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

Descrizione dell'aspetto di Fentanil-ratiopharm e contenuto della confezione

Fentanil è un cerotto transdermico trasparente provvisto di superficie adesiva tramite la quale può aderire alla pelle. I cerotti transdermici sono provvisti di una stampa di colore blu che indica il dosaggio.

Fentanyl-ratiopharm è disponibile in confezioni da 3, 4, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

DE/H/0740/03/MR

Austria Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Germania Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS

Spagna Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG

Francia Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique

Paesi Bassi Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur

Regno Unito Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e denominazioni associate (vedere Allegato 1)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è *Fentanyl-ratiopharm* e a che cosa serve
2. Prima di usare *Fentanyl -ratiopharm*
3. Come usare *Fentanyl -ratiopharm*
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare *Fentanyl-ratiopharm*
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È Fentanyl-ratiopharm E A CHE COSA SERVE

Il fentanil appartiene ad un gruppo di potenti antidolorifici denominati oppiacei. L'antidolorifico fentanil passa lentamente dal cerotto all'organismo attraverso la pelle.

Fentanyl-ratiopharm viene impiegato per il trattamento del dolore grave e di lunga durata che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici potenti (oppiacei).

2. PRIMA DI USARE Fentanil-ratiopharm

Non usi *Fentanyl-ratiopharm*

- se è allergico (ipersensibile) al fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di *Fentanyl-ratiopharm*.
- se soffre di dolore di breve durata, ad es. dopo intervento chirurgico.
- se il suo sistema nervoso centrale è gravemente compromesso, ad esempio a causa di un trauma cerebrale.

Faccia particolare attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*

AVVERTENZA:

Fentanyl-ratiopharm è un prodotto medicinale potenzialmente pericoloso per la vita dei bambini. Ciò vale anche nel caso di sistemi transdermici già utilizzati. Si tenga presente che la forma di questo prodotto medicinale può essere invitante per i bambini. *Fentanyl-ratiopharm* può avere effetti collaterali potenzialmente pericolosi per la vita in persone che non sono abituate a utilizzare medicinali oppiacei regolarmente.

Prima di iniziare a usare *Fentanyl-ratiopharm* informi il medico se soffre di qualcuno dei seguenti disturbi perché il rischio di effetti collaterali risulta più alto e/o il medico potrebbe prescrivere una dose minore di fentanil:

- asma, depressione respiratoria o qualunque malattia dei polmoni
- pressione del sangue bassa
- funzione del fegato alterata
- funzione dei reni alterata
- se ha avuto un trauma cranico, un tumore al cervello, segni di aumento della pressione endocranica (per es. mal di testa, disturbi della vista), mutamenti nello stato di coscienza o perdita di coscienza, oppure coma
- battito cardiaco lento e irregolare (bradiaritmia)
- miastenia gravis (malattia che causa stanchezza e debolezza muscolare)

Informi il Suo medico se compare febbre durante il trattamento, in quanto un aumento della temperatura corporea può determinare il passaggio di una quantità maggiore di farmaco attraverso la pelle. Per lo stesso motivo, deve evitare di esporre il cerotto applicato sulla pelle a fonti di calore diretto quali coperte elettriche, borse dell'acqua calda, sauna, solarium o bagni caldi. È consentito stare all'aria aperta sotto il sole, ma il cerotto deve essere protetto con indumenti durante le calde giornate estive.

Se usa *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo prolungato, possono manifestarsi tolleranza, dipendenza fisica o psicologica. Tuttavia, ciò è stato osservato raramente nel trattamento del dolore da cancro.

Se è un paziente anziano o se le sue condizioni fisiche non sono buone (cachettico) il suo medico la controllerà con maggiore attenzione in quanto si potrebbe rendere necessario prescrivere una dose minore.

I cerotti non devono essere tagliati in più parti dato che la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei cerotti divisi non sono state dimostrate.

Bambini

Fentanyl-ratiopharm non dovrebbe essere somministrato a bambini al di sotto dei 12 anni data la limitata esperienza per ciò che riguarda l'impiego nei bambini. Un'eccezione può essere fatta in caso di espressa prescrizione di *Fentanyl-ratiopharm* da parte del medico.

Uso con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo barbiturici (impiegati per il trattamento dei disturbi del sonno), buprenorfina, nalbufina o pentazocina (altri potenti antidolorifici).

Si sconsiglia l'impiego di questi medicinali insieme con *Fentanyl-ratiopharm*.

Se assume in concomitanza farmaci che agiscono sulle funzioni cerebrali è più probabile che possa avere effetti collaterali, in particolar modo difficoltà di respirazione. Questo riguarda per esempio:

- medicinali usati per il trattamento dell'ansia (tranquillanti)
- farmaci usati per il trattamento della depressione (antidepressivi)
- farmaci usati per il trattamento di disturbi psicologici (neurolettici)
- anestetici, se pensa che e possa essere somministrato un anestetico, comunichi al dottore o dentista che sta usando *Fentanyl-ratiopharm*.
- farmaci usati per il trattamento dei disturbi del sonno (ipnotici, sedativi)
- farmaci usati per il trattamento di allergie o malattie da movimento (cinetosi) (antistaminici/antiemetici)
- altri antidolorifici dal forte effetto (oppioidi)
- alcol

Non deve assumere i farmaci riportati di seguito insieme a *Fentanyl-ratiopharm*, a meno che sia sotto stretto controllo del medico.

Questi farmaci potrebbero incrementare gli effetti e gli effetti collaterali del *Fentanyl-ratiopharm*.

Questo riguarda per esempio:

- ritonavir (usato per il trattamento dell'AIDS)
- ketoconazolo, itraconazolo (usato per il trattamento di malattie fungine)
- diltiazem (usato per il trattamento di malattie cardiache)
- cimetidina (usata per il trattamento di malattie gastrointestinali)
- antibiotici macrolidi (usati per il trattamento di infezioni)

Informi il medico se sta assumendo inibitori MAO (Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi, ad es. moclobemide usato contro la depressione o selegilina, farmaco usato contro il Parkinson) o se li ha assunti negli ultimi 14 giorni. L'assunzione contemporanea di questi farmaci può farne aumentare la tossicità.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di *Fentanyl-ratiopharm* o con cibi e bevande

L'assunzione simultanea di *Fentanyl-ratiopharm* e bevande alcoliche aumenta il rischio di severe reazioni avverse e può causare difficoltà respiratorie, una riduzione della pressione sanguigna, profonda sedazione e coma.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* durante il travaglio e il parto (anche in caso di taglio cesareo) perché il fentanil può causare problemi di respirazione nel neonato. Se dovesse restare incinta durante il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*, consulti il medico. *Fentanyl-ratiopharm* non deve essere impiegato durante la gravidanza e l'allattamento a meno che il suo utilizzo non sia espressamente necessario. La sicurezza durante la gravidanza non è stata accertata. Il fentanil passa nel latte materno e può causare effetti indesiderati come sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Il latte prodotto dalla madre durante il trattamento oppure entro 72 ore dalla rimozione dell'ultimo cerotto deve essere eliminato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Fentanyl-ratiopharm ha una grande influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Ci si deve aspettare ciò soprattutto all'inizio del trattamento, ad ogni cambio di dosaggio come pure in caso di assunzione contemporanea di alcol o tranquillanti.

Se ha assunto la stessa dose di *Fentanyl-ratiopharm* per un periodo di tempo più lungo, il Suo medico curante potrebbe decidere che è in grado di guidare e utilizzare macchinari pericolosi. Non guidi né impieghi macchinari pericolosi mentre sta assumendo *Fentanyl-ratiopharm* senza l'autorizzazione del medico.

3. COME USARE *Fentanyl-ratiopharm*

Usi sempre *Fentanyl-ratiopharm* seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose viene stabilita dal suo medico che la regolerà per lei individualmente in base alla gravità del dolore, le sue condizioni generali ed al tipo di trattamento per il dolore da lei finora ricevuto.

A seconda della sua reazione, la concentrazione del cerotto o il numero di cerotti possono richiedere un aggiustamento. L'effetto si raggiunge entro 24 ore dall'applicazione del primo cerotto e il suo effetto diminuisce gradualmente dopo la rimozione del cerotto stesso. Non interrompa il trattamento senza consultare il suo medico curante.

Il primo cerotto comincerà ad esplicare la sua azione farmacologica lentamente, potendo richiedere fino ad un giorno, pertanto il suo medico potrebbe prescriverle ulteriori antidolorifici fino al completo raggiungimento dell'effetto di *Fentanyl-ratiopharm*.

Dopo questo periodo, *Fentanyl-ratiopharm* dovrebbe dare un sollievo continuo del dolore che le dovrebbe permettere di sospendere l'assunzione di ulteriori analgesici.

Tuttavia, in alcuni casi, è possibile che si necessiti di assumere ulteriori antidolorifici.

Come applicare *Fentanyl-ratiopharm*

- Scelga una superficie piana della parte superiore del corpo (tronco) o del braccio, dove la pelle sia priva di peli, tagli, macchie o altre imperfezioni. La zona di applicazione del cerotto non deve essere stata esposta a radioterapia
- Se la pelle è coperta da peli, tagli i peli con le forbici. Non li rada, in quanto la rasatura irrita la pelle. Se la pelle necessita di essere lavata, la lavi con acqua. Non usi sapone, olio, lozioni, alcol o altri detergenti che potrebbero irritare la pelle. La pelle deve essere completamente asciutta prima di applicare il cerotto.
- Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo aver aperto la confezione. Dopo rimozione della pellicola protettiva applicare il cerotto premendolo fermamente sulla pelle con il palmo della mano per circa 30 secondi per assicurarsi che il cerotto abbia aderito bene alla pelle. Verificare soprattutto che il cerotto aderisca adeguatamente ai bordi.
- Un cerotto di *Fentanyl-ratiopharm* viene generalmente utilizzato per 72 ore (3 giorni). All'esterno della confezione potrà scrivere la data e l'ora in cui ha applicato il cerotto. Ciò Le sarà d'aiuto per ricordarle quando dovrà cambiare il cerotto.
- La zona di applicazione del cerotto non deve essere esposta a calore emesso da fonti di calore esterne (vedere "Faccia attenzione con *Fentanyl-ratiopharm*").
- Il cerotto transdermico è protetto da un film resistente all'acqua e può quindi indossarlo anche sotto la doccia.
- Nei bambini, si consiglia l'applicazione sulla parte alta della schiena in modo da minimizzare il rischio che il bambino rimuova il cerotto.

Come sostituire il cerotto transdermico

- Rimuova il cerotto dopo il periodo che le ha prescritto il medico. Nella maggior parte dei casi dopo 72 ore (3 giorni), in alcuni pazienti dopo 48 ore (2 giorni). Solitamente, il cerotto non si stacca da solo. Se permangono tracce del cerotto transdermico sulla pelle dopo la sua rimozione, possono essere rimosse usando abbondante acqua e sapone.
- Ripieghi il cerotto usato a metà in modo che i bordi adesivi aderiscano l'uno all'altro. Reintroduca i cerotti usati nella confezione, e li smaltisca o li riporti al farmacista non appena possibile.
- Applichi un nuovo cerotto come descritto sopra, ma su un'altra superficie cutanea. Lasci trascorrere almeno 7 giorni prima di utilizzare nuovamente la stessa superficie cutanea.

Se usa più *Fentanyl-ratiopharm* di quanto deve

Se ha applicato più cerotti di quanto prescritto li rimuova e si rivolga al suo medico curante o all'ospedale per una loro opinione in merito al rischio.

Il segno più comune di sovradosaggio è una riduzione della capacità di respirare. I sintomi sono respirazione anormale, lenta o debole. Nel caso ciò avvenga, rimuova i cerotti e contatti immediatamente un medico. Nell'attesa del medico, tenere sveglia la persona parlandole o scuotendola di tanto in tanto.

Altri segni e sintomi di sovradosaggio sono sonnolenza, abbassamento della temperatura corporea, diminuzione della frequenza cardiaca, diminuzione del tono muscolare, profonda sedazione, perdita di coordinazione muscolare, restringimento delle pupille e convulsioni.

Se dimentica di usare *Fentanyl-ratiopharm*

Non raddoppi la dose in nessun caso.

Il suo cerotto deve essere sostituito ogni tre giorni (ogni 72 ore) alla stessa ora della giornata, salvo diverse istruzioni del suo medico curante. Se lo dimentica, sostituisca il cerotto non appena se ne ricorda. Se è molto in ritardo a cambiare il cerotto, contatti il suo medico perchè potrebbe aver bisogno di alcuni antidolorifici supplementari.

Se interrompe il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm*

Se desidera interrompere o terminare il trattamento, dovrà sempre consultare il suo medico curante per discutere con lui le ragioni della sospensione e su come continuare il trattamento.

L'uso prolungato di *Fentanyl-ratiopharm* può causare dipendenza fisica. Se smette di utilizzare i cerotti potrebbe sentirsi male.

Dato che il rischio di sintomi da astinenza è maggiore quando il trattamento viene interrotto all'improvviso, non deve mai interrompere il trattamento con *Fentanyl-ratiopharm* di sua iniziativa, ma prima consultare sempre il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di *Fentanyl-ratiopharm*, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, *Fentanyl-ratiopharm* può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune	<i>più di 1 su 10 pazienti</i>
Comune	<i>meno di 1 su 10, ma più di 1 su 100 pazienti</i>
Non comune	<i>meno di 1 su 100, ma più di 1 su 1000 pazienti</i>
Raro	<i>meno di 1 su 1000, ma più di 1 su 10.000 pazienti</i>
Molto raro	<i>meno di 1 su 10.000 pazienti, inclusi i casi isolati.</i>

Se si verifica uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati gravi, molto rari, deve sospendere il trattamento e mettersi immediatamente in contatto con il suo medico curante o recarsi in ospedale: grave depressione respiratoria (grave mancanza di respiro, respiro rantolante) o completo blocco del canale digerente (dolore convulsivo, vomito, gas intestinali).

Altri effetti collaterali

Molto comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, nausea, vomito, stipsi, sudorazione, prurito.
Il prurito si risolve solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto

Comune: insolita sensazione di sonnolenza o stanchezza (effetto depressivo sulla funzione cerebrale), nervosismo, perdita di appetito, secchezza della bocca, dolore gastrico, reazioni cutanee nel sito di applicazione

Non comune: insolita sensazione di esaltazione, perdita della memoria, difficoltà nel dormire, allucinazioni, agitazione, tremore, disturbi della sensibilità, disturbi del linguaggio, abbassamento o innalzamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, difficoltà di respirazione, diarrea, riduzione della frequenza respiratoria, difficoltà a urinare, eruzione cutanea, arrossamento cutaneo (eritema).
Eruzione cutanea ed arrossamento cutaneo si risolvono solitamente entro un giorno dalla rimozione del cerotto.

- Raro: battito cardiaco irregolare, dilatazione delle vene, singhiozzo, ritenzione di acqua nei tessuti, sensazione di freddo.
- Molto raro: reazioni allergiche acute generalizzate con forte abbassamento della pressione arteriosa e/o difficoltà nella respirazione (reazioni anafilattiche), idee deliranti, stati di eccitazione, perdita di forza fisica, depressione, ansia, confusione, disfunzione sessuale, sintomi da astinenza, disturbi della coordinazione, convulsioni (incluse crisi cloniche ed epilessia di tipo “grande male”), ridotta acuità visiva, respirazione alterata (depressione respiratoria), arresto respiratorio (apnea), congestione dolorosa, occlusione intestinale, dolore alla vescica, ridotto passaggio di urina (ridotta escrezione di urina).

Se sta usando *Fentanyl-ratiopharm* da un po' di tempo potrebbe verificarsi una riduzione della sua efficacia rendendo necessario un aggiustamento della dose (possibile sviluppo di tolleranza). Può svilupparsi anche dipendenza fisica e se Lei smette all'improvviso di usare i cerotti può avere sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono essere nausea, vomito, diarrea, ansia e brividi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE *Fentanyl-ratiopharm*

Tenga *Fentanyl-ratiopharm* fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, anche dopo averli usati. Alte quantità di fentanil permangono nei cerotti transdermici anche dopo il loro utilizzo.

Non usi *Fentanyl-ratiopharm* dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone . La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

Per ragioni ambientali e di sicurezza, sia i cerotti usati sia quelli rimasti inutilizzati e scaduti devono essere smaltiti o riportati in farmacia per lo smaltimento. I cerotti usati devono essere piegati a metà in modo che la parte adesiva si richiuda su se stessa e conservati nella confezione, per poi smaltirli o restituirli in farmacia non appena possibile.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Fentanil-ratiopharm

- Il principio attivo è il fentanil
Ogni cerotto transdermico rilascia 100 microgrammi/ora di fentanil. Ogni cerotto con una superficie attiva pari a 30 cm² contiene 16,5 mg di fentanil.
- Gli eccipienti sono
Strato adesivo: strato adesivo poliacrilico
Strato di copertura: foglio in polipropilene, inchiostro da stampa di colore blu
Pellicola protettiva: foglio di polietilene tereftalato (siliconato)

Descrizione dell'aspetto di Fentanil-ratiopharm e contenuto della confezione

Fentanil è un cerotto transdermico trasparente provvisto di superficie adesiva tramite la quale può aderire alla pelle. I cerotti transdermici sono provvisti di una stampa di colore blu che indica il dosaggio.

Fentanyl-ratiopharm è disponibile in confezioni da 3, 4, 5, 10 o 20 cerotti transdermici.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

DE/H/0740/04/MR

Austria Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Germania Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS

Spagna Fentanilo Matrix ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG

Francia Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique

Paesi Bassi Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur

Regno Unito Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]