

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IONSYS 40 микрограма на доза трансдермална система

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка система IONSYS съдържа фентанил хидрохлорид (fentanyl hydrochloride), еквивалентен на 9,7 mg фентанил и доставя 40 микрограма фентанил на доза до максимум 80 дози (3,2 mg/24 часа).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермална система

IONSYS се състои от електронен контролер и лекарствен резервоар с два хидрогела. Контролерът е бял с надпис „IONSYS®“ и има цифров дисплей, светлинен индикатор и вдлъбнат активационен бутон за доставяне на дозата. Лекарственият резервоар е син от страната, която се свързва с контролера, и има червен долен корпус, съдържащ два хидрогела, единият от които съдържа фентанил. Сглобеният продукт IONSYS е с размери 47 mm x 75 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IONSYS е показан за овладяване на остра умерена до тежка следоперативна болка при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на IONSYS се ограничава само до болнична среда. Лечението трябва да започне и продължи под контрола на лекар с опит в провеждането на опиоидна терапия. Поради добре известната потенциална опасност за злоупотреба с фентанил лекарите трябва да оценят пациентите за настояща или минала злоупотреба с наркотици/лекарства (вж. точка 4.4).

Дозировка

Трябва да се проведе титриране до приемливо ниво на аналгезия при пациентите, преди да започнат употреба на IONSYS (вж. точка 5.1).

IONSYS трябва да се активира само от пациента.

Всяка доза IONSYS доставя 40 микрограма фентанил за период от 10 минути до максимум 240 микрограма на час (6 дози всяка с продължителност 10 минути). IONSYS функционира в продължение на 24 часа след сглобяване на системата или за 80 дози, което от двете се случи първо, и след това спира работа.

След 24 часа или 80 дози трябва да се постави нова система при необходимост. Всяка нова система трябва да се постави на ново място върху кожата. При всяко ново приложение на IONSYS може да се наложи пациентът да използва IONSYS по-често, отколкото през оставащия 24-часов период на дозиране, поради по-ниска абсорбция на фентанил от системата през първите няколко часа (вж. точка 5.2).

Максималната продължителност на лечение е 72 часа, въпреки че повечето пациенти имат нужда само от една система.

Пациентите не трябва да носят повече от една система в едновременно.

Използваните системи не трябва да се прилагат повторно на пациент.

IONSYS трябва да се сваля преди изписване на пациента.

Пациенти в старческа възраст

Както при всички продукти с фентанил, клирънсът на фентанил може да бъде намален при пациенти в старческа възраст с последващо увеличаване на полуживота. Не се изисква специфична корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Пациентите в старческа възраст, обаче, трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции на фентанил (вж. точки 4.4 и 4.8).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Трябва да се внимава при приложение на IONSYS на пациенти с умерени или тежки чернодробни или бъбречни увреждания (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IONSYS при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

IONSYS е само за трансдермална употреба.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на продукта

При работа с IONSYS трябва да се носят ръкавици. За да се избегне поглъщане на съдържащия фентанил хидрогел, който може да причини животозастрашаваща хиповентиляция или смърт, хидрогелът не трябва да докосва устата или други лигавични области.

Пациентите не трябва да мокрят IONSYS. Продължителният контакт с вода може да повлияе на работата на системата и да причини падане на системата.

Подготовка на мястото на приложение

IONSYS трябва да се постави върху интактна, нераздразнена и необлъчана кожа. IONSYS не трябва да се поставя на места с променена кожа например върху белези, изгаряния, татуировки и др. IONSYS не трябва да се поставя и на кожа, върху която са били нанесени лекарства за локално приложение. Окосмяването на мястото на приложение трябва да се подстриже (не избърсне) преди поставяне на системата. IONSYS не трябва да се поставя върху по-рано използвано място от кожата.

Мястото на приложение трябва да се избърше със стандартен спиртен тампон и кожата трябва да се остави да изсъхне напълно преди поставяне на IONSYS. За почистване на мястото на приложение не трябва да се използват сапуни, масла, лосиони или други средства, които могат да раздразнят кожата или да променят нейните абсорбационни характеристики.

Сглобяване на IONSYS

IONSYS не трябва да се използва, ако запечатването на подложката или сашето, съдържащо лекарствения резервоар, е нарушено или повредено.



При сглобяване на IONSYS трябва да се носят ръкавици. Подложката се отваря чрез издърпване назад на капака. Сашето, съдържащо лекарствения резервоар, трябва да се отвори, като се започне от предварително изрязания прорез и след това внимателно се скъса по края на сашето. Лекарственият резервоар трябва да се извади от сашето и контролерът да се постави чрез подравняване спрямо формата и здраво притискане на двете части една към друга.

След сглобяване цифровият дисплей на контролера извършва кратък автотест, по време на който се чува звуков сигнал, червената светлина премигва веднъж и на цифровият дисплей започва да мига числото 88. В края на автотеста на дисплея се появява числото 0 и бавно започва да мига зелена светлина, за да покаже, че IONSYS е готов за поставяне.

Поставяне на IONSYS

Прозрачното, пластмасово филмово покритие на адхезивната част трябва да се свали и изхвърли, като се внимава да не се докосват хидрогелове. IONSYS трябва да се притисне здраво на мястото в продължение поне на 15 секунди, със залепващата страна върху кожата на гръдния кош или горната част на ръката на пациента. С пръсти трябва да се приложи натиск около външните краища, за да се гарантира залепване към мястото на кожата. Ако в някакъв момент по време на употреба системата падне, за закрепване на краищата може да се използва неалергизираща залепваща лента с цел да се гарантира пълен контакт с кожата. При поставяне на залепващата лента трябва да се внимава тя да не покрие светлинния прозорец, цифровия дисплей или бутона за доставяне на дозата. Бутонът за доставяне на дозата не трябва да се натиска.

За повече информация вижте точка 6.6.

Доставяне на дозата

Вдлъбнатият бутон за доставяне на дозата е разположен върху контролера на IONSYS. За да започне прилагане на дозата фентанил, пациентът трябва да натисне и освободи бутона за доставяне на дозата два пъти в рамките на 3 секунди. IONSYS трябва да се активира само от пациента.

При успешно започване на приложението на дозата IONSYS дава звуков сигнал, указващ началото на доставянето. Скоростта на мигане на зелената светлина се променя от бавна на бърза и през целия 10-минутен период на доставяне на дозата на цифровия дисплей се редуват въртяща се окръжност и броят на приложените дози. Приложението на следващата доза не може да започне, докато не завърши предходният 10-минутен период на доставяне. Натискането на бутона по време на доставяне на доза няма да доведе до приложение на допълнителен фентанил. След пълно доставяне на 10-минутната доза зелената светлина отново започва да мига с бавна скорост, цифровият дисплей показва броя на приложените дози и IONSYS е готов за повторна употреба от пациента.

В края на 24-часовия период на употреба или след приложение на 80 дози зелената светлина се изключва и премигва броят на доставените дози. Мигащият цифров дисплей може да се изключи чрез натискане на бутона за доставяне на дозата в продължение на шест секунди.

Сваляне

IONSYS се сваля от пациента чрез повдигане на системата при червеното езиче и отлепване от кожата. При сваляне на IONSYS от кожата трябва да се носят ръкавици и трябва да се внимава да не се докосват хидрогелове. Ако лекарственият продукт влезе в контакт с кожата при сваляне, мястото на контакт трябва да се измие обилно с вода, без да се използва сапун.

IONSYS може да бъде свален по всяко време. Обаче, веднъж свалена, същата система не трябва да се прилага повторно. Ако пациентът се нуждае от допълнително лечение за болка, върху кожата на външната, горна част на ръката или върху кожата на гръдния кош може да се постави нова система.

Трябва да се спазват специалните предпазни мерки при изхвърляне (вж. точка 6.6).

Отстраняване на неизправности

Всяка система IONSYS е разработена да доставя до 80 10-минутни дози фентанил в период от 24 часа. Таблицата по-долу представя различните съобщения за грешка, които могат да се появят, заедно с възможната причина и действието, което трябва да се предприеме.

Съобщение за грешка/обратна връзка	Възможна причина	Необходимо действие
<ul style="list-style-type: none"> • Липсва светлина • Няма звукови сигнали • Дисплеят не работи 	Батерията е паднала или системата е дефектна	<ol style="list-style-type: none"> 1. Не използвайте системата 2. Изхвърлете системата съгласно указанията в точка 6.6 3. Поставете нова система на различно място върху кожата
<ul style="list-style-type: none"> • Червена светлина, мигаща за 15 секунди • Звуков сигнал за 15 секунди • Системата не е здраво залепена 	Лош контакт с кожата	<ol style="list-style-type: none"> 1. Закрепете системата към кожата на пациента, като притиснете здраво краищата или поставите неалергизираща залепваща лента 2. Ако системата отново дава звуков сигнал, свалете я и я изхвърлете, като след това поставите нова система на различно място върху кожата.
<ul style="list-style-type: none"> • Непрекъснато мигаща червена светлина • Непрекъснат звуков сигнал • На дисплея непрекъснато стои число 	Грешка в системата	<ol style="list-style-type: none"> 1. Свалете системата от пациента 2. Задръжте бутона за доставяне на доза до спиране на звуковия сигнал и празен дисплей 3. Изхвърлете системата съгласно указанията в точка 6.6 4. Поставете нова система на различно място върху кожата
<ul style="list-style-type: none"> • Липсва светлина • Няма звукови сигнали • Мигащо число на дисплея 	Край на употребата след 24 часа или 80 дози	<ol style="list-style-type: none"> 1. Свалете системата от пациента 2. Задръжте бутона за доставяне на доза до празен дисплей 3. Изхвърлете системата съгласно указанията в точка 6.6 4. Поставете нова система на

Ако медицинският специалист подозира повреда или неизправност на системата, IONSYS незабавно трябва да се свали от пациента и веднага да се осъществи контакт с The Medicines Company.

Медицинският специалист трябва да се увери, че пациентът е разбрал, че ако подозира повреда или неизправност на изделието, незабавно трябва да уведоми медицински специалист.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка респираторна депресия или кистозна фиброза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди операция медицинският специалист трябва да се увери, че пациентът е надлежно информиран как да използва IONSYS след операцията.

След употреба в системата IONSYS остава потенциално опасно количество фентанил. За указания за изхвърляне вижте точка 6.6.

IONSYS трябва да се свали, преди да се предприеме процедура по магнитно-резонансна томография (МРТ), кардиоверсия, дефибрилация, рентгенография, КТ сканиране или диатермия.

Прекомерното потене може да намали доставянето на фентанил.

Респираторна депресия

IONSYS трябва да бъде активиран единствено от пациента, за да се избегне възможно предозиране.

При приложение на IONSYS може да възникне значима респираторна депресия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за тези ефекти (вижте точка 4.9).

Едновременното приложение на лекарствени продукти, действащи върху ЦНС, може да увеличи риска от респираторна депресия (вж. точка 4.5).

Хронична белодробна болест

При пациентите с хронична обструктивна белодробна болест или при пациентите със заболявания, които предразполагат към хиповентилация, могат да възникнат по-тежки нежелани реакции. При такива пациенти опиоидите могат да намалят силата на дишането и да увеличат съпротивлението на дихателните пътища.

Наранявания на главата и увеличено вътречерепно налягане

Фентанил не трябва да се използва при пациенти, които могат да са особено чувствителни към вътречерепните ефекти от задържането на CO₂ като например пациенти с доказателства за увеличено вътречерепно налягане, нарушение на съзнанието или кома. Опиоидите могат да замъглят клиничната картина при пациенти с наранявания на главата. Фентанил трябва да се използва внимателно при пациенти с мозъчни тумори или други значими пространствено-заемащи лезии в мозъка.

Сърдечно заболяване

Фентанил може да причини брадикардия или хипотония и поради това трябва да се прилага внимателно на пациенти с брадиаритмии или значимо сърдечносъдово заболяване.

Паралитичен илеус

IONSYS трябва да се използва внимателно при пациенти с паралитичен илеус.

Потенциал за злоупотреба и зависимост

Потенциалът за злоупотреба с фентанил е добре известен. Пациентите с минала наркотична зависимост/злоупотреба с алкохол са в по-висок риск от развитие на зависимост и от злоупотреба при лечение с опиоиди. Лекарите трябва да оценят пациентите за минала злоупотреба с наркотици/лекарства и внимателно да проследяват такива пациенти.

При многократно прилагане на опиоиди може да се развият толерантност, физическа зависимост и психическа зависимост. След приложение на опиоиди рядко възниква ятрогенно пристрастяване. Злоупотребата с фентанил е подобна на тази с другите опиоидни агонисти. Злоупотребата или умишлената неправилна употреба на IONSYS може да доведе до предозирание и/или смърт.

Чернодробно заболяване

В черния дроб фентанил се метаболизира в неактивни метаболити. Чернодробното заболяване може да забави елиминирането. Пациентите с чернодробни увреждания трябва внимателно да се наблюдават за признаци на фентанилова токсичност.

Бъбречно заболяване

По-малко от 10% от приложения фентанил се екскретира в непроменен вид чрез бъбреците. За разлика от морфина чрез бъбреците не се елиминират активни метаболити на фентанил. Данните, получени от интравенозното приложение на фентанил при пациенти с бъбречна недостатъчност, предполагат, че обемът на разпределение на фентанил може да се промени от диализата. Това може да повлияе на серумните концентрации. При приложение на IONSYS на пациенти с бъбречни увреждания те трябва внимателно да се наблюдават за признаци на фентанилова токсичност.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции на фентанил по време на приложението на IONSYS (вж. точки 4.4 и 4.8).

Затлъстели пациенти

Цялостният профил на нежеланите реакции при болезнено затлъстели пациенти (ИТМ > 40) не предполага значима разлика в безопасността в сравнение с пациенти с ИТМ ≤ 40. Въпреки това се препоръчва внимание при предписване на IONSYS на болезнено затлъстели пациенти, тъй като те може да са в повишен риск от други съпровождащи респираторни заболявания (напр. сънна апнея), които потенциално предразполагат към хиповентилация или по-тежки нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Увреждане на слуха

IONSYS трябва да се използва внимателно при пациенти с увреждане на слуха, които може да не са способни да чуят звуковите сигнали от системата.

Хирургически интервенции в торакалната/гръдната и горната коремна област

Налични са само ограничени данни при пациенти с хирургически интервенции в торакалната/гръдната и горната коремна област. Поради това IONSYS трябва да се използва внимателно при тези пациенти.

Физикално състояние

Безопасността на IONSYS не е установена при пациенти с физикално състояние от клас IV съгласно Американското дружество на анестезиолозите (American Society of Anesthesiologists, ASA) (т.е. пациенти с тежко системно заболяване, което представлява постоянна опасност за живота).

Пациенти с генетични полиморфизми, засягащи CYP3A4 и CYP3A5

В публикуваната литература се посочва потенциал за повишена експозиция на фентанил при пациенти с генетични полиморфизми, засягащи CYP3A4 и CYP3A5, с малка вариабилност в концентрациите с трансдермално приложение; Следователно, IONSYS трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на други средства, потискащи централната нервна система, включително на други опиоиди, седативи или хипнотици, общи анестетици, фенотиазини, транквиланти, релаксанти на скелетните мускули, седиращи антихистамини и спиртни напитки може да произведе адитивни депресивни ефекти. Може да възникнат хиповентилация, хипотония и дълбока седация или кома. Поради това едновременната употреба на някой от тези лекарствени продукти с IONSYS изисква специални грижи и наблюдение на пациентите.

Фентанил, активно вещество с висок клирънс, се метаболизира бързо и екстензивно, основно чрез CYP3A4. Итраконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, в доза 200 mg/ден, прилаган перорално в продължение на 4 дни, няма значим ефект върху фармакокинетиката на фентанил, приложен интравенозно. Ритонавир за перорално приложение, един от най-мощните инхибитори на CYP3A4, намалява клирънса на фентанил, приложен интравенозно, с около две трети. Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, кетоконазол, итраконазол, тролеандомицин, кларитромицин и нелфинавир) или умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. ампренавир, апрепитант, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, фозампренавир, сок от грейпфрут и верапамил) с IONSYS може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на фентанил, което може да увеличи или удължи както терапевтичния ефект, така и нежеланите реакции и да причини сериозна респираторна депресия. В тази ситуация са подходящи специални грижи и наблюдение на пациентите. Едновременното приложение на ритонавир или други мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 и IONSYS не се препоръчва освен при внимателно наблюдение на пациента.

Едновременното приложение на частични опиоидни агонисти/антагонисти (напр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) не се препоръчва. Те имат висок афинитет към опиоидните рецептори с относително ниска вътрешна активност и поради това частично антагонизират аналгетичния ефект на фентанил и могат да индуцират синдром на отнемане при пациенти, зависими от опиоиди.

Серотонинергични лекарствени продукти

Едновременното приложение на фентанил със серотонинергично средство, като селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (SSRI), инхибитор на обратното поемане на серотонин нореpineфрина (SNRI) или инхибитор на моноаминоксидазата (MAOI) може да увеличи риска от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние.

Не се препоръчва приложение на IONSYS при пациенти, приемали инхибитори на моноаминоксидазата (MAO) през предходните 14 дни, тъй като при приложение на опиоидни аналгетици се съобщава тежко и непредсказуемо потенциране от MAO инхибиторите.

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Лекарства за локално приложение

Трябва да се избягва прилагане на системата IONSYS върху място от кожата, където е било нанесено лекарство за локално приложение. Трябва да се избере алтернативно място на приложение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на фентанил при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). IONSYS не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Приложението при раждане не се препоръчва, тъй като фентанил преминава плацентата и дихателният център на плода е чувствителен към опиати. Ако IONSYS се прилага на майката през този период, трябва да има лесен достъп до противоотрова за детето. След дългосрочно лечение фентанил може да причини симптоми на отнемане при новороденото.

Кърмене

Фентанил се екскретира в кърмата. Кърменето не се препоръчва в продължение на 24 часа след сваляне на IONSYS.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно ефектите на фентанил върху фертилитета. Проучванията при плъхове показват намален фертилитет и повишена ембрионална смъртност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Опиоидните аналгетици влошават умствената и/или физическата способност, необходима за изпълнението на потенциално опасни задачи (напр. шофиране на автомобил или работа с машини). На пациентите трябва да се препоръча да не шофират или работят с машини, ако почувстват сънливост, замайване или зрително смущение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене, повръщане и реакции на мястото на приложение като еритема и пруритус. Те са най-вече леки до умерени по тежест. Най-сериозните съобщени нежелани реакции са хипотония и апнея и всички пациенти трябва внимателно да се наблюдават за възникването им.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщени при приложение на IONSYS по време на клинични проучвания и в опита след разрешаването за употреба. Всички нежеланите реакции са изброени

по системо-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации				Ринит
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит	Хипокалциемия Хипогликемия Хипокалисемия
Психични нарушения		Безсъние	Необичайни сънища Възбуда Тревожност Състояние на обърканост Халюцинации Нервност	Депресия Необичайни мисли
Нарушения на нервната система		Замайване Главоболие	Мигрена Парестезия Сънливост Синкоп	Дисгеузия Хипоестезия
Нарушения на очите			Замъглено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта				Световъртеж
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия
Съдови нарушения		Хипотония	Хипертония Ортостатична хипотония, Вазодилатация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хипоксия	Апнея Кашлица Диспнея Хълцане Хиповентилация	Белодробно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане	Констипация Коремна болка	Сухота в устата Диспепсия Флатуленция Илеус	Коремна дистензия Диария Еруктация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус	Обрив Хиперхидроза	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в гърба Болка в крайниците	Повишен мускулен тонус Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Задържане на урина	Олигурия	Дизурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Еритема на мястото на приложение	Оток на мястото на приложение Пруритус на мястото на приложение	Болка на мястото на приложение Сухота на мястото на	Гръдна болка Неразположение Парестезия на мястото на приложение

		Реакция на мястото на приложение Везикули на мястото на приложение Пирексия	приложение Папули на мястото на приложение Астения Втрисане Реакция на мястото на приложение Болка	Оток на мястото на инжектиране Болка на мястото на инжектиране Оток
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				Раневи усложнения
Хирургически и медицински интервенции			Терапия за стомашно-чревни нарушения	

Педиатрична популация

Данните за IONSYS от употреба в педиатрията са ограничени до информация от едно клинично изпитване. В това проучване 28 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 16 години са лекувани с IONSYS фентанил 40 микрограма след недостатъчна аналгезия с IONSYS фентанил 25 микрограма. При тези пациенти честотата на гадене е сходна с възрастните пациенти. Въпреки това при педиатричните пациенти и повръщането (32,1%), и температурата (60,7%) се съобщават с по-висока честота в сравнение с възрастните. В обобщение ограниченият размер на общата педиатрична експозиция е недостатъчен, за да се дадат насоки за безопасната и ефективна доза на IONSYS при пациенти на възраст под 18 години.

Популация в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) съставляват до 28% (499/1 763) от общата експозиция на IONSYS 40 микрограма в контролирани клинични изпитвания, като приблизително 10% (174/1 763) от експозицията е при пациенти на възраст ≥ 75 години. Като цяло във всички контролирани проучвания не са наблюдавани разлики в безопасността на IONSYS фентанил 40 микрограма при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години, включително при подпопулацията на възраст ≥ 75 години) и при възрастни пациенти. Следователно профилът на нежеланите реакции не предполага значима разлика в безопасността в сравнение с пациенти на възраст под 65 години.

Затлъстели пациенти

В популацията, включена в контролираните клинични изпитвания, профилът на нежеланите реакции при пациенти с ИТМ > 40 (86/1 436 или 6%) не показва значима разлика в сравнение с пациентите с ИТМ ≤ 40 . Въпреки това при тези пациенти се препоръчва внимание (вж. точка 4.4)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Проявленията на предозиране с фентанил се явяват усилване на неговите фармакологични действия, като най-сериозният ефект е респираторна депресия (вж. точка 5.2).

Лечение

Незабавните контрамерки за овладяване на респираторна депресия включват сваляне на системата IONSYS и физикално или вербално стимулиране на пациента. Тези действия могат да бъдат последвани от приложение на специфичен опиоиден антагонист като налоксон, въз основа на клиничната преценка на лекуващия медицински специалист. Респираторната депресия след предозиране може да надхвърли продължителността на действието на опиоидния антагонист. Полуживотът на антагониста може да е кратък. Поради това може да е необходимо повторно приложение или инфузия на антагонист. Неутрализирането на наркотичния ефект може да доведе до внезапно възникване на болка и освобождаване на катехоламини.

Ако клиничната ситуация го наложи, трябва да се създаде и поддържа отворен дихателен път, по възможност чрез орофарингеален въздуховод или ендотрахеална тръба. Трябва да се приложи кислород и дишането да се подпомага или контролира, както е подходящо. Трябва да се поддържа и подходяща телесна температура и да продължи подходящият прием на течности.

При възникване на тежка или персистираща хипотония трябва да се обмисли наличие на хиповолемия и заболяването да се лекува с подходяща парентерална терапия с течности или други интервенции, както е необходимо въз основа на клиничната преценка на лекуващия медицински специалист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици; производни на фенилпиперидин; АТС код: N02AB03.

Механизъм на действие

Фентанил е опиоиден анагетик, който взаимодейства предимно с опиоидния μ -рецептор.

Фармакодинамични ефекти

Основните му терапевтични действия са аналгезия и седация. Вторичните фармакологични ефекти са респираторна депресия, брадикардия, хипотермия, констипация, миоза, физическа зависимост и еуфория (вж. точка 5.2).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на IONSYS при лечение на остра умерена до тежка следоперативна болка е оценена в седем контролирани проучвания при 1 763 пациенти, на които е приложен IONSYS: три плацебо-контролирани проучвания и четири активно контролирани проучвания. Плацебо-контролираните изпитвания включват 791 пациенти, които са предимно от женски пол (72%), с европейден произход (82%), на средна възраст 45-54

години (диапазон 18-90 години), и обхващат основно хирургически интервенции на долната коремна област (включително таза) и ортопедични хирургически интервенции на костите. Пациентите са включвани малко след голяма операция, ако нямат толерантност към опиоиди, ако се очаква възстановяването им да е без усложнения и ако се нуждаят от поне 24-часово лечение с опиоиди за парентерално приложение. Не е позволено да се прилагат дългодействащи или неопиоидни аналгетици. Първоначално на пациентите се прилага чрез титриране фентанил или морфин за интравенозно приложение до постигане на успокоение, след което са рандомизирани на IONSYS или подходяща плацебо система. През първите 3 часа след включване пациентите могат допълнително да приемат осигурения фентанил за болус интравенозно приложение, както е необходимо, за да постигнат успокоение. След този момент в проучванията остават 727 пациенти, които използват само IONSYS или контролната система, и ефикасността е оценена при тях.

Първичната крайна точка във всяко плацебо-контролирано проучване е процентът на напуснали проучването поради недостатъчна аналгезия през периода от 3-я до 24-я час след приложение на IONSYS. Съгласно илюстрираното в Таблица 1 по-долу, IONSYS (фентанил хидрохлорид) е по-добър от плацебо във всички проучвания. Допълнителните анализи предполагат, че типът на хирургическата интервенция не повлиява на тенденциите в крайните точки за ефикасност и ефикасността на IONSYS е сходна в целия диапазон от проучените индекси на телесна маса (индекс на телесна маса от < 25 до $\geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Таблица 1: Пациенти в плацебо-контролирани изпитвания (N=727)			
Процент (n) пациенти, които напускат проучването поради недостатъчна аналгезия в часове 3-24			
Проучване	IONSYS n=454	Плацебо n=273	P-стойност
C-2001-011	27 % (64/235)	57 % (116/204)	<0,0001
C-2000-008	25 % (36/142)	40 % (19/47)	0,049
C-95-016	8 % (6/77)	41 % (9/22)	0,0001

IONSYS е оценен и в четири активно контролирани изпитвания (предимно при пациенти от женски пол (65%), с европейски произход (85%), на средна възраст 55 години (диапазон 18-91 години), които обхващат основно хирургически интервенции на долната коремна област и ортопедични хирургически интервенции на костите), като за сравнително средство се използва стандартна схема с морфин за интравенозно приложение за контролирана от пациента аналгезия (patient controlled analgesia, PCA). В тези проучвания 1 313 пациенти, подложени на голяма операция, са рандомизирани на PCA с морфин за интравенозно приложение (1 mg морфин, приложен като болус, с 5-минутна блокировка, общо 10 mg/h), доставени чрез помпа, и 1 288 са рандомизирани на IONSYS. По сходен начин с плацебо-контролираните проучвания в периода непосредствено след операция на пациентите се прилага титриране до успокоение с фентанил или морфин за интравенозно приложение съгласно болничния протокол. След като почувстват успокоение пациентите са рандомизирани на IONSYS или на PCA лечение с морфин за интравенозно приложение. На пациентите са дадени указания да използват системата за облекчаване на болката.

Тези проучвания оценяват IONSYS в сравнение с морфин за интравенозно приложение за PCA при различни хирургически интервенции, често наблюдавани в клиничната практика. В проучване C-2000-007 се оценяват пациенти, подложени на коремна, торакална или ортопедична операция. В проучване CAPSS-319 се оценяват пациенти, подложени на операция за тотална смяна на тазобедрена става. Проучване CAPSS-320 оценява IONSYS при пациенти след коремни и тазови операции и проучване FEN-PPA-401 оценява пациенти след голяма коремна или ортопедична операция. Пациентите могат да останат в съответното проучване до 72 часа, ако за тази продължителност се изисква опиоидна аналгезия за парентерално приложение. На всеки 24 часа или на по-малки интервали при прилагане на всички дози на различни места върху кожата е поставяна нова система IONSYS. Позволено е да се използва

допълнителна терапия с опиоид за интравенозно приложение (фентанил или морфин) само през първите 3 часа на лечението с IONSYS или морфин за PCA. В проучвания C-2000-007 и CAPSS-320 едновременната употреба на аналгетици не е позволена след 3-я час. В проучване CAPSS-319 половината пациенти във всяка група приемат рофекоксиб периперативно и в проучване FEN-PPA-401 на пациентите е позволено да приемат неопиоидни аналгетици през целия период на проучването. Първичната крайна точка за ефикасност е глобалната оценка на пациента на метода за контрол на болката на 24-я час, която се използва за изследване на еквивалентността между IONSYS и морфина за интравенозно приложение за PCA с използване на предварително определена граница на еквивалентност от $\pm 10\%$ с 2-странен 95% доверителен интервал. Всеки пациент и всеки изследовател са помолени да оценят метода за контрол на болката, използван при пациента, като незадоволителен, средно добър, добър или отличен. Резултатите за ефикасността в края на 24-те часа са представени по-долу в Таблица 2 за подлежащата на оценка популация пациенти. Както е показано по-долу, за първичната крайна точка процентът на пациентите, които дават оценки „добър или отличен“ за двата метода за облекчаване на болката във всички четири проучвания, е демонстрирана еквивалентност, като всеки 95% доверителен интервал остава в рамките на предварително определените граници на еквивалентност от $\pm 10\%$.

Таблица 2

Пациенти, подлежащи на оценка, в изпитвания с активно сравнително средство (n=2 569)

Проучване №	IONSYS (фентанил) n=1 271	IV-PCA (морфин) n=1 298	95% CI ^{a, б}
Глобална оценка на пациента за метода на контрол на болката – 1^{ви} 24 часа (% от пациентите, дали добра или отлична оценка)			
C-2000-007	75% (232/310)	78% (246/316)	(-9,7%, 3,7%) ^{a, б}
CAPSS-319	84% (326/389)	83% (331/397)	(-4,7%, 5,6%) ^{a, б}
CAPSS-320	86% (214/250)	85% (212/251)	(-5,1%, 7,4%) ^{a, б}
FEN-PPA-401	87% (279/322)	88% (293/334)	(-6,2%, 4,0%) ^{a, б}

^a 95% доверителен интервал за разликата в процентите

^б Предварително определената граница на еквивалентност е $\pm 10\%$

В активно контролираните проучвания прилагането с IONSYS е сходно с употребата на помпа за интравенозно приложение на морфин за PCA. Средното количество на допълнителен опиоид, използвано през това време, също е сходно при пациентите, лекувани с IONSYS или морфин за PCA, т.е. в 4-те проучвания диапазонът на средната доза е 5,0 – 7,5 mg морфин при пациентите, лекувани с IONSYS, в сравнение със средна доза 5,4 – 7,7 mg морфин при пациентите, приемащи морфин за PCA. Пациентите, които завършват 24-часовото лечение с IONSYS в седемте контролирани проучвания, използват широк диапазон от наличните 80 дози, със средно 29,0 дози/пациент (диапазон от 0-93 дози), като по-голямата част от пациентите (56,5%) използват от 11 до 50 дози. Една система IONSYS осигурява достатъчен брой дози за 99% от проучените пациенти в рамките на 24 часа.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с IONSYS в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на остра болка. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В началото на прилагането на всяка доза електрически ток придвижва предварително определено количество фентанил от резервоара, съдържащ активното вещество, през кожата в системното кръвообращение. В стационарно състояние IONSYS доставя номинална доза 40 микрограма фентанил в рамките на всеки 10-минутен период на прилагане. Средната системна бионаличност е 87%. При сваляне на системата след последната доза спадът на серумната концентрация на фентанил е сходен с този при фентанил за интравенозно приложение.

Абсорбцията на фентанил от IONSYS е сходна, независимо дали е поставен върху горната, външна част на ръката или върху гръдния кош. При поставяне на системата върху долната, вътрешна част на ръката, абсорбираното количество фентанил е приблизително 20% по-ниско, отколкото при поставяне върху горната, външна част на ръката или гръдния кош. Фармакокинетиката на фентанил е сходна както при еднократно прилагане, така и при многократно прилагане в рамките на 24 часа.

Системната абсорбция на фентанил нараства като функция на времето, независимо от честотата на прилагане, като началната доза е приблизително 16 микрограма. Абсорбция в стационарно състояние на номиналната доза 40 микрограма се постига около 12 часа след прилагане, което показва, че кожата има по-голям пермеабилитет по отношение на фентанил през първите 12 часа. Фармакокинетичният профил на абсорбция се повтаря с всяко приложение на ново място върху кожата, поради което при всяко ново приложение първоначално абсорбцията е по-ниска. Следователно може да се наложи пациентът да активира IONSYS по-често, за да поддържа нивата на фентанил в кръвта.

При приложение на IONSYS без активиране на електрическия ток, средната абсорбция на фентанил в период от 24 часа е 2,3 микрограма фентанил/час, което показва минимално пасивно доставяне.

Средните серумни концентрации, наблюдавани при пациенти след операция, са в диапазона 0,4 - 1,5 ng/ml в рамките на 24-часов период на прилагане. По принцип максималната серумна концентрация на фентанил се достига приблизително 15 минути след начало на приложението на дозата.

След приложение на доза фентанил при необходимост чрез IONSYS съгласно необходимото абсорбционният полуживот на фентанил е приблизително 15 минути.

Разпределение

Фентанил е силно липофилен и се разпределя добре извън съдовата система, с голям привиден обем на разпределение. Фентанил показва трикомпартиментна фармакокинетика на разпределение. При интравенозно приложение началният полуживот на разпределение е приблизително 6 минути. Вторият полуживот на разпределение е 1 час и крайният полуживот е 13 часа. Фентанил се свързва с плазмените протеини от 80% до 85%. Основният протеин, с който се свързва, е алфа-1-кисел гликопротеин, но както албумина, така и липопротеините участват до известна степен. Свободната фракция на фентанил нараства с ацидозата.

Средният обем на разпределение за фентанил в стационарно състояние е 6 l/kg, средният клирънс е 53 l/h.

Биотрансформация

Фентанил се метаболизира основно в черния дроб до норфентанил от изоформата CYP3A4. В проучвания с животни норфентанил не е фармакологично активен. Повече от 90% от приложената доза фентанил се елиминира чрез биотрансформация до N-деалкилирани и

хидроксилирани неактивни метаболити. Изглежда кожата не метаболизира доставения трансдермално фентанил.

Елиминиране

Около 75% от фентанила се екскретира в урината, най-вече като метаболити, с по-малко от 10% като непроменено активно вещество. Около 9% от дозата се възстановява в изпражненията, предимно като метаболити. Общият плазмен клирънс на фентанил след интравенозно приложение е приблизително 42 l/h.

Линейност/нелинейност

Пропорционалност на дозата е демонстрирана от 25 до 60 микрограма на доза. Нито един от четирите проучени демографски фактора [тегло (слаб/затлъстял), възраст, раса или пол] не оказва значим ефект върху експозицията на активното вещество (AUC) след употреба на IONSYS.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Минималните серумни концентрации на фентанил за ефективна аналгезия при пациенти, които не са приемали опиоиди, лекувани за остра следоперативна болка, варират от 0,2 до 1,2 ng/ml. Честотата на нежеланите реакции нараства при серумни нива над 2 ng/ml.

Пациенти с генетични полиморфизми, засягащи CYP3A4 и CYP3A5

В публикуваната литература е посочено, че единичните нуклеотидни полиморфизми CYP3A4*22 и CYP3A5*3 влияят на метаболизма на фентанил до норфентанил с възможност за повишена експозиция на фентанил при пациенти с тези генетични полиморфизми. Според литературата на генетичните полиморфизми се дължат само една малка част от вариационностите на концентрациите на фентанил с трансдермално приложение. В друга публикувана статия, с включени 52 възрастни пациенти от японски произход след проведена операция, получаващи фентанил (0,5-1,5 µg/kg/ч) под формата на продължителна интравенозна (i.v.) инфузия, е показана повишена експозиция на фентанил в CYP3A5*3 групата (3*/3*) в сравнение с групата, носител на 1*. Клиничното значение не е известно от тези публикувани статии. Трябва обаче да се подхожда с внимание, ако IONSYS се прилага при пациенти с генетични полиморфизми на CYP3A4 и CYP3A5 (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Проведени са стандартни проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с използване на фентанил за парентерално приложение. В проучване при плъхове фентанил не повлиява фертилитета при мъжките. Проучванията с женски плъхове показват намален фертилитет и повишена смъртност на ембриона.

Ефектите върху ембриона се дължат на токсичност за майката, а не на пряко действие на веществото върху развиващия се ембрион. В проучвания при два вида (плъхове и зайци) няма доказателства за тератогенни ефекти. В проучване на пренаталното и постнаталното развитие процентът на преживяемост на поколението намалява значително при дози, които леко намаляват теглото на майката. Този ефект може да се дължи на променената майчина грижа или на прякото действие на фентанил върху малките. Не са наблюдавани ефекти върху соматичното развитие и поведението на поколението.

Изследването за мутагенност при бактерии и при гризачи дава отрицателни резултати. Фентанил индуцира мутагенни ефекти в клетки на бозайници *in vitro*, сравними с други

опиоидни аналгетици. Рискът от мутагенност при употреба на терапевтични дози изглежда малко вероятен, тъй като ефекти възникват само във високи концентрации.

Проучване за карциногенност (всекидневни подкожни инжекции с фентанил хидрохлорид в продължение на две години при плъхове Sprague Dawley) не дава резултати, показващи онкогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Долен корпус:

- *долен корпус*: гликол-модифициран полиетилен терефталат
- *аноден хидрогел*: полакрилин, пречистена вода, натриев хидроксид, поливинилов алкохол
- *катоден хидрогел*: пречистена вода, натриев хлорид, натриев цитрат, поливинилов алкохол, безводна лимонена киселина, цетилпиридинов хлорид
- *анод*: слоеве от сребърно фолио и електропроводима залепваща се лента
- *катод*: слоеве от полиизобутилен/сребърен хлорид/композитен материал от технически въглерод, сребърно фолио и електропроводима залепваща се лента
- *адхезив за кожата*: полибутен, полиизобутилен и естер на дървесна смола
- *защитна подложка*: полиестерен филм, покрит от едната страна със силикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Да се използва веднага след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка система IONSYS е опакована в запечатана, термоформована подложка. Подложката съдържа един контролер и едно саше, съдържащо лекарствен резервоар. Фолиото на сашето се състои от слоеве найлон, алуминиево фолио и топлинно запечатан слой от съполимер на полиетилен и полиметилакрилна киселина.

Всяка подложка е опакована в съгъваема картонена кутия. Във всяка картонена кутия има 6 системи.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Контактът с хидрогела може да е опасен за хората. Ако фентаниловият хидрогел влезе в контакт с кожата при поставяне или сваляне, областта трябва да се измие с обилно количество вода. За сваляне на хидрогела не трябва да се използват сапун, спирт или други разтворители, тъй като те могат да засилят способността на активното вещество да проникват през кожата.

Изхвърляне

Използваната система IONSYS съдържа опасно количество фентанил в червения корпус с хидрогел. При сваляне на IONSYS от кожата на пациента и при изхвърляне трябва да се носят ръкавици. Използваната система трябва да се хваща внимателно за страничните части и в горната част. Контактът с хидрогела трябва да се избягва.

Дизайнът на системата позволява отделно изхвърляне на корпуса с хидрогел и контролера.

За да се изхвърли използвана система IONSYS:

1. Хванете контролера в едната ръка и издърпайте червеното езиче с другата, за да отделите корпуса с хидрогел от системата.
2. Сгънете корпуса с хидрогел наполовина, със залепващата страна навътре.
3. Изхвърлете сгънатия корпус с хидрогел съгласно местните изисквания за опиоидни лекарствени продукти.
4. Изхвърлете останалата част от системата, съдържаща електрониката, съгласно болничните процедури за изхвърляне на батерии.

Трябва да бъдат взети мерки на местно ниво, за да се гарантира, че използваните системи се връщат по подходящ начин (напр. на болничните аптеки) за изхвърляне на остатъчното количество фентанил в хидрогела. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incline Therapeutics Europe Ltd
21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1050/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2015 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19 ноември 2015 г

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.