

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IONSYS 40 mikrogramů v jedné dávce transdermálního systému

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden systém IONSYS obsahuje fentanyli hydrochloridum odpovídající fentanylum 9,7 mg a uvolňuje 40 mikrogramů fentanylu v jedné dávce, maximálně 80 dávek (3,2 mg/24 hodin).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální systém

Systém IONSYS se skládá z elektronického řídicího systému a dvou hydrogelových lékových jednotek. Řídicí jednotka je bílá s označením „IONSYS[®]“ a má digitální displej, světlé okénko a zapuštěné tlačítko aktivace dávky. Léková jednotka je modrá na straně, kde se připojuje k řídicí jednotce a má červené spodní pouzdro obsahující hydrogely, z nichž jeden obsahuje fentanyl. Sestavený výrobek IONSYS měří 47 mm x 75 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Systém IONSYS je určen k léčbě akutní středně silné až silné pooperační bolesti u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Systém IONSYS je omezen pouze na nemocniční péči. Léčba má být zahájena a udržována pod vedením lékaře se zkušenostmi s podáváním opioidů. Vzhledem k dobře známému potenciálu pro zneužití fentanylu má lékař prověřit pacientovu anamnézu ohledně zneužívání léků/drog (viz bod 4.4).

Dávkování

Pacienti mají být před použitím systému IONSYS titrováni na přijatelnou úroveň analgezie (viz bod 5.1).

Systém IONSYS má aktivovat pouze pacient.

Jedna dávka ze systému IONSYS uvolňuje 40 mikrogramů fentanylu po dobu 10 minut, maximálně 240 mikrogramů za hodinu (6 dávek, každá trvající 10 minut). Systém IONSYS bude fungovat 24 hodin po sestavení nebo pro 80 dávek, podle toho, co nastane dřív a pak se stane nefunkční.

Po 24 hodinách nebo 80 dávkách musí být použit nový systém, pokud je to potřeba. Každý nový systém má být umístěn na nové místo na kůži. S každou novou aplikací systému IONSYS je možné, že bude pacient využívat systém IONSYS častěji než během zbytku 24hodinového dávkovacího období a to z důvodu nižší absorpce fentanylu ze systému po několik prvních hodin (viz bod 5.2).

Maximální doba léčby je 72 hodin, i když většina pacientů potřebuje pouze jeden systém.

Pacienti nemají mít současně více než jeden systém.
Použitý systém nesmí být pacientovi znovu aplikován.

Systém IONSYS má být před propuštěním pacienta odstraněn.

Starší pacienti

Podobně jako u všech přípravků s obsahem fentanylu může být u starších pacientů clearance fentanylu snížena s následným prodloužením poločasu. U starších pacientů není nutná žádná specifická úprava dávky. Starší pacienti by však měli být sledováni z hlediska nežádoucích účinků fentanylu (viz bod 4.4 a 4.8).

Porucha funkce jater nebo ledvin

Systém IONSYS se má s opatrností používat u pacientů se středně těžkým nebo těžkým poškozením funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost systému IONSYS u dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Systém IONSYS je určen pouze pro transdermální podání.

Opatření, která je nutno učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Při manipulaci se systémem IONSYS je nutno nosit rukavice. Aby nedošlo k perorálnímu požití hydrogelu obsahujícího fentanyl, což by mohlo způsobit život ohrožující hypoventilaci nebo smrt, nesmí hydrogel přijít do styku s ústy nebo jinými oblastmi sliznice.

Pacienti nesmí systém IONSYS namočit. Dlouhotrvající kontakt s vodou může ovlivnit funkčnost systému a způsobit jeho odpadnutí.

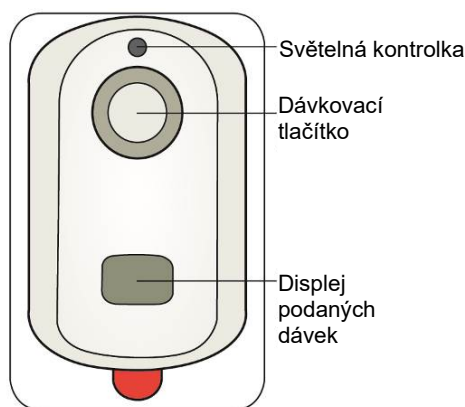
Příprava místa aplikace

Systém IONSYS musí být aplikován na intaktní, nepodrážděnou a neozářenou kůži. Systém IONSYS nesmí být umístěn na abnormálních místech kůže, jako jsou jizvy, popáleniny, tetování a podobně. IONSYS nesmí být také umístěn na kůži, na které byly použity lokální léky. Ochlupení v místě aplikace má být před aplikací systému sestříženo (nikoli oholeno). IONSYS nemá být aplikován na dříve použité místo na kůži.

Místo určené k aplikaci má být ošetřeno standardním alkoholovým tamponem a kůže má před aplikací systému IONSYS úplně oschnout. K očištění místa aplikace se nemají používat žádná mýdla, oleje, pleťová mléka nebo jakékoli jiné prostředky, které mohou podráždit kůži nebo narušit její absorpční schopnost.

Sestavení systému IONSYS

IONSYS nemá být používán, pokud jsou víčko zásobníku nebo sáček obsahující lékovou jednotku porušené nebo poškozené.



Při sestavení systému IONSYS mají být používány rukavice. Zásobník se otevře zatažením za víčko. Otevření sáčku obsahujícího lékovou jednotku je nutno zahájit v nařiznuté části a dále opatrně odtrhnout vrchní část sáčku. Léková jednotka se vyjme ze sáčku a řídicí jednotka se nasadí srovnáním tvaru a silným zatlačením obou částí do sebe.

Po sestavení se na digitálním displeji řídicí jednotky provede krátký automatický test, během kterého se ozve pípnutí, červené světlo jednou blikne a na digitálním displeji bude blikat číslo 88. Na konci automatického testu bude na displeji svítit číslo 0 a pomalu bude blikat zelené světlo, které označuje, že je systém IONSYS připraven k použití.

Aplikace systému IONSYS

Průhledná plastová folie, která kryje lepidlo, se opatrně odstraní a vyhodí tak, aby nedošlo ke styku s hydrogelem. Systém IONSYS se má silně přitlačit lepicí plochou na kůži hrudníku nebo horní části paže pacienta po dobu nejméně 15 sekund. Tlak má být veden prsty po zevním okraji systému tak, aby byla zaručena adheze na kůži. Pokud se kdykoli během užívání systém uvolní z kůže, může být k zajištění dokonalého kontaktu s kůží použita hypoalergenní náplast. Při aplikaci náplasti je třeba dbát na to, abyste nepřelepili světelné okénko, digitální displej nebo dávkovací tlačítko. Dávkovací tlačítko se nesmí stisknout.

Další podrobnosti, viz bod 6.6.

Aplikace dávky

Zapuštěné dávkovací tlačítko se nachází na řídicí jednotce systému IONSYS. Pro zahájení podávání dávky fentanylu má pacient stisknout a uvolnit dávkovací tlačítko dvakrát během 3 sekund. Systém IONSYS má aktivovat pouze pacient.

Po úspěšném zahájení aplikace dávky systém IONSYS pípne, čímž označuje začátek podávání. Zelené světlo se změní z pomalu blikajícího na rychle blikající a digitální displej bude přepínat mezi rotujícím kruhem a počtem dokončených dávek během celého 10minutového dávkovacího cyklu. Další dávka nemůže být zahájena, dokud není dokončen předchozí 10minutový dávkovací cyklus. Stisknutí tlačítka během aplikace dávky nebude mít za následek podání další dávky fentanylu. Po úplném podání 10minutové dávky bude zelené světlo opět pomalu blikat, na displeji bude zobrazeno číslo počtu podaných dávek a IONSYS bude připraven k dalšímu použití pacientem.

Na konci 24hodinové používání nebo po podání 80 dávek zelené světlo zhasne, a bude střídavě svítit počet podaných dávek. Blikající digitální displej je možno vypnout stisknutím dávkovacího tlačítka po dobu šesti sekund.

Odstranění

Systém IONSYS se odstraní z těla pacienta zvednutím za červené poutko a odloupením z místa na kůži. Při odstraňování systému IONSYS z kůže se musí používat rukavice a přijmout taková opatření, aby nedošlo ke kontaktu s hydrogely. Pokud dojde při odstraňování ke kontaktu léčivého přípravku s kůží, kontaktní plocha musí být důkladně opláchnuta vodou bez použití mýdla.

Systém IONSYS může být kdykoliv odstraněn. Jakmile však byl systém jednou odstraněn, nemá se použít znovu. Pokud pacient potřebuje dodatečnou léčbu bolesti, může být aplikován nový systém na nové místo na kůži na horní zevní části paže nebo na hrudníku.

Pro likvidaci je třeba dodržovat zvláštní opatření (viz bod 6.6).

Řešení problémů

Každý systém IONSYS je navržen až pro 80 podání 10minutových dávek fentanylu po dobu 24 hodin. Níže uvedená tabulka představuje různé chybové zprávy, které se mohou objevit, společně s pravděpodobnou příčinou a nutným opatřením.

Chybové hlášení / zpětná vazba	Pravděpodobná příčina	Nutné opatření
<ul style="list-style-type: none"> • Žádné světlo • Žádné pípnutí • Žádné údaje na displeji 	Vybitá baterie nebo chyba systému	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nepoužívejte systém 2. Zlikvidujte systém podle pokynů v bodě 6.6 3. Umístěte nový systém na jiné místo na kůži
<ul style="list-style-type: none"> • Blikání červeného světla po dobu 15 sekund • Pípání po dobu 15 vteřin • Systém není bezpečně přilepený 	Špatný kontakt s pokožkou	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zabezpečte systém na kůži pacienta pevným stiskem okrajů nebo použitím hypoalergenní náplasti 2. Pokud systém znovu pípne, odstraňte jej a zlikvidujte a umístěte nový systém na jiné místo na kůži.
<ul style="list-style-type: none"> • Nepřetržitě blikající červené světlo • Nepřetržitě pípání • Stálé číslo na displeji 	Systémová chyba	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odstraňte systém z těla pacienta 2. Přidržte dávkovací tlačítko, dokud se zvukový signál nevypne a displej nezhasne 3. Zlikvidujte systém podle pokynů v bodě 6.6 4. Umístěte nový systém na jiné místo na kůži
<ul style="list-style-type: none"> • Žádné světlo • Žádné pípnutí • Blikající číslo na displeji 	Konec použití po 24 hodinách nebo 80 dávkách	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odstraňte systém z těla pacienta 2. Přidržte dávkovací tlačítko, dokud displej nezhasne 3. Zlikvidujte systém podle pokynů v bodě 6.6 4. Umístěte nový systém na jiné místo na kůži

Pokud je podezření na selhání zařízení nebo na poruchu, měl by být zdravotnickým pracovníkem systém IONSYS okamžitě odstraněn z těla pacienta a ihned kontaktována společnost The Medicines Company.

Zdravotnický pracovník se musí ujistit, že pacient chápe, že v případě podezření na selhání zařízení nebo poruchy musí neprodleně informovat zdravotnického pracovníka.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná respirační deprese nebo cystická fibróza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před každým chirurgickým zákrokem by se měl zdravotnický pracovník ujistit, že byl pacient řádně informován o používání systému IONSYS po operaci.

Po použití zůstává v systému IONSYS potenciálně nebezpečné množství fentanylu. Pokyny pro likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Systém IONSYS má být odstraněn před vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI), kardioverzí, defibrilací, rentgenovým vyšetřením, CT vyšetřením nebo provedením diatermie.

Nadměrné pocení může snížit dávku fentanylu.

Respirační deprese

Systém IONSYS má být aktivován pouze pacientem, aby se zabránilo možnému předávkování. Systém IONSYS může vyvolat významnou respirační deprese. Pacienti musí být sledováni z hlediska těchto účinků (viz bod 4.9).

Současné podávání léčivých přípravků působících na CNS může zvýšit riziko respirační deprese (viz bod 4.5).

Chronické plicní onemocnění

U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo u pacientů s predispozicí k hypoventilaci se mohou vyskytnout mnohem závažnější nežádoucí účinky. U těchto pacientů mohou opioidy snížit respirační úsilí a zvýšit rezistenci dýchacích cest.

Poranění hlavy a zvýšený nitrolební tlak

Fentanyl nesmí být používán u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví k intrakraniálním účinkům retence CO₂, jako jsou pacienti s prokázaným zvýšením intrakraniálního tlaku, sníženým vědomím nebo bezvědomím. Opioidy mohou maskovat klinický průběh u pacientů s poraněním hlavy. Fentanyl má být používán s opatrností u pacientů s mozkovými nádory nebo jinými významnými expanzivními nitrolebními procesy.

Srdeční onemocnění

Fentanyl může vyvolat bradykardii nebo hypotenzi, a proto má být podáván s opatrností pacientům s bradyarytmiemi nebo jakýmkoli závažným kardiovaskulárním onemocněním.

Paralytický ileus

Systém IONSYS má být používán s opatrností u pacientů s paralytickým ileem.

Možnost zneužívání a závislosti

Fentanyl má dobře známý potenciál ke zneužití. Pacienti s anamnézou drogové závislosti / abúzu alkoholu jsou více ohroženi z hlediska rozvoje závislosti a abúzu při léčbě opioidy. Lékaři mají prověřit pacientovu anamnézu drogové závislosti a tyto pacienty pečlivě sledovat. Při opakovaném podávání opioidů může dojít ke vzniku tolerance, fyzické závislosti a psychologické závislosti. Iatrogenní závislost po podávání opioidů je vzácná. Fentanyl může být zneužíván způsobem, který je podobný dalším agonistům opioidů. Zneužívání nebo chtěné špatné použití systému IONSYS může vést k předávkování anebo ke smrti.

Onemocnění jater

Fentanyl je metabolizován v játrech na neaktivní metabolity. Onemocnění jater může zpomalit jeho eliminaci. Pacienti s poruchou funkce jater musí být pečlivě sledováni z hlediska příznaků toxicity fentanylu.

Onemocnění ledvin

Ledvinami se v nezměněné formě vylučuje méně než 10 % podaného fentanylu. Na rozdíl od morfinu nejsou ledvinami vylučovány žádné aktivní metabolity fentanylu. Údaje získané po intravenózní

aplikaci fentanylu u pacientů s renálním selháním naznačují, že distribuční objem fentanylu může být pozměněn dialýzou. To může ovlivnit sérové koncentrace. Pokud jsou pacienti s poškozením ledvin léčeni systémem IONSYS, je zapotřebí pečlivě sledovat projevy toxicity fentanylu.

Starší pacienti

Starší pacienti mají být během použití prostředku IONSYS pozorně sledováni z hlediska nežádoucích účinků fentanylu (viz bod 4.2 a 4.8).

Obézní pacienti

Celkový profil nežádoucích účinků u morbidně obézních pacientů (BMI > 40) nenaznačuje významný rozdíl v bezpečnosti ve srovnání s pacienty s BMI ≤ 40. Je však třeba opatrnosti při předepisování systému IONSYS morbidně obézním pacientům, protože mohou být vystaveni zvýšenému riziku dalších přidružených respiračních onemocnění (tzn. spánková apnoe) potenciálně predisponujících k hypoventilaci nebo závažnějším nežádoucím účinkům (viz bod 4.8).

Poruchy sluchu

Systém IONSYS musí být používán s opatrností u pacientů s poruchami sluchu, kteří nemusí být schopni slyšet zvukové signály systému.

Operace oblasti hrudníku a horní části dutiny břišní

Údaje o použití u pacientů při operacích v oblasti hrudníku a horní části dutiny břišní jsou pouze omezené. U těchto pacientů by proto měl být systém IONSYS používán s opatrností.

Fyzický stav

Bezpečnost systému IONSYS nebyla stanovena u pacientů s klasifikací funkčního stavu IV podle Americké anesteziologické společnosti (ASA), (to jsou pacienti s těžkým systémovým onemocněním, které je trvalým život ohrožujícím stavem).

Pacienti s genetickým polymorfismem ovlivňujícím CYP3A4 a CYP3A5.

Publikovaná literatura ukazuje potenciál pro zvýšení expozice fentanylu u pacientů s genetickým polymorfismem postihujícím CYP3A4 a CYP3A5 s malou variabilitou koncentrací s transdermálním podáním, proto by se měl systém IONSYS používat u těchto pacientů s opatrností (viz bod 5.2)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné užívání jiných léků s tlumivým účinkem na centrální nervový systém, včetně dalších opioidů, sedativ nebo hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, myorelaxancií, antihistaminik se sedativním účinkem a alkoholických nápojů, může mít aditivní tlumivý účinek. Může dojít k hypoventilaci, hypotenzi a hluboké sedaci nebo kómatu. Užívání výše uvedených léčiv v kombinaci se systémem IONSYS proto vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta.

Fentanyl, léčivá látka s vysokou clearance, je rychle a extenzivně metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4. Itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4, užívaný perorálně v dávce 200 mg/den po čtyři dny nevykazuje významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podaného fentanylu. Perorální ritonavir, jeden z nejsilnějších inhibitorů CYP3A4, redukuje clearance intravenózního fentanylu o dvě třetiny. Současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itakonazol, troleandomycin, klaritromycin a nefinavir) nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruitový džus a verapamil) se systémem IONSYS může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu, což může zvýšit nebo prodloužit terapeutický účinek i nežádoucí účinky a může způsobit závažnou respirační depresi. V tomto případě musí být pacient podroben mimořádnému

dohledu a péči. Současné užívání ritonaviru nebo jiných silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 a systému IONSYS se nedoporučuje, pokud není pacient pečlivě monitorován.

Současné užívání částečných opioidních agonistů / antagonistů (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se nedoporučuje. Mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou vnitřní aktivitou a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat abstinenční příznaky u pacientů závislých na opioidech.

Serotoninergní léčivé přípravky

Současné podávání fentanylu se serotoninergní látkou, jako například selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo inhibitoru monoaminooxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je stav potenciálně ohrožující život.

Systém IONSYS se nedoporučuje používat u pacientů, kteří užívali během posledních 14 dnů inhibitory monoaminooxidázy (MAO), protože se může objevit závažná a nepředvídatelná potenciace opioidních analgetik inhibitory MAO.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Topické léčivé přípravky

Je třeba se vyhnout používání systému IONSYS na kůži, na které byl aplikován nějaký jiný topický přípravek. Je třeba zvolit alternativní místo aplikace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání fentanylu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Systém IONSYS nemá být během těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné.

Podávání během porodu se nedoporučuje, protože fentanyl prochází placentou a fetální dýchací centrum je citlivé na opiáty. Pokud je systém IONSYS v tomto období podáván matce, musí být pro dítě rychle dostupné antidotum. Při dlouhodobé léčbě může fentanyl vyvolat abstinenční příznaky u novorozence.

Kojení

Fentanyl se vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se nedoporučuje po dobu 24 hodin po odstranění systému IONSYS.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích fentanylu na plodnost. Studie na potkanech odhalily snížení fertility a zvýšení embryonální mortality (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Opioidní analgetika narušují duševní anebo fyzickou schopnost požadovanou pro provádění potenciálně nebezpečných úkolů (např. řízení vozidla nebo obsluha strojů). Pacienti mají být poučeni, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, pokud zaznamenají ospalost, závratě nebo poruchy zraku.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea, zvracení a reakce v místě aplikace, jako je zarudnutí a svědění. Tyto nežádoucí účinky byly většinou mírné až středně závažné. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly hypotenze a apnoe a všichni pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska těchto účinků.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických studií použití systému IONSYS nebo po jeho uvedení na trh. Všechny nežádoucí účinky jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace				Rýma
Poruchy krve a lymfatického systému			Anemie	
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu	Hypokalcemie Hypoglykemie Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Neobvyklé sny Neklid Úzkost Zmatenost Halucinace Nervozita	Deprese Neobvyklé myšlenky
Poruchy nervového systému		Závrať Bolesti hlavy	Migréna Parestézie Ospalost Synkopa	Dysgeusie Snížená citlivost
Poruchy oka			Rozmazané vidění	
Poruchy ucha a labyrintu				Závratě
Srdeční poruchy			Tachykardie	Bradykardie
Cévní poruchy		Hypotenze	Hypertenze Ortostatická hypotenze, Vazodilatace	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hypoxie	Apnoe Kašel Dušnost Škytavka Hypoventilace	Plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost Zvracení	Zácpa Bolest břicha	Sucho v ústech Dyspepsie Plynatost Ileus	Distenze břicha Průjem Říhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus	Vyrážka Hyperhidróza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a			Bolest zad Bolest končetin	Hypertonie Myalgie

pojivové tkáně				
Poruchy ledvin a močových cest		Retence moči	Oligurie	Dysurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zarudnutí v místě aplikace	Otok v místě aplikace Svědění v místě aplikace Reakce v místě aplikace Puchýřky v místě aplikace Horečka	Bolest v místě aplikace Sucho v místě aplikace Papuly v místě aplikace Astenie Zimnice Reakce v místě aplikace Bolest	Bolest na hrudi Malátnost Parestézie v místě aplikace Otok v místě vpichu Bolestivé místo vpichu Edém
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Komplikace hojení
Chirurgické a léčebné postupy			Léčba gastrointestinální poruchy	

Pediatrická populace

Údaje o systému IONSYS v pediatrii jsou omezeny na informace z jedné klinické studie. V této studii bylo po neadekvátní analgézii při použití systému IONSYS fentanyl 25 mikrogramů léčeno 28 pediatrických pacientů ve věku 6 až 16 let pomocí systému IONSYS fentanyl 40 mikrogramů. Mezi těmito pacienty byl výskyt nauzey podobný jako u dospělých pacientů; zvracení (32,1 %) a horečka (60,7 %) však byly hlášeny s vyšším výskytem u dětských pacientů v porovnání s dospělými. Omezená velikost celkové pediatrické expozice je v souhrnu nedostatečná pro doporučení bezpečného a účinného dávkování systému IONSYS u pacientů mladších než 18 let.

Starší populace

Starší pacienti (≥ 65 let) tvořili 28 % (499 z 1763) celkové kontrolované expozice systému IONSYS 40 mikrogramů v klinických studiích, s přibližně 10% (174 z 1763) expozicí u pacientů starších 75 let. Pro všechny kontrolované studie nebyly pozorovány žádné zásadní rozdíly v bezpečnosti systému IONSYS 40 mikrogramů u starších pacientů (≥ 65 let, včetně subpopulace ≥ 75 let) a dospělých pacientů. To znamená, že profil nežádoucích účinků nenaznačuje významný rozdíl v bezpečnosti ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

Obézní pacienti

Kontrolované klinické studie populace neprokázaly žádný významný rozdíl profilu nežádoucích účinků u pacientů s BMI > 40 (86 z 1436 nebo 6 %) ve srovnání s pacienty s BMI ≤ 40. U těchto pacientů se však doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Projevem předávkování fentanylem je zesílení jeho farmakologických účinků, z nichž nejvýznamnějším je respirační deprese (viz bod 5.2).

Léčba

Ke zvládnutí respirační deprese je nutné systém IONSYS okamžitě odstranit a fyzicky nebo verbálně pacienta stimulovat. Po těchto opatřeních může následovat podání specifického antagonisty opioidů, jako je naloxon, na základě klinického zhodnocení ošetřujícím zdravotnickým pracovníkem. Respirační deprese po předávkování může přesáhnout dobu účinku antagonisty opioidů. Poločas antagonisty může být krátký, a proto je nezbytné opakované podání nebo infuze antagonisty. Zvrat narkotického účinku může vyústit v akutní propuknutí bolesti a uvolnění katecholaminů.

Vyžaduje-li to klinický stav, je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest pomocí orofaryngeálního vzduchovodu nebo endotracheální rourky. Měl by být podán kyslík a v případě potřeby zavedena asistovaná nebo řízená ventilace. Dále je nutno zajistit adekvátní tělesnou teplotu a přívod tekutin.

Jestliže dojde k závažné nebo přetrvávající hypotenzi, je třeba uvažovat o hypovolemii a stav upravit vhodným parenterálním přívodem tekutin nebo jiným zásahem dle potřeby na základě klinického zhodnocení ošetřujícím zdravotnickým pracovníkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; deriváty fenylypiperidinu; ATC kód: N02AB03.

Mechanismus účinku

Fentanyl je opioidní analgetikum působící převážně na opioidní μ -receptor.

Farmakodynamické účinky

Jeho primárními terapeutickými účinky jsou analgezie a sedace. Jeho sekundárními farmakologickými účinky jsou respirační deprese, bradykardie, hypotermie, zácpa, mióza, fyzická závislost a euforie (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost systému IONSYS k léčbě akutní, středně těžké až těžké pooperační bolesti byla hodnocena v sedmi kontrolovaných studiích u 1763 pacientů se systémem IONSYS: tři placebem kontrolované studie a čtyři aktivně kontrolované studie. V placebem kontrolovaných studiích bylo zahrnuto 791 pacientů, kterými byly převážně ženy (72 %), běloši (82 %), s průměrným věkem od 45 do 54 let (rozmezí 18 až 90 let) a tyto studie byly primárně tvořeny operacemi dolní části břicha (včetně pánve) a ortopedickými zákroky na kostech. Pacienti byli do studie zařazeni krátce po větších chirurgických zákrocích v případě, že neměli toleranci vůči opioidům, pokud se očekávalo nekomplikované zotavení a pokud vyžadovali minimálně 24 hodin parenterální léčby opioidy. Nebyla povolena analgetika s dlouhotrvajícím účinkem nebo jakákoli neopiooidní analgetika. Pacienti byli nejprve titrováni na uspokojivou úroveň analgezie nitrožilním fentanylem nebo morfinem a pak byli randomizováni pro systém IONSYS nebo odpovídající systém s placebem. Během prvních 3 hodin po naboru bylo dle potřeby možné použít doplňkový bolus intravenózního fentanylu tak, aby byla

dosažena uspokojivá analgezie. Potom zůstalo ve studii 727 pacientů, kteří používali pouze systém IONSYS nebo řídicí jednotku a byla hodnocena účinnost.

Primárním cílovým parametrem v každé placebem kontrolované studii byl podíl ukončení z důvodu nedostatečné analgezie v období od 3 do 24 hodin po aplikaci systému IONSYS. Jak je znázorněno v níže uvedené tabulce 1, systém IONSYS (fentanyl hydrochlorid) byl účinnější než placebo ve všech studiích. Další analýzy naznačují, že druh chirurgického zákroku neměl vliv na vývoj u cílových parametrů účinnosti a účinnost systému IONSYS byla podobná v celém rozsahu studovaných indexů tělesné hmotnosti (BMI < 25 až ≥ 40 kg/m²).

Tabulka 1: Pacienti v placebem kontrolovaných studiích (N = 727)			
Procento pacientů (n), kteří byli vyřazeni z důvodu neadekvátní analgezie v čase 3 až 24 hodin			
Studie	Systém IONSYS n = 454	Placebo n = 273	p-hodnota
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

Systém IONSYS byl také hodnocen ve čtyřech aktivně kontrolovaných studiích (převážně ženy (65 %), běloši (85 %), s průměrným věkem 55 let (rozmezí 18 až 91 let) a tyto byly tvořeny zejména operacemi dolní části břicha a ortopedickými zákroky na kostech) s použitím standardní intravenózní pacientem řízené analgezie (PCA) s morfinovým režimem jako srovnávací skupiny. V těchto studiích bylo 1313 pacientů, kteří podstupovali velkou operaci, randomizováno pro PCA s intravenózním morfinem (1 mg morfinu bolus, 5 minut přerušení, celkem 10 mg/h) podávaným prostřednictvím pumpy a 1288 pacientů randomizováno pro systém IONSYS. Podobně jako v placebem kontrolovaných studiích byli pacienti v bezprostředním pooperačním období titrováni na přiměřenou intravenózní analgezii fentanylem nebo morfinem dle nemocničního protokolu. Jakmile byla dosažena uspokojivá analgezie, byli pacienti randomizováni pro systém IONSYS nebo intravenózní léčbu PCA s morfinem. Pacienti byli poučeni, aby používali systém k úlevě od bolesti.

Tyto studie hodnotily systém IONSYS proti intravenózní PCA s morfinem při různých chirurgických zákrocích, které jsou často v klinické praxi prováděné. Studie C-2000-007 hodnotila pacienty po břišní, hrudní nebo ortopedické operaci. Studie CAPSS-319 hodnotila pacienty po totální náhradě kyčelního kloubu. Studie CAPSS-320 hodnotila systém IONSYS u pacientů po břišní a pánevní operaci a studie FEN-PPA-401 hodnotila pacienty po velké břišní nebo ortopedické operaci. Pacienti by mohli setrvat v dané studii až do 72 hodin, pokud po tuto dobu vyžadovali parenterální opioidní analgetika. Nový systém IONSYS byl aplikován každých 24 hodin na různá místa na kůži nebo dříve, pokud byly použity všechny dávky. Doplnková intravenózní opioidní medikace (fentanyl nebo morfin) byla povolena pouze během prvních 3 hodin léčby systémem IONSYS nebo PCA s morfinem. Souběžné použití analgetik nebylo povoleno po 3 hodinách ve studiích C-2000-007 a CAPSS-320. Ve studii CAPSS-319 dostala polovina pacientů v každé skupině rofecoxib perioperačně a ve studii FEN-PPA-401 mohli pacienti používat neopiooidní analgetika během období studie. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo globální hodnocení metody kontroly bolesti pacientem za 24 hodin používané pro hodnocení ekvivalence mezi systémem IONSYS a intravenózní PCA s morfinem pomocí předem specifikované meze ekvivalence ± 10 % s 2stranným 95 % intervalem spolehlivosti. Pacienti a zkoušející byli požádáni o hodnocení metody kontroly bolesti pacienta jako špatná, přiměřená, dobrá nebo excelentní. Výsledky účinnosti na konci 24 hodin jsou uvedeny v tabulce 2 níže pro populaci hodnotitelných pacientů. Jak je uvedeno níže, primární cílový parametr, podíl pacientů udávajících hodnocení jako „dobrá nebo excelentní“ pro dvě metody kontroly bolesti ve všech čtyřech studiích, vykázal ekvivalenci s každým 95 % intervalem spolehlivosti obsaženým v předem specifikovaných mezích ekvivalence ± 10 %.

Tabulka 2
Hodnotitelní pacienti ze studií s aktivním komparátorem (n = 2569)

Studie č.	Systém IONSYS (fentanyl) n = 1271	IV-PCA (morfin) n = 1298	95 % IS ^{a,b}
Globální hodnocení metody kontroly bolesti pacientem – 1. 24 hodin (% pacientů s hodnocením dobré nebo excelentní)			
C-2000-007	75 % (232/310)	78 % (246/316)	(-9,7 %, 3,7 %) ^{a,b}
CAPSS-319	84 % (326/389)	83 % (331/397)	(-4,7 %, 5,6 %) ^{a,b}
CAPSS-320	86 % (214/250)	85 % (212/251)	(-5,1 %, 7,4 %) ^{a,b}
FEN-PPA-401	87 % (279/322)	88 % (293/334)	(-6,2 %, 4,0 %) ^{a,b}

^a 95 % Interval spolehlivosti pro rozdíl v poměrech

^b Předem stanovená hranice ekvivalence byla ± 10 %

V různých aktivně kontrolovaných studiích bylo dávkování systému IONSYS podobné jako intravenózní PCA s použitím morfinové pumpy. Průměrné množství doplňkového opioidu použitého během této doby bylo také podobné mezi pacienty, kteří byli léčeni systémem IONSYS nebo PCA s morfinem, tzn. rozsah mezi 4 studiiemi v průměrné dávce 5,0 – 7,5 mg morfinu u pacientů léčených systémem IONSYS ve srovnání s průměrnou dávkou 5,4 mg – 7,7 mg morfinu u pacientů, kteří dostávali PCA s morfinem. Pacienti, kteří dokončili 24 hodin léčby systémem IONSYS v sedmi kontrolovaných studiích, použili širokou škálu dostupných 80 dávek s průměrně 29,0 dávkami/pacienta (rozsah 0-93 dávek) s většinou pacientů (56,5 %) užívajících mezi 11 a 50 dávkami. Jeden systém IONSYS poskytl dostatečný počet dávek pro 99 % hodnocených pacientů během 24 hodin.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií se systémem IONSYS u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě akutní bolesti. Informace o použití u dětí, viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při zahájení každé dávky přenese elektrický proud kůži do systémové cirkulace předem stanovené množství fentanylu ze zásobníku s obsahem léčivé látky. Systém IONSYS dodá v ustáleném stavu nominální dávku 40 mikrogramů fentanylu během každého 10minutového dávkovacího intervalu. Průměrná systémová biologická dostupnost je 87 %. Po odstranění systému po poslední dávce je pokles koncentrace fentanylu v séru podobný, jako po intravenózní aplikaci fentanylu.

Absorpce fentanylu ze systému IONSYS je stejná při aplikaci do horní zevní části paže nebo hrudníku. Pokud je systém aplikován na dolní vnitřní část paže, množství absorbovaného fentanylu je přibližně o 20 % nižší než na horní vnější část paže nebo hrudníku. Farmakokinetika fentanylu je podobná u jednotlivé tak i u vícenásobné 24hodinové aplikace.

Systémová absorpce fentanylu se zvyšuje jako funkce času nezávisle na frekvenci dávkování, s počáteční dávkou přibližně 16 mikrogramů. Absorpce nominální dávky 40 mikrogramů v ustáleném stavu je dosažena asi 12 hodin po aplikaci, což znamená, že kůže se stává pro fentanyl více propustná v průběhu prvních 12 hodin. Farmakokinetický absorpční profil se opakuje při každé aplikaci na nové

místo na kůži, a proto s každou novou aplikací bude absorpce na počátku nižší. V důsledku toho je možné, že bude pacient aktivovat systém IONSYS častěji k udržení hladiny fentanylu v krvi.

Pokud byl systém IONSYS aplikován bez aktivace elektrického proudu, průměrná rychlost absorpce fentanylu během 24 hodin byla 2,3 mikrogramu fentanylu/hodinu, což ukazuje na minimální pasivní přenos.

Průměrné sérové koncentrace pozorované u pacientů po operaci byly v rozmezí 0,4-1,5 ng/ml během 24 hodinového dávkovacího intervalu. Obecně platí, že maximální sérová koncentrace fentanylu je dosažena přibližně za 15 minut po iniciaci dávky.

Po vyžádané dávce fentanylu u systému IONSYS vykázal fentanyl absorpční poločas přibližně 15 minut.

Distribuce

Fentanyl je vysoce lipofilní a dobře se distribuuje cévním systémem s velkým zdánlivým distribučním objemem. Fentanyl vykazuje tříkompartimentovou distribuční farmakokinetiku. Po intravenózní aplikaci činí iniciální distribuční poločas přibližně 6 minut, druhý distribuční poločas je 1 hodina a terminální poločas je 13 hodin. Vazba fentanylu na plazmatické bílkoviny je 80 až 85 %. Hlavní vazebním proteinem je alfa-1 kyselý glykoprotein, ale albumin i lipoproteiny do určité míry přispívají. Volná frakce fentanylu se zvyšuje u acidózy.

Průměrný distribuční objem fentanylu v ustáleném stavu je 6 l/kg, průměrná clearance je 53 l/hodinu.

Biotransformace

Fentanyl je metabolizován převážně v játrech na norfentanyl izoformou CYP3A4. Norfentanyl není ve studiích na zvířatech farmakologicky aktivní. Více než 90 % podané dávky fentanylu se eliminuje biotransformací na N-dealkylované a hydroxylované neaktivní metabolity. Nezdá se, že by byl transdermálně aplikovaný fentanyl metabolizován kůží.

Eliminace

Přibližně 75 % fentanylu je vylučováno močí, převážně ve formě metabolitů s méně než 10 % léčivé látky v nezměněné formě. Přibližně 9 % podané dávky se objeví ve stolici, převážně jako metabolity. Celková clearance fentanylu v plazmě po intravenózním podání je přibližně 42 l/hodinu.

Linearita/nelinearita

Proporcionálnost dávky byla prokázána v rozmezí 25 až 60 mikrogramů na dávku. Žádný ze čtyř studovaných demografických faktorů [hmotnost (štíhlí/obézní), věk, rasa nebo pohlaví] neměl signifikantní vliv na expozici (AUC) léčivé látky po použití systému IONSYS.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Minimální účinné analgetické sérové koncentrace fentanylu u pacientů dosud neléčených opioidy pro akutní pooperační bolest jsou v rozmezí 0,2-1,2 ng/ml. Frekvence nežádoucích účinků se zvyšuje při sérových hladinách nad 2 ng/ml.

Pacienti s genetickým polymorfismem postihujícím CYP3A4 a CYP3A5

Publikovaná literatura ukázala, že jednonukleotidový polymorfismus CYP3A4*22 a CYP3A5*3 ovlivňuje metabolismus fentanylu na norfentanyl s potenciálním zvýšením expozice fentanylu u pacientů s tímto genetickým polymorfismem. Literatura ukazuje, že genetický polymorfismus se podílí pouze na malé variabilitě koncentrací fentanylu s transdermálním podáním. Další publikovaný

článek u 52 starších japonských pacientů po operaci, kteří dostávali kontinuální intravenózní (i.v.) infuzi fentanylu (0,5 – 1,5 µg/kg/h), ukázal zvýšenou expozici u skupiny CYP3A5*3 (3*/3*) proti skupině nosičů 1*. Klinická relevance není z těchto publikovaných článků známá, je však nutná opatrnost při používání systému IONSYS u pacientů s genetickými polymorfismy CYP3A4 a CYP3A5 (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Standardní studie reprodukční a vývojové toxicity byly provedeny za použití parenterální aplikace fentanylu. Ve studiích na potkanech neovlivnil fentanyl fertilitu samců. Studie u samic potkanů odhalily snížení fertility a zvýšení embryonální mortality.

Účinky na embryo byly způsobeny toxicitou pro matku a ne přímým účinkem látky na vyvíjející se embryo. Ve studiích na dvou zvířecích druzích (potkanech a králících) nebyly zjištěny projevy teratogenního účinku. Ve studiích zaměřených na pre- a postnatální vývoj mláďat došlo k významnému poklesu přežití v dávkách, které mírně snížily hmotnost matek. Tento účinek by mohl být způsoben buď zhoršenou péčí matky nebo přímým účinkem fentanylu na mláďata. Vliv na somatický vývoj a behaviorální aktivitu mláďat nebyl pozorován.

Testování mutagenity na bakteriích a hlodavcích přineslo negativní výsledky. Fentanyl indukuje mutagenní účinky u savčích buněk in vitro, které jsou srovnatelné s jinými opioidními analgetiky. Mutagenní riziko terapeutických dávek se zdá být nepravděpodobné, protože se účinky projevují pouze při vysokých koncentracích.

Studie karcinogenity (denně podkožní injekce fentanyl hydrochloridu po dobu dvou let u potkanů Sprague Dawley) nevedly k žádným nálezům svědčícím o onkogenním potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Spodní část systému:

- *spodní pouzdro*: pegoterát
- *anodový hydrogel*: polakrilin, čištěná voda, hydroxid sodný, polyvinylalkohol
- *katodový hydrogel*: čištěná voda, chlorid sodný, dihydrát natrium citrátu, polyvinylalkohol, bezvodá kyselina citrónová, monohydrát cetylpyridinium-chloridu
- *anodová elektroda*: vrstvy ze stříbrné folie a elektricky vodivé adhezivní pásky
- *katodová elektroda*: vrstvy kompozitního materiálu z polyisobutenu/chloridu stříbrného/rostlinného uhlí, stříbrná folie a elektricky vodivé adhezivní pásky
- *adhezivní vrstva na kůži*: polybuten, polyisobuten a ester kalafuny
- *ochranná vrstva*: silikonizovaná pegoterátová fólie 75 µm .

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Použijte okamžitě po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Každý systém IONSYS je zabalen v tepelně zatavené misce. Miska obsahuje jeden řídicí systém a jeden sáček obsahující lékovou jednotku. Folie sáčku je složena z vrstev nylonu, hliníkové folie a zatavené vrstvy kopolymeru polyethylenu a polymethakrylové kyseliny.

Každá miska je zabalena ve skládací papírové krabici. V jedné krabici je 6 kusů systému.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kontakt s hydrogelem může být pro člověka nebezpečný. Pokud hydrogel obsahující fentanyl přijde do styku s kůží při aplikaci nebo odstraňování systému, uvedená oblast musí být omyta velkým množstvím vody. Mýdlo, alkohol nebo jiná rozpouštědla pro odstranění hydrogelu se nemají používat, protože mohou zvýšit schopnost léčivé látky penetrovat kůží.

Likvidace

Použitý systém IONSYS obsahuje nebezpečné množství fentanylu v červeném hydrogelovém pouzdře. Při odstraňování systému IONSYS z těla pacienta a během likvidace je nutno nosit rukavice. S použitým systémem by se mělo zacházet opatrně ze stran a ze shora. Je třeba se vyhnout kontaktu s hydrogelem.

Konstrukce systému umožňuje oddělenou likvidaci hydrogelového pouzdra a řídicí jednotky.

Při likvidaci použitého systému IONSYS:

1. Držte řídicí jednotku v jedné ruce a druhou rukou zatáhněte za červený štítek pro oddělení hydrogelového pouzdra ze systému.
2. Přeložte hydrogelové pouzdro v polovině lepicí stranou dovnitř.
3. Zlikvidujte složené hydrogelové pouzdro v souladu s místními požadavky na opioidní léčivé přípravky.
4. Zlikvidujte zbytek systému obsahujícího elektroniku podle nemocničních postupů pro likvidaci baterií.

Místní opatření musí být dodržována tak, aby bylo zajištěno, že jsou použité systémy správně vráceny (např. do nemocničních lékáren) k likvidaci reziduálního fentanylu v hydrogelu. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Incline Therapeutics Europe Ltd
21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1050/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. listopadu 2015

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.