

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IONSYS 40 microgramos por dosis, sistema de liberación transdérmica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sistema de IONSYS contiene hidrocloruro de fentanilo equivalente a 9,7 mg de fentanilo y libera 40 microgramos de fentanilo por dosis, hasta un máximo de 80 dosis (3,2 mg/24 horas).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación transdérmica

IONSYS se compone de un controlador electrónico y una unidad de fármaco con dos hidrogeles. El controlador es blanco, con la identificación 'IONSYS®', y tiene un visor digital, una ventanilla con luz y un botón embutido para activación de la dosis. La unidad de fármaco es azul del lado que conecta con el controlador, y tiene un compartimento rojo en la parte inferior que alberga los hidrogeles, uno de los cuales contiene el fentanilo. El producto IONSYS ensamblado mide 47 mm x 75 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

IONSYS está indicado para el manejo del dolor postoperatorio agudo de moderado a severo en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

IONSYS está restringido exclusivamente al uso hospitalario. El tratamiento debe ser iniciado y debe permanecer bajo el control de un médico experimentado en el manejo de terapia con opioides. Dado el bien conocido potencial de abuso del fentanilo, los médicos deben evaluar si los pacientes tienen antecedentes de abuso de drogas (ver sección 4.4).

Posología

Se debe ajustar gradualmente la analgesia del paciente hasta un nivel aceptable antes de iniciar el uso de IONSYS (ver sección 5.1).

IONSYS debe ser activado exclusivamente por el paciente.

Cada dosis de IONSYS administra 40 microgramos de fentanilo en un periodo de 10 minutos, hasta un máximo de 240 microgramos por hora (6 dosis de 10 minutos de duración cada una). IONSYS funcionará durante 24 horas una vez ensamblado el sistema, o por 80 dosis, lo que ocurra primero, y luego quedará inoperable.

Tras 24 horas u 80 dosis, se debe aplicar un sistema nuevo, en caso necesario. Cada sistema nuevo se debe colocar en un nuevo sitio en la piel. Al principio de cada nueva aplicación de IONSYS, puede que el paciente necesite utilizar IONSYS con más frecuencia que durante el resto del periodo de administración de 24 horas, debido a una menor absorción de fentanilo del sistema durante las primeras horas (ver sección 5.2).

La duración máxima del tratamiento es 72 horas, si bien la mayoría de los pacientes deberían necesitar solo un sistema.

Los pacientes no deben usar más de un sistema a la vez.

Los sistemas usados no deben ser aplicados nuevamente a un paciente.

El sistema IONSYS debe ser retirado antes de que el paciente reciba el alta.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que con todos los medicamentos con fentanilo, la eliminación del fentanilo se puede ver reducida en los pacientes de edad avanzada, con el consiguiente aumento de la semivida. No se requiere un ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada. No obstante, se debe observar cuidadosamente a los pacientes de edad avanzada para identificar los efectos adversos del fentanilo (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Insuficiencia hepática o renal

IONSYS debe ser administrado con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada o severa (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IONSYS en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

IONSYS es exclusivamente para uso transdérmico.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Al manipular IONSYS se deben usar guantes. Para evitar la ingestión del hidrogel que contiene el fentanilo, lo que puede provocar hipoventilación potencialmente mortal o la muerte, el hidrogel no debe tocar la boca ni otras áreas de mucosas.

Los pacientes no deben mojar el sistema IONSYS. El contacto prolongado con agua podría afectar el funcionamiento del sistema, y provocar su desprendimiento.

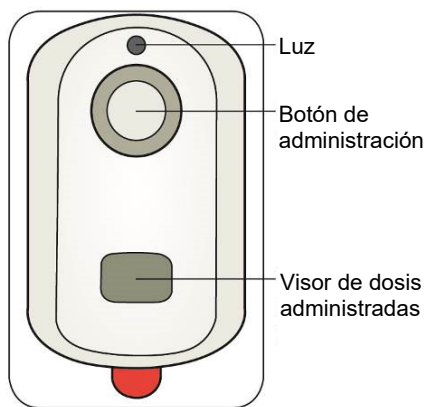
Preparación del sitio de aplicación

IONSYS se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada ni irradiada. IONSYS no se debe colocar en áreas de piel con anomalías, como cicatrices, quemaduras, tatuajes, etc. IONSYS tampoco se debe colocar sobre piel a la que se le hayan aplicado medicamentos tópicos. Se debe cortar (no afeitar) el vello en el sitio de la aplicación antes de aplicar el sistema. IONSYS no se debe colocar en un sitio de la piel utilizado previamente.

El lugar de la aplicación se debe limpiar con un hisopo común con alcohol, y se debe dejar secar la piel por completo antes de aplicar IONSYS. Para limpiar el lugar de aplicación no se deben utilizar jabones, aceites, lociones ni ningún otro agente que pudiera irritar la piel o alterar sus características de absorción.

Armado de IONSYS

IONSYS no se debe utilizar si el sello de la bandeja o el sobre que contiene la unidad de fármaco están rotos o dañados.



Durante el armado de IONSYS se deben usar guantes. La bandeja se abre retirando la tapa hacia atrás. El sobre que contiene la unidad de fármaco se debe abrir comenzando por la muesca precortada, desgarrando luego cuidadosamente a lo largo de la parte superior del sobre. Se debe extraer la unidad del sobre, y se debe conectar el controlador alineando las formas y presionando firmemente ambas partes para unir las.

Una vez armado, el visor digital del controlador completará una breve autocomprobación, durante la cual se producirá un pitido audible, destellará una vez la luz roja, y en el visor digital destellará el número 88. Al final de la autocomprobación, el visor mostrará el número 0 y destellará lentamente una luz verde, que indica que IONSYS está listo para la aplicación.

Aplicación de IONSYS

Se debe retirar la película de plástico transparente que recubre el adhesivo, y se la desechará con cuidado de no tocar los hidrogeles. Se debe presionarse el sistema IONSYS firmemente en su lugar durante un mínimo de 15 segundos, con el lado adhesivo sobre la piel del tórax o la parte superior del brazo del paciente. Se debe aplicar presión con los dedos alrededor de los bordes externos para asegurar la adhesión a la piel del sitio. Si en algún momento durante el uso el sistema se desprende de la piel, se puede utilizar una cinta hipoalérgica para ajustar los bordes, y asegurar un contacto completo con la piel. Al poner la cinta se debe tener cuidado de no tapar la ventanilla de la luz, el visor digital ni el botón de administración. No se debe presionar el botón de administración.

Para obtener más detalles, ver sección 6.6.

Administración de la dosis

En el controlador de IONSYS hay un botón embutido para la administración. Para iniciar la administración de una dosis de fentanilo, el paciente debe presionar y soltar el botón de administración dos veces en un lapso de 3 segundos. IONSYS debe ser activado exclusivamente por el paciente.

Tras el inicio exitoso de la dosis, IONSYS emitirá un pitido que indica el inicio de la administración. La luz verde pasará de un destello lento a uno rápido, y el visor digital alternará entre un círculo giratorio y la cantidad de dosis finalizadas durante todo el periodo de administración de 10 minutos. No se puede iniciar la siguiente dosis hasta no haber completado el anterior periodo de administración de 10 minutos. Presionar el botón durante la administración de una dosis no provocará que se administre más fentanilo. Una vez administrada por completo la dosis de 10 minutos, la luz verde volverá a destellar lentamente, el visor digital mostrará la cantidad de dosis administradas, y IONSYS estará listo para que el paciente lo vuelva a utilizar.

Al final de las 24 horas de uso, o tras la administración de 80 dosis, la luz verde se apagará y aparecerá en forma intermitente la cantidad de dosis administradas. Se puede apagar el destello del visor digital presionando el botón de administración durante seis segundos.

Extracción

Para retirar el sistema IONSYS del paciente se levanta la pestaña roja y se lo despega de la piel. Durante la extracción de IONSYS se deben usar guantes, y se debe tener cuidado para evitar tocar los hidrogeles. Si el medicamento entra en contacto con la piel durante la extracción, se debe enjuagar exhaustivamente el área de contacto con agua, sin utilizar ningún tipo de jabón.

IONSYS puede ser retirado en cualquier momento. Sin embargo, una vez que se ha retirado un sistema, ese mismo sistema no se debe volver a aplicar. Si el paciente requiere tratamiento adicional para el dolor, se puede aplicar un nuevo sistema en un nuevo sitio en la piel, en la parte superior externa del brazo o el tórax.

Se deben tomar precauciones especiales para la eliminación (ver sección 6.6).

Resolución de problemas

Cada sistema IONSYS está diseñado para administrar hasta 80 dosis de fentanilo de 10 minutos de duración por un periodo de 24 horas. La siguiente tabla representa los distintos mensajes de error que se pueden producir, junto con la causa probable y la medida por tomar.

Mensaje de error/respuesta	Causa probable	Medida requerida
<ul style="list-style-type: none"> • No enciende ninguna luz • No suena ningún pitido • No aparece nada en el visor 	Batería baja o sistema defectuoso	<ol style="list-style-type: none"> 1. No usar el sistema. 2. Eliminar el sistema según las instrucciones en la sección 6.6. 3. Colocar un nuevo sistema en otro lugar en la piel.
<ul style="list-style-type: none"> • Luz roja intermitente por 15 segundos • Pitidos por 15 segundos • El sistema no está bien adherido 	Contacto deficiente con la piel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asegurar el sistema a la piel del paciente presionando firmemente los bordes o aplicando cinta hipoalergénica. 2. Si el sistema vuelve a sonar, quitarlo y desecharlo, y colocar uno nuevo en un lugar diferente de la piel.
<ul style="list-style-type: none"> • Luz roja intermitente continua • Pitidos continuos • Número fijo en el visor 	Error del sistema	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar el sistema del paciente. 2. Mantener oprimido el botón de administración hasta que cese el sonido y el visor quede en blanco. 3. Eliminar el sistema según las instrucciones en la sección 6.6. 4. Colocar un nuevo sistema en otro lugar en la piel.
<ul style="list-style-type: none"> • No enciende ninguna luz • No suena ningún pitido • Número intermitente en el visor 	Fin del uso a las 24 horas u 80 dosis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar el sistema del paciente. 2. Mantener oprimido el botón de administración hasta que el visor quede en blanco. 3. Eliminar el sistema según las instrucciones en la sección 6.6. 4. Colocar un nuevo sistema en otro lugar en la piel.

Si un profesional sanitario sospecha un fallo o mal funcionamiento del dispositivo, se debe retirar de inmediato el sistema IONSYS del paciente, y se contactará sin demora a The Medicines Company.

El profesional sanitario debe verificar que el paciente entienda que en caso de sospecha de fallo o mal funcionamiento del dispositivo debe informar de inmediato a un profesional sanitario.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Depresión respiratoria severa o fibrosis quística.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de cualquier cirugía, el profesional sanitario debe verificar que se haya informado debidamente al paciente sobre la forma de usar IONSYS en el postoperatorio.

Tras el uso, en el sistema IONSYS queda una cantidad de fentanilo potencialmente peligrosa. Para conocer las instrucciones de eliminación, ver sección 6.6.

IONSYS se debe retirar antes de llevar a cabo un procedimiento de resonancia magnética (RM), cardioversión, desfibrilación, radiografía, tomografía o diatermia.

La sudoración excesiva puede reducir la administración de fentanilo.

Depresión respiratoria

IONSYS debe ser activado exclusivamente por el paciente, para evitar una posible sobredosis.

Se puede producir una depresión respiratoria significativa con IONSYS; se debe observar a los pacientes para detectar estos efectos (ver sección 4.9).

El uso concomitante de medicamentos con actividad sobre el SNC puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar crónica

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o pacientes con afecciones que los predisponen a la hipoventilación, se pueden sufrir reacciones adversas más severas. En esos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Lesiones craneales y aumento de la presión intracraneal

No se debe utilizar fentanilo en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal, alteración de la conciencia o coma. Los opioides pueden confundir la evolución clínica de los pacientes con lesiones craneales. El fentanilo se debe utilizar con precaución en pacientes con tumores cerebrales u otras lesiones significativas que ocupan espacio en el cerebro.

Cardiopatía

El fentanilo puede producir bradicardia o hipotensión, y en consecuencia, debe ser administrado con precaución a pacientes con bradiarritmias o cualquier patología cardiovascular significativa.

Íleo paralítico

IONSYS se debe utilizar con precaución en pacientes con íleo paralítico.

Potencial de abuso y dependencia

El fentanilo tiene un potencial bien conocido de uso abusivo. Los pacientes con antecedentes de dependencia de drogas o abuso de alcohol tienen un mayor riesgo de desarrollar dependencia y abuso

en el tratamiento con opioides. Los médicos deben evaluar si los pacientes tienen antecedentes de abuso de drogas, y en tal caso hacerles un seguimiento estrecho.

Tras la administración repetida de opioides, se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica. La adicción iatrogénica tras la administración de opioides es rara. Se puede abusar del fentanilo de un modo similar a otros agonistas opioides. El abuso o el uso incorrecto intencional de IONSYS puede provocar una sobredosis y/o la muerte.

Patología hepática

El fentanilo se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. La enfermedad hepática puede retrasar la eliminación. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática para detectar signos de toxicidad por fentanilo.

Patología renal

Menos del 10% del fentanilo administrado se excreta inalterado por vía renal. A diferencia de la morfina, no se eliminan metabolitos activos de fentanilo por el riñón. Los datos obtenidos con fentanilo por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia renal sugieren que el volumen de distribución de fentanilo puede ser modificado por la diálisis. Esto puede afectar las concentraciones séricas. Si se aplica el sistema IONSYS a pacientes con insuficiencia renal, se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes para detectar signos de toxicidad por fentanilo.

Pacientes de edad avanzada

Se debe observar cuidadosamente a los pacientes de edad avanzada para identificar efectos adversos del fentanilo durante la administración de IONSYS (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Pacientes obesos

El perfil global de reacciones adversas para pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40) no sugiere una diferencia significativa en la seguridad en comparación con los pacientes con un IMC ≤ 40. Sin embargo, se aconseja precaución al prescribir IONSYS en pacientes con obesidad mórbida, ya que pueden tener un riesgo mayor de otras afecciones respiratorias comórbidas (es decir, apnea del sueño) que potencialmente los predisponen a hipoventilación o reacciones adversas más severas (ver sección 4.8).

Deterioro de la audición

IONSYS debe ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro de la audición que podrían no oír las señales sonoras del sistema.

Cirugías de tórax y abdomen superior

Solo se dispone de escasos datos en pacientes con cirugías de tórax y abdomen superior. En consecuencia, IONSYS se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Condición física

No se ha establecido la seguridad de IONSYS en pacientes con clasificación IV de la condición física según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) (es decir, pacientes con una patología sistémica severa que plantea una amenaza constante para la vida).

Pacientes con polimorfismos genéticos que afectan las enzimas CYP3A4 y CYP3A5

La literatura publicada indica potencial de aumento de la exposición al fentanilo en los pacientes con polimorfismos genéticos que afectan las enzimas CYP3A4 y CYP3A5, con una pequeña variabilidad

en las concentraciones con la administración transdérmica; en consecuencia, IONSYS debe ser utilizado con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2)

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central, entre los que se incluyen otros opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares esqueléticos, antihistamínicos sedantes y bebidas alcohólicas, pueden producir efectos depresores aditivos. Se puede producir hipoventilación, hipotensión y sedación profunda o coma. En consecuencia, el uso de cualquiera de estos medicamentos conjuntamente con IONSYS requiere un cuidado y observación especial del paciente.

El fentanilo, un principio activo de elevado aclaramiento, es metabolizado en forma rápida y extensa principalmente por la enzima CYP3A4. El itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, en dosis de 200 mg/día por vía oral por 4 días no tuvo ningún efecto significativo en la farmacocinética del fentanilo intravenoso. El ritonavir oral, uno de los más potentes inhibidores de la CYP3A4, redujo la eliminación del fentanilo intravenoso en dos tercios. El uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, el zumo de pomelo y verapamilo) con IONSYS puede dar lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de fentanilo, que podrían aumentar o prolongar tanto el efecto terapéutico como las reacciones adversas, y pueden provocar depresión respiratoria grave. En esta situación, corresponde un cuidado y observación especial del paciente. No se recomienda el uso concomitante de ritonavir u otros inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 con IONSYS, salvo que el paciente sea vigilado cuidadosamente.

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales opioides (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estos tienen una elevada afinidad a los receptores de opioides con una actividad intrínseca relativamente baja, y en consecuencia antagonizan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de opioides.

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta de fentanilo con un agente serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) o un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome de serotonina, una afección potencialmente mortal.

No se recomienda el uso de IONSYS en pacientes que han recibido inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) dentro de los 14 días anteriores, dado que se ha notificado una potenciación severa e impredecible causada por los IMAO con analgésicos opioides.

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Medicamentos tópicos

Se debe evitar la aplicación del sistema IONSYS sobre la piel a la que se le ha aplicado cualquier medicamento tópico. Se debe seleccionar un sitio alternativo para la aplicación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar IONSYS durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

No se recomienda la administración durante el parto, ya que el fentanilo atraviesa la placenta y el centro respiratorio fetal es sensible a los opiáceos. Si se administra IONSYS a la madre en este momento, se debe tener disponible un antídoto para el niño. Tras un tratamiento de largo plazo, el fentanilo puede provocar síntomas de abstinencia en el neonato.

Lactancia

El fentanilo se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante 24 horas tras la retirada del sistema IONSYS.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre el efecto del fentanilo sobre la fertilidad. Los estudios en ratas han indicado una reducción de la fertilidad y un aumento de la mortalidad fetal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides afectan la capacidad mental y/o física requerida para llevar a cabo tareas potencialmente peligrosas (por ejemplo, conducir un automóvil u operar máquinas). Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan somnolencia, mareo o alteración visual.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos y reacciones en el lugar de la aplicación, como eritema y prurito. Fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas más graves fueron hipotensión y apnea, y se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar su aparición.

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con IONSYS durante los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se incluyen de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$).

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones				Rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito	Hipocalcemia Hipoglucemia Hipocaliemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Sueños anormales Agitación Ansiedad Estado	Depresión Pensamientos anormales

			confusional Alucinaciones Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Cefalea	Migraña Parestesia Somnolencia Síncope	Disgeusia Hipoestesia
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión	Hipertensión Hipotensión ortostática Vasodilatación	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipoxia	Apnea Tos Disnea Hipo Hipoventilación	Trastorno pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Estreñimiento Dolor abdominal	Boca seca Dispepsia Flatulencia Íleo	Distensión abdominal Diarrea Eructos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Erupción Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda Dolor en las extremidades	Hipertonía Mialgia
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria	Oliguria	Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en el sitio de aplicación	Edema en el sitio de aplicación Prurito en el sitio de aplicación Reacción en el sitio de aplicación Vesículas en el sitio de aplicación Pirexia	Dolor en el sitio de aplicación Sequedad en el sitio de aplicación Pápulas en el sitio de aplicación Astenia Escalofríos Reacción en el sitio de aplicación Dolor	Dolor torácico Malestar Parestesia en el sitio de aplicación Edema en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección Edema
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Herida complicada
Procedimientos médicos y quirúrgicos			Terapia para trastorno gastrointestinal	

Población pediátrica

Los datos sobre el uso pediátrico de IONSYS se limitan a la información procedente de un solo estudio clínico. En este estudio, se trató a 28 pacientes pediátricos, de 6 a 16 años de edad, con IONSYS fentanilo 40 microgramos tras experimentar una analgesia insuficiente con IONSYS fentanilo 25 microgramos. Entre estos pacientes, la incidencia de náuseas fue similar a la de los pacientes adultos; no obstante, se notificaron vómitos (32,1%) y fiebre (60,7%) con una incidencia mayor en pacientes pediátricos con respecto a los adultos. En resumen, el tamaño limitado de la exposición pediátrica en general es insuficiente para orientar una administración segura y efectiva de IONSYS en pacientes de menos de 18 años de edad.

Población de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) conformaron el 28% (499/1763) del total de la exposición a IONSYS 40 microgramos en estudios clínicos controlados, con aproximadamente un 10% (174/1763) de las exposiciones en pacientes de ≥ 75 años. En la totalidad de los estudios controlados no se observaron diferencias globales en la seguridad de IONSYS fentanilo 40 microgramos entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años, incluyendo una subpoblación de ≥ 75 años) y pacientes adultos. Así, el perfil de reacciones adversas no sugiere una diferencia significativa en la seguridad, comparado con pacientes de menos de 65 años de edad.

Pacientes obesos

En la población de los estudios clínicos controlados, el perfil de reacciones adversas en los pacientes con IMC > 40 (86/1436 o 6%) no mostró ninguna diferencia significativa con respecto a los pacientes con IMC ≤ 40 . Sin embargo, se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis de fentanilo son una extensión de su acción farmacológica, cuyo efecto más grave es la depresión respiratoria (ver sección 5.2).

Tratamiento

Para el manejo de la depresión respiratoria, las contramedidas inmediatas incluyen retirar el sistema IONSYS y estimular física o verbalmente al paciente. Estas medidas pueden continuar con la administración de un antagonista opioide específico como la naloxona, en función del criterio clínico del profesional sanitario que trate al paciente. La depresión respiratoria tras una sobredosis se puede prolongar más allá de la duración de la acción del antagonista opioide. La semivida del antagonista puede ser corta; en consecuencia, es posible que sea necesario repetir la administración o perfusión del antagonista. La reversión del efecto narcótico también puede dar lugar a un inicio agudo del dolor y la liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica lo justifica, se debe establecer y mantener una vía aérea permeable, posiblemente con una vía orofaríngea o tubo endotraqueal. Se debe administrar oxígeno, con respiración asistida o controlada, según corresponda. Además se debe mantener una adecuada temperatura corporal e ingesta de fluidos.

Si se produce hipotensión severa o persistente, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia, y se debe manejar la situación clínica con la terapia de fluidos parenterales adecuada u otras intervenciones, según sea necesario, en función de la evaluación clínica del profesional sanitario tratante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; derivados de la fenilpiperidina; código ATC: N02AB03.

Mecanismo de acción

El fentanilo es un analgésico opioide, que interactúa predominantemente con el receptor opioide μ .

Efectos farmacodinámicos

Sus efectos terapéuticos primarios son analgesia y sedación. Sus efectos farmacológicos secundarios son depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia (ver sección 5.2).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de IONSYS para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo moderado a severo fueron evaluadas en siete estudios controlados en 1763 pacientes de IONSYS: tres estudios controlados con placebo y cuatro estudios con control activo. Los estudios controlados con placebo incluyeron 791 pacientes con predominancia de mujeres (72%), caucásicos (82%), con una media de edad de 45-54 años (rango, 18-90 años), estaban compuestos principalmente por cirugías, entre ellas abdominales inferiores (incluidas pélvicas) y procedimientos óseos ortopédicos. Los pacientes fueron incorporados poco después de una cirugía mayor, con la condición de que no fueran tolerantes a los opioides, se esperaba que tuvieran una recuperación sin complicaciones y requirieran como mínimo 24 horas de tratamiento con opioides por vía parenteral. No se permitieron analgésicos no opioides ni de efecto prolongado. A los pacientes se les ajustó inicialmente la dosis hasta el nivel de confort con fentanilo o morfina por vía intravenosa, en cuyo momento se los aleatorizó para recibir IONSYS o un sistema similar con placebo. Durante las primeras 3 horas tras la incorporación, los pacientes podían suplementar con fentanilo en bolo intravenoso administrado, según necesidad, para alcanzar el nivel de confort. Después de este punto, 727 pacientes permanecieron en los estudios utilizando únicamente el sistema IONSYS o el de control, y se evaluó en ellos la eficacia.

El criterio principal de valoración en cada estudio controlado con placebo fue el porcentaje de retirada por una analgesia inadecuada durante el periodo de 3 a 24 horas posteriores a la aplicación de IONSYS. Como se ilustra en la Tabla 1 siguiente, IONSYS (hidrocloruro de fentanilo) fue superior al placebo en todos los estudios. Análisis adicionales sugieren que el tipo de procedimiento quirúrgico no influyó en las tendencias en los criterios de valoración de eficacia, y la eficacia de IONSYS fue similar en todo el rango de índices de masa corporal estudiados (< 25 a ≥ 40 kg/m² de índice de masa corporal).

Tabla 1: Pacientes en estudios controlados con placebo (N=727)			
Porcentaje (n) de pacientes retirados por analgesia inadecuada, horas 3-24			
Estudio	IONSYS n=454	Placebo n=273	Valor de p
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 también fue evaluado en cuatro estudios con control activo (pacientes predominantemente femeninos (65%), caucásicos (85%), con una media de edad de 55 años (rango, 18-91 años), y compuestos principalmente por cirugías, que incluían abdominales inferiores y procedimientos óseos ortopédicos), que utilizaron como comparador un régimen estándar de analgesia controlada por el paciente (ACP) con morfina por vía intravenosa. En estos estudios, se aleatorizó a 1313 pacientes sometidos a cirugía mayor para recibir ACP con morfina intravenosa (1 mg de morfina en bolo, bloqueo de 5 minutos, total de 10 mg/h) administrada por una bomba, y a 1288 pacientes para recibir IONSYS. Al igual que en los estudios controlados por placebo, en el periodo inmediatamente postoperatorio, se graduó la dosis de los pacientes hasta el nivel de confort con fentanilo o morfina intravenosa según el protocolo del hospital. Una vez confortables, se aleatorizó a los pacientes para recibir IONSYS o bien tratamiento de ACP con morfina intravenosa. Se instruyó a los pacientes para que utilizaran el sistema para alivio del dolor.

Estos estudios evaluaron el sistema IONSYS frente a la ACP con morfina intravenosa en diversos procedimientos quirúrgicos observados frecuentemente en la práctica clínica. El estudio C-2000-007 evaluó a pacientes sometidos a cirugías abdominales, torácicas u ortopédicas; el estudio CAPSS-319 evaluó a pacientes sometidos a reemplazo total de cadera; el estudio CAPSS-320 evaluó IONSYS en pacientes tras cirugías abdominales y pélvicas, y el estudio FEN-PPA-401 evaluó a pacientes tras cirugías mayores abdominales u ortopédicas. Los pacientes podían permanecer en sus respectivos estudios por un máximo de 72 horas en caso de requerir analgesia con opioides por vía parenteral durante este lapso. Se aplicó un nuevo sistema IONSYS cada 24 horas en distintos lugares de la piel, o en un plazo menor si se habían utilizado todas las dosis. Solo se permitió la administración suplementaria de opioides (fentanilo o morfina) por vía intravenosa durante las primeras 3 horas de tratamiento con IONSYS o morfina mediante ACP. No se permitió el uso concomitante de analgésicos transcurridas 3 horas en los estudios C-2000-007 y CAPSS-320. En el estudio CAPSS-319, la mitad de los pacientes de cada grupo recibió rofecoxib en el periodo perioperatorio, y en el estudio FEN-PPA-401 se les permitió a los pacientes el uso de analgésicos no opioides durante todo el periodo del estudio. El criterio principal de valoración de eficacia fue la valoración global del paciente sobre el método de control del dolor a las 24 horas utilizado para evaluar la equivalencia entre IONSYS y la ACP con morfina intravenosa mediante un límite de equivalencia $\pm 10\%$ con un intervalo de confianza bilateral del 95%. Se solicitó a cada paciente e investigador que calificara el método de control del dolor del paciente como deficiente, aceptable, bueno o excelente. Los resultados de eficacia al final del periodo de 24 horas se presentan en la Tabla 2, para la población de pacientes evaluables. Como se muestra a continuación, el criterio principal de valoración, el porcentaje de pacientes que indicaron una calificación de "bueno o excelente" para los dos métodos de alivio del dolor en los cuatro estudios demostró equivalencia, con cada intervalo de confianza del 95% contenido dentro de los límites de equivalencia preespecificados de $\pm 10\%$.

Tabla 2
Pacientes evaluables en estudios con comparador activo (n=2569)

Nro. del estudio	IONSYS (fentanilo) n=1271	ACP (morfina) IV n=1298	IC 95% ^{a, b}
Valoración global del paciente sobre el método de control del dolor -1^{ras} 24 horas (% de pacientes que calificó como bueno o excelente)			
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}
-------------	------------------	------------------	----------------------------------

^aIntervalo de confianza del 95% para diferencia en porcentajes

^bEl límite de equivalencia preespecificado fue $\pm 10\%$

En los estudios con control activo, la dosificación con IONSYS fue similar al uso de la bomba de morfina del ACP. La cantidad media de opioides suplementarios utilizados durante este periodo también fue similar entre los pacientes tratados con IONSYS o morfina en ACP, es decir, un rango de dosis media en los cuatro estudios de 5,0 – 7,5 mg de morfina en pacientes tratados con IONSYS frente a una dosis media de 5,4 – 7,7 mg de morfina en pacientes que recibían morfina mediante ACP. Los pacientes que completaron 24 horas de tratamiento con IONSYS en los siete estudios controlados utilizaron un amplio rango de las 80 dosis disponibles, con una media de 29,0 dosis/paciente (rango de 0-93 dosis), con una mayoría de pacientes (56,5%) que usaron entre 11 y 50 dosis. Un único sistema IONSYS proporcionó una cantidad suficiente de dosis para el 99% de los pacientes estudiados en 24 horas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con IONSYS en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento del dolor agudo. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Al inicio de cada dosis, una corriente eléctrica desplaza una cantidad predeterminada de fentanilo desde el reservorio que contiene el principio activo a través de la piel y hacia la circulación sistémica. IONSYS administra una dosis nominal de 40 microgramos de fentanilo durante cada periodo de administración de 10 minutos en estado estacionario. La biodisponibilidad sistémica media es 87%. Una vez retirado el sistema tras la última dosis, la disminución en la concentración sérica de fentanilo es similar a la del fentanilo administrado por vía intravenosa.

La absorción de fentanilo desde el sistema IONSYS es similar ya fuere que se aplique en la parte superior externa del brazo o en el tórax. Cuando se aplica el sistema en el lado interno del antebrazo, la cantidad de fentanilo absorbida es aproximadamente un 20% menor que en la parte superior externa del brazo o el tórax. La farmacocinética del fentanilo es similar con una o múltiples aplicaciones en 24 horas.

La absorción sistémica del fentanilo aumenta en función del tiempo, con independencia de la frecuencia de administración, con una dosis inicial de aproximadamente 16 microgramos. La absorción en estado estacionario de la dosis nominal de 40 microgramos se alcanza alrededor de 12 horas después de la aplicación, lo que indica que la piel se torna más permeable al fentanilo durante las primeras 12 horas. El perfil de absorción farmacocinética se repetirá con cada aplicación en un nuevo sitio en la piel; por lo tanto, con cada nueva aplicación, la absorción inicialmente será menor. En consecuencia, el paciente puede activar IONSYS con más frecuencia para mantener los niveles de fentanilo en sangre.

Al aplicar IONSYS sin activar la corriente eléctrica, la velocidad promedio de absorción de fentanilo en 24 horas fue de 2,3 microgramos de fentanilo/hora, lo que indica una administración pasiva mínima.

El promedio de concentraciones séricas observado en pacientes postquirúrgicos estuvo en el rango de 0,4-1,5 ng/ml a lo largo de un periodo de administración de 24 horas. En general, la concentración sérica máxima de fentanilo se produce aproximadamente a los 15 minutos del inicio de una dosis.

Tras una dosis a demanda de fentanilo administrada por IONSYS, el fentanilo tiene una semivida de absorción de aproximadamente 15 minutos.

Distribución

El fentanilo es altamente lipofílico y se distribuye bien fuera del sistema vascular, con un elevado volumen de distribución aparente. El fentanilo exhibe una farmacocinética de distribución tricompartmental. Con administración intravenosa, la semivida de la distribución inicial es de aproximadamente 6 minutos; la semivida de la segunda distribución es 1 hora, y la semivida terminal, 13 horas. La unión a proteínas plasmáticas del fentanilo es de 80% a 85%. La principal proteína de unión es la alfa-1 glucoproteína ácida, pero tanto la albúmina como las lipoproteínas contribuyen en cierto grado. La fracción libre del fentanilo aumenta con la acidosis.

El volumen de distribución promedio para el fentanilo en estado estacionario es 6 l/kg; el aclaramiento promedio es 53 l/h.

Biotransformación

El fentanilo es metabolizado en norfentanilo principalmente en el hígado, por la isoforma CYP3A4. El norfentanilo no es farmacológicamente activo en estudios en animales. Más del 90% de la dosis administrada de fentanilo se elimina por biotransformación a metabolitos inactivos, N-desalquilados e hidroxilados. La piel no parece metabolizar el fentanilo administrado por vía transdérmica.

Eliminación

Alrededor del 75% del fentanilo se excreta en la orina, principalmente como metabolitos, con menos del 10% en forma de principio activo inalterado. Alrededor del 9% de la dosis se recupera en las heces, principalmente como metabolitos. La eliminación plasmática total del fentanilo tras la administración intravenosa es de aproximadamente 42 l/h.

Linealidad/no linealidad

Se ha demostrado la proporcionalidad de la dosis de 25 a 60 microgramos por dosis. Ninguno de los cuatro factores demográficos estudiados [peso (delgado/obeso), edad, raza o sexo] tuvo un efecto significativo sobre la exposición al principio activo (ABC) tras el uso de IONSYS.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Las concentraciones analgésicas séricas mínimas de fentanilo en pacientes sin tratamiento previo con opioides tratados por dolor postoperatorio agudo van de 0,2 a 1,2 ng/ml; la frecuencia de efectos adversos aumenta con niveles séricos por encima de 2 ng/ml.

Pacientes con polimorfismos genéticos que afectan las enzimas CYP3A4 y CYP3A5

La literatura publicada ha indicado que los polimorfismos de un solo nucleótido CYP3A4*22 y CYP3A5*3 influyen el metabolismo del fentanilo a norfentanilo, con el potencial de una mayor exposición al fentanilo en pacientes con estos polimorfismos genéticos. La literatura ha mostrado que los polimorfismos genéticos explican solo una pequeña variabilidad en las concentraciones de fentanilo con la administración transdérmica. Otro artículo publicado sobre 52 pacientes japoneses de edad avanzada post-operatorios que habían recibido una perfusión intravenosa (IV) continua de fentanilo (0,5-1,5 µg/kg/h) mostró un aumento de la exposición al fentanilo en el grupo de CYP3A5*3 (3*/3*) con respecto al grupo portador de la variante 1*. Se desconoce la relevancia clínica de estos

artículos publicados; no obstante, se debe actuar con precaución si se administra IONSYS en pacientes con polimorfismos genéticos CYP3A4 y CYP3A5.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

Se han llevado a cabo estudios estándar de toxicidad reproductiva y del desarrollo con administración parenteral de fentanilo. En un estudio en ratas, el fentanilo no influyó en la fertilidad de los machos. Estudios con ratas hembra indicaron una reducción de la fertilidad y aumento de la mortalidad embrionaria.

Los efectos sobre el embrión se debieron a toxicidad materna, y no a efectos directos de la sustancia sobre el embrión en desarrollo. No hubo indicación de efectos teratogénicos en estudios en dos especies (ratas y conejos). En un estudio sobre desarrollo pre y postnatal, la tasa de supervivencia de las crías se redujo significativamente con dosis que reducían ligeramente el peso materno. Este efecto se podría deber a la alteración del cuidado materno o bien a un efecto directo del fentanilo sobre las crías. No se observaron efectos sobre el desarrollo somático y la conducta de las crías.

Las pruebas de mutagenicidad en bacterias y en roedores dieron resultados negativos. El fentanilo indujo efectos mutágenos en células mamíferas *in vitro*, comparable a otros analgésicos opioides. Parece improbable un riesgo mutagénico por el uso de dosis terapéuticas, ya que los efectos solo aparecieron en concentraciones elevadas.

Un estudio de carcinogenicidad (inyecciones subcutáneas diarias de clorhidrato de fentanilo durante dos años en ratas Sprague Dawley) no indujo ningún resultado indicativo de potencial oncogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Conjunto del compartimento inferior:

- *compartimento inferior*: tereftalato de polietileno modificado con glicol
- *hidrogel del ánodo*: poliacrilina, agua purificada, hidróxido de sodio, alcohol polivinílico
- *hidrogel del cátodo*: agua purificada, cloruro de sodio, citrato de sodio, alcohol polivinílico, ácido cítrico anhidro, cloruro de cetilpiridinio
- *electrodo del ánodo*: capas de lámina de plata y cinta adhesiva conductora de electricidad
- *electrodo del cátodo*: capas de material compuesto de poliisobutileno/cloruro de plata/negro de carbón, lámina de plata y cinta adhesiva conductora de electricidad
- *adhesivo para la piel*: polibuteno, poliisobutileno y éster de goma rosina
- *capa interna protectora*: película de poliéster revestida por uno de los lados con silicona.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Usar de inmediato una vez abierto.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No refrigerar o congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada sistema IONSYS está envasado en una bandeja termoformada sellada. La bandeja contiene un controlador y un sobre con una unidad de fármaco. La lámina del sobre se compone de un laminado de nailon, lámina de aluminio y una capa de termosellado de un copolímero de polietileno y ácido polimetacrílico.

Cada bandeja se embala en una caja de cartón plegable. Cada caja contiene 6 sistemas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contacto con el hidrogel puede ser nocivo para los seres humanos. Si el hidrogel de fentanilo entra en contacto con la piel durante la aplicación o la extracción, se debe lavar el área con abundante cantidad de agua. No se debe utilizar jabón, alcohol ni otros solventes para eliminar el hidrogel, porque pueden acentuar la capacidad de los principios activos para penetrar la piel.

Eliminación

El sistema IONSYS usado contiene una cantidad peligrosa de fentanilo dentro del compartimento de hidrogel rojo. Se deben usar guantes al retirar el sistema IONSYS de la piel del paciente y durante su eliminación. El sistema usado se debe manipular cuidadosamente por los lados y la parte superior. Se debe evitar el contacto con el hidrogel.

El diseño del sistema permite desechar por separado el compartimento del hidrogel y el controlador.

Para desechar un sistema IONSYS usado:

1. Sostenga el controlador en una mano y tire de la pestaña roja con la otra, para separar el compartimento del hidrogel del sistema.
2. Pliegue el compartimento del hidrogel por la mitad, con el lado adhesivo hacia adentro.
3. Deseche el compartimento del hidrogel plegado de conformidad con los requisitos locales para medicamentos opioides.
4. Elimine el resto del sistema, que contiene partes electrónicas, conforme a los procedimientos hospitalarios para baterías de desecho.

Se deben implementar medidas locales para garantizar que los sistemas usados se devuelvan apropiadamente (por ejemplo, a las farmacias de los hospitales) para la eliminación del fentanilo residual en el hidrogel. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incline Therapeutics Europe Ltd
21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1050/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 de noviembre de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19 de noviembre de 2015

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.