

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

IONSYS 40 mikrograma po dozi transdermalni sustav

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan sustav IONSYS sadrži 9,7 mg fentanila u obliku fentanilklorida i isporučuje 40 mikrograma fentanila po dozi, do najviše 80 doza (3,2 mg/24 sata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni sustav

IONSYS se sastoji od elektroničkog kontrolera i odjeljka s lijekom s dva hidrogela. Kontroler je bijele boje s oznakom „IONSYS®“ i ima digitalni zaslon, svjetlosni indikator i udubljeno dugme za aktivaciju doze. Odjeljak s lijekom je plave boje sa strane koja se spaja na kontroler i ima crveno donje kućište koje sadrži hidrogelove, od kojih jedan sadrži fentanil. Dimenzije sastavljenog sustava IONSYS iznose 47 mm x 75 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

IONSYS je indiciran za liječenje akutne umjerene do teške postoperativne boli u odraslih bolesnika.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

IONSYS je ograničen samo na bolničku uporabu. Liječenje treba započeti i voditi liječnik koji ima iskustva u liječenju opioidnom terapijom. Zbog dobro poznate mogućnosti zlorabe fentanila, liječnici moraju procijeniti anamnezu bolesnika u pogledu zlorabe droga/lijekova (vidjeti dio 4.4).

#### Doziranje

Bolesnike treba titrirati do prihvatljive razine analgezije prije početka primjene sustava IONSYS (vidjeti dio 5.1).

Samo bolesnik smije aktivirati IONSYS.

Jedna doza sustava IONSYS isporučuje 40 mikrograma fentanila tijekom razdoblja od 10 minuta, do najviše 240 mikrograma na sat (6 doza, svaka u trajanju od 10 minuta). IONSYS će raditi 24 sata nakon sastavljanja sustava ili dok ne ispostavi 80 doza, što god nastupi prije, a zatim prestaje raditi.

Nakon 24 sata ili 80 doza mora se primijeniti novi sustav, ako je potrebno. Svaki novi sustav mora se postaviti na drugo mjesto na koži. Pri svakoj primjeni novog sustava IONSYS, bolesnik može koristiti IONSYS češće nego tijekom preostalog razdoblja doziranja od 24 sata, zbog slabije apsorpcije fentanila iz sustava tijekom prvih nekoliko sati (vidjeti dio 5.2).

Najduže trajanje liječenja je 72 sata, iako će većini bolesnika trebati samo jedan sustav.

Bolesnici ne smiju koristiti više od jednog sustava istovremeno.

Iskorišteni sustavi ne smiju se ponovno primijeniti na bolesnika.

IONSYS se mora ukloniti prije otpuštanja bolesnika.

#### *Stariji bolesnici*

Kao i kod svih lijekova koji sadrže fentanil, klirens fentanila može biti smanjen u starijih bolesnika, s rezultirajućim produljenjem poluvijeka. U starijih bolesnika nije potrebna posebna prilagodba doze. Međutim, starije bolesnike treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni štetni učinci fentanila (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### *Oštećenje funkcije jetre ili bubrega*

IONSYS je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost sustava IONSYS u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

IONSYS je namijenjen samo za transdermalnu primjenu.

#### *Potrebna je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.*

Prilikom rukovanja sustavom IONSYS moraju se nositi rukavice. Kako bi se izbjeglo gutanje hidrogela koji sadrži fentanil, što može prouzročiti hipoventilaciju opasnu po život ili smrt, hidrogel ne smije dodirivati usta ili druga područja prekrivena sluznicom.

Bolesnicima se ne smije primijeniti IONSYS dok su mokri. Produženi kontakt s vodom može utjecati na rad sustava i prouzročiti otpadanje sustava.

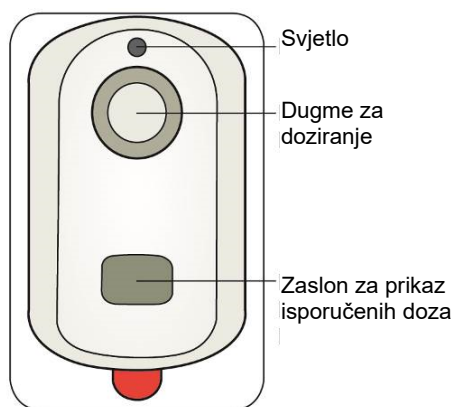
#### *Priprema mjesta primjene*

IONSYS je potrebno primijeniti na neoštećenu, nenadraženu i neozračenu kožu. IONSYS se ne smije stavljati na mjesta s kožnim promjenama, kao što su ožiljci, opekline, tetovaže itd. IONSYS se također ne smije stavljati na kožu na kojoj su primijenjeni topikalni lijekovi. Potrebno je podrezati (ne brižati) dlake na mjestu primjene prije primjene sustava. IONSYS se ne smije primijeniti na prethodno korišteno mjesto na koži.

Mjesto primjene mora se obrisati standardnim tupferom natopljenim alkoholom, a koža se mora potpuno osušiti prije primjene sustava IONSYS. Za čišćenje mjesta primjene ne smiju se koristiti sapuni, ulja, losioni ili druga sredstva koja bi mogla nadražiti kožu ili promijeniti njezina svojstva apsorpcije.

#### *Sastavljanje sustava IONSYS*

IONSYS se ne smije koristiti ako je brtva na podlošku ili vrećici koja sadrži odjeljak s lijekom potrgana ili oštećena.



Prilikom sastavljanja sustava IONSYS moraju se nositi rukavice. Podložak se otvara povlačenjem poklopca podloška unatrag. Vrećica koja sadrži odjeljak s lijekom mora se otvoriti počevši od unaprijed zarezanog dijela vrećice, zatim pažljivim trganjem uzduž vrha vrećice. Odjeljak s lijekom treba izvaditi iz vrećice, a kontroler pričvrstiti tako da se rubovi poravnaju i dva dijela čvrsto pritisnu jedan o drugi.

Nakon sastavljanja, digitalni zaslon kontrolera dovršit će kratko samotestiranje tijekom kojeg će se oglasiti zvučni signal, crveno svjetlo zatrepereće jedanput, a na digitalnom zaslonu treperit će broj 88. Na kraju samotestiranja zaslon će prikazivati broj 0, a zeleno svjetlo će sporo treperiti kako bi označilo da je IONSYS spreman za primjenu.

#### *Primjena sustava IONSYS*

Potrebno je ukloniti i baciti prozirni plastični pokrov koji prekriva ljepljivo pazeći da se ne dodiruju hidrogelovi. IONSYS se mora čvrsto pritisnuti na mjestu najmanje 15 sekundi s ljepljivom stranom okrenutom prema koži prsišta ili nadlaktice bolesnika. Potrebno je primijeniti pritisak prstima oko vanjskih rubova kako bi se osiguralo prianjanje na mjestu na koži. Ako se u bilo kojem trenutku tijekom primjene sustav olabavi od kože, može se koristiti traka za pričvršćivanje rubova koja nije alergena kako bi se osiguralo potpuno prianjanje uz kožu. Prilikom primjene trake, potreban je oprez kako se ne bi prekrio svjetlosni indikator, digitalni zaslon ili dugme za doziranje. Ne smije se pritisnuti dugme za doziranje.

Za dodatne informacije, vidjeti dio 6.6.

#### *Isporuka doze*

Udubljeno dugme nalazi se na kontroleru sustava IONSYS. Za započinjanje primjene doze fentanila bolesnik mora pritisnuti i otpustiti dugme za doziranje dvaput u roku od 3 sekunde. Samo bolesnik smije aktivirati IONSYS.

Kada je uspješno započeto doziranje, IONSYS ispušta zvučni signal koji označava početak isporuke. Zeleno svjetlo će se promijeniti od sporog treperenja do brzog treperenja, a na digitalnom zaslonu će se izmjenjivati rotirajući krug i broj dovršenih doza tijekom cijelog 10-minutnog razdoblja isporuke doze. Sljedeća doza se ne može započeti primjenjivati dok nije dovršeno prethodno 10-minutno razdoblje isporuke. Pritisak na dugme tijekom isporuke doze neće rezultirati primjenom dodatne količine fentanila. Nakon što je 10-minutna doza u potpunosti isporučena, zeleno svjetlo će ponovno sporo treperiti, na digitalnom zaslonu bit će vidljiv broj isporučениh doza, a IONSYS će biti spreman za ponovnu primjenu od strane bolesnika.

Na kraju 24-satne primjene, ili nakon što je primijenjeno 80 doza, zeleno svjetlo će se isključiti, a broj isporučениh doza će treperiti. Trepereći digitalni prikaz može se isključiti pritiskom na dugme za doziranje u trajanju od šest sekundi.

### Uklanjanje

IONSYS se uklanja s bolesnika tako što se sustav podigne za crveni jezičak i odlijepi s mjesta na koži. Prilikom uklanjanja sustava IONSYS s kože moraju se nositi rukavice i potreban je oprez da se ne dodiruju hidrogelovi. Ako lijek dođe u dodir s kožom tijekom uklanjanja, potrebno je temeljito isprati mjesto dodira vodom bez uporabe sapuna.

IONSYS se smije ukloniti u bilo kojem trenutku. No kad se jednom sustav ukloni, taj isti sustav ne smije se ponovno primijeniti. Ako bolesnik zahtijeva dodatnu liječenje protiv boli, smije se primijeniti novi sustav na drugo mjesto na koži na vanjskom dijelu nadlaktice ili na prsištu.

Potrebne su posebne mjere opreza prilikom zbrinjavanja (vidjeti dio 6.6).

### Rješavanje problema

Jedan sustav IONSYS dizajniran je za isporuku 80 10-minutnih doza fentanila tijekom razdoblja od 24 sata. Tablica u nastavku prikazuje razne poruke o pogrešci koje se mogu pojaviti, zajedno s mogućim uzrokom i potrebnom radnjom.

Poruka o pogrešci/povratna informacija	Mogući uzrok	Potrebna radnja
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nema svjetla</li><li>• Nema zvučnih signala</li><li>• Nema prikaza</li></ul>	Slaba baterija ili neispravan sustav	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nemojte koristiti sustav</li><li>2. Zbrinite sustav u skladu s uputama u dijelu 6.6.</li><li>3. Stavite novi sustav na drugo mjesto na koži</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Crveno svjetlo treperi 15 sekundi</li><li>• Zvučni signal oglašava se 15 sekundi</li><li>• Sustav nije čvrsto prionuo</li></ul>	Slab kontakt na koži	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pričvrstite sustav za kožu bolesnika pritišćući rubove ili primjenom trake koja nije alergena</li><li>2. Ako se sustav ponovno oglasi, uklonite i zbrinite sustav, a zatim postavite novi sustav na drugo mjesto na koži.</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Stalno trepereće crveno svjetlo</li><li>• Stalno oglašavanje zvučnog signala</li><li>• Stalno prikazan broj</li></ul>	Pogreška sustava	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Uklonite sustav s bolesnika</li><li>2. Držite pritisnuto dugme za doziranje dok se zvučni signal ne prestane oglašavati i dok prikaz ne nestane sa zaslona</li><li>3. Zbrinite sustav u skladu s uputama u dijelu 6.6.</li><li>4. Stavite novi sustav na drugo mjesto na koži</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nema svjetla</li><li>• Nema zvučnih signala</li><li>• Trepereće prikazan broj</li></ul>	Kraj uporabe nakon 24 sata ili 80 doza	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Uklonite sustav s bolesnika</li><li>2. Držite pritisnuto dugme za doziranje dok prikaz ne nestane sa zaslona</li><li>3. Zbrinite sustav u skladu s uputama u dijelu 6.6.</li><li>4. Stavite novi sustav na drugo mjesto na koži</li></ol>

Ako zdravstveni radnik posumnja da postoji kvar ili neispravnost na uređaju, IONSYS je potrebno odmah ukloniti s bolesnika i kontaktirati tvrtku The Medicines Company.

Zdravstveni radnik mora osigurati da bolesnik razumije da mora odmah obavijestiti zdravstvenog radnika ako posumnja na kvar ili neispravnost uređaja.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška respiratorna depresija ili cistična fibroza.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prije bilo kojeg kirurškog zahvata, zdravstveni radnik mora osigurati da bolesnik bude ispravno obaviješten kako koristiti IONSYS postoperativno.

Potencijalno opasna količina fentanila ostane u sustavu IONSYS nakon uporabe. Za informacije o zbrinjavanju vidjeti dio 6.6.

IONSYS je potrebno ukloniti prije postupka snimanja magnetskom rezonancijom (MR), kardioverzije, defibrilacije, RTG-a, CT-a ili dijatermije.

Prekomjerno znojenje može smanjiti isporuku fentanila.

#### Respiratorna depresija

IONSYS smije aktivirati samo bolesnik kako bi se spriječila mogućnost predoziranja.

Sa sustavom IONSYS može se pojaviti značajna respiratorna depresija; bolesnike treba promatrati zbog pojave takvih štetnih učinaka (vidjeti dio 4.9).

Istodobna primjena lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav može povećati rizik od respiratorne depresije (vidjeti dio 4.5).

#### Kronična plućna bolest

U bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili u bolesnika s predisponirajućim stanjima za hipoventilaciju, mogu se pojaviti teže nuspojave. U takvih bolesnika opioidi mogu smanjiti nagon za disanjem i povećati otpor u dišnim putevima.

#### Ozljede glave i povećani intrakranijalni tlak

Fentanil se ne smije koristiti u bolesnika kod kojih postoji mogućnost da su posebno osjetljivi na intrakranijalne učinke retencije CO<sub>2</sub>, kao što su bolesnici kod kojih je dokazan povišen intrakranijalni tlak, narušena svijest ili koma. Klinički tijek u bolesnika s ozljedom glave može postati zamaskiran zbog opioida. Fentanil je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s tumorima mozga ili drugim značajnim lezijama u mozgu.

#### Bolest srca

Fentanil može izazvati bradikardiju ili hipotenziju, zbog čega je potreban oprez u bolesnika s bradiaritmijama ili bilo kojom značajnom kardiovaskularnom bolešću.

#### Paralitički ileus

IONSYS je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s paralitičkim ileusom.

#### Mogućnost zlorabe i ovisnosti

Postoji poznata mogućnost zlorabe fentanila. Bolesnici koji u anamnezi imaju ovisnost o lijekovima ili drogama/zlorabu alkohola izloženi su većem riziku od razvoja ovisnosti i zlorabe tijekom liječenja opioidima. Liječnici trebaju provjeriti imaju li bolesnici zlorabu droga/lijekova u anamnezi i pomno pratiti takve bolesnike.

Kod ponovljene primjene opioida može se pojaviti tolerancija, fizička ovisnost i psihička ovisnost. Nakon primjene opioida rijetka je jatrogena ovisnost. Fentanil se zlouporabljuje na sličan način kao i drugi agonisti opioida. Zlouporaba ili namjerno pogrešna primjena sustava IONSYS može rezultirati predoziranjem i/ili smrću.

### Bolest jetre

Fentanil se metabolizira u neaktivne metabolite u jetri. Bolest jetre može odgoditi njegovu eliminaciju. Bolesnike s oštećenom funkcijom jetre treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila.

### Bolest bubrega

Manje od 10% primijenjenog fentanila izlučuje se nepromijenjeno putem bubrega. Za razliku od morfina, nema aktivnih metabolita fentanila koji se eliminiraju putem bubrega. Podaci dobiveni korištenjem fentanila intravenozno u bolesnika sa zatajenjem bubrega upućuju na to da se volumen distribucije fentanila može promijeniti dijalizom. To može utjecati na koncentracije u serumu. Ako bolesnici s oštećenjem bubrega prime IONSYS, trebaju se pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti fentanila.

### Stariji bolesnici

Starije bolesnike treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni štetni učinci fentanila tijekom primjene lijeka IONSYS (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Pretili bolesnici

Ukupni profil nuspojava u morbidno pretilih bolesnika (indeks tjelesne mase, ITM >40) ne upućuje na značajnu razliku u sigurnosti u usporedbi s bolesnicima s ITM ≤40. Međutim, savjetuje se oprez prilikom propisivanja sustava IONSYS u morbidno pretilih bolesnika jer mogu imati povećan rizik od drugih komorbidnih respiratornih stanja (npr. apneja u snu) koja ih mogu predisponirati na hipoventilaciju ili teže nuspojave (vidjeti dio 4.8).

### Oštećenje sluha

IONSYS je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s oštećenjem sluha koji možda ne čuju zvučne signale sustava.

### Kirurški zahvati na prsištu i gornjem dijelu abdomena

Dostupni su samo ograničeni podaci u bolesnika s kirurškim zahvatima na prsištu i gornjem dijelu abdomena. Stoga IONSYS treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika.

### Fizikalni status

Sigurnost sustava IONSYS u bolesnika s fizikalnim statusom klasifikacije IV američkog anesteziološkog društva (engl. American Society of Anesthesiologists, ASA) (tj. bolesnici s teškom sistemskom bolešću koja je stalno opasna po život) nije ustanovljena.

### Bolesnici s genetskim polimorfizmima koji se odnose na CYP3A4 i CYP3A5

Objavljena literatura ukazuje na potencijal za povećanu izloženost fentanilu u bolesnika s genetskim polimorfizmima koji se odnose na CYP3A4 i CYP3A5, uz malu varijabilnost u koncentracijama pri transdermalnoj primjeni; stoga, IONSYS treba oprezno koristiti u tih bolesnika (pogledajte dio 5.2).

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava, uključujući druge opioide, sedative ili hipnotike, opće anestetike, fenotiazine, sedative, relaksanse skeletnih mišića, sedativne antihistaminike i alkoholna pića može izazvati aditivni depresivni učinak. Mogu se pojaviti hipoventilacija, hipotenzija i duboka sedacija ili koma. Zbog toga, kod istodobne primjene bilo kojeg od navedenih lijekova sa sustavom IONSYS potrebna je posebna skrb i nadzor bolesnika.

Fentanil, djelatna tvar s visokim klirensom, brzo se i opsežno metabolizira prvenstveno putem CYP3A4. Itrakonazol, snažni inhibitor CYP3A4, pri dozi od 200 mg/dan peroralno tijekom 4 dana nije imao značajan učinak na farmakokinetiku intravenskog fentanila. Oralni ritonavir, jedan od najsnažnijih inhibitora CYP3A4, smanjio je klirens intravenskog fentanila za dvije trećine. Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavira, ketokonazola, itrakonazola, troleandomicina, klaritromicina i nefinavira) ili umjerenih inhibitora CYP3A4 (npr. amprenavira, aprepitanta, diltiazema, eritromicina, flukonazola, fosamprenavira, soka od grejpa i verapamila) sa sustavom IONSYS može dovesti do povećanja koncentracije fentanila u plazmi, koja može pojačati ili produžiti terapijski učinak i nuspojave te dovesti do ozbiljne respiratorne depresije. U takvim je slučajevima potrebna posebna skrb i nadzor bolesnika. Istodobna primjena ritonavira ili drugih snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 uz IONSYS se ne preporučuje osim kada je bolesnik pažljivo nadziran.

Istodobna primjena djelomičnih agonista/antagonista opioida (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) se ne preporučuje. Oni imaju visok afinitet prema opioidnim receptorima s relativno niskom intrinzičnom aktivnošću te zbog toga djelomično antagoniziraju analgetski učinak fentanila i mogu izazvati simptome ustezanja kod bolesnika koji su ovisni o opioidima.

### Serotonergički lijekovi

Istodobna primjena fentanila i serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI), ili inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), ili inhibitor monoamino oksidaze (MAOI), može povećati rizik od serotoninskog sindroma, stanje koje može biti po život opasno.

Primjena sustava IONSYS se ne preporučuje u bolesnika koji su primili inhibitore monoamino oksidaze (MAO) unutar 14 dana jer je prijavljeno teško i nepredvidljivo potenciranje MAO inhibitorima kada su korišteni opioidni analgetici.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### Topikalni lijekovi

Potrebno je izbjegavati primjenu sustava IONSYS na kožu na kojoj je nanesen bilo koji topikalni lijek. Potrebno je odabrati drugo mjesto primjene.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni fentanila u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). IONSYS se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako za time ne postoji jasna potreba.

Primjena tijekom porođaja se ne preporučuje jer fentanil prolazi kroz posteljicu, a centar disanja fetusa je osjetljiv na opijate. Ako se IONSYS primjenjuje u majke tijekom porođaja, mora odmah biti dostupan protulijek za dijete. Nakon dugotrajnog liječenja, fentanil može izazvati simptome ustezanja u novorođenčeta.

## Dojenje

Fentanil se izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje do 24 sata nakon uklanjanja sustava IONSYS.

## Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima fentanila na plodnost. Ispitivanja na štakorima pokazala su smanjenu plodnost i povećan mortalitet embrija (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Opioidni analgetici mogu smanjiti mentalne i/ili fizičke sposobnosti koje su potrebne za izvršavanje potencijalno opasnih zadataka (npr. upravljanje vozilima ili rad sa strojevima). Bolesnike treba upozoriti da ne voze ili upravljaju sa strojevima ako se u njih pojave somnolencija, omaglica ili poremećaj vida.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina, povraćanje i reakcije na mjestu primjene kao što su eritem i svrbež. Većina slučajeva bila je blage do umjerene težine. Najozbiljnije nuspojave koje su prijavljene bile su hipotenzija i apneja te sve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave tih nuspojava.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su sa sustavom IONSYS tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Sve su nuspojave razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>				rinitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			anemija	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			smanjeni apetit	hipokalcemija hipoglikemija hipokalemija
<b>Psijhijatrijski poremećaji</b>		nesanica	neobičajeni snovi agitacija anksioznost konfuzija halucinacije nervoza	depresija neobičajene misli
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		omaglica glavobolja	migrena parestezije somnolencija sinkopa	disgeuzija hipoestezija
<b>Poremećaji oka</b>			zamađljen vid	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>				vertoglavica
<b>Srčani poremećaji</b>			tahikardija	bradikardija



<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipotenzija	hipertenzija ortostatska hipotenzija, vazodilatacija	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>		hipoksija	apneja kašalj dispneja štucanje hipoventilacija	poremećaj pluća
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	mučnina povraćanje	konstipacija bol u abdomenu	suha usta dispepsija vjetrovi ileus	distenzija abdomena proljev podrigivanje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		svrbež	osip hiperhidroza	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			bol u leđima bol u ekstremitetima	hipertonija mialgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		retencija mokraće	oligurija	disurija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	eritem na mjestu primjene	edem na mjestu primjene svrbež na mjestu primjene reakcija na mjestu primjene mjehurići na mjestu primjene pireksija	bol na mjestu primjene suhoća na mjestu primjene čvorići (papule) na mjestu primjene astenija zimica reakcija na mjestu primjene bol	bol u prsištu malaksalost parestezije na mjestu primjene edem na mjestu primjene bol na mjestu primjene edem
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>				komplikacije rane
<b>Operativni i medicinski postupci</b>			terapija poremećaja probavnog sustava	

### Pedijatrijska populacija

Podaci o sustavu IONSYS u pedijatriji ograničeni su na informacije iz samo jednog kliničkog ispitivanja. U tom ispitivanju 28 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 16 godina liječeno je sustavom IONSYS fentanil 40 mikrograma nakon neadekvatne analgezije sustavom IONSYS fentanil 25 mikrograma. U tih je bolesnika incidencija mučnine bila slična onoj u odraslih bolesnika; međutim povraćanje (32,1%) i vrućica (60,7%) prijavljene su sa višom incidencijom u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle. Ukratko, ograničen opseg cjelokupne pedijatrijske izloženosti nedovoljan je da bi se mogao koristiti kao vodič za sigurno i učinkovito doziranje sustava IONSYS u bolesnika mlađih od 18 godina.

### Starije osobe

Stariji bolesnici ( $\geq 65$  godina) sačinjavali su 28% (499/1763) ukupne izloženosti sustavu IONSYS 40 mikrograma u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, a približno 10% (174/1763) izloženosti bila je u bolesnika  $\geq 75$  godina. Nisu uočene cjelokupne razlike u sigurnosti sustava IONSYS fentanil 40 mikrograma u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina uključujući subpopulaciju  $\geq 75$  godina) i odraslih

bolesnika u svim kontroliranim ispitivanjima. Zbog toga profil nuspojava ne upućuje na značajnu razliku u sigurnosti u usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina starosti.

### Pretili bolesnici

U populaciji iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, profil nuspojava u bolesnika sa ITM >40 (86/1436 ili 6%) nije pokazao značajne razlike u odnosu na bolesnike sa ITM ≤40. Međutim, preporučuje se oprez u navedenih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju

Ksaverska cesta 4

10 000 Zagreb

Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 110

Website: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

e-mail: [nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Manifestacije predoziranja fentanilom su produljenje njegovog farmakološkog djelovanja, od kojih je najozbiljnija respiratorna depresija (vidjeti dio 5.2).

### Liječenje

Za liječenje bolesnika u kojima se razvije respiratorna depresija, hitne protumjere uključuju uklanjanje sustava IONSYS i fizička ili verbalna stimulacija bolesnika. Nakon tih postupaka mogu se primijeniti specifični antagonist opioida kao što je nalokson, na temelju kliničke procjene zdravstvenog radnika koji liječi bolesnika. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati duže nego djelovanje antagonista opioida. Poluvijek antagonista može biti kratak, stoga može biti potrebna ponovljena primjena ili infuzija antagonista. Revrzija učinka narkotika može rezultirati također akutnom pojavom boli i otpuštanjem kateholamina.

Ako klinička situacija to zahtijeva, potrebno je uspostaviti i održavati prohodni dišni put, po mogućnosti orofaringalnim ili endotrahealnim tubusom. Potrebno je primijeniti kisik i potpomognutu ili kontroliranu ventilaciju, prema potrebi. Potrebno je također održati prikladnu temperaturu tijela i unos tekućina.

Ako se pojavi teška ili perzistirajuća hipotenzija, potrebno je uzeti u obzir hipovolemiju i stanje treba kontrolirati prikladnom parenteralnom primjenom tekućine ili drugim zahvatima po potrebi, na temelju kliničke procjene odgovornog zdravstvenog radnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; derivati fenilpiperidina; ATK oznaka: N02AB03.

## Mehanizam djelovanja

Fentanil je opioidni analgetik, koji pretežno međudjeluje s  $\mu$ -opioidnim receptorom.

## Farmakodinamički učinci

Njegovo primarno terapijsko djelovanje je analgezija i sedacija. Njegovi sekundarni farmakološki učinci su respiratorna depresija, bradikardija, hipotermija, zatvor, mioza, fizička ovisnost i euforija (vidjeti dio 5.2).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost sustava IONSYS u liječenju akutne, umjerene do teške postoperativne boli procijenjena je u sedam kontroliranih ispitivanja u 1763 bolesnika sa sustavom IONSYS: tri placebom kontrolirana ispitivanja i četiri ispitivanja kontrolirana aktivnim lijekom. Placebom kontrolirana ispitivanja uključivala su 791 bolesnika koji su bili pretežno ženskog spola (72%), bijelci (82%), srednje vrijednosti dobi 45-54 godina (raspon 18-90 godina), i primarno su se sastojala od kirurških zahvata koji su uključivali postupke na donjim abdominalnim (uključujući zdjelične) kostima i ortopedske postupke na kostima. Bolesnici su bili uključeni brzo nakon velikog operativnog zahvata ako nisu imali toleranciju na opioide, ako se očekivalo se da će se njihovo stanje poboljšati bez komplikacija i ako je bilo potrebno najmanje 24 sata parenteralnog liječenja opioidima. Dugodjelujući ili bilo kakvi neopioidni analgetici nisu bili dozvoljeni. Bolesnici su na početku titrirani do stanja adekvatne analgezije intravenski primjenom fentanilom ili morfinom, te su u tom trenutku randomizirani u skupinu kojoj je primijenjen sustav IONSYS ili odgovarajući sustav placeba. Tijekom prvih 3 sata nakon uključivanja, bolesnici su mogli uzimati dodatnu količinu fentanila primijenjenog intravenski u obliku bolusa, po potrebi, kako bi postigli adekvatnu analgeziju. Nakon toga, 727 bolesnika ostalo je u ispitivanjima uz primjenu samo sustava IONSYS ili kontrolnog sustava te je procijenjena djelotvornost.

Primarni ishod u svakom placebom kontroliranom ispitivanju bio je udio prekida liječenja zbog neadekvatne analgezije u razdoblju od 3 do 24 sata nakon primjene sustava IONSYS. Kao što je prikazano u Tablici 1 u nastavku, IONSYS (fentanilklorid) bio je superioran u odnosu na placebo u svim ispitivanjima. Dodatne analize upućuju na to da vrsta kirurškog zahvata nije utjecala na trendove u mjerama ishoda djelotvornosti, a djelotvornost sustava IONSYS bila je slična u ispitivanom rasponu indeksa tjelesne mase (indeks tjelesne mase od  $<25$  do  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

<b>Tablica 1: Bolesnici u placebom-kontroliranim ispitivanjima (N = 727)</b>			
<b>Postotak (n) bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog neadekvatne analgezije Sati 3-24</b>			
<b>Ispitivanje</b>	<b>IONSYS n = 454</b>	<b>Placebo n = 273</b>	<b>p- vrijednost</b>
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 je također procijenjen u četiri ispitivanja s aktivnom kontrolom (pretežno ženski ispitanici (65%), bijelci (85%), srednje vrijednosti dobi 55 godina (raspon 18-91 godina) koja su se primarno sastojala od kirurških zahvata koji su uključivali postupke na donjem abdomenu i ortopedske postupke na kostima) uz primjenu morfina kao standardne intravenske analgezije koju nadzire bolesnik (engl. *patient controlled analgesia*, PCA) kao lijek usporedbe. U tim ispitivanjima je 1313 bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu randomizirano u skupinu koja je primala PCA intravenskim morfinom (bolus morfina od 1 mg, 5 minuta pauze, ukupno 10 mg/h) isporučenog pumpom te 1288 bolesnika randomizirano je u skupinu kojoj je primijenjen sustav IONSYS. Slično kao i u ispitivanjima kontroliranim placebom, u neposrednom postoperativnom razdoblju bolesnici su

titrirani kako bi se prilagodili intravenskoj primjeni fentanila ili morfina u skladu s bolničkim protokolom. Nakon što je postignuta adekvatna analgezija, bolesnici su radnomizirani u skupinu koja je primala terapiju sustavom IONSYS ili intravenskim PCA morfinom. Bolesnici su upućeni da koriste sustav za ublažavanje boli.

Navedena ispitivanja procjenjivala su sustav IONSYS u usporedbi sa primjenom intravenskog PCA morfina u raznim kirurškim zahvatima koji se uobičajeni u kliničkoj praksi. Ispitivanje C-2000-007 procjenjivalo je bolesnike nakon što su podvrgnuti abdominalnom, torakalnom ili ortopedskom kirurškom zahvatu; ispitivanje CAPSS-319 procjenjivalo je bolesnike nakon što su podvrgnuti potpunoj zamjeni kuka; ispitivanje CAPSS-320 procjenjivalo je sustav IONSYS u bolesnika nakon kirurškog zahvata abdomena i zdjelice; a ispitivanje FEN-PPA-401 procjenjivalo je bolesnike nakon velikog abdominalnog ili ortopedskog kirurškog zahvata. Bolesnici su mogli ostati u svojim ispitivanjima do 72 sata ako im je bila potrebna parenteralna opioidna analgezija tijekom tog razdoblja. Nov sustav IONSYS primjenjivan je svakih 24 sata na različita mjesta na koži, ili ranije ako su iskorištene sve doze. Dodatno intravensko opioidno liječenje (fentanil ili morfin) bilo je dopušteno samo tijekom prva 3 sata liječenja sustavom IONSYS ili PCA morfinom. Istodobna primjena analgetika nije bila dopuštena nakon 3 sata u ispitivanjima C-2000-007 i CAPSS-320. U ispitivanju CAPSS-319, polovica bolesnika u svakoj skupini primalo je rofekoksib perioperativno, a u ispitivanju FEN-PPA-401 bolesnicima su dopušteni neopioidni analgetici tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je globalna procjena bolesnika metode kontrole bola nakon 24 sata korištena za ispitivanje ekvivalencije između sustava IONSYS i intravenskog PCA morfina korištenjem unaprijed definirane  $\pm 10\%$ -tne granice ekvivalencije s dvostranim 95%-tnim intervalom pouzdanosti. Svaki bolesnik i ispitivač trebao je ocijeniti metodu kontrole boli bolesnika kao lošu, osrednju, dobru ili odličnu. Rezultati djelotvornosti na kraju 24-satnog razdoblja prikazani su u Tablici 2 u nastavku za populaciju bolesnika koja se mogla procijeniti. Kao što je prikazano u nastavku, primarna mjera ishoda, udio bolesnika koji je dao „dobru ili odličnu“ ocjenu dvjema metodama ublažavanja boli u svih četiri ispitivanja pokazao je ekvivalenciju, sa svakim 95%-tnim intervalom pouzdanosti sadržanim unutar unaprijed određenih  $\pm 10\%$ -tnih granica ekvivalencije.

**Tablica 2**  
**Ispitivanja kontrolirana aktivnim lijekom (n= 2569) Bolesnici koji se mogu procijeniti**

Ispitivanje br.	IONSYS (fentanil) n = 1271	IV-PCA (morfin) n = 1298	95%-tni CI <sup>a, b</sup>
<b>Globalna procjena bolesnika metode kontrole boli - prvih 24 sata</b>			
<b>(% bolesnika s ocjenom dobro ili odlično)</b>			
C-2000-007	75 % (232/310)	78 % (246/316)	(-9,7 %; 3,7 %) <sup>a, b</sup>
CAPSS-319	84 % (326/389)	83 % (331/397)	(-4,7 %; 5,6 %) <sup>a, b</sup>
CAPSS-320	86 % (214/250)	85 % (212/251)	(-5,1 %; 7,4 %) <sup>a, b</sup>
FEN-PPA-401	87% (279/322)	88% (293/334)	(-6,2%; 4,0%) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> 95%-tni interval pouzdanosti za razliku u udjelima

<sup>b</sup> Unaprijed određena granica ekvivalencije bila je  $\pm 10\%$

U ispitivanjima kontroliranim aktivnim lijekom doziranje sa sustavom IONSYS bilo je slično intravenskom PCA morfinu primijenjenim pumpom. Srednja vrijednost količine dodatnih opioida koji su primijenjeni tijekom tog razdoblja bila je također slična među bolesnicima liječenim sustavom IONSYS ili PCA morfinom, tj. raspon u 4 ispitivanja srednje vrijednosti doze 5,0 – 7,5 mg morfina u bolesnika liječenih sustavom IONSYS u usporedbi sa srednjom vrijednosti doze 5,4 – 7,7 mg morfina u bolesnika koji su primali PCA morfin. Bolesnici koji su dovršili liječenje sustavom IONSYS u trajanju od 24 sata u sedam kontroliranih ispitivanja primijenili su širok raspon dostupnih 80 doza, sa

srednjom vrijednosti od 29,0 doza/bolesnik (raspon 0-93 doza), a većina bolesnika (56,5%) primijenila je između 11 i 50 doza. Jedan sustav IONSYS omogućio je dovoljan broj doza u 99% ispitanih bolesnika tijekom 24 sata.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka IONSYS u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju akutne boli. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Na početku svake doze, električna struja pokreće unaprijed određenu količinu fentanila iz spremnika koji sadrži djelatnu tvar kroz kožu u sistemsku cirkulaciju. IONSYS isporučuje nominalnu dozu od 40 mikrograma fentanila tijekom svakog 10-minutnog razdoblja doziranja u stanju dinamičke ravnoteže. Srednja vrijednost sistemske bioraspoloživosti je 87%. Pri uklanjanju sustava nakon zadnje doze, pad koncentracije fentanila u serumu sličan je onom intravenskog fentanila.

Apsorpcija fentanila iz sustava IONSYS je slična bilo da se primijeni na vanjski dio nadlaktice ili na prsište. Kada se sustav primijeni na unutarnji dio podlaktice, količina apsorbiranog fentanila približno je 20% niža nego kada se primijeni na vanjski dio nadlaktice ili na prsište. Farmakokinetika fentanila je slična kod jednostruke i višestruke 24-satne primjene.

Sistemska apsorpcija fentanila povećava se u ovisnosti o vremenu bez obzira na učestalost doziranja, s početnom dozom od približno 16 mikrograma. Apsorpcija u stanju dinamičke ravnoteže nominalne doze od 40 mikrograma postiže se približno 12 sati nakon primjene, što ukazuje da koža postaje propusnija za fentanil tijekom prvih 12 sati. Farmakokinetički profil apsorpcije ponovit će se sa svakom primjenom na drugo mjesto na koži, stoga pri svakoj novoj primjeni apsorpcija će na početku biti niža. Zbog toga bolesnik će možda aktivirati sustav IONSYS češće kako bi održao razine fentanila u krvi.

Kada se IONSYS primijenio bez aktiviranja električne struje, prosječna stopa apsorpcije fentanila tijekom 24 sata bila je 2,3 mikrograma fentanila/sat, što ukazuje na minimalnu pasivnu isporuku.

Prosječne koncentracije u serumu zabilježene u bolesnika nakon kirurškog zahvata bile su u rasponu 0,4-1,5 ng/ml tijekom razdoblja doziranja od 24 sata. Općenito gledano, najviša koncentracija fentanila u serumu postiže se približno 15 minuta nakon početka doze.

Nakon doze fentanila isporučene na zahtjev sustavom IONSYS, fentanil ima poluvijek apsorpcije od približno 15 minuta.

### Distribucija

Fentanil je visoko lipofilan i dobro se distribuira izvan krvožilnog sustava, s velikim prividnim volumenom distribucije. Fentanil pokazuje farmakokinetiku distribucije u tri odjeljka. S intravenskom primjenom, početni poluvijek distribucije približno je 6 minuta; drugi poluvijek distribucije je 1 sat, a terminalni poluvijek je 13 sati. Vezanje fentanila na bjelančevine plazme je 80 do 85%. Glavna bjelančevina na koju se veže je alfa-1-kiseli glikoprotein, ali i albumin i lipoproteini doprinose u određenom opsegu. Slobodna frakcija fentanila povećava se s acidozom.

Prosječni volumen distribucije fentanila u stanju dinamičke ravnoteže je 6 l/kg, prosječni klirens je 53 l/h.

### Biotransformacija

Fentanil se metabolizira primarno u jetri u norfentanil izoformom CYP3A4. Norfentanil nije bio farmakološki aktivan u ispitivanjima na životinjama. Više od 90% primijenjene doze fentanila eliminira se biotransformacijom u neaktivne N-dealkilirane i hidroksilirane metabolite. Čini se da koža ne metabolizira fentanil isporučen transdermalno.

### Eliminacija

Oko 75% fentanila izlučuje se mokraćom uglavnom u obliku metabolita, a manje od 10% u nepromijenjenom obliku. Oko 9% doze izlučuje se stolicom uglavnom u obliku metabolita. Ukupni klirens fentanila iz plazme nakon intravenske primjene približno je 42 l/h.

### Linearnost/nelinearnost

Dokazana je proporcionalnost doze od 25 do 60 mikrograma po dozi. Nijedan od četiri ispitanih demografskih čimbenika [težina (mršav/pretilo), dob, rasa ili spol] nije imao značajan utjecaj na izloženost djelatnoj tvari (AUC) nakon primjene sustava IONSYS.

### Farmakokinetički/farmakokinetički odnos

Najmanje učinkovite analgetske koncentracije fentanila u serumu u bolesnika koji prije nisu primali opioide, za liječenje akutne postoperativne boli, bile su u rasponu od 0,2 do 1,2 ng/ml; povećala se učestalost nuspojava na serumskim razinama iznad 2 ng/ml.

### Pacijenti s genetskim polimorfizmima koji se odnose na CYP3A4 i CYP3A5

Objavljena literatura ukazuje na to da CYP3A4\*22 i CYP3A5\*3 jednonukleotidni polimorfizmi utječu na metabolizam fentanila u norfentanil, s potencijalom za povećanu izloženost fentanilu u bolesnika s tim genetskim polimorfizmima. Literatura je pokazala da se genetskim polimorfizmima može pripisati samo mala količina varijabilnosti u koncentracijama fentanila pri transdermalnoj primjeni. Drugi objavljeni članak vezan uz 52 japanska postoperativna bolesnika koji su primali kontinuiranu intravensku (i.v.) infuziju fentanila (0,5-1,5 µg/kg/h) je pokazao povećanu izloženost fentanilu u CYP3A5\*3 skupini (3\*/3\*) u odnosu na skupinu nositelja 1\*. Iz ovih objavljenih članaka proizlazi da je klinička relevantnost nepoznata; međutim, treba biti na oprezu ako se IONSYS primjenjuje u bolesnika s genetskim polimorfizmima CYP3A4 i CYP3A5 (vidjeti dio 4.4).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Provedena su standardna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti kod parenteralne primjene fentanila. U ispitivanju na štakorima, fentanil nije utjecao na plodnost u mužjaka. Ispitivanja na ženkama štakora pokazala su smanjenu plodnost i povećani mortalitet embrija. Utjecaji na embrio bili su posljedica toksičnosti za majku, a ne izravni učinci tvari na embrio u razvoju. Nije bilo indikacije teratogenih učinaka u ispitivanjima u dvije vrste (štakori i kunići). U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, stopa preživljenja mladunaca znatno se smanjila pri dozama koje su malo smanjile majčinu težinu. Taj učinak može biti posljedica promijenjene majčine skrbi ili izravnog učinka fentanila na mladunčad. Nisu opaženi učinci na tjelesni razvoj i ponašanje mladunčadi.

Ispitivanje mutagenosti u bakterija i glodavaca dalo je negativne rezultate. Fentanil je izazvao mutagene učinke u stanica sisavaca in vitro, što je usporedivo s drugim opioidnim analgeticima. Mutageni rizik kod primjene terapijskih doza ne izgleda vjerojatan jer su se učinci pojavili samo pri visokim koncentracijama.

Ispitivanje kancerogenosti (dnevne potkožne injekcije fentanilklorida tijekom dvije godine u Sprague-Dawley štakora) nije dalo rezultate koji bi ukazivali na onkogeni potencijal.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Donji sklop kućišta:

- *odjeljak donjeg kućišta*: glikolom modificiran polietilentereftalat
- *anodni hidrogel*: polakrilin, pročišćena voda, natrijev hidroksid, polivinilni alkohol
- *katodni hidrogel*: pročišćena voda, natrijev klorid, natrijev citrat, polivinilni alkohol, bezvodna citratna kiselina, cetilpiridinijev klorid
- *anodna elektroda*: slojevi srebrne folije i električki provodne ljepljive trake
- *katodna elektroda*: slojevi poliizobutilena/srebrovog klorida/ kompozitnog materijala čađe, srebrne folije i električki provodne ljepljive trake
- *ljepilo za kožu*: polibuten, poliizobutilen i ester kolofonija
- *zaštitna podloga*: poliesterski film s jedne strane obložen silikonom.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine

Primijeniti odmah nakon otvaranja.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedan sustav IONSYS pakiran je u zatvorenom, toplinski oblikovanom podlošku. Podložak sadrži jedan kontroler i jednu vrećicu koja sadrži odjeljak s lijekom. Višeslojna folija vrećice izrađena je od najlona, aluminijske folije i toplinsko lijepljenog sloja kopolimera polietilena i polimetakrilne kiseline.

Jedan podložak pakiran je u sklopivoj kartonskoj kutiji. U svakoj kutiji nalazi se 6 sustava.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dodir s hidrogelom može biti štetan za ljude. Ako hidrogel fentanila dođe u dodir s kožom tijekom primjene ili uklanjanja, to područje kože treba oprati obilnim količinama vode. Za uklanjanje hidrogela ne smiju se koristiti sapun, alkohol ili druga otapala jer bi mogli pojačati sposobnost prodiranja djelatne tvari kroz kožu.

#### Zbrinjavanje

Iskorišten sustav IONSYS sadrži opasnu količinu fentanila u crvenom kućištu hidrogela. Potrebno je nositi rukavice kada se IONSYS uklanja s kože bolesnika i tijekom zbrinjavanja. Potrebno je oprezno rukovati iskorištenim sustavom držeći ga sa strane i za vrh. Potrebno je izbjegavati dodir s hidrogelom.

Dizajn sustava omogućuje odvojeno zbrinjavanje kućišta hidrogela i kontrolera.

Za zbrinjavanje iskorištenog sustava IONSYS:

1. Držite kontroler u jednoj ruci i povucite crveni jezičak drugom rukom za odvajanje kućišta hidrogela od sustava.

2. Savijte kućište hidrogela na pola s ljepljivom stranom okrenutom prema unutra.
3. Zbrinite savijeno kućište hidrogela u skladu s lokalnim propisima za opioidne lijekove.
4. Zbrinite preostali dio sustava, koji sadrži elektroniku, u skladu s postupcima bolnice vezanim za iskorištene baterije.

Potrebno je organizirati se lokalno kako bi se osigurao prikladan povrat iskorištenih sustava (npr. bolničkim ljekarnama) za zbrinjavanje preostalog fentanila u hidrogelu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Incline Therapeutics Europe Ltd  
21 St. Thomas Street  
Bristol  
BS1 6JS  
Ujedinjeno Kraljevstvo

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1050/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. studenoga 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. studenoga 2015.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.