

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

IONSYS 40 mikrogramm/adag transzdermális rendszer

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy IONSYS rendszer 9,7 mg fentanillal egyenértékű fentanil-hidrokloridot tartalmaz, és adagonként 40 mikrogramm, összesen legfeljebb 80 adag (3,2 mg/24 óra) fentanilt ad le.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Transzdermális rendszer.

Az IONSYS egy elektronikus vezérlőegységből és egy, két hidrogélt tartalmazó gyógyszeres egységből áll. A fehér színű, „IONSYS[®]” azonosítóval ellátott vezérlőegységen egy digitális kijelző, egy jelzőfény és egy sülyesztett adagológomb található. A gyógyszeres egység vezérlőegységhez csatlakozó oldala kék színű, alsó, piros burkolattal ellátott részében pedig a hidrogélek találhatók, melyek közül egyik a fentanilt tartalmazza. Az IONSYS termék mérete összeszerelt állapotban 47 mm x 75 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az IONSYS közepes és erős akut posztoperatív fájdalom csillapítására javallott felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az IONSYS kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben alkalmazható. A kezelés opioidterápiában jártas orvos irányításával kezdhető el, és felügyeletével folytatható. Mivel a fentanil abúzuspotenciálja jól ismert, a kezelőorvosnak tisztázni kell, hogy a beteg kórtörténetében szerepel-e kábítószer- vagy gyógyszerabúzus (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A beteget az IONSYS alkalmazásának megkezdése előtt elfogadható szintű fájdalomcsillapításra kell beállítani (lásd 5.1 pont).

Az IONSYS-t kizárólag a beteg aktiválhatja.

Az IONSYS adagonként 10 perc alatt 40 mikrogramm, óránként legfeljebb 240 mikrogramm fentanilt (6, egyenként 10 percig tartó adagolással) juttat a szervezetbe. Az IONSYS összeszerelése után 24 órán át, illetve 80 adag leadásáig működik attól függően, hogy melyik következik be előbb, majd működésképtelenné válik.

24 óra vagy 80 adag leadása után szükség esetén egy új rendszert kell felhelyezni. Az új rendszert másik bőrterületre kell felhelyezni. Minden egyes új IONSYS felhelyezése után előfordulhat, hogy a beteg a kezdeti időszakban gyakrabban használja az IONSYS-t, mint a 24 órás adagolási időszak

hátralévő részében, mivel az első néhány órában alacsonyabb a fentanil felszívódása a rendszerből (lásd 5.2 pont).

A kezelés maximális időtartama 72 óra, bár a betegek többségének csak egy rendszerre van szüksége.

Egy beteg egyidejűleg csak egyetlen rendszert viselhet.

A használt rendszert tilos betegnél újra alkalmazni.

A kórházi elbocsátás előtt az IONSYS-t el kell távolítani a betegről.

Időskorúak

Mint minden fentanil tartalmú készítmény esetén, a fentanil clearance-e időskorú betegek körében csökkent lehet, a féléletidő pedig arányosan megnövekedhet. Időskorú betegeknél nincs szükség specifikus dózismódosításra, azonban ezeknél a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a fentanil mellékhatásait (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Beszűkült máj- és veseműködés

Az IONSYS-t közép- vagy súlyos mértékben beszűkült máj- vagy veseműködés esetén óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az IONSYS biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Az IONSYS kizárólag transzdermálisan alkalmazható.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az IONSYS csak gumikesztyűben érinthető meg. A fentaniltartalmú hidrogél lenyelve életveszélyes hypoventillációt vagy halált okozhat, ezért – gyomorba jutását elkerülendő – nem érintkezhet a szájüreg vagy egyéb testtájak nyálkahártyájával.

A betegnek óvnia kell az IONSYS-t a nedvességtől. Vízzel való tartós érintkezés befolyásolhatja a rendszer teljesítményét, és a bőrről való leválását okozhatja.

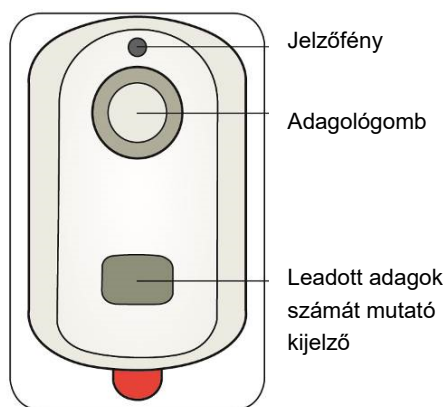
Az alkalmazás helyének előkészítése

Az IONSYS ép, nem irritált és nem irradiált bőrön alkalmazandó. Az IONSYS nem helyezhető fel károsodott, például heges, égett, tetovált, stb. bőrfelületre. Az IONSYS nem használható lokálisan alkalmazott gyógyszerrel kezelt bőrterületen sem. Az alkalmazás helyén a rendszer felhelyezése előtt a szőrt le kell nyírni (nem leborotválni). Az IONSYS-t nem szabad egy korábban már igénybe vett bőrterületen alkalmazni.

Az alkalmazás helyét egy hagyományos alkoholos törlővel meg kell tisztítani, és az IONSYS rendszer felhelyezése előtt hagyni kell teljesen megszáradni. A bőr megtisztítására nem használhatók szappanok, olajok, lemosók vagy egyéb olyan készítmények, amelyek a bőrt irritálhatják, vagy megváltoztathatják az abszorpció tulajdonságait.

Az IONSYS összeszerelése

Az IONSYS rendszert nem szabad felhasználni, ha a tálca forrasztása vagy a gyógyszeres egységet tartalmazó tasak törött, illetve sérült.



Az IONSYS összeszerelését gumikesztyűben kell végezni. A tálca a tálcafedél leválasztásával nyitható. A gyógyszeres egységet tartalmazó tasak felnyitását a bevágásnál kell kezdeni, majd a tasak felső részét óvatosan végig kell szakítani. A gyógyszeres egységet ezután ki kell emelni a tasakból, majd a megfelelően illesztett vezérlőegységet egy határozott mozdulattal rá kell pattintani. Összeszerelt állapotban a vezérlőegység digitális kijelzőjén egy rövid önellenőrző teszt fut le, melynek során egy sípolás hallható, egyszeri vörös fényfelvillanás látható, és a kijelzőn villogó „88” jelenik meg. Az önellenőrző teszt végén a kijelzőn „0” jelenik meg, és a zöldre váltott fény lassú villogása jelzi, hogy az IONSYS használatra kész.

Az IONSYS alkalmazása

A tapadó felületet borító átlátszó műanyag fóliát óvatos mozdulattal, a hidrogél érintése nélkül le kell választani, és ki kell dobni. Az IONSYS rendszert tapadó felületével lefelé, erőteljesen a mellkas vagy a felkar bőrére kell nyomni, legalább 15 másodpercig. A bőrhöz való megfelelő tapadás érdekében külső szélei mentén az ujjakkal nyomást kell rá gyakorolni. Ha a rendszer alkalmazás közben elválík a bőrtől, nem allergizáló ragtapasszal biztosítható, hogy a rendszer szélei teljesen érintkezzenek a bőrrel. Ragtapasz használatakor ügyelni kell arra, hogy a jelzőfény, a digitális kijelző és az adagológomb szabadon maradjon. Az adagológombot nem szabad megnyomni.

Részletesen lásd a 6.6 pontban.

Dózisok bejuttatása

A süllyesztett adagológomb az IONSYS vezérlőegységén található. A fentaniladagolás megkezdéséhez a betegnek 3 másodpercen belül kétszer meg kell nyomnia az adagológombot. Az IONSYS-t kizárólag a beteg aktiválhatja.

Az adagolás sikeres megkezdését egy sípolás jelzi. Az addig lassan villogó zöld fény gyorsan villogóra vált, a digitális kijelzőn pedig a teljes 10 perces adagolási időszak alatt váltakozva egy forgó kör és egy szám jelenik meg, amely a leadott dózisok számát mutatja. Mindaddig nem lehet újabb adag beadását elindítani, amíg az előző 10 perces adagolási időszak be nem fejeződik. A gomb újbóli megnyomása a bejuttatás ideje alatt nem eredményez további fentaniladagolást. A 10 perces adagolás befejeztével a zöld fény ismét lassan villogóvá válik, a digitális kijelzőn megjelenik a bejuttatott adagok száma, és az IONSYS rendszer ismét a beteg által működtethetővé válik.

24 órás használat vagy 80 leadott dózis után a zöld fény kialszik, és a kijelzőn villogva megjelenik a bejuttatott dózisok száma. A digitális kijelző villogása az adagológomb hat másodpercig tartó lenyomásával kikapcsolható.

Eltávolítás

Az IONSYS eltávolításához a piros fűlnél óvatosan meg kell emelni a rendszert, majd le kell választani a bőrről. Az IONSYS bőrről történő eltávolításakor gumikesztyűt kell viselni, és ügyelni kell arra, hogy ne érintsük meg a hidrogélt. Ha eltávolítás közben a gyógyszer a bőrrel érintkezik, az adott bőrterületet vízzel, szappan nélkül, alaposan le kell mosni.

Az IONSYS bármikor eltávolítható. Ha a rendszer eltávolításra került, ugyanazon rendszer nem használható fel még egyszer. Ha a beteg további fájdalomcsillapítást igényel, egy új rendszert kell a mellkas vagy a felkar külső részének egy másik területére felhelyezni.

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedéseket be kell tartani (lásd 6.6 pont).

Hibaelhárítás

Minden egyes IONSYS rendszert 24 órás időszak alatt legfeljebb 80, egyenként 10 perces fentaniladagolásra terveztek. Az alábbi táblázat a lehetséges hibaüzeneteket, valószínű okaikat és a szükséges intézkedéseket ismerteti.

Hibaüzenet	Lehetséges ok	Szükséges teendő
<ul style="list-style-type: none"> • A készülék nem világít • A készülék nem sípol • A kijelző nem működik 	Alacsony elemöltöttség vagy meghibásodott rendszer	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ne használja a rendszert! 2. Ártalmatlanítsa a rendszert a 6.6 pontnak megfelelően. 3. Helyezzen fel egy új rendszert egy másik bőrterületre.
<ul style="list-style-type: none"> • Villogó piros fény 15 másodpercig • Sípolás 15 másodpercig • A rendszer tapadása nem megfelelő 	Elégtelen bőrkontaktus	<ol style="list-style-type: none"> 1. A külső széleinél nyomja rá erősen a rendszert a beteg bőrére, vagy használjon nem allergizáló ragtapaszt. 2. Ha a rendszer újra sípol, távolítsa el és ártalmatlanítsa, majd helyezzen fel egy új rendszert egy másik bőrterületre.
<ul style="list-style-type: none"> • Folyamatos villogó piros fény • Folyamatos sípolás • Változatlan szám a kijelzőn 	Rendszerhiba	<ol style="list-style-type: none"> 1. Távolítsa el a rendszert a betegről. 2. Tartsa lenyomva az adagológombot addig, amíg a sípolás megszűnik, és a kijelző elsötétül. 3. Ártalmatlanítsa a rendszert a 6.6 pontnak megfelelően. 4. Helyezzen fel egy új rendszert egy másik bőrterületre.
<ul style="list-style-type: none"> • A készülék nem világít • A készülék nem sípol • Villogó szám a kijelzőn 	A 24 órás vagy 80 dózisos alkalmazási időszak vége	<ol style="list-style-type: none"> 1. Távolítsa el a rendszert a betegről. 2. Tartsa lenyomva az adagológombot addig, amíg a kijelző elsötétül. 3. Ártalmatlanítsa a rendszert a 6.6 pontnak megfelelően. 4. Helyezzen fel egy új rendszert egy másik bőrterületre.

Ha egészségügyi szakember az IONSYS meghibásodását vagy nem megfelelő működését észleli, az eszközt azonnal el kell távolítania a betegről, és haladéktalanul értesítenie kell a The Medicines Company vállalatot.

Az egészségügyi szakembernek gondoskodnia kell arról, hogy a beteg megértse, hogy az eszköz meghibásodásának vagy nem megfelelő működésének gyanúja esetén azonnal tájékoztatnia kell az egészségügyi személyzetet.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos légzésdepresszió vagy cystás fibrosis.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az egészségügyi szakembernek a műtétet megelőzően gondoskodnia kell arról, hogy a beteg az IONSYS műtét utáni használatáról a megfelelő tájékoztatást megkapja.

A használat befejeztével az IONSYS rendszerben potenciálisan veszélyes mennyiségű fentanil marad. Az ártalmatlanításra vonatkozó tudnivalókat lásd 6.6 pontban.

Az IONSYS-t MR-vizsgálat, cardioversio, defibrilláció, röntgenvizsgálat, CT-vizsgálat végzése vagy diathermia használata előtt el kell távolítani.

A fokozott verejtékezés csökkentheti a fentanil leadását.

Légzésdepresszió

Az esetleges túladagolás elkerülése érdekében az IONSYS-t kizárólag a beteg aktiválhatja. Az IONSYS alkalmazása kapcsán jelentős légzésdepresszió fordulhat elő; a betegeknek monitorozni kell ezeket a hatásokat (lásd 4.9 pont).

Központi idegrendszerre ható szerek egyidejű alkalmazása fokozhatja a légzésdepresszió kockázatát (lásd 4.5 pont).

Krónikus tüdőbetegség

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben vagy hypoventillatióra hajlamosító állapotokban szenvedő betegeknek súlyosabb mellékhatások tapasztalhatók. Ezeknél a betegeknek az opioidok csökkenthetik a légzőközpont működését, és fokozhatják a légúti ellenállást.

Koponyasérülés és fokozott intracranialis nyomás

A fentanil nem alkalmazható olyan betegeknek, akik különösen érzékenyek a szén-dioxid-felhalmozódás intracranialis hatásaira, például azoknál, akiknél intracranialis nyomásfokozódás jelei észlelhetők, illetve akik tudatzavarban szenvednek vagy kómában vannak. Az opioidok koponyasérülteknél elfedhetik a klinikai képet. Agydaganatban szenvedő betegeknek vagy egyéb jelentős koponyaűri térfoglaló folyamat esetén a fentanil körültekintően alkalmazandó.

Szívbetegség

A fentanil bradycardiát vagy hypotoniát okozhat, ezért bradyarrhythmiában vagy súlyosabb cardiovascularis megbetegedésben szenvedő betegeknek óvatosan adandó.

Paralyticus ileus

Paralyticus ileusban szenvedő betegeknek az IONSYS körültekintően alkalmazandó.

Abúzuspotenciál és függőség

A fentanil abúzuspotenciálja jól ismert. Korábbi gyógyszer- vagy kábítószer-függőség, illetve alkoholabúzus esetén nagyobb az opioidkezelés során kialakuló függőség és abúzus kockázata. A

kezelőorvosnak tisztázni kell, hogy a beteg kórtörténetében szerepel-e gyógyszer- vagy kábítószer-abúzus, és az ilyen betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartania. Az opioidok ismételt alkalmazása kapcsán tolerancia, fizikai függőség és pszichés függőség alakulhat ki. Az opioidok alkalmazásához köthető iatrogén addikció ritka. A fentanilabúzus a többi opioid agonistához hasonlóan zajlik. Az IONSYS abúzusa vagy szándékos helytelen alkalmazása túladagoláshoz és/vagy halálhoz vezethet.

Májbetegség

A fentanil a májban inaktív metabolitokká alakul át. Májbetegség késleltetheti az eliminációt. Májkárosodásban szenvedő betegeknél gondosan figyelni kell a fentaniltoxicitás jeleit.

Vesebetegség

A beadott fentanil kevesebb mint 10%-a ürül a vesén keresztül változatlan formában. A morfinnal ellentétben a fentanilnak nincs vesén keresztül eliminálódó aktív metabolitja. Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél intravénásan alkalmazott fentanilról nyert adatok arra utalnak, hogy a dialíziskezelés módosíthatja a fentanil megoszlási térfogatát. Ez hatással lehet a szérumkoncentrációkra. Vesekárosodásban szenvedő betegnél IONSYS alkalmazásakor a fentaniltoxicitás tüneteit gondosan figyelni kell.

Időskorú betegek

Az időskorú betegeknél monitorozni kell a fentanil mellékhatásait (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Elhízott betegek

A termék mellékhatásprofilja a kórosan elhízott (BMI >40) és a ≤40 BMI-vel jellemezhető betegek között gyógyszerbiztonsági szempontból nem utal lényeges különbségre. Ennek ellenére elővigyázatosság indokolt az IONSYS kórosan elhízott betegeknél történő alkalmazásakor, mivel ebben a betegcsoportban magasabb lehet a légúti társbetegségek (pl. alvási apnoe) kockázata, ami potenciálisan hypoventillatióra és súlyosabb mellékhatásokra hajlamosít (lásd 4.8 pont).

Halláskárosodás

Az IONSYS óvatosan alkalmazandó olyan halláskárosodott betegeknél, akik esetlegesen nem hallják a rendszer által kibocsátott hangjelzéseket.

Mellkasi és felhási műtétek

Az IONSYS-t óvatosan kell alkalmazni mellkasi vagy felhási műtéten átesett betegeknél, mivel ilyen esetekről csak kevés adat áll rendelkezésre.

Fizikális állapot

Az IONSYS biztonságossága nem bizonyított az Amerikai Aneszteziológus Társaság (American Society of Anesthesiologists, ASA) besorolása szerinti IV-es fizikális státuszú (azaz súlyos, az életet tartósan fenyegető szisztémás betegségben szenvedő) betegeknél.

A CYP3A4 és a CYP3A5 géneket érintő genetikai polimorfizmust mutató betegek

A publikált irodalmi adatok alapján a CYP3A4 és a CYP3A5 géneket érintő genetikai polimorfizmust mutató betegek körében gyakoribb lehet a fentanil fokozott expozíciója, transzdermális alkalmazás mellett kismértékű koncentrációbeli eltérésekkel, ennél fogva az IONSYS ezeknél a betegeknél fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó (lásd 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más központi idegrendszeri depresszánsok, például egyéb opioidok, nyugtatók, altatók, általános érzéstelenítők, fenotiazinok, trankvillánsok, izomrelaxánsok, szedatív antihisztaminok és alkoholos italok egyidejű alkalmazása additív depresszív hatást fejthet ki. Hypoventillatio, hypotonia és mély szedáció vagy kóma alakulhat ki. Ezért bármelyik fenti gyógyszer és az IONSYS együttes alkalmazásakor a beteg szoros megfigyelést és speciális gondoskodást igényel.

A fentanil magas clearance-ű hatóanyag, amely gyorsan és nagymértékben, főként a CYP3A4 enzim által metabolizálódik. Az itrakonazol, a CYP3A4 erős inhibitora napi 200 mg orális adagban 4 napig alkalmazva nem befolyásolta számottevően az intravénásan adagolt fentanil farmakokinetikáját. Az orálisan adott ritonavir, a CYP3A4 enzim egyik legerősebb inhibitora kétharmadára csökkentette az intravénásan alkalmazott fentanil clearance-ét. Az IONSYS-nak a CYP3A4 erős (pl. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomicin, klaritromicin és nelfinavir) vagy közepes inhibitoraival (pl. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, foszamprenavir, verapamil és grépfrútlé történő egyidejű alkalmazásakor emelkedhet a fentanil plazmakoncentrációja, amely mind a terápiás hatás, mind a mellékhatások fokozódását vagy elhúzódsát válthatja ki, és súlyos légzésdepressziót okozhat. A fenti körülmények között a beteg szoros megfigyelést és speciális gondoskodást igényel. Ritonavir vagy más erős vagy közepes CYP3A4-inhibitor és az IONSYS egyidejű alkalmazása a beteg szoros megfigyelése nélkül nem ajánlott.

Részleges opioid agonista/antagonisták (pl. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel ezek a viszonylag kis intrinszik aktivitású hatóanyagok nagy affinitással kötődnek az opioid receptorokhoz, és részlegesen antagonizálják a fentanil fájdalomcsillapító hatását, illetve opioidfüggő betegeknél elvonási tüneteket válthatnak ki.

Szerotoninerg gyógyszerek

A fentanil és valamely szerotoninerg szer, például szelektív szerotonin re-uptake gátló (selective serotonin re-uptake inhibitor, SSRI), szerotonin-noradrenalin re-uptake gátló (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor, SNRI) vagy monoamin-oxidáz-gátló (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) együttes alkalmazása fokozhatja a potenciálisan életveszélyes szerotoninszindróma kockázatát.

Az IONSYS alkalmazása nem ajánlott azoknál a betegeknél, akik 14 napon belül monoamin-oxidáz (MAO)-gátlót szedtek, mivel opioid analgetikum és MAO-gátló együttes alkalmazása kapcsán súlyos és kiszámíthatatlan következményekkel járó hatásfokozódsról számoltak be.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Lokálisan alkalmazott gyógyszerek

Az IONSYS rendszer alkalmazása lokálisan alkalmazott gyógyszerrel kezelt bőrterületen kerülendő. Ilyen esetben más alkalmazási helyet kell választani.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknő történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a fentanil tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az IONSYS-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Alkalmazása szülés alatt nem javasolt, mivel a fentanil átjut a placentán, és a magzati légzőközpont érzékeny az opiátok iránt. Ha mégis alkalmazzák az IONSYS-t ebben az időszakban az anyánál, az újszülött számára antidotumot kell készenlében tartani. A fentanil terhesség alatti hosszú távú alkalmazása az újszülöttnél megvonási tüneteket okozhat.

Szoptatás

A fentanil kiválasztódik a humán anyatejbe. A szoptatás nem javasolt az IONSYS eltávolítását követő 24 órában.

Termékenység

A fentanil termékenységre gyakorolt hatásairól nincsenek klinikai adatok. Patkányokon végzett vizsgálatok csökkent fertilitást és fokozott embrionális mortalitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az opioid fájdalomcsillapítók erősen befolyásolják a potenciálisan veszélyes tevékenységek (pl. gépjárművezetés, gépek kezelése) végzéséhez szükséges testi és/vagy szellemi képességeket. A beteget fel kell világosítani, hogy nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket, ha aluszékony, szédül, vagy látászavarai vannak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások közül leggyakrabban hányingert, hányást és az alkalmazás helyén jelentkező reakciókat, például bőrpírt és viszketést jelentettek. Ezek leginkább enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. A legsúlyosabb jelentett mellékhatás a hypotonia és az apnoe volt; ezen mellékhatások szempontjából minden betegnél szoros megfigyelés indokolt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be az IONSYS alkalmazása során a klinikai vizsgálatokban és/vagy a forgalomba hozatalt követően. A mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); és ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések				Rhinitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Étvágycsökkenés	Hypocalcaemia Hypoglykaemia Hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Szokatlan álmok Nyugtalanság Szorongás Zavartság Hallucinációk Idegesség	Depresszió Szokatlan gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Fejfájás	Migrén Paraesthesia Somnolentia Syncope	Dysgeusia Hypaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Homályos látás	
A fül és az egyensúly-				Vertigo

érezkelő szerv betegségei és tünetei				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Tachycardia	Bradycardia
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia	Hypertonia Orthostaticus hypotonia, Vasodilatatio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Hypoxia	Apnoe Köhögés Dyspnoe Csuklás Hypoventillatio	Légzőszervi betegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás	Obstipatio Hasi fájdalom	Szájszárazság Dyspepsia Flatulentia Ileus	Haspuffadás Diarrhoea Eructatio
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés	Kiütés Hyperhydrosis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Hátfájás Végtagfájdalom	Izomtónus-fokozódás Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vizeletretentio	Oliguria	Dysuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az alkalmazás helyén fellépő bőrpír	Az alkalmazás helyén fellépő ödéma Az alkalmazás helyén fellépő viszketés Az alkalmazás helyén fellépő reakció Az alkalmazás helyén fellépő hólyagképződés Láz	Az alkalmazás helyén fellépő fájdalom Az alkalmazás helyén fellépő bőrszárazság Az alkalmazás helyén fellépő papulák Asthenia Hidegrázás Az alkalmazás helyén fellépő reakció Fájdalom	Mellkasi fájdalom Rossz közérzet Az alkalmazás helyén fellépő paraesthesia Az injekció beadási helyén fellépő oedema Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom Oedema
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				Sebgyógyulási zavar
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások			Emésztőrendszeri betegségek és tünetek kezelése	

Gyermekek és serdülők

Az IONSYS gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazására vonatkozó adatok mindössze egyetlen klinikai vizsgálatra korlátozóztak. Ebben a vizsgálatban 28 kiskorú, 6-16 év közötti gyermek vett részt, akiknél az IONSYS fentanil 40 mikrogramm készítményt az IONSYS fentanil 25 mikrogramm készítmény elégtelen fájdalomcsillapító hatása miatt alkalmazták. Ezeknél a

betegeknél a hányinger előfordulási gyakorisága hasonló volt a felnőtteknél tapasztalt gyakorisággal, a hányás (32,1%) és a láz (60,7%) azonban a felnőttekhez képest nagyobb arányban fordult elő. Összefoglalva, a gyermekkorú populációra vonatkozó tapasztalatok a korlátozott expozíció miatt nem elegendőek ahhoz, hogy az IONSYS 18 év alatti betegeknél történő biztonságos és hatékony adagolásához iránymutatást adjanak.

Időskorúak

Időskorú (≥ 65 éves) betegek az IONSYS 40 mikrogramm készítménnyel végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban részt vevők 28%-át (499/1763) tették ki; a vizsgálatokban részt vevők 10%-a (174/1763) ≥ 75 éves volt. Az IONSYS fentanil 40 mikrogramm biztonságossága összességében egyik kontrollos klinikai vizsgálatban sem különbözött az időskorú (≥ 65 éves egyének, ezen belül ≥ 75 éves alcsoport) és a teljes felnőtt betegpopulációban. A készítmény mellékhatásprofilja tehát a 65 évesnél fiatalabb betegekkel összehasonlítva gyógyszerbiztonsági szempontból nem utal lényeges különbségre.

Elhízott betegek

A kontrollált klinikai vizsgálatok betegpopulációjában a >40 BMI-vel (86/1436, 6%) és a ≤ 40 BMI-vel jellemezhető betegek mellékhatásprofilja számottevően nem különbözött, azonban ezeknél a betegeknél javasolt az elővigyázatosság (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére postai úton az

Országos Gyógyszerészeti és
Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu weboldalon keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Fentanil túlادagolásakor a farmakológiai hatások fokozottabb mértékben jelentkeznek, melyek közül legsúlyosabb a légzésdepresszió (lásd 5.2 pont).

Kezelés

A légzésdepresszió kezelésére azonnali ellenintézkedéseket kell tenni, beleértve az IONSYS rendszer eltávolítását és a beteg fizikális vagy verbális ingerlését. Ezen beavatkozások után adható specifikus opioid antagonisták, például naloxon, a kezelőorvos megítélése szerint. A túlادagolást követő légzésdepresszió időtartama meghaladhatja az opioid antagonisták hatástartamát. Az antagonisták felezési ideje rövidnek bizonyulhat, ezért szükség lehet annak ismételt alkalmazására vagy folyamatos infúziójára. A narkotikus hatás felfüggesztése a fájdalom akut fellépését és katekolamin-felszabadulást eredményezhet.

Amennyiben a klinikai állapot szükségessé teszi, tartósan biztosítani kell a szabad légutakat, lehetőség szerint oropharyngeális vagy endotracheális intubációval. Oxigént kell adni, és igény szerint asszisztált vagy kontrollált gépi lélegeztetést kell végezni. Gondoskodni kell a megfelelő testhőmérséklet és folyadékbevitel fenntartásáról.

Ha súlyos vagy tartós hypotonia lép fel, számolni kell a hypovolaemia lehetőségével, és az állapotot megfelelő parenterális folyadékbevitellel vagy szükség szerint egyéb beavatkozásokkal kell rendezni, a kezelőorvos megítélése szerint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Analgetikumok; fenilpiperidin-származékok, ATC kód: N02AB03.

Hatásmechanizmus

A fentanil opioid analgetikum, amely elsősorban a μ -opioid receptoron hat.

Farmakodinámiás hatások

Fő terápiás hatása a fájdalomcsillapítás és a szedáció. Másodlagos farmakológiai hatásaként légzésdepresszió, bradycardia, hypothermia, obstipatio, miosis, fizikai dependencia és eufória jelentkezhet (lásd 5.2 fejezet).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az IONSYS biztonságosságát és hatásosságát közepes és erős akut posztoperatív fájdalom csillapítása indikációban hét kontrollált klinikai vizsgálatban, 1763 beteg részvételével értékelték. A vizsgálatok közül három placebokontrollos, négy pedig aktív kontrollos volt. A placebokontrollos vizsgálatokba összesen 791, túlnyomórészt fehér bőrű (82%) nőbeteget (72%) vontak be, akik átlagéletkora 45-54 év volt (tartomány: 18-90 év), és főként alhasi (köztük kismencedei) műtéten vagy ortopédiai csontműtéten estek át. A betegeket – amennyiben nem állt fenn náluk opioidtolerancia – röviddel a nagyműtét után vonták be; mindegyiküknél szövődménymentes gyógyulás volt várható, és mindannyian legalább 24 órás parenterális opioidkezelést igényeltek. Tartós vagy nem opioid fájdalomcsillapítók alkalmazása nem volt megengedett. A betegeknél először intravénás fentanillal vagy morfinnal beállították a megfelelő fájdalomcsillapítást, majd ezt követően randomizálták őket az IONSYS- vagy a placebokezelésre. A betegek a bevonás utáni első 3 órában szükség szerint intravénás bolusban kaphattak fentanilt. Ezt követően 727, kizárólag az IONSYS vagy a kontroll rendszert használó beteg maradt a vizsgálatban, akiknél az alkalmazott eljárás hatásosságát értékelték.

A placebokontrollos vizsgálatokban az elsődleges végpont a vizsgálatból az IONSYS alkalmazásának 3. és 24. órája közötti időszakban elégtelen fájdalomcsillapító hatás miatt kilépő betegek aránya volt. Amint az 1. táblázatban látható, az IONSYS (fentanil-hidroklorid) mindegyik vizsgálatban kedvezőbb hatásúnak bizonyult, mint a placebo. További elemzések azt sugallják, hogy a műtét típusa nem befolyásolta a hatásossági végpontok tekintetében kirajzolódó trendet, és az IONSYS hatásossága a vizsgált BMI-tartományban (<25 és ≥ 40 kg/m² közötti testtömegindex) végig hasonló volt.

1. táblázat Placebokontrollos vizsgálatok (n=727) betegek			
A 3. és 24. óra között elégtelen fájdalomcsillapítás miatt kilépett betegek aránya (száma)			
Vizsgálat	IONSYS n=454	Placebo n=273	p-érték
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

Az IONSYS-t négy aktív kontrollos vizsgálat keretében is értékelték, melyekben 55 év átlagéletkorú (tartomány: 18-91 év), túlnyomórészt fehér bőrű (85%) nőbetegek (65%) vettek részt, akiknél főként

alhasi műtétre vagy ortopédiai csontműtétre került sor. Összehasonlító terápiaként intravénás morfinnal végzett standard beteg által irányított fájdalomcsillapítást (patient controlled analgesia, PCA) alkalmaztak. Ezekben a vizsgálatokban összesen 1313, nagyműtéten átesett beteget randomizáltak a PCA-pumpás intravénás morfinnal kezelt csoportba (1 mg morfin bolusban, 5 perc adagolási szünet, összesen 10 mg/h), 1288 beteget pedig az IONSYS-csoportba. A placebokontrollos vizsgálatokhoz hasonlóan a posztoperatív szak kezdetén a betegeknél először intravénás fentanillal vagy morfinnal a kórházi protokoll szerint beállították a megfelelő fájdalomcsillapítást, majd ezt követően randomizálták őket az IONSYS-terápiára vagy a PCA-pumpás morfinkezelésre. A betegeket tájékoztatták az egyes fájdalomcsillapító rendszerek működtetéséről.

A PCA-pumpás morfinnal végzett összehasonlító vizsgálatok a klinikai gyakorlatban nagy számban végzett sebészeti beavatkozások után értékelték az IONSYS-t. A C-2000-007 vizsgálatban hasi, mellkasi és ortopédiai műtéten átesett betegek, a CAPSS-319 vizsgálatban teljes csípőízületi protézis beültetése utáni állapotban lévő betegek, míg a CAPSS-320 vizsgálatban hasi és kismedencei műtött, a FEN-PPA-401 vizsgálatban pedig hasi és ortopédiai nagyműtéten átesett betegek vettek részt. A betegek az adott vizsgálatban legfeljebb 72 óráig vehettek részt, amennyiben ennyi ideig szükségük volt parenterális opioid fájdalomcsillapításra. 24 óránként, illetve a maximális dózisszám elérésekor más-más bőrterületre új IONSYS rendszert helyeztek fel. Kiegészítő opioidkészítmény (fentanil vagy morfin) csak az IONSYS-kezelés vagy a PCA-pumpás morfinkezelés első 3 órájában volt megengedett. A C-2000-007 és CAPSS-320 vizsgálatban a harmadik óra után egyéb analgetikumot már nem használhattak a betegek. A CAPSS-319 vizsgálatban mindkét csoportban a betegek fele a perioperatív időszakban rofekoxibot kapott, míg a FEN-PPA-401 tanulmányban a betegek a vizsgálat teljes időtartama alatt használhattak nem opioid fájdalomcsillapítót. Az elsődleges hatásossági végpont az adott módszer 24 órás fájdalomcsillapító hatására vonatkozó összesített betegértékelés volt annak céljából, hogy az IONSYS-terápia és az intravénás PCA-pumpás morfinkezelés egyenértékűségét igazolják. A statisztikai értékeléshez kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallum mellett $\pm 10\%$ -os ekvivalenciahatárt jelöltek meg. A beteg által alkalmazott fájdalomcsillapító módszert mind a betegek, mind a vizsgálok értékelték elégtelen, elégséges, jó, illetve kiváló minősítéssel. A 24 órás kezelési időszak végére vonatkozó, az értékelhető betegek adatai alapján nyert hatásossági eredményeket a 2. táblázat szemlélteti. Amint látható, az elsődleges végpont, vagyis a fájdalomcsillapító módszert „jónak” vagy „kiválónak” értékelő betegek aránya alapján 95%-os konfidenciaintervallum és $\pm 10\%$ -os ekvivalenciahatár mellett mind a négy vizsgálat a két eljárás egyenértékűségét igazolta.

2. táblázat

Aktív komparátorral végzett vizsgálatok (n=2569) Értékelhető betegek

Vizsgálat száma	IONSYS (fentanil) n=1271	IV-PCA (morfin) n=1298	95% CI ^{a, b}
A beteg összesített értékelése a fájdalomcsillapító módszerről – első 24 óra (a módszert „jónak” vagy „kiválónak” értékelő betegek aránya [%])			
C-2000-007	75% (232/310)	78% (246/316)	(-9,7%, 3,7%) ^{a, b}
CAPSS-319	84% (326/389)	83% (331/397)	(-4,7%, 5,6%) ^{a, b}
CAPSS-320	86% (214/250)	85% (212/251)	(-5,1%, 7,4%) ^{a, b}
FEN-PPA-401	87% (279/322)	88% (293/334)	(-6,2%, 4,0%) ^{a, b}

^a 95% konfidenciaintervallum a százalékos arányra vonatkozó különbségre

^b $\pm 10\%$ előre meghatározott ekvivalenciahatár

Az aktív kontrollos vizsgálatokban az IONSYS adagolása hasonló volt a morfin intravénás PCA-pumpás adagolásához. A kiegészítő opioid átlagos mennyisége ez alatt az idő alatt szintén hasonló volt az IONSYS-szel, illetve a PCA-pumpás morfinnal kezelt betegeknél. Ez azt jelenti, hogy a négy vizsgálatban az IONSYS-csoportba sorolt betegek átlagosan 5,0-7,5 mg, míg a PCA-pumpás csoportba sorolt társaik átlagosan 5,4-7,7 mg morfin igényeltek. Azoknál a betegeknél, akik a hét vizsgálatban legalább 24 óráig használták az IONSYS-t, az alkalmazott dózisok száma a rendelkezésre álló 80 adagon belül igen széles határok között mozgott. A betegek átlagosan 29,0 (tartomány: 0-93) dózist adtak be maguknak; a legtöbb beteg (56,5%) 11-50 közötti számú adagot használt fel. A vizsgált betegek 99%-ánál egyetlen IONSYS rendszer 24 órára elegendő adagot biztosított.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az IONSYS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően akut fájdalom csillapítása javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Minden egyes adagolás megkezdésekor – elektromos áram hatására – előre meghatározott mennyiségű fentanil kerül a hatóanyag-tartályból a bőrön keresztül a szisztémás keringésbe. Az IONSYS dinamikus egyensúlyi állapotban minden 10 perces adagolási periódus alatt 40 mikrogramm névleges mennyiségű fentanilt ad le. Az átlagos szisztémás biohasznosulás 87%. A rendszer utolsó adagolást követő eltávolítása után a fentanil szérumszintjének csökkenése hasonló lefutású, mint intravénás adagolás esetén.

A fentanil felszívódása az IONSYS-ből a felkar külső oldalán és a mellkason történő alkalmazáskor hasonló. A felkar belső oldalának bőréről a fentanil felszívódása mintegy 20%-kal alacsonyabb, mint a felkar külső oldalán vagy a mellkason történő alkalmazáskor. A fentanil farmakokinetikája 24 óra alatti egyszeri és többszöri alkalmazás esetén hasonló.

A fentanil szisztémás felszívódása 16 mikrogrammos kezdő dózis esetén az idő függvényében, az adagolás gyakoriságától függetlenül emelkedik. A névleges 40 mikrogrammos dózis esetén a dinamikus egyensúlyi állapotú felszívódás körülbelül 12 órával az alkalmazás után áll be, ami arra utal, hogy az első 12 órában a bőr fentanilra vonatkozó permeabilitása fokozódik. A farmakokinetikai felszívódási profil minden egyes, új bőrterületre felhelyezett rendszer esetében hasonló, vagyis új rendszer felhelyezésekor a felszívódás a kezdeti időszakban alacsonyabb. Ebből az következik, hogy a fentanil vérszintjének fenntartása érdekében a kezdeti időszakban a betegek esetleg gyakrabban használják az IONSYS-t.

Amennyiben az IONSYS felhelyezését követően az áramot nem aktiválják, a fentanil átlagos felszívódási sebessége 24 óra alatt 2,3 mikrogramm/óra, minimális passzív felszívódást jelezve.

Műtéti beavatkozást követően a betegeknél mért átlagos szérumszintek 0,4-1,5 ng/ml közé estek egy 24 órás adagolási periódust figyelembe véve. A maximális fentanil-szérumszint általában körülbelül 15 perccel az adagolás megkezdését követően alakul ki.

Miután az IONSYS a szükségessé vált adagot leadta, a fentanil nagyjából 15 perces felezési idővel szívódik fel.

Eloszlás

A fentanil erősen lipofil vegyület, a keringési rendszeren kívül is nagy látszólagos megoszlási térfogattal oszlik meg. A fentanilt háromkompartmentes megoszlási farmakokinetika jellemzi. Intravénás adagolást követően a kezdeti megoszlási felezési idő körülbelül 6 perc, a második

megoszlási felezési idő 1 óra, a terminális felezési idő pedig 13 óra. A fentanil plazmafehérjéhez való kötődése 80-85%. Az elsődleges kötőfehérje az α 1-savas glikoprotein, azonban az albumin és a különböző lipoproteinek is hasonló arányban vesznek részt a fentanil megkötésében. A fentanil szabad frakciója acidózisban megemelkedik.

A fentanil átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú megoszlási térfogata 6 l/kg, átlagos clearance-e 53 l/óra.

Biotranszformáció

A fentanil elsősorban a májban metabolizálódik norfentanillá a CYP3A4 izoenzim révén. A norfentanil állatkísérletek adatai alapján farmakológiailag nem aktív. Az alkalmazott dózis több mint 90%-a biotranszformációt követően, N-dealkilát és hidroxilált inaktív metabolitok formájában eliminálódik. A transzdermálisan alkalmazott fentanil úgy tűnik, hogy a bőrben nem metabolizálódik.

Elimináció

A fentanil kb. 75%-a a vizelettel választódik ki, főként metabolitok formájában, és kevesebb mint 10%-a ürül változatlan formában. Az adag mintegy 9%-a választódik ki a székletbe, elsősorban metabolitok formájában. A fentanil teljes plazmaclearance-e intravénás adagolást követően kb. 42 l/h.

Linearitás/nem-linearitás

A linearitás 25-60 mikrogramm dózisonkénti tartományban igazolt.

A négy vizsgált demográfiai faktor (testtömeg [sovány/kövér], életkor, rassz, nem) egyike sem gyakorolt jelentős hatást az IONSYS alkalmazását követően a hatóanyag expozíciójának mértékére (görbe alatti terület, area under curve, AUC).

Farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggés

Akut posztoperatív fájdalom csillapítására opioidkezelésben korábban nem részesült betegeknél a minimális analgetikus hatáshoz szükséges fentanil-szérumkoncentráció 0,2-1,2 ng/ml. A nemkívánatos hatások gyakorisága 2 ng/ml szérumkoncentráció felett nő.

A CYP3A4 és a CYP3A5 géneket érintő genetikai polimorfizmust mutató betegek

A publikált irodalmi adatok alapján a CYP3A4*22 és a CYP3A5*3 enzimekben előforduló egy nukleotidot érintő polimorfizmusok befolyásolják a fentanil norfentanillá történő átalakulását, amelynek következtében az e genetikai polimorfizmusokkal rendelkező betegek körében a fentanil-expozíció fokozott lehet. Az irodalmi adatok szerint ez a genetikai polimorfizmus a transzdermálisan alkalmazott fentanil esetén csak kismértékű koncentrációbeli eltéréseket okoz. Másik közzétett publikáció szerint 52 időszerű, műtéten átesett japán beteg körében vizsgálták a fentanil expozícióját, és folyamatos intravénás (iv.) alkalmazást (0,5-1,5 μ g/kg/óra) követően a fentanil-expozíció nagyobbnak bizonyult a CYP3A5*3 csoportban (3*/3*) az 1* hordozó csoporthoz képest. E közzétett publikációk nem tartalmaznak semmilyen információt az adatok klinikai relevanciájáról; a CYP3A4 és a CYP3A5 genetikai polimorfizmust mutató betegeknél azonban az IONSYS körültekintéssel alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A standard reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokat parenteralisan alkalmazott fentanillal végezték. Egy patkányokon végzett vizsgálatban a fentanil nem befolyásolta a hím állatok

termékenységet. Nőstény patkányokon végzett vizsgálatok a fertilitás csökkenését és fokozott embrionális mortalitást igazoltak.

Az embrionális hatások az anyai toxicitással, és nem a gyógyszernek a fejlődő embrióra gyakorolt közvetlen hatásával álltak összefüggésben. Két állatfajon (patkányon és nyúl) végzett vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásra utaló jeleket. Pre- és postnatalis fejlődést vizsgáló kísérletekben az utódok túlélési aránya jelentősen csökkent olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek kismértékben csökkentették az anyaállatok súlyát. Ez a hatás vagy a megváltozott anyai gondoskodással, vagy a fentanilnak az utódállatokra kifejtett közvetlen hatásával magyarázható. Az utódok testi fejlődésére és viselkedésére kifejtett hatásokat nem észleltek.

Baktériumokon és rágsálókon végzett mutagenitási vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. A fentanil *in vitro*, emlős sejteken végzett vizsgálatokban más opioid analgetikumokhoz hasonlóan mutagénnek bizonyult. A terápiás adagok mutagén kockázata azonban valószínűtlennek tűnik, mivel a fenti hatások csak magas koncentrációk mellett mutatkoztak.

A Sprague Dawley patkányokon naponta szubkután adagolt fentanillal végzett kétéves karcinogenitási vizsgálat során onkogén potenciálra utaló jeleket nem észleltek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Alsó burkolat anyaga:

- *alsó burkolati egység*: glikol-módosított polietilén-tereftalát
- *hidrogél anód*: polakrilin, tisztított víz, nátrium-hidroxid, polivinil-alkohol
- *hidrogél katód*: tisztított víz, nátrium-klorid, nátrium-citrát, polivinil-alkohol, vízmentes citromsav, cetilpiridínium-klorid,
- *pozitív elektróda (anód)*: ezüsthólia rétegek és elektromosan vezető öntapadó szalag
- *negatív elektróda (katód)*: poliiizobutilén/ezüst-klorid/szénfekete kompozit anyag rétegek, ezüsthólia és elektromosan vezető öntapadó szalag
- *bőrhöz tapadó réteg*: poliiizobutén, poliiizobutilén és gyantaészter
- *leválasztható burkolat*: szilikonizált poliészterfilm

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Felnyitás után azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az IONSYS rendszer lehegesztett hőformázott tálcán egyesével csomagolt. A tálcán egy vezérlőegység és egy gyógyszeres egységet tartalmazó tasak található. A tasakfólia egy nejlon-, egy alumínium- és egy hővédő polietilén-polimetakrilsav kopolimerrétegből áll.

A tálcák kartondobozba vannak csomagolva. Minden kartondobozban 6 rendszer található.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A hidrogéllal való érintkezés emberre veszélyes lehet. Ha a fentaniltartalmú hidrogél érintkezik a bőrrel a felhelyezéskor vagy az eltávolításakor, az érintett területet bő vízzel le kell mosni. Nem szabad szappant, alkoholt vagy más oldószert használni a gél eltávolítására, mivel ezek fokozhatják a hatóanyag bejutását a bőrbe.

Ártalmatlanítás

A használt IONSYS rendszer veszélyes mennyiségű fentanilt tartalmaz a hidrogél piros színű burkolatában. Az IONSYS bőrről történő eltávolításakor és ártalmatlanításakor kesztyűt kell viselni. A használt rendszert oldalán és a tetején kell óvatosan megfogni. A hidrogéllal való érintkezést kerülni kell.

A rendszert úgy tervezték, hogy külön lehessen ártalmatlanítani a hidrogélt tartalmazó burkolatot és a vezérlőegységet.

A használt IONSYS rendszert az alábbiak szerint kell ártalmatlanítani:

1. Vegye egyik kezébe a vezérlőegységet, másik kezével pedig húzza meg a piros fület, hogy a hidrogélt tartalmazó burkolatot leválassza a rendszerről.
2. Hajtsa félbe a hidrogélt tartalmazó burkolatot úgy, hogy a ragadós oldala befelé nézzen.
3. Ártalmatlanítsa a hidrogélt tartalmazó összehajtott burkolatot az opioid gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően.
4. Ártalmatlanítsa a rendszer többi, elektronikai alkatrészeket tartalmazó részét a használt elemekre vonatkozó kórházi előírásoknak megfelelően.

A hidrogélben található maradék fentanil megsemmisítésének érdekében a használt rendszerek megfelelő visszajuttatásának (pl. intézeti gyógyszerárba) körülményei helyileg biztosítva kell, hogy legyenek. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Incline Therapeutics Europe Ltd
21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1050/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2015. november 19.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.