

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

IONSYS 40 míkrogrömm í skammti, tæki til lyfjagjafar um húð

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert IONSYS tæki inniheldur fentanýl hýdróklóríð sem jafngildir 9,7 mg af fentanýli og gefur 40 míkrogrömm af fentanýli í hverjum skammti, að hámarki 80 skammta (3,2 mg/24 klst.).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tæki til lyfjagjafar um húð (transdermal)

IONSYS er samsett úr rafstýribúnaði og lyfjaeiningu með tveimur hlaupeiningum. Stýribúnaðurinn er hvítur með auðkenninu „IONSYS®“ og hefur stafrænan skjá, ljósaglugga og innfelldan skammtavirkjunarhnapp. Lyfjaeiningin er blá á þeirri hlið sem tengist stýribúnaðinum og hefur rautt hlífðarhulstur á botninum sem inniheldur hlaupeiningarnar, ein þeirra inniheldur fentanýlið. Samsett IONSYS mælist 47 mm x 75 mm.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

IONSYS er ætlað til meðferðar við bráðum meðalmiklum til miklum verkjum eftir skurðaðgerð hjá fullorðnum sjúklingum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

IONSYS er eingöngu ætlað til notkunar á sjúkrahúsum. Læknir með reynslu af umsjón ópíóíðameðferðar skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Vegna vel þekkts möguleika á misnotkun fentanýls, skulu læknar meta sjúklinga m.t.t. sögu um lyfjamisnotkun (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

Auka skal skammt sjúklings smám saman þar til viðunandi verkjastilling næst, áður en meðferð með IONSYS er hafin (sjá kafla 5.1).

IONSYS skal eingöngu vera virkjað af sjúklingnum.

Hver skammtur af IONSYS gefur 40 míkrogrömm af fentanýli á 10 mínútna tímabili, að hámarki 240 míkrogrömm á klst. (6 skammtar sem hver er 10 mínútur að lengd). IONSYS mun virka í 24 klst. eftir að tækið er sett saman eða gefa 80 skammta, hvort sem kemur fyrst, og verður þá óstarfhæft.

Eftir 24 klst. eða 80 skammta skal koma nýju tæki fyrir ef þörf krefur. Koma skal hverju nýju tæki fyrir á öðru húðsvæði. Með hverju nýju IONSYS tæki getur sjúklingurinn notað IONSYS oftar en á síðustu 24 klukkustundum skammtatímabilsins, vegna minni frásogs fentanýls úr tækinu fyrstu klukkustundirnar (sjá kafla 5.2).

Hámarks meðferðarlengdin er 72 klst., þrátt fyrir að meirihluti sjúklinga ætti eingöngu að þurfa eitt tæki.

Sjúklingar skulu ekki nota fleiri en eitt tæki í einu.

Ekki skal festa notað tæki aftur á sjúkling.

Fjarlægja skal IONSYS áður en sjúklingur er útskrifaður.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Eins og við á um öll lyf sem innihalda fentanýl getur úthreinsun fentanýls verið minnkuð hjá öldruðum sjúklingum með tilheyrandi lengingu á helmingunartíma. Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum. Hins vegar skal fylgjast náið með öldruðum sjúklingum m.t.t. aukaverkana fentanýls (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### *Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi*

IONSYS skal nota með varúð hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IONSYS hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagjöf

IONSYS er eingöngu ætlað til notkunar um húð.

#### *Varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

Nota skal hanska þegar IONSYS er meðhöndlað. Til að forðast inntöku hlaupsins sem inniheldur fentanýl og getur valdið lífshættulegri vanöndun eða dauða, mega hlaupeiningarnar ekki snerta munninn eða önnur slímhúðarsvæði.

Sjúklingar mega ekki bleyta IONSYS. Langvarandi snerting við vatn getur haft áhrif á starfsemi tækisins og valdið því að tækið losni af.

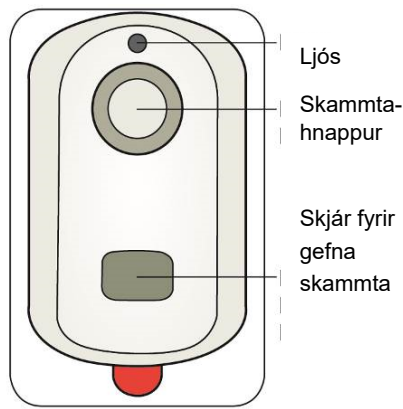
#### *Undirbúningur meðferðarsvæðis*

IONSYS skal festa á heila húð sem er án ertingar og ógeisluð. Ekki skal festa IONSYS á óeðlileg húðsvæði, svo sem á ör, brunasár, húðflúr o.fl. Ekki skal heldur festa IONSYS á húðsvæði sem lyf til staðbundinnar notkunar hefur verið borið á. Klippa skal hár á meðferðarsvæði (ekki raka) áður en tækið er fest á. Ekki skal festa IONSYS á húðsvæði sem áður hefur verið notað.

Þurrka skal af húðsvæðinu með venjulegri sprittþurrku og húðin látin þorna að fullu áður en IONSYS er fest á. Ekki skal nota sápur, olíur, áburð eða önnur efni sem gætu ert húðina eða haft áhrif á frásogseiginleika hennar til að hreinsa meðferðarsvæðið.

#### *Samsetning IONSYS*

Ekki má nota IONSYS ef innsiglið á bakkanum eða í pöknum sem inniheldur lyfjaeininguna er rofið eða skemmt.



Nota skal hanska við samsetningu IONSYS. Bakkinn er opnaður með því að draga lokið af. Skammtapokann sem inniheldur lyfjæininguna skal opna með því að opna forskornu gataröðina og rífa síðan varlega meðfram efstu brún pokans. Fjarlægja skal lyfjæininguna úr pokanum og stýribúnaðinum er síðan smellt á með því að aðlaga lögunina og þrýsta hlutunum tveimur þétt saman.

Eftir samsetningu mun stafræni skjárinn á stýribúnaðinum framkvæma stutt sjálfspróf þar sem hljóðmerki heyrir, rauða ljósið blikkar einu sinni og á stafræna skjánum blikkar númerið 88. Í lok sjálfsprófsins sýnir skjárinn númerið 0 og grænt ljós blikkar hægt til að sýna að IONSYS sé tilbúið til notkunar.

#### *IONSYS komið fyrir*

Fjarlægið og fargið glæru plastfilmunni sem hylur límflötinn og gætið þess að snerta ekki hlaupeningarnar. Þrýsta skal IONSYS þétt niður á svæðið í a.m.k. 15 sekúndur með límhliðina að húðinni á bringu eða upphandlegg sjúklingsins. Þrýsta skal í kringum ytri brúnirnar með fingrunum til að tryggja viðloðun við húðsvæðið. Ef tækið losnar frá húðinni á einhverjum tímapunkti, má nota ofnæmisprófað límband til að festa brúnirnar til að tryggja fullkomna snertingu við húðina. Þegar límband er sett á skal gæta þess að líma ekki yfir ljósgluggann, stafræna skjáinn eða skammtahnappinn. Ekki má þrýsta á skammtahnappinn.

Frekari upplýsingar má finna í kafla 6.6.

#### *Skammtagjöf*

Innfeldur skammtahnappur er staðsettur á stýribúnaði IONSYS. Til að hefja gjöf á fentanýlskammti skal sjúklingurinn þrýsta á og sleppa skammtahnappinum tvisvar innan 3 sekúndna. IONSYS skal eingöngu vera virkjað af sjúklingnum.

Eftir að upphafsskammtur hefur verið virkjaður með góðum árangri, sendir IONSYS frá sér hljóðmerki sem gefur til kynna upphaf gjafar. Græna ljósið breytist úr því að blikka hægt í að blikka hratt og stafræni skjárinn sýnir til skiptis hring sem snýst og fjölda skammta sem gefnir hafa verið, meðan á 10 mínútna skammtatímabilinu stendur. Ekki er hægt að hefja næsta skammt fyrir en 10 mínútna skammtatímabilinu er lokið. Að þrýsta á hnappinn meðan á skammtagjöf stendur mun ekki valda því að meira fentanýl verði gefið. Eftir að 10 mínútna skammturinn hefur verið gefinn fer græna ljósið aftur að blikka hægt, stafræni skjárinn sýnir fjölda skammta sem hafa verið gefnir og sjúklingurinn getur aftur notað IONSYS.

Eftir 24 klst. notkun eða eftir að 80 skammtar hafa verið gefnir, slokknar græna ljósið og fjöldi skammta sem gefnir hafa verið blikka. Hægt er að slökkva á blikkandi stafræna skjánum með því að þrýsta á skammtahnappinn í sex sekúndur.

#### *Fjarlæging*

IONSYS er tekið af sjúklingnum með því að lyfta tækinu upp með rauða flípanum og fletta því frá húðsvæðinu. Notaðu þarf hanska við að fjarlægja IONSYS af húðinni og gæta skal varúðar til að forðast

að snerta hlaupeiningarnar. Ef lyfið snertir húðina þegar það er fjarlægt, skal skola snertiflötinn vandlega með vatni án þess að nota sápu.

IONSYS má fjarlægja hvenær sem er. Hins vegar má ekki festa tækið aftur á þegar það hefur verið fjarlægt. Ef sjúklingurinn þarf frekari meðferð vegna verkja, má festa nýtt tæki á annað húðsvæði utan á upphandlegginn eða bringuna.

Fylgja skal sérstökum varúðarráðstöfunum við förgun (sjá kafla 6.6).

#### *Bilanaleit*

Hver IONSYS tæki er hannað til að gefa allt að 80 10-mínútna skammta af fentanýli á 24 klst. tímabili. Taflan hér að neðan sýnir mismunandi villuboð sem kunna að koma fram, ásamt líklegri orsök og þeim aðgerðum sem grípa þarf til.

Villuboð/endurgjöf	Líkleg orsök	Aðgerðir sem grípa þarf til
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekkert ljós</li> <li>• Engin hljóðmerki</li> <li>• Engin skjámynd</li> </ul>	Lítið magn í rafhlöðu eða bilað tæki	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notið ekki tækið</li> <li>2. Fargið tækinu samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.6</li> <li>3. Komið nýju tæki fyrir á öðru húðsvæði</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blikkandi rautt ljós í 15 sekúndur</li> <li>• Hljóðmerki í 15 sekúndur</li> <li>• Tækið er ekki tryggilega fest</li> </ul>	Léleg snerting við húð	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Festið tækið við húð sjúklingsins með því að þrýsta þétt á brúnirnar eða með því að nota ofnæmisprófað límband.</li> <li>2. Ef tækið gefur aftur frá sér hljóðmerki skal fjarlægja og farga tækinu og festa nýtt tæki á annað húðsvæði</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stöðugt blikkandi rautt ljós</li> <li>• Stöðugt hljóðmerki</li> <li>• Stöðugt skjánúmer</li> </ul>	Kerfisvilla	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fjarlægið tækið frá sjúklingi</li> <li>2. Haldið skammtahnappinum niðri þar til hljóðmerkið hættir og skjárinn verður auður</li> <li>3. Fargið tækinu samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.6</li> <li>4. Komið nýju tæki fyrir á öðru húðsvæði</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekkert ljós</li> <li>• Engin hljóðmerki</li> <li>• Blikkandi skjánúmer</li> </ul>	Notkun lokið eftir 24 klst. eða 80 skammta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fjarlægið tækið frá sjúklingi</li> <li>2. Haldið skammtahnappinum niðri þar til skjárinn verður auður</li> <li>3. Fargið tækinu samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.6</li> <li>4. Komið nýju tæki fyrir á öðru húðsvæði</li> </ol>

Ef heilbrigðisstarfsmann grunar að tækið sé bilað, skal tafarlaust fjarlægja IONSYS frá sjúklingnum og hafa strax samband við The Medicines Company.

Heilbrigðisstarfsmaðurinn verður að tryggja það að sjúklingurinn skilji að ef hann grunar að tækið sé bilað, verði hann tafarlaust að láta heilbrigðisstarfsmann vita.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarleg öndunarbæling eða slímseigjusjúkdómur.

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Fyrir allar aðgerðir skal heilbrigðisstarfsmaðurinn tryggja að sjúklingurinn hafi verið upplýstur um hvernig nota eigi IONSYS eftir skurðaðgerðina.

Magn fentanýls sem hugsanlega getur verið skaðlegt verður eftir í IONSYS tækinu eftir notkun. Leiðbeiningar um förgun má finna í kafla 6.6.

Fjarlægja skal IONSYS áður en segulómun (MRI), rafvending, rafstuð, röntgenrannsókn, tölvusneiðmyndataka eða gegnhitun (diathermy) er framkvæmd.

Óhófleg svitamyndun getur dregið úr fentanýlgjöf.

##### Öndunarbæling

IONSYS skal eingöngu virkjað af sjúklingnum til að forðast ofskömmtun.

Veruleg öndunarbæling geta komið fram við notkun IONSYS, fylgjast verður með sjúklingum m.t.t. þessara aukaverkana (sjá kafla 4.9).

Samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á miðtaugakerfið getur aukið hættuna á öndunarbælingu (sjá kafla 4.5).

##### Langvinnur lungnasjúkdómur

Hugsanlegt að alvarlegri aukaverkanir komi fram hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eða sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið vanöndun. Hjá slíkum sjúklingum geta ópíóíðar dregið úr öndunarhvöt og aukið mótstöðu í öndunarvegi.

##### Höfuðáverkar og aukinn innankúpuþrýstingur

Ekki skal nota fentanýl hjá sjúklingum sem kunna að vera sérstaklega næmir fyrir áhrifum innan höfuðkúpu af völdum CO<sub>2</sub> uppsöfnunar, svo sem þeim sem sýna merki um aukinn innankúpuþrýsting, skerta meðvitund eða dá.

Ópíóíðar geta falið klínísk sjúkdómseinkenni hjá sjúklingum með höfuðáverka. Fentanýl skal nota með varúð hjá sjúklingum með heilaæxli eða aðrar marktækar vefjaskemmdir í heila (space occupying lesions).

##### Hjartasjúkdómar

Fentanýl getur valdið hægs lætti eða lágþrýstingi og ætti því að nota með varúð hjá sjúklingum með hægs láttartruflanir eða aðra marktæka hjarta- og æðasjúkdóma.

##### Garnalömun

IONSYS skal nota með varúð hjá sjúklingum með garnalömun.

### Hugsanleg misnotkun og ávanabinding

Fentanýl hefur vel þekkta misnotkunarmöguleika. Sjúklingar með sögu um lyfjafíkn/misnotkun áfengis eru í meiri hættu á að þróa fíkn og misnotkun við meðferð með ópíóíðum. Læknar skulu meta sjúklinga m.t.t. sögu um lyfjamisnotkun og fylgja slíkum sjúklingum náið eftir.

Polmyndun, líkamleg ávanabinding og sálræn fíkn geta komið fram við endurtekna gjöf ópíóíða. Fíkn í kjölfar lækni meðferðar með ópíóíðagjöf er sjaldgæf. Fentanýl má misnota á svipaðan hátt og önnur ópíóíðlyf. Misbeiting eða vísvitandi misnotkun IONSYS getur valdið ofskömmtun og/eða dauða.

### Lifrarsjúkdómur

Fentanýl umbrotar í óvirk umbrotsefni í lifur. Lifrarsjúkdómar geta seinkað brotthvarfi. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi m.t.t. einkenna um eiturvekanir fentanýls.

### Nýrnasjúkdómur

Minna en 10% af gefnu fentanýli útskilst óbreytt um nýru. Ólíkt morfíni útskiljast engin virk umbrotsefni fentanýls út um nýrun. Upplýsingar sem komu fram eftir gjöf fentanýls í bláæð hjá sjúklingum með nýrnabilun benda til þess að himnuskilun geti breytt dreifingarrúmmál fentanýls. Þetta getur haft áhrif á sermispéttni. Ef sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi fá IONSYS, skal fylgjast náið með þeim m.t.t. einkenna um eiturvekanir fentanýls.

### Aldraðir sjúklingar

Fylgjast skal náið með öldruðum sjúklingum m.t.t. aukaverkana fentanýls meðan á gjöf IONSYS stendur (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Offítusjúklingar

Heildarmynstur aukaverkana sjúklinga með sjúklega offitu (BMI > 40) sýna ekki fram á marktækan mun á öryggi, samanborið við sjúklinga með BMI ≤ 40. Hins vegar skal gæta varúðar þegar IONSYS er ávísað sjúklingum með sjúklega offitu vegna þess að þeir geta verið í aukinni hættu á að fá önnur öndunarfæravandamál í kjölfarið (t.d. kæfisvefni), sem getur hugsanlega valdið vanöndun eða alvarlegri aukaverkunum (sjá kafla 4.8).

### Heyrnarskerðing

IONSYS skal nota með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta heyrn sem hugsanlega geta ekki heyrt hljóðmerkin frá tækinu.

### Aðgerðir á brjóstholi/bringu og efri hluta kviðarhols

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eftir aðgerðir á brjóstholi/bringu og efri hluta kviðarhols. IONSYS skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

### Heilsufarsástand

Bandaríska svæfingarlæknafélagið, American Society of Anesthesiologists (ASA), hefur ekki staðfest öryggi IONSYS hjá sjúklingum á stigi IV (þ.e. hjá sjúklingum með alvarlega sjúkdóma sem eru stöðug ógn við líf þeirra).

## Sjúklingar með arfgenga fjölbrigðni (polymorphism) sem hefur áhrif á CYP3A4 og CYP3A5

Birtar heimildir gefa til kynna hugsanlega aukningu á útsetningu fentanýls hjá sjúklingum með arfgenga fjölbrigðni sem hefur áhrif á CYP3A4 og CYP3A5, með litlum breytileika í styrk með lyfjagjöf um húð. Því skal nota IONSYS með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2)

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, þ.m.t. annarra ópíóíða, slævandi lyfja og svefnlyfja, svæfingalyfja, fenótiazína, róandi lyfja, vöðvaslakandi lyfja, slævandi andhistamína og áfengis geta aukið á bælandi áhrifin. Vanöndun, lágþrýstingur og veruleg slæving eða dá geta komið fram. Notkun einhverra þessara lyfja samhliða IONSYS krefst því sérstakrar umönnunar og eftirlits með sjúklinginum.

Fentanýl, virkt efni með hraða úthreinsun, umbrotnar hratt og að verulegu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Gjöf ítrakónazóls, sem er öflugur CYP3A4 hemill, 200 mg/ml til inntöku í 4 daga hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf fentanýls sem gefið var í bláæð. Rítónavír til inntöku, sem er einn af öflugustu CYP3A4 hemlum, minnkaði úthreinsun fentanýls sem gefið var í bláæð um tvo þriðju hluta. Samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. rítónavírs, ketókónazóls, ítrakónazóls, tróleandómýsíns, klaritromycíns og nelfínávírs) eða meðalöflugra CYP3A4 hemla (t.d. amprenavírs, aprepítants, diltíazems, erýtrómýcíns, flúkónazóls, fosamprenavírs, greipaldinsafa og verapamíls) með IONSYS getur leitt til aukningar á þéttni fentanýls í plasma, sem gæti aukið eða lengt bæði verkun þeirra og aukaverkanir og valdið alvarlegri öndunarbælingu. Þessar aðstæður krefjast sérstakrar umönnunar og eftirlits með sjúklinginum. Samhliða notkun ritonavírs eða annarra öflugra eða meðalöflugra CYP3A4 hemla og IONSYS er ekki ráðlögð nema fylgst sé náið með sjúklingi.

Samhliða notkun lyfja sem eru blandaðir ópíóíð örvar/hemlar (t.d. búprenorfin, nalbúfin, pentazócín) er ekki ráðlögð. Þau hafa mikla sækni í ópíóíðviðtaka með hlutfallslega lága innri virkni og hamla því að hluta til verkjastillandi áhrifum fentanýls og geta valdið fráhrarfseinkennum hjá sjúklingum sem háðir eru ópíóíðum.

### Serótónínvirk lyf

Samhliða gjöf fentanýls og serótónínvirkra efna, s.s. sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI), serótónín noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI) eða mónóamín oxidasahemla (MAO-hemla), getur aukið hættu á serótónínheilkenni sem getur verið lífshættulegt ástand.

Ekki er mælt með notkun IONSYS hjá sjúklingum sem hafa fengið mónóamín oxidasahemla (MAO) síðustu 14 daga, því tilkynnt hefur verið um alvarlega og ófyrirsjáanlega aukningu á virkni ópíóíð verkjalyfja með MAO-hemlum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### Lyf til staðbundinnar notkunar

Forðast skal að koma IONSYS tækinu fyrir á húðsvæði sem lyf til staðbundinnar notkunar hefur verið borið á. Velja skal annað húðsvæði fyrir tækið.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

## Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun fentanýls á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá 5.3). Ekki skal nota IONSYS á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Notkun við fæðingu er ekki ráðlögð því að fentanýl fer yfir fylgju og öndunarstöð fóstursins er viðkvæm fyrir óþiðum. Ef konum er gefið IONSYS við fæðingu þarf móteitur fyrir barnið að vera aðgengilegt. Eftir langtímameðferð getur fentanýl valdið fráhrarfseinkennum hjá nýburanum.

## Brjóstagjöf

Fentanýl skilst út í brjóstamjólki. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð í 24 klst. eftir að IONSYS er fjarlægð.

## Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif fentanýls á frjósemi. Rannsóknir á rottum hafa leitt í ljós minnkaða frjósemi og aukna dánartíðni fóstura (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Óþiðverkjalyf skerða andlega og/eða líkamlega getu sem nauðsynleg er til að sinna hugsanlega áhættusömum verkum (t.d. akstri eða notkun véla). Sjúklingum skal ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum ef þeir finna fyrir svefnhöfða, sundli eða sjóntruflunum.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru ógleði, uppköst og viðbrögð á meðferðarstað, eins og roði og kláði. Þær voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar. Alvarlegustu aukaverkanirnar voru lágþrýstingur og öndunarstöðvun og fylgjast skal náið með öllum sjúklingum með tillit til þeirra.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir við notkun IONSYS í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				Nefslímubólga
Blóð og eitlar			Blóðleysi	
Efnaskipti og næring			Minnkuð matarlyst	Blóðkalsíumlækkun Blóðsykurslækkun Blóðkalíumlækkun
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Óeðlilegir draumar Æsingur Kvíði Rugl Ofskynjanir Taugaóstyrkur	Þunglyndi Óeðlilegar hugsanir



<b>Taugakerfi</b>		Sundl Höfuðverkur	Mígreni Náladofi Svefnhöfgi Yfirlið	Bragðskynstruflun Snertiskynsminnkun
<b>Augu</b>			Þokusýn	
<b>Eyru og völundarhús</b>				Svimi
<b>Hjarta</b>			Hraðtaktur	Hægsláttur
<b>Æðar</b>		Lágþrýstingur	Háþrýstingur Réttstöðublóðþrýstingsfall Æðavíkkun	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		Súrefnisskortur	Öndunarstöðvun Hósti Mæði Hiksti Vanöndun	Lungnakvilli
<b>Meltingarfæri</b>	Ógleði Uppköst	Hægðatregða Kviðverkir	Munnþurrkur Meltingartruflanir Vindgangur Garnastífla	Uppþemba Niðurgangur Ropi
<b>Húð og undirhúð</b>		Kláði	Útbrot Aukin svitamyndun	
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>			Bakverkur Verkur í útlimum	Ofstæling Vöðvaþrautir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>		Þvaggteppa	Þvaggþurrð	Þvagglátstregða (særindi við þvagglát)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Roði á meðferðarsvæði	Þjúgur á meðferðarsvæði Kláði á meðferðarsvæði Viðbrögð á meðferðarsvæði Blöðrur á meðferðarsvæði Sótthiti	Verkir á meðferðarsvæði Þurrkur á meðferðarsvæði Bólur á meðferðarsvæði Þróttleysi Kuldahrollur Viðbrögð á meðferðarsvæði Verkur	Brjóstverkur Lasleiki Náladofi á meðferðarsvæði Þjúgur á stungustað Verkur á stungustað Þjúgur
<b>Áverkar og eitranir</b>				Fylgikvillar sára
<b>Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir</b>			Meðferð vegna meltingafæratruflunar	

## Börn

Upplýsingar um notkun IONSYS hjá börnum takmarkast við upplýsingar úr einni klínískri rannsókn. Í þessari rannsókn fengu 28 sjúklingar, 6 til 16 ára, IONSYS fentanýl 40 míkrogrömm eftir að hafa upplifað ófullnægjandi verkjastillingu með IONSYS fentanýli 25 míkrogrömm. Meðal þessara sjúklinga var tíðni ógleði svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum, hins vegar var tilkynnt um hærri tíðni uppkasta (32,1%) og hita (60,7%) hjá börnum miðað við fullorðna. Í stuttu máli er þessi takmarkaði fjöldi heildarútsætninga hjá börnum ekki nægilegur til að leiðbeina um örugga og skilvirka skömmtun IONSYS hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

### Aldraðir

Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$  ára) voru 28% (499/1.763) af heildarfjölda í klínískri samanburðarrannsókn á útsætningu IONSYS 40 míkrogrömm, þar sem u.þ.b. 10% (174/1.763) útsætninga voru hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára. Í klínískum samanburðarrannsóknunum kom ekki fram

neinn heildarmunur á öryggi IONSYS fentanýli 40 míkrogrömm hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára, þ.m.t. hjá undirhópi  $\geq 75$  ára) og hjá fullorðnum sjúklingum í öllum samanburðarrannsóknum. Því benda aukaverkanir ekki til þess að marktækur munur sé á öryggi, samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

### Offitusjúklingar

Hjá þýði klínísku samanburðarrannsóknarinnar sýndu aukaverkanir hjá sjúklingum með BMI  $> 40$  (86/1436 eða 6%) ekki fram á neinn marktækan mun samanborið við sjúklinga með BMI  $\leq 40$ . Hins vegar skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4)

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## **4.9 Ofskömmtnun**

### Einkenni

Birtingarform ofskömmtnunar fentanýls er aukning á lyfjafræðilegri verkun þess, en alvarlegustu áhrifin eru öndunarbæling (sjá kafla 5.2).

### Meðferð

Til að meðhöndla öndunarbælingu skal tafarlaust beita mótvægisáðgerðum með því að fjarlægja IONSYS tækið og örva sjúklinginn með því að snerta og tala við hann. Þessum áðgerðum má fylgja eftir með gjöf á sértækum ópíóíðablokka eins og naloxóni, samkvæmt klínísku mati meðferðarlæknis. Öndunarbæling eftir ofskömmtnun getur staðið lengur en áhrif ópíóíðamótefnisins. Helmingunartími mótefnisins getur verið skammur, af þeim sökum getur endurtekin gjöf eða innrennsli mótefnisins verið nauðsynleg. Viðsnúningur deyfandi áhrifanna getur einnig valdið bráðum sársauka og losun katekólamína.

Ef klínískt ástand gefur tilefni til skal tryggja opinn öndunarveg sjúklingsins, jafnvel með kokrennu eða barkaslöngu. Gefa skal súrefni og veita öndunaraðstoð eða öndunarstjórn, eins og við á. Viðhalda skal hæfilegum líkamshita og vökvainntekt.

Ef alvarlegur eða viðvarandi lágþrýstingur kemur fram skal íhuga blóðþurrð og meðhöndla ástandið með viðeigandi vökvagjöf í æð eða öðrum nauðsynlegum inngrípum, samkvæmt klínísku mati meðferðarlæknis.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, fenýlpíperídínafleiður, ATC-flokkur: N02AB03.

### Verkunarháttur

Fentanyl er ópíóíð verkjalyf sem verkar fyrst og fremst á ópíóíð  $\mu$ -viðtaka.

### Lyfhrif

Meðferðaráhrif þess eru fyrst og fremst verkjastilling og róun. Önnur lyfjafræðileg áhrif eru öndunarbæling, hægur hjartsláttur, lágur líkamshiti, hægðatregða, þrenging ljósopa, líkamleg ávanabinding og sælutilfinning (sjá kafla 5.2).

### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi IONSYS til meðferðar við bráðum meðalmiklum til miklum verkjum eftir aðgerð var metið í sjö samanburðarránsóknum hjá 1.763 sjúklingum sem notuðu IONSYS: Þremur samanburðarránsóknum með lyfleysu og fjórum samanburðarránsóknum með virku lyfi. Samanburðarránsóknirnar með lyfleysu voru gerðar hjá 791 sjúklingi, aðallega konum (72%), af hvíta kynþættinum (82%), meðalaldurinn var 4554 ár (á bilinu 1890 ára) og tók fyrst og fremst til aðgerða í neðri hluta kviðar (þ.m.t. í grindarholi) og bæklunaraðgerða. Sjúklingar voru skráðir í ránsóknina skömmu eftir stóra skurðaðgerð ef þeir höfðu ekki þol fyrir ópíóíðum, ef gert var ráð fyrir að þeir næðu bata án fylgikvilla og ef þeir þurftu a.m.k. 24 klst. meðferð með ópíóíðum í æð. Langvirk verkjalyf eða verkjalyf sem ekki eru ópíóíðar voru ekki leyfð. Í upphafi fengu sjúklingar skammta af fentanyl eða morfin í bláæð sem smám saman voru auknir þar til viðunandi verkjastilling náðist, og var síðan slembiraðað til að fá IONSYS eða samsvarandi lyfleysutæki. Á fyrstu 3 klukkustundum eftir skráningu gátu sjúklingarnir fengið hleðsluskammt (bolus) af fentanyl í bláæð eftir þörfum til að ná verkjastillingu. Á þessum tímamarki voru 727 sjúklingar eftir í ránsókninni sem notuðu eingöngu IONSYS eða lyfleysukerfi og voru metnir fyrir verkun.

Aðalendapunkturinn í hverri samanburðarránsókn með lyfleysu var hlutfall gjafa vegna ófullnægjandi verkjastillingar á tímabilinu frá 3 til 24 klst. eftir gjöf IONSYS. Eins og fram kemur í töflu 1 hér fyrir neðan hafði IONSYS (fentanyl hýdróklóríð) yfirburði yfir lyfleysu í öllum ránsóknunum. Frekari greiningar gáfu til kynna að tegund skurðaðgerðar hafði ekki áhrif á þróun endapunkta verkunar og að verkun IONSYS var svipuð yfir allt svið líkamspýngdarstuðuls (BMI) sem ránsakað var (< 25 til > 40 kg/m<sup>2</sup> BMI).

<b>Tafla 1: Samanburðarránsóknir með lyfleysu (N = 727)</b>			
<b>Sjúklingar</b>			
<b>Hlutfall sjúklinga sem hættu þátttöku vegna ófullnægjandi verkjastillingar Tímar 3-24</b>			
<b>Ránsókn</b>	<b>IONSYS n=454</b>	<b>Lyfleysa n=273</b>	<b>p-gildi</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 var einnig metið í fjórum virkum samanburðarprófunum (aðallega konur (65%), af hvíta kynþættinum (85%), meðalaldurinn var 55 ár (á bilinu 18-91 ára) og tók fyrst og fremst til aðgerða í neðri hluta kviðar, þ.m.t. í grindarholi, og bæklunaraðgerða) með því að nota hefðbundna sjúklingastýrða verkjastillingu með morfíni í bláæð (PCA) til samanburðar. Í þessum ránsóknum var 1.313 sjúklingum sem gengust undir stóra skurðaðgerð slembiraðað til að fá PCA með morfíni í æð (1 mg hleðsluskammtur af morfíni, 5 mínútna læsing, samtals 10 mg/klst.) sem gefið var með dælu og 1.288 sjúklingum var slembiraðað til að fá IONSYS. Eins og í samanburðarránsóknunum með lyfleysu, fengu sjúklingarnir strax eftir aðgerðina fentanyl eða morfín í æð samkvæmt verklagsreglum sjúkrahússins, sem smám saman var aukið þar til viðunandi verkjastilling náðist. Þegar verkjastillingu var náð, var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort IONSYS eða PCA morfínmeðferð í bláæð. Sjúklingum var kennt að nota tækið til verkjastillingar.

Þessar ránsóknir lögðu mat á IONSYS á móti PCA morfíngjöf í bláæð við ýmsar skurðaðgerðir sem algengar eru í klínísku starfi. Í ránsókn C-2000-007 var lagt mat á sjúklinga eftir að þeir gengust undir kviðar-, brjósthol- eða bæklunaraðgerðir, í ránsókn CAPSS-319 var lagt mat á sjúklinga eftir að þeir gengust undir mjaðmaskipti, í ránsókn CAPSS-320 var IONSYS metið hjá sjúklingum eftir

kviðar- og grindarholsaðgerðir og í rannsókn FENPPA401 var lagt mat á sjúklinga eftir meiriháttar kviðar- eða bæklunaraðgerð. Sjúklingar gátu haldið áfram í viðkomandi rannsókn í allt að 72 klst. ef þeir þurftu ópióíð verkjalyf í æð á þessum tíma. Nýju IONSYS tæki var komið fyrir á 24 klst. fresti á mismunandi húðsvæðum, eða fyrr ef allir skammtar voru notaðir. Viðbótar ópióíðalyf í bláæð (fentanýl eða morfín) voru eingöngu leyfð á fyrstu 3 klst. af IONSYS eða PCA morfínmeðferðinni. Samhliða notkun verkjalyfja var ekki leyfð eftir 3 klst. í rannsóknnum C-2000-007 og CAPSS-320. Í rannsókn CAPSS-319 fékk helmingur sjúklinga í hvorum hópi rofecoxíb í aðgerðinni og í rannsókn FEN-PPA-401 máttu sjúklingar fá verkjalyf sem ekki voru ópióíðar á öllu rannsóknartímabilinu. Fyrsti endapunktur verkunar var alþjóðlega sjúklingamatið á aðferð við verkjastillingu eftir 24 klst. sem notað var til að mæla jafngildi milli IONSYS og PCA morfíns í bláæð með fyrirfram tilgreindum  $\pm 10\%$  jafngildismörkum með tvíhliða 95% öryggisbili. Hver sjúklingur og rannsakandi var beðinn um að meta aðferð sjúklingsins við verkjastillingu sem lélega, sæmilega, góða eða framúrskarandi. Niðurstöður varðandi verkun í lok 24 klst. tímabilsins eru settar fram í töflu 2 hér fyrir neðan fyrir mælanlega sjúklingaþýðið. Eins og fram kemur hér að neðan sýndi aðalendapunkturinn, hlutfall sjúklinga sem gaf aðferðunum tveimur við verkjastillingu einkunnina „góð eða framúrskarandi“ í öllum rannsóknunum fjórum, jafngildi með hverju 95% öryggisbili sem er innan fyrirfram skilgreindu  $\pm 10\%$  jafngildismarkanna.

**Tafla 2:**  
**Rannsóknir með virku samanburðarlyfi (n = 2569) Sjúklingar sem hægt var að meta**

Rannsókn nr.	IONSYS (fentanýl) n=1271	IV-PCA (morfín) n=1298	95% CI <sup>a, b</sup>
<b>Mat sjúklinga á aðferð við verkjastillingu (Patient Global Assessment of Method of Pain Control) -Fyrstu 24 klukkustundirnar (% sjúklinga sem gáfu matið góð eða framúrskarandi)</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% öryggisbil fyrir mismun á hlutföllum

<sup>b</sup> Fyrirfram skilgreindu jafngildismörkin voru  $\pm 10\%$

Meðan á samanburðarrannsóknunum með virka lyfinu stóð, var skömmtun með IONSYS sambærileg við notkun PCA morfíndælu í bláæð. Meðalmagn viðbótarópióíða sem notaðir voru á þessu tímabili var einnig sambærilegt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IONSYS eða PCA morfín, þ.e. í þessum 4 rannsóknum var meðalskammturinn 5,0-7,5 mg af morfíni hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með IONSYS samanborið við meðalskammtinn 5,4 - 7,7 mg af morfíni hjá sjúklingum sem fengu PCA morfín. Sjúklingar sem luku 24 stunda meðferð með IONSYS í sjö samanburðarrannsóknum notuðu mismunandi fjölda af tiltæku skömmtunum 80, meðaltalið var 29,0 skammtar/sjúkling (á bilinu 0-93 skammtar) en meirihluta sjúklinga (56,5%) notaði á bilinu 11 til 50 skammta. Eitt IONSYS tæki gaf 99% sjúklinganna í rannsókninni nægilegan fjölda skammta í meira en 24 klst.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á IONSYS hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á bráðum verkjum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Í upphafi hvers skammts flytur rafstraumur fyrirfram ákveðinn skammt af fentanýli úr geyminum sem inniheldur virka efnið í gegnum húðina og inn í blóðrásina. IONSYS gefur tilgreinda skammtinn 40 mikrógrömm af fentanýli yfir hvert 10 mínútna skammtatímabil við jafnvægi. Meðaltal altæks aðgengis er 87%. Við altækt brotthvarf eftir síðasta skammtinn er lækkun á þéttni fentanýls í sermi sambærileg og fyrir fentanýl í bláæð.

Frásög fentanýls úr IONSYS er sambærilegt hvort sem því er komið fyrir á utaverðum upphandlegg eða bringu. Þegar tækið er fest neðan á innanverðan handlegg, frásogast um 20% minna magn af fentanýli en á utanverðum upphandlegg eða bringu. Lyfjahvörf fentanýls eru sambærileg við stakar og endurteknar 24 klst. gjafir.

Altækt frásög fentanýls eykst sem fall af tíma óháð skammtatíðni, þar sem upphafsskammturinn er u.þ.b. 16 mikrógrömm. Frásogi á tilgreindum 40 mikrógramma skammti við jafnvægi er náð u.þ.b. 12 klst. eftir gjöf, sem gefur til kynna að húðin verður gegndræpari fyrir fentanýli á fyrstu 12 klst. Frásogsmynstur lyfjahvarfanna mun endurtaka sig með hverri gjöf á nýju húðsvæði, af þeim sökum verður frásogið lægra í upphafi með hverri nýrri gjöf. Þar af leiðandi getur sjúklingurinn virkjað IONSYS oftari til að viðhalda magni fentanýls í blóði.

Þegar IONSYS var gefið án þess að virkja rafstrauminn, var meðalfrásogshraði fentanýls 2,3 mikrógrömm fentanýl/klst. á 24 klst., sem gefur til kynna lágmarks óvirka gjöf.

Meðaltalsþéttni í sermi sem fram kom hjá sjúklingum eftir skurðaðgerð var á bilinu 0,4-1,5 ng/ml á 24 klst. skammtatímabili. Almenn næst hámarksþéttni fentanýls í sermi u.þ.b. 15 mínútum eftir upphafsskammt.

Eftir gjöf á skammti eftir þörfum af fentanýli með IONSYS, er helmingunartími frásogs fentanýls u.þ.b. 15 mínútur.

### Dreifing

Fentanýl er mjög fitusækið, dreifist greiðlega úr blóðrásinni og hefur mikið sýnilegt dreifingarrúmmál. Fentanýl sýnir þriggja hólfa lyfjahvarfafræðilega dreifingu. Við gjöf í bláæð er helmingunartími upphafsdræfingar u.þ.b. 6 mínútur, helmingunartími seinni dreifingar er 1 klst. og lokahelmingunartími er 13 klst. Próteinbinding fentanýls í plasma er 80% til 85%. Helsta bindipróteinið er alfa-1-sýru glýkóprótein, en bæði albúmin og fituprótein taka þátt að einhverju leyti. Óbundið fentanýl eykst við blóðsýringu.

Meðaldreifingarrúmmál fentanýls við jafnvægi er 6 l/kg, meðalúthreinsunin er 53 l/klst.

### Umbrot

Fentanýl umbrotnar fyrst og fremst í lifur í norfentanýl fyrir tilstilli CYP3A4 isóensímsins. Í dýrarannsóknunum er norfentanýl ekki lyfjafræðilega virkt. Yfir 90% af brotthvarfi gefins skammts af fentanýli á sér stað með umbrotum yfir í N-alkýlsvipt og hýdroxýleruð óvirk umbrotsefni. Húð virðist ekki brjóta niður fentanýl sem gefið er um húð.

### Brotthvarf

Um 75% af fentanýli útskilst í þvagi, aðallega sem umbrotsefni, þar af minna en 10% sem óbreytt virkt efni. Um 9% af skammtinum útskilst í saur, aðallega sem umbrotsefni. Heildarúthreinsun fentanýls úr plasma eftir gjöf í bláæð er u.þ.b. 42 l/klst.

## Línulegt/ólínulegt samband

Sýnt hefur verið fram á skammtasamræmi (dose proportionality) frá 25 til 60 míkrogrömm á hvern skammt.

Enginn af þeim fjórum lýðfræðilegu þáttum sem rannsakaðir voru [þyngd (grannir/feitir), aldur, kynþáttur eða kyn] hafði veruleg áhrif á útsetningu fyrir virka efninu (AUC) eftir notkun IONSYS.

## Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lágmarks verkjastillandi sermispéttni fentanýls hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið ópíóíða og fengu meðferð við bráðum verkjum eftir aðgerð var á bilinu 0,2 til 1,2 ng/ml, tíðni aukaverkana jókst við sermispéttni hærri en 2 ng/ml.

## Sjúklingar með arfgenga fjölbrigðni sem hefur áhrif á CYP3A4 og CYP3A5

Birtar heimildir hafa gefið til kynna að CYP3A4\*22 og CYP3A5\*3 einkyrnisfjölbrigðni hafi áhrif á efnaskipti fentanýls í norfentanýl með möguleika á aukinni útsetningu fentanýls hjá sjúklingum með þessa erfðafræðilegu fjölbrigðni. Heimildir hafa sýnt fram á að arfgenga fjölbrigðnin ber eingöngu ábyrgð á litlu magni af breytileika í styrk fentanýls við gjöf um húð. Önnur birt grein þar sem 52 öldruðum japönskum sjúklingum var gefið samfelld innrennsli af fentanýli í bláæð (IV) (0,5-1,5 µg/kg/klst.) eftir aðgerð, sýndi fram á meiri fentanýlútsetningu í CYP3A5\*3 hópnum (3\*/3\*) en í 1\* berahópnum. Klínískt mikilvægi kemur ekki fram í þessum birtu greinum, þó skal gæta varúðar við gjöf IONSYS hjá sjúklingum með arfgenga fjölbrigðni á CYP3A4 og CYP3A5 (sjá kafla 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Staðlaðar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið framkvæmdar með gjöf fentanýls í æð. Í rannsókn á rottum hafði fentanýl ekki áhrif á frjósemi karldýra. Rannsóknir á kvenkyns rottum leiddu í ljós minnkaða frjósemi og aukna dánartíðni fösturvísa.

Áhrif á föstur voru vegna eiturverkana á móður og ekki vegna beinna áhrifa efnisins á þroska fösturvísisins. Engin vísbending kom fram um vanskapandi áhrif í rannsóknum á tveimur tegundum (rottum og kaninum). Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu dró marktækt úr lifunarhlutfalli afkvæma við skammta sem minnkuðu þyngd móður lítillga. Þessi áhrif gætu annaðhvort verið vegna breyttrar umönnunar af hendi móður eða vegna beinna áhrifa fentanýls á ungana. Engin áhrif á líkamsproska og hegðun afkvæmanna komu fram.

Prófanir á stökkbreytandi áhrifum á bakteríur og nagdýr skiluðu neikvæðum árangri. Fentanýl olli stökkbreytandi áhrifum á spendýrafrumur in vitro, sem er sambærilegt við önnur ópíóíðaverkjalyf. Stökkbreytandi hætta af notkun ráðlagðra skammta virðist ólíkleg þar sem áhrif koma aðeins fram við háa þéttni.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum (daglegar inndælingar af fentanýl hýdróklóríði undir húð í tvö ár hjá Sprague Dawley-rottum) sýndi engar niðurstöður sem benda til krabbameinsvaldandi áhrifa.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Samsetning botnhulsturs:

- *botnhulsturseinng*: glýkól-umbreytt pólýetýlenterepalat
- *anóðuhlaup*: pólakrílín, hreinsað vatn, natríumhýdroxíð og pólývínýlalkóhól

- *katóðuhlaup*: hreinsað vatn, natríumklóríð, natríumsítrat, pólývínýlalkóhól, vatnsfrí sítrónusýra, setýlpýridíníumklóríð
- *anóðurafskaut*: lög af silfurþynnu og rafleiðandi límborði (ECAT)
- *katóðurafskaut*: lög af pólýísóbútýlen/silfurklóríð/kinrok samsetningu, silfurþynna og rafleiðandi límborði
- *húðlím*: pólýbútan, pólýísóbútýlen og rósínester
- *hlífðarfóðring*: pólýesterfilma húðuð með sílíkoni á annarri hliðinni.

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

2 ár.

Notið strax eftir opnun.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

Hverju IONSYS tæki er pakkað í innsiglaðan, hitamótaðan bakka. Bakkinn inniheldur einn stýribúnað og einn poka með lyfjaeiningu. Pokaþynnan samanstendur af lögum af næloni, álþynnu og hitaþéttingu úr pólýetýlensamfjöllíðu og pólýmetakrýlsýru.

Hverjum bakka er pakkað í samanbrjótanlega pappáöskju. Það eru 6 tæki í öskju.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Snerting við hlaupið getur verið skaðleg mönnum. Ef fentanýlhlaupið kemst í snertingu við húð við uppsetningu eða fjarlægingu, skal þvo svæðið með miklu magni af vatni. Ekki skal nota sápu, alkóhól eða önnur leysiefni til að fjarlægja hlaupið, því að þau kunna að auka getu virku efnanna til að komast inn í húðina.

### Förgun

Notaða IONSYS tækið inniheldur hættulegt magn fentanýls innan rauða hlauphulstursins. Nota þarf hanska þegar IONSYS er fjarlægt frá húð sjúklingsins og við förgun. Meðhöndla skal notaða tækið varlega og snerta aðeins hliðarnar og toppinn. Fordast skal snertingu við hlaupið.

Hönnun tækisins leyfir aðskilda förgun hlauphulstursins og stýribúnaðsins.

Förgun á notuðu IONSYS tæki:

1. Haldið stýribúnaðinum með annarri hendi og togið í rauða flipann með hinni hendinni til að fjarlægja hlauphulstrið frá tækinu.
2. Brjótið hlauphulstrið saman til helminga þannig að límhliðin snúi inn.
3. Fargið samanbrotna hlauphulstrinu í samræmi við gildandi reglur um ópíóíðalyf.
4. Fargið afgangi tækisins, sem inniheldur rafeindabúnað, í samræmi við reglur sjúkrahússins um förgun rafhlaðna.

Ákveðið fyrirkomulag ætti að vera til staðar til að tryggja að notuðum tækjum sé skilað á viðeigandi stað (t.d. til sjúkrahússapóteka) til förgunar á fentanýlleifunum í hlaupinu. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1050/001

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2015

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

19. nóvember 2015

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.