

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IONSYS 40 mikrogramų/ dozėje transderminė sistema

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje IONSYS sistemoje yra fentanilio hidrochlorido, atitinkančio 9,7 mg fentanilio. Iš sistemos kiekvieno seanso metu atsipalaiduoja 40 mikrogramų fentanilio dozė; iš viso atsipalaiduoja ne daugiau kaip 80 dozių (3,2 mg per 24 val.).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Transderminė sistema.

IONSYS sudaro elektroninis kontrolinis įrenginys ir vaisto rezervuaras, kuriame yra du hidrogeliai. Kontrolinis įrenginys yra baltas, pažymėtas užrašu „IONSYS®“, jame yra skaitmeninis ekranas, lemputės langelis ir įdubęs dozės įjungimo mygtukas. Vaisto rezervuaras yra mėlynas toje pusėje, kuri jungiasi su kontroliniu įrenginiu, ir turi raudoną apatinę dėtuve, kurioje yra hidrogeliai, viename iš jų yra fentanilio. Surinkta IONSYS sistema yra 47 mm x 75 mm dydžio.

4 KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

IONSYS skirtas suaugusiems pacientams ūminiam vidutinio stiprumo ir stipriam pooperaciniam skausmui malšinti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

IONSYS naudoti galima tik ligoninėje. Gydyimą turi pradėti ir toliau prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo opioidais patirties. Kadangi gerai žinoma, kad fentaniliu galima piktnaudžiauti, gydytojas turi įvertinti paciento anamnezę dėl piktnaudžiavimo vaistais ir narkotikais (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Prieš pradėdant naudoti IONSYS, pacientui dozę reikia laipsniškai didinti iki tokios dozės, kuri užtikrintų jiems tinkamą nuskausminimą (žr. 5.1 skyrių).

IONSYS sistemą turi įjungti tik pats pacientas.

Iš kiekvienos IONSYS sistemos dozės per 10 minučių atsipalaiduoja 40 mikrogramų fentanilio, tačiau ne daugiau kaip 240 mikrogramų per valandą (6 dozės, iš kurių kiekviena atsipalaiduoja per 10 minučių).

IONSYS sistema veikia 24 valandas po to, kai surenkama sistema arba iki 80 dozių, priklausomai nuo to, kas įvyksta pirmiau, paskui sistema tampa neveikli.

Po 24 valandų arba 80 dozių, reikia uždėti naują sistemą, esant poreikiui. Kiekvieną naują sistemą reikia uždėti kitoje odos vietoje. Kiekvieną kartą iš naujo uždėjus IONSYS sistemą, pacientui gali tekti naudoti IONSYS dažniau nei per likusį 24 valandų dozavimo laikotarpį, nes per pirmąsias porą valandų sumažėja fentanilio absorbcija iš sistemos (žr. 5.2 skyrių).

Ilgiausia gydymo trukmė yra 72 valandos, tačiau daugumai pacientų pakanka vienos sistemos.

Vienu metu pacientui leidžiama uždėti tik vieną sistemą.

Panaudotos sistemos pacientams iš naujo dėti negalima.

IONSYS turi būti nuimtas prieš išrašant pacientą iš ligoninės.

Senyvi pacientai

Kaip ir vartojant kitus fentanilio preparatus, senyvų pacientų organizme fentanilio klirensas gali sumažėti, o pusinės eliminacijos laikas pailgėti. Senyvo amžiaus pacientams specialiai dozės koreguoti nereikia. Tačiau juos būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia fentanilio sukeliamas nepageidaujamas poveikis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

IONSYS reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų ar inkstų sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

IONSYS saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams jaunesniems kaip 18 metų amžiaus dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

IONSYS sistema skirta vartoti tik per odą.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Reguliuojant IONSYS reikia dėvėti pirštines. Imkitės priemonių, kad jo nepatektų į burną ar ant kitų gleivinių, nes prarijus fentanilio turinčio gelio gali ištikti gyvybei pavojinga hipoventiliacija ar net mirtis.

Pacientui negalima uždėti drėgnos IONSYS sistemos. Ilgai veikdamas vandeniu gali pažeisti sistemą, todėl ji gali neveikti arba nukristi.

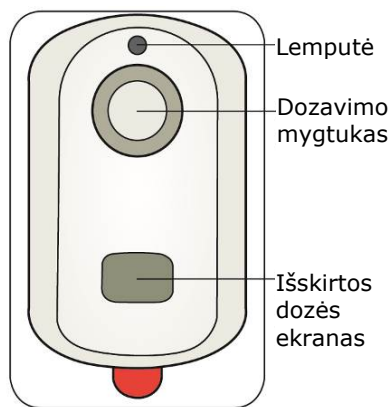
Vartojimo vietos paruošimas

IONSYS reikia dėti ant sveikos, nesudirgintos ir nešvitinamos odos. IONSYS negalima dėti ant nenormalios odos vietų, pavyzdžiui, randų, nudegimų, tatuiruočių ir kt. Taip pat IONSYS negali būti dedamas ant odos vietų, kur buvo naudojami vietiškai veikiantys vaistai. Prieš uždedant sistemą plaukus dėjimo vietoje reikia nukirpti (neskusti). IONSYS negalima dėti ten, kur jau anksčiau buvo dėta.

Prieš dedant IONSYS odą reikia nuvalyti paprastu alkoholiu suvilgytu tamponu ir palaukti, kol visai išdžius. Negalima odos valymui vartoti muilo, aliejaus, losjono ar kitokių priemonių, kurios gali dirginti odą arba pakeisti jos absorbcines savybes.

IONSYS surinkimas

IONSYS sistemos negalima naudoti, jeigu dėklo arba paketėlio, kuriame yra vaisto rezervuaras, plomba yra sulaužyta arba pažeista.



Surenkant IONSYS reikia dėvėti pirštines. Įdėklas atidaromas patraukiant atgal įdėklo dangtelį. Norint atidaryti paketėlį, kuriame yra vaisto rezervuaras, reikia pradėdant nuo šone esančios įkarpos atsargiai nuplėšti viršutinę paketėlio dalį. Vaisto rezervuarą reikia išimti iš paketėlio, o kontrolinį įrenginį, sulęginus pagal formą, ant jo užfiksuoti tvirtai suspaudžiant abi dalis.

Surinkus sistemą kontrolinio įrenginio skaitmeninis ekranas atliks trumpą savikontrolės testą, kurio metu pasigirs pyptelėjimas, raudona lemputė mirktels vieną kartą ir skaitmeniniame ekrane mirktels skaičius „88“. Pasibaigus savikontrolės testui, ekrane matysite skaičių „0“, o žalia lemputė pradės lėtai mirksėti, tai reiškia, kad IONSYS yra paruoštas naudojimui.

IONSYS uždėjimas

Atsargiai bei neliečiant hidrogelių reikia nuimti skaidrią plastiko plėvelę, dengiančią lipnųjį paviršių, ir ją išmesti. IONSYS sistemos lipnioji pusė turi būti stipriai prispausta prie paciento krūtinės ar žasto odos ir palaikyta bent 15 sekundžių. Spausti reikia pirštais ties išoriniais kampais tam, kad ji priliptų prie odos. Jeigu sistema bet kuriuo metu atsipalaiduoja nuo odos, ją galima pritvirtinti nealergizuojančia lipnia juostele, kad visi sistemos kampai būtų gerai priglundę prie odos. Juostelę tvirtinti reikia atsargiai, kad juostelė neuždengtų lemputės langelio, skaitmeninio ekrano arba dozavimo mygtuko. Negalima nuspausti dozavimo mygtuko.

Daugiau informacijos žr. 6.6 skyriuje.

Dozavimas

Įdubęs dozavimo mygtukas yra ant IONSYS kontrolinio įrenginio. Norint pradėti fentanilio dozavimą pacientas turi per 3 sekundes dukart paspausti ir atleisti dozavimo mygtuką. IONSYS aktyvinti turi tik pacientas.

Apie tai, kad dozavimas pradėdamas sėkmingai, sužinosite išgirdę IONSYS pyptelėjimą, nurodantį, kad prasidėjo dozės tiekimas. Lėtai mirksinti žalia lemputė pradės greitai mirksėti ir skaitmeninis ekranas, kuriame rodomas besisukantis apskritimas, pradės rodyti arba besisukantį ratą, arba atpalaiduotų dozių skaičių per visą 10 minučių dozavimo laikotarpį. Kitos dozės negalima pradėti tiekti nepraėjus 10 minučių ankstesniosios dozės tiekimo laikui. Paspaudus mygtuką dozės tiekimo metu, nauja fentanilio dozė nebus tiekama. Pasibaigus 10 minučių dozavimo laikotarpiui, žalia lemputė vėl ims lėtai mirksėti, skaitmeninis ekranas parodys gautų dozių skaičių, ir IONSYS sistema vėl bus paruošta pacientui naudoti.

Po 24 valandų naudojimo arba po 80 dozių tiekimo, žalia lemputė išsijungs ir išskirtų dozių skaičius mirksės. Mirksintį skaitmeninį ekraną galima išjungti nuspaudus šešioms sekundėms dozavimo mygtuką.

Nuėmimas

IONSYS reikia nuimti nuo paciento atsargiai keliant sistemos raudonąjį liežuvėlį ir nulupant sistemą nuo priklijavimo vietos. Nuimant IONSYS nuo odos reikia dėvėti pirštines ir stengtis nepisiliesti prie hidrogelių. Jei nuimant sistemą vaistinio preparato patenka ant odos, sąlyčio vietą reikia gerai nuplauti vandeniu be muilo.

IONSYS sistemą galima nuimti bet kada, tačiau nuėmus jos negalima dėti iš naujo. Jeigu pacientui reikia papildomai slopinti skausmą, galima klijuoti naują sistemą kitoje išorinėje žasto ar krūtinės odos vietoje.

Reikia laikytis specialių atsargumo priemonių atliekoms tvarkyti (žr. 6.6 skyriuje).

IONSYS sutrikimų šalinimas

Kiekviena IONSYS sistema pagaminta taip, kad atsipalaiduotų ne daugiau kaip 80 fentanilio dozių, kiekviena per 10 minučių, 24 valandų laikotarpio metu. Toliau lentelėje pateikiami galimi įvairūs sutrikimo signalai, tikėtina priežastis ir reikiamas veiksmas.

Sutrikimo signalai / atsakas	Tikėtina priežastis	Reikalingi veiksmai
<ul style="list-style-type: none"> • Lemputė nedega • Nėra pyptelėjimų • Tuščias ekranas 	Nusilpusios baterijos ar sugedusi sistema	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negalima naudoti sistemos. 2. Sistemą sunaikinkite pagal 6.6 skyriuje nurodytas rekomendacijas. 3. Uždėkite naują sistemą kitoje odos vietoje.
<ul style="list-style-type: none"> • Mirksinti raudona lemputė 15 sekundžių • Pyptelėjimai 15 sekundžių • Sistema nepatikimai prilipinta 	Prastas sąlytis su oda	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patikimai pritvirtinkite sistemą prie paciento odos tvirtai paspausdami kraštus arba pritvirtinkite ją nealergizuojančia lipnia juoste. 2. Jeigu sistema vėl supypsi, nuimkite ją ir išmeskite bei uždėkite naują sistemą kitoje odos vietoje.
<ul style="list-style-type: none"> • Nuolat mirksinti raudona lemputė • Nuolatinis pypsėjimas • Pastovus skaičius ekrane 	Sistemos klaidos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nuimkite sistemą nuo paciento. 2. Palaikykite nuspaudę dozavimo mygtuką, kol nustos pypsėti ir ekranas taps tuščias. 3. Sistemą išmeskite pagal 6.6 skyriuje nurodytas rekomendacijas. 4. Uždėkite naują sistemą kitoje odos vietoje.
<ul style="list-style-type: none"> • Lemputė nedega • Nėra pyptelėjimų • Mirksintis skaičius ekrane 	24 valandų trukmės arba 80 dozių naudojimo pabaiga	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nuimkite sistemą nuo paciento 2. Palaikykite nuspaudę dozavimo mygtuką, kol ekranas taps tuščias. 3. Sistemą išmeskite pagal 6.6 skyriuje nurodytas rekomendacijas 4. Uždėkite naują sistemą kitoje odos vietoje

Jeigu sveikatos priežiūros specialistas įtaria prietaiso gedimą ar sutrikimus, jis turi iš karto nuimti nuo paciento IONSYS ir nedelsdamas susisiekti su bendrove „The Medicines Company“.

Sveikatos priežiūros specialistas turi užtikrinti, kad pacientas supranta, jog įtarus prietaiso gedimą ar sutrikimus, apie tai jis nedelsdamas privalo pranešti sveikatos priežiūros specialistui.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kvėpavimo slopinimas arba cistinė fibrozė.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš bet kokią chirurginę operaciją, sveikatos priežiūros specialistas turėtų užtikrinti, kad pacientas buvo tinkamai informuotas apie tai, kaip naudoti IONSYS po operacijos.

Po naudojimosi IONSYS sistema joje lieka pavojingas fentanilio kiekis. Kaip šalinti atliekas žr. 6.6 skyriuje.

Prieš magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) procedūrą, kardioversiją, defibriliaciją, rentgeno, kompiuterinės tomografijos tyrimą arba diatermiją nuimkite IONSYS sistemą.

Padidėjęs prakaitavimas gali sumažinti fentanilio prasiskverbimą per odą.

Kvėpavimo slopinimas

IONSYS turi aktyvinti tik pacientas, kad būtų išvengta galimo perdozavimo. IONSYS gali labai slopinti kvėpavimą, dėl šio poveikio pacientą reikia stebėti (žr. 4.9 skyrių).

Kartu vartojant CNS veikiančius vaistinius preparatus kvėpavimo slopinimo pavojus gali padidėti (žr. 4.5 skyrių).

Lėtinė plaučių liga

Pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga arba turintiems sutrikimų, sudarančių sąlygas hipoventiliacijai, gali pasireikšti sunkesnės nepageidaujamos reakcijos. Tokiems pacientams opioidai gali slopinti jų kvėpavimą ir didinti kvėpavimo takų pasipriešinimą.

Galvos sužalojimai ir padidėjęs spaudimas kaukolės viduje

Fentanilio negalima vartoti pacientams, kurie ypač jautrūs CO₂ sulaikymo poveikiui smegenims; tai ligoniai, kuriems yra padidėjęs spaudimas kaukolės viduje, sutrikusi sąmonė ar komos būklė. Opioidai gali maskuoti galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos eigą. Fentanilio reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems smegenų navikais arba esant kitiems reikšmingiems erdviniamis dariniams smegenyse.

Širdies liga

Fentanilis gali sukelti bradikardiją arba hipotenziją, taigi jį reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra bradiaritmija ar bet kokia kita sunki širdies ir kraujagyslių liga.

Paralyžinis žarnų nepraeinamumas

IONSYS reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra paralyžinis žarnų nepraeinamumas.

Galimas piktnaudžiavimas ir priklausomybė

Yra gerai žinoma, kad fentaniliu galima piktnaudžiauti. Pacientams, kurie anksčiau buvo priklausomi nuo vaistų ir (arba) piktnaudžiavo alkoholiu, yra didesnė priklausomybės opioidams ir piktnaudžiavimo jais rizika gydymo opioidais metu. Gydytojai privalo įvertinti ligonių anamnezę dėl piktnaudžiavimo vaistais ir narkotikais bei tokius pacientus atidžiai stebėti.

Kartotinai vartojant opioidus gali išsivystyti toleravimas, fizinė ir psichologinė priklausomybė. Jatrogeninė priklausomybė po opioidų pavartojimo yra reta. Fentaniliu galima piktnaudžiauti panašiai kaip ir kitais opioidų agonistais. Piktnaudžiaujant arba tyčia netinkamai vartojant IONSYS galima perdozuoti ir (arba) mirti.

Kepenų liga

Fentanilis metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus kepenyse. Kepenų liga gali sulėtinti jo pasišalinimą. Pacientus, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia fentanilio galimo toksinio poveikio požymiai.

Inkstų liga

Mažiau negu 10 % suvartoto fentanilio nepakitusiu pavidalu pasišalina per inkstus. Skirtingai nuo morfino, per inkstus neišsiskiria jokio aktyvaus fentanilio metabolito. Į veną švirkščiamo fentanilio tyrimo duomenimis, pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, dializė gali keisti fentanilio pasiskirstymo tūrį. Dėl to gali kisti jo koncentracija serume. Jeigu pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi, naudoja IONSYS, jų būklę reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia fentanilio galimo toksinio poveikio požymiai.

Senyvi pacientai

IONSYS skiriant senyvo amžiaus pacientams, reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia fentanilio sukeliamas nepageidaujamas poveikis (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Nutukę pacientai

Bendras nepageidajamų reakcijų pobūdis patologiškai nutukusiems pacientams ($KMI > 40$) neparodė reikšmingo saugumo duomenų skirtumo, lyginant su pacientais, kurių $KMI \leq 40$. Tačiau reikia atsargiai skirti IONSYS sergantiems nutukusiems pacientams, nes jiems gali padidėti kitų kvėpavimo takų ligų (pvz., miego apnėjos), sudarančių sąlygas hipoventiliacijai, arba sunkesnių nepageidajamų reakcijų rizika (žr. 4.8 skyrių).

Klausos sutrikimas

IONSYS reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių klausa susilpnėjusi, nes jie gali negirdėti garsinių sistemos signalų.

Krūtinės ąstos ir viršutinės pilvo srities chirurginės operacijos

Duomenų apie IONSYS vartojimą pacientams, kuriems buvo atliktos krūtinės ąstos ir viršutinės pilvo srities chirurginės operacijos, yra nedaug, todėl šiuos pacientus IONSYS reikia gydyti atsargiai.

Fizinė būklė

Ar saugu IONSYS sistemą vartoti IV funkcinės būklės pagal Amerikos Anesteziologų Draugijos (AAD) fizinės būklės klasifikaciją pacientams (t. y. pacientams, sergantiems sunkia sisteminė liga, kuri yra nuolatinė grėsmė gyvybei), neiširta.

Pacientai, kuriems būdingas CYP3A4 ir CYP3A5 genetinis polimorfizmas

Remiantis literatūroje skelbiamais duomenimis, fentanilio poveikis gali būti stipresnis jį skiriant pacientams, kuriems nustatytas CYP3A4 ir CYP3A5 genetinis polimorfizmas, esant nedideliame koncentracijos skirtumui, kai fentanilio skiriama transderminiu būdu; todėl IONSYS šiems pacientams reikia skirti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartojami kiti centrinę nervų sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, įskaitant kitus opioidus, raminamuosius arba migdomuosius vaistinius preparatus, bendruosius anestetikus, fenotiaziną, trankviliantus, skersaruožių raumenų relaksantus, raminamuosius antihistamininius vaistinius preparatus ir alkoholinius gėrimus, gali sustiprinti slopinamąjį poveikį. Gali pasireikšti hipoventiliacija, hipotenzija ir gilus slopinimas arba koma. Taigi, pacientams, kurie IONSYS vartoja kartu su bet kuriuo iš šių vaistinių preparatų, reikia skirti specialią priežiūrą ir juos atidžiai stebėti.

Fentanilis, greito klirenso veiklioji medžiaga, yra greitai ir gausiai metabolizuojamas, daugiausia dalyvaujant fermentui CYP3A4. Stiprus CYP3A4 inhibitorius itrakonazolas, geriamas po 200 mg per parą 4 dienas, reikšmingo poveikio į veną švirkščiamo fentanilio farmakokinetikai nesukelia. Geriamasis ritonaviras, vienas iš stipriausių CYP3A4 inhibitorių, intraveninio fentanilio klirensą sumažino dviem trečdaliais. Kartu su IONSYS vartojant stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., ritonavirą, ketokonazolą, itrakonazolą, troleandomiciną, klaritromiciną ir nelfinavirą) arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius (pvz., amprenavirą, aprepitantą, diltiazemą, eritromiciną, flukonazolą, fozamprenavirą, greipfrutų sultis ir verapamilį), gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti tiek gydymasis poveikis, tiek ir šalutinis poveikis bei gali būti labai slopinama kvėpavimo sistema. Tokiais atvejais pacientams reikia skirti specialią priežiūrą ir juos atidžiai stebėti. IONSYS kartu vartoti su ritonaviru ar kitais stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais nerekomenduojama, nebent paciento būklė bus atidžiai stebima.

Nerekomenduojama kartu vartoti dalinio poveikio opioidų agonistų ir (arba) antagonistų (pvz., buprenorfino, nalbufino, pentazocino). Jiems būdingas didelis afinitetas jungiantis prie opioidinių receptorių su santykinai mažu vidiniu aktyvumu, todėl jie iš dalies silpnina fentanilio sukeltą analgetinį poveikį ir gali sukelti nutraukimo simptomus nuo opioidų priklausomiems pacientams.

Serotoninerginiai vaistiniai preparatai

Fentanilio vartojimas kartu su serotoninerginėmis medžiagomis, tokiomis kaip selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ar monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI), gali padidinti serotonino sindromo, pavojingos gyvybei būklės, riziką.

IONSYS nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie per pastarąsias 14 dienų vartojo monoamino oksidazės (MAO) inhibitorių, nes buvo pranešta, kad MAO inhibitoriai gali stipriai ir nenusėjamai sustiprinti opioidinių analgetikų poveikį.

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik su suaugusiais pacientais.

Vietinio poveikio vaistai

IONSYS sistemos negalima dėti ant odos vietų, kur buvo naudojami vietiskai veikiantys vaistai. Reikia parinkti kitą odos vietą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie fentanilio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). IONSYS nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vartoti gimdymo metu nerekomenduojama, nes fentanilis prasiskverbia per placentą, o vaisiaus kvėpavimo centras yra jautrus opiatams. Jeigu gimdyvė vartojo IONSYS, reikia turėti

naujagimiui paruošto antidoto. Po ilgalaikio gydymo fentanilis gali sukelti abstinencijos simptomus naujagimiui.

Žindymas

Fentanilis išsiskiria į motinos pieną. Nuėmus IONSYS sistemą žindyti nerekomenduojama 24 valandas.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie fentanilio poveikį vaisingumui nėra. Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė sumažėjusį vaisingumą ir padidėjusį embrionų mirtingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Opioidiniai analgetikai sutrikdo protinius ir (arba) fizinius sugebėjimus, reikalingus potencialiai pavojingoms užduotims atlikti (pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus). Pacientams patartina nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų, jeigu patiria mieguistumą, svaigulį arba regėjimo sutrikimus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, vėmimas ir vartojimo vietos reakcijos, tokios kaip eritema ir niežulys. Šios reakcijos dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo hipotenzija ir apnėja, todėl visus pacientus dėl šių poveikių reikia atidžiai stebėti.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu bei vaistinių preparatų pateikus į rinką gauta pranešimų apie toliau pateikiamas nepageidaujamas reakcijas, susijusias su IONSYS vartojimu. Visos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$).

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti
Infekcijos ir infestacijos				Rinitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Anemija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Apetito sumažėjimas	Hipokalcemija Hipoglikemija Hipokalemija
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Nenormalūs sapnai Sujaudinimas Nerimas Sumišimas Haliucinacijos Nervingumas	Depresija Mąstymas nenormalios mintys
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos svaigimas Galvos skausmas	Migrena Parestezija Mieguistumas Apalpimas	Skonio jutimo sutrikimas Hipestezija
Akių sutrikimai			Miglotas matymas	
Ausų ir labirintų				Galvos sukimasis

sutrikimai				
Širdies sutrikimai			Tachikardija	Bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija	Hipertenzija Ortostatinė hipotenzija Vazodilatacija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Hipoksija	Apnėja Kosulys Dusulys Žagsulys Hipoventiliacija	Plaučių sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Vėmimas	Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas	Burnos džiūvimas Dispepsija Vidurių pūtimas Žarnų nepraeinamumas	Pilvo tempimas Viduriavimas Raugėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežėjimas	Bėrimas Hiperhidrozė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Nugaros skausmas Galūnių skausmas	Hipertonija Mialgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Šlapimo susilaikymas	Oligurija	Dizurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Eritema vartojimo vietoje	Edema vartojimo vietoje Niežulys vartojimo vietoje Reakcija vartojimo vietoje Pūslelės vartojimo vietoje Karščiavimas	Skausmas vartojimo vietoje Sausumas vartojimo vietoje Papulės vartojimo vietoje Astenija Šaltkrėtis Reakcija vartojimo vietoje Skausmas	Krūtinės skausmas Negalavimas Parestezija vartojimo vietoje Edema injekcijos vietoje Skausmas injekcijos vietoje Edema
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				Žaizdos komplikacija
Chirurginės ir terapinės procedūros			Virškinimo trakto sutrikimų terapija	

Vaikų populiacija

Duomenų apie IONSYS naudojimą vieno klinikinio tyrimo metu yra nedaug. Šiame tyrime dalyvavo 28 vaikai nuo 6 iki 16 metų amžiaus, kurie buvo gydomi IONSYS išskiriamo fentanilio 40 mikrogramų doze po to, kai skausmas buvo nepakankamai nuslopintas vartojant IONSYS išskiriamo fentanilio 25 mikrogramų doze. Šiems pacientams pykinimo dažnis buvo panašus į suaugusių pacientų, tačiau vėmimas (32,1 %) ir karščiavimas (60,7 %) dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiesiems pacientams. Apibendrinant turimus duomenis, kadangi vaikų ekspozicija yra nepakankama, rekomendacijų dėl IONSYS saugumo ir veiksmingumo jaunesniems nei 18 metų amžiaus pacientams pateikti negalima.

Senyvo amžiaus pacientai

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu IONSYS, išskiriančio 40 mikrogramų fentanilio, ekspozicija senyvo amžiaus pacientams (65 metų amžiaus ir vyresniems) sudarė 28 % (499/1763) bendros

ekspozicijos, o 75 metų amžiaus ir vyresniems pacientams – maždaug 10 % (174/1763) šios ekspozicijos. Visų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nepastebėta jokių skirtumų saugumo požiūriu vartojant IONSYS, išskiriančio 40 mikrogramų fentanilio, senyvo amžiaus pacientams (65 metų amžiaus ir vyresniems, įskaitant 75 metų amžiaus ir vyresnių pacientų pogrupį) ir suaugusiems pacientams. Taigi, nepageidaujamų reakcijų saugumo pobūdis, palyginti su jaunesnių nei 65 metų amžiaus pacientų, reikšmingai nesiskiria.

Nutukę pacientai

Kontroliuojamame klinikiniame tyrime dalyvavusioje populiacijoje nepageidaujamų reakcijų pobūdis nutukusiems pacientams, kurių KMI > 40, (86/1436 arba 6 %) neparodė reikšmingo duomenų skirtumo lyginant su pacientais, kurių KMI ≤ 40. Tačiau šiems pacientams rekomenduojama IONSYS skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas VVKT prie LR SAM, Žirmūnų g. 139A, LT 09120, Vilnius, tel. 8 800 73568, faksas 8 800 20131, el. paštas NepageidaujamaR@vvkt.lt, interneto svetainė www.vvkt.lt.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Fentanilio perdozavimas pasireiškia jo farmakologinio poveikio sustiprėjimu; sunkiausias iš jų yra kvėpavimo slopinimas (žr. 5.2 skyrių).

Gydymas

Gydant kvėpavimo slopinimą nedelsiant būtina imtis priemonių – pašalinti IONSYS sistemą ir fiziškai ar žodžiais žadinti pacientą. Paskui galima suleisti specifinio opioidų antagonisto, pavyzdžiui, naloksono, atsižvelgiant į gydančio sveikatos priežiūros specialisto sprendimą. Kvėpavimo slopinimas perdozavus vaistinio preparato gali tęstis ilgiau negu opioidų antagonisto poveikis. Antagonisto pusinės eliminacijos periodas gali būti trumpas, taigi antagonisto gali tekti skirti kartotinai arba atlikti infuziją. Pašalinus narkotinį poveikį gali vėl prasidėti stiprus skausmas arba išsiskirti katecholaminų.

Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, reikia užtikrinti ir palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą, pavyzdžiui, per burną ir ryklę arba trachėjos vamzdelį. Jei reikia, duodama deguonies ir atliekamas pagalbinis arba kontroliuojamas kvėpavimas. Būtina palaikyti tinkamą kūno temperatūrą ir duoti skysčių.

Jeigu pasireiškia sunki ar išliekanti hipotenzija, reikia manyti, kad yra hipovolemija, kurios atveju būtina taikyti parenteraline skysčių terapiją ar kitokias intervencines priemones, atsižvelgiant į gydančio sveikatos priežiūros specialisto sprendimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai; fenilpiperidino dariniai, ATC kodas – N02AB03.

Veikimo mechanizmas

Fentanilis yra opioidinis analgetikas, daugiausia veikiantis opioidinius μ receptorių.

Farmakodinaminis poveikis

Svarbiausias jo gydomasis poveikis yra skausmo slopinimas ir ramėjimas. Antrinis farmakologinis poveikis yra kvėpavimo funkcijos slopinimas, bradikardija, hipotermija, vidurių užkietėjimas, miozė, fizinė priklausomybė ir euforija (žr. 5.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

IONSYS veiksmingumas ir saugumas malšinant ūminį vidutinio sunkumo ar stiprų pooperacinį skausmą buvo įvertintas septynių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1763 IONSYS vartojantys pacientai, t.y. trijų placebo kontroliuojamų tyrimų ir keturių aktyviai kontroliuojamų tyrimų metu. Placebu kontroliuojamuose tyrimuose dalyvavo 791 pacientas, iš kurių dauguma buvo moterys (72 %), baltaodžiai (82 %), vidutinis pacientų amžius buvo nuo 45 iki 54 metų (svyravo nuo 18 iki 90 metų), daugiausia pacientai buvo įtraukiami po chirurginių operacijų, įskaitant apatinės pilvo (įskaitant dubens ir ortopedinių kaulų procedūras). Pacientai į tyrimą buvo įtraukiami iš karto atlikus didelės apimties operacijas, jeigu jie nebuvo priklausomi nuo opioidų, buvo tikėtina, kad pasveiks be komplikacijų, ir jiems buvo reikalingas ne mažiau kaip 24 valandų trukmės parenteralinis gydymas opioidais. Ilgalaikis arba kitoks gydymas ne opioidiniais analgetikais nebuvo leidžiamas. Pacientai buvo iš pradžių buvo titruojami iki tokios dozės, kuri užtikrintų jiems tinkamą nuskausminimą, intraveniniu fentaniliu arba morfinu, tuomet jie buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į IONSYS arba atitinkančio placebo sistemą. Per pirmąsias 3 valandas po įtraukimo pacientams pagal poreikį papildomai buvo galima suleisti į veną boliusu fentanilio, kad būtų užtikrintas jiems tinkamas nuskausminimas. Tuomet 727 pacientai, naudodami tik IONSYS ar kontrolinę sistemą, toliau dalyvavo veiksmingumo vertinimo tyrime.

Kiekvieno placebo kontroliuojamo tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IONSYS vartojusiųjų pacientų, kurie dėl nepakankamos analgezijos buvo pašalinti iš tyrimo per laikotarpį nuo 3 iki 24 valandų, dalis. Kaip nurodyta toliau 1 lentelėje, IONSYS (fentanilio hidrochloridas) visuose tyrimuose buvo pranašesnis už placebo. Papildomos analizės rodo, kad chirurginės procedūros tipas nepadarė poveikio veiksmingumo vertinamosioms baigtims ir IONSYS veiksmingumas buvo panašus tiriamiesiems, kurių kūno masės indeksas buvo skirtingas (< 25 iki ≥ 40 kg/m² kūno masės indeksas).

1 lentelė. Placebu kontroliuojami tyrimai su pacientais			
(N = 727)			
Pacientų, kurie buvo pašalinti iš tyrimo dėl nepakankamos analgezijos, procentas (skaičius)			
Nuo 3 iki 24 val. laikotarpis			
Tyrimas	IONSYS n=454	Placebas n=273	p- reikšmė
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 taip pat buvo vertinamas keturiuose aktyviuose kontroliuojamuose tyrimuose (iš kurių dauguma buvo moterys (65 %), baltaodžiai (85 %), vidutinis pacientų amžius buvo apie 55 metus (svyravo nuo 18 iki 91 metų), daugiausia pacientai buvo įtraukiami po operacijų, įskaitant apatinės pilvo dalies ir ortopedinių kaulų procedūras), kurių metu buvo naudojama standartinė intraveninė paciento kontroliuojama analgezija (PKA) morfinu, kaip palyginamuoju preparatu. Šiuose tyrimuose dalyvavo 1313 pacientų, kuriems buvo atlikta didelės apimties operacija ir jie buvo randomizuoti į PKA intraveniniu morfinu (1 mg morfino boliusas, 5 minučių blokas, iš viso 10 mg/per val.) naudojant pompą, ir 1288 pacientai, kurie buvo randomizuoti vartoti IONSYS. Panašiai, kaip ir atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus, ankstyvame pooperaciniame laikotarpyje pacientai buvo titruojami iki tokios dozės, kuri užtikrintų jiems tinkamą nuskausminimą intraveniniu fentaniliu arba morfinu pagal lignoninės protokolą. Pasiekus dozę, kuri užtikrintų jiems tinkamą nuskausminimą, pacientai buvo randomizuojami į IONSYS arba į PKA intraveniniu morfinu gydymo grupę. Pacientams buvo paaiškinta, kaip naudoti sistemą skausmui malšinti.

Šių tyrimų metu buvo lyginamas IONSYS su PKA intraveniniu morfinu atliekant skirtingas chirurgines procedūras, dažnai taikomas klinikinėje praktikoje. Tyrimo C-2000-007 metu buvo vertinami pacientai, kuriems buvo atliktos pilvo, krūtinės ląstos ar ortopedinės operacijos; tyrimo CAPSS-319 metu buvo vertinami pacientai, kuriems buvo atlikta viso klubo sąnario pakeitimo operacija; tyrimo CAPSS-320 metu buvo vertinami IONSYS vartojantys pacientai, kuriems buvo atliktos pilvo ir dubens operacijos; ir tyrimo FEN-PPA-401 metu buvo vertinami pacientai, kuriems buvo atliktos didelės apimties pilvo ar ortopedinės operacijos. Pacientai galėjo toliau dalyvauti atitinkamame tyrime ne ilgiau kaip 72 valandas, jeigu jiems per tiek laiko buvo reikalingas nuskausminimas parenteraliniais opioidais. Nauja IONSYS sistema buvo uždedama skirtingose odos vietose kas 24 valandas arba anksčiau, jeigu buvo sunaudojamos visos dozės. Papildomas intraveninis gydymas opioidais (fentaniliu arba morfinu) buvo leidžiama tik per pirmąsias 3 valandas naudojant IONSYS ar PKA morfinu. Tyrimų C-2000-007 ir CAPSS-320 metu praėjus 3 valandoms kartu naudoti analgetikų nebuvo leidžiama. Tyrimo CAPSS-319 metu kiekvienoje grupėje pusė pacientų vartojo rofekoksibą perioperaciniu laikotarpiu, atliekant tyrimą FEN-PPA-401 pacientams buvo leidžiama vartoti ne opioidinių analgetikų viso tyrimo metu. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų visapusiškas skausmo valdymo metodo įvertinimas 24 valandų laikotarpyje, kuris buvo naudojamas patikrinti IONSYS ir PKA intraveniniu morfinu lygiavertiškumą, naudojant iš anksto numatytą $\pm 10\%$ lygiavertiškumo ribą su dvipusiu 95 % pasikliautinumo intervalu. Kiekvienas pacientas ir tyrėjas buvo paprašytas įvertinti paciento skausmo valdymo būdą kaip prastą, patenkinamą, gerą arba puikų. Įvertintos pacientų populiacijos veiksmingumo rezultatai praėjus 24 valandoms pateikiami toliau 2 lentelėje. Kaip nurodyta toliau, pagrindinė vertinamosios baigties, t.y. pacientų dalies, įvertinusios „Gerai arba puikiai“, vertinimai abiem skausmo malšinimo būdais visuose keturiuose tyrimuose buvo lygiaverčiai, su kiekvieno 95 % pasikliautinio intervalo iš anksto numatyta $\pm 10\%$ lygiavertiškumo riba.

2 lentelė.
Aktyvus palyginamasis tyrimas įvertintiems pacientams (n = 2569)

Tyrimo Nr.	IONSYS (fentanilis) n=1271	IV-PKA (morfinas) n = 1298	95 % PI ^{a, b}
Pacientų visapusiškas skausmo valdymo metodo įvertinimas 24 valandų laikotarpyje (% pacientų, kurie įvertino „gerai“ arba „puikiai“)			
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 % pasikliautinis intervalas proporcijos skirtumo

^b iš anksto numatytos lygiavertiškumo ribos buvo $\pm 10\%$

Visuose aktyviai kontroliuojamuose tyrimuose IONSYS ir PKA intraveniniu morfinu, naudojamu per pompą, dozavimas buvo panašus. Šiuo laikotarpiu pacientams, vartojusiems IONSYS ir PKA morfinu, vidutinis papildomai naudojamų opioidų kiekis taip pat buvo panašus, t. y. ribos visų 4 tyrimų metu vidutinė morfino dozė nuo 5,0 iki 7,5 mg IONSYS vartojusiems pacientams, palyginti su vidutine morfino dozė nuo 5,4 iki 7,7 mg PKA morfiną vartojusiems pacientams. Pacientai, kurie baigė 24 valandas trukusį gydymą IONSYS septynių kontroliuojamų tyrimų metu sunaudojo skirtingą galimų 80 dozių skaičių, vidutiniškai pacientui teko 29,0 dozės (nuo 0 iki 93 dozių ribose), o dauguma pacientų (56,5 %) sunaudojo nuo 11 iki 50 dozių. 99 % tiriamųjų pacientų viena IONSYS sistema išskyrė pakankamą dozių skaičių per 24 valandas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti IONSYS tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ūminiam skausmui malšinti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pradėjus kiekvienos dozės tiekimą, elektros srovė nustatyta fentanilio kiekį iš veikliosios medžiagos rezervuaro nuneša per odą į bendrą kraujo apytaką. Nusistovėjus pusiausvyrai iš IONSYS gaunama nominali 40 mikrogramų fentanilio dozė per 10 minučių. Sisteminis biologinis prieinamumas yra 87 %. Po paskutinės dozės panaudojimo nuėmus sistemą, fentanilio koncentracija serume mažėja panašiai kaip sušvirkštus jo į veną.

Fentanilio absorbcija iš IONSYS yra panaši tiek dedant sistemą ant išorinio žasto paviršiaus, tiek ir ant krūtinės. Dedant sistemą ant dilbio vidinio paviršiaus, fentanilio absorbuojama apie 20 % mažiau negu dedant ant išorinio žasto paviršiaus arba ant krūtinės. Fentanilio farmakokinetika yra panaši tiek vartojant vieną kartą, tiek vartojant daug kartų per 24 valandas.

Sisteminės fentanilio absorbcijos didėjimas priklauso nuo laiko, o ne nuo dozavimo dažnumo; pradinė dozė sudaro apie 16 mikrogramų. Nominalios 40 mikrogramų dozės nusistovėjusi absorbcija pasiekama praėjus 12 valandų po sistemos uždėjimo, ji parodo, kad fentanilis per odą lengviau prasiskverbia per pirmąsias 12 valandų. Farmakokinetinis absorbcijos pobūdis kartojasi uždedant sistemą naujoje odos vietoje, todėl iš pradžių po kiekvieno IONSYS sistemos uždėjimo veikliosios medžiagos absorbcija bus lėtesnė. Vadinasi, pacientas, kad išlaikytų fentanilio kiekį kraujyje, gali dažniau aktyvuoti IONSYS.

Uždėjus IONSYS ir neįjungus srovės, per 24 valandas fentanilio absorbuojasi vidutiniškai 2,3 mikrogramų/ per valandą; tai rodo, kad pasyvi absorbcija yra nedidelė.

Pacientų, kuriems buvo atlikta operacija, kraujo serume vidutinė koncentracija svyruoja nuo 0,4 ng/ml iki 1,5 ng/ml 24 valandų dozavimo laikotarpiu. Apskritai, didžiausia fentanilio koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 15 minučių nuo dozės tiekimo pradžios.

Pagal poreikį pradėjus IONSYS sistema tiekti fentanilio dozę, fentanilio pusinės absorbcijos periodas yra maždaug 15 minučių.

Pasiskirstymas

Fentanilis labai gerai tirpsta riebaluose ir plačiai išplinta už kraujagyslių sistemos ribų, jam būdingas didelis pasiskirstymo tūris. Fentanilio farmakokinetika atitinka trijų fazių modelį. Išvirkštus jo į veną pradinio pasiskirstymo pusinis laikas yra maždaug 6 minutės; antrojo pasiskirstymo pusinis laikas yra 1 valanda, o galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 13 valandų. 80 % – 85 % fentanilio susijungia su plazmos baltymais. Pagrindinis baltymas, su kuriuo jungiasi fentanilis, yra alfa-1 rūgšties glikoproteinas, tačiau jungiasi ir tam tikras kiekis albumino bei lipoproteinų. Laisvo fentanilio dalis padidėja dėl acidozės.

Nusistovėjus pusiausvyrai fentanilio vidutinis pasiskirstymo tūris yra 6 l/kg, o vidutinis klirensas sudaro 53 l/val.

Biotransformacija

Kepenyse, dalyvaujant fermento CYP3A4 izoformai, fentanilis metabolizuojamas į norfentanilį. Tyrimuose su gyvūnais norfentanilis farmakologinio poveikio nesukėlė. Daugiau kaip 90 % suvartotos dozės eliminuojama fentaniliui biologiškai transformavusis į neaktyvius N dealkilintus ir hidroksilintus metabolitus. Oda nemetabolizuoja per odą prasiskverbusio fentanilio.

Eliminacija

Apie 75 % fentanilio pasišalina su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu; nepakitusios veikliosios medžiagos išsiskiria mažiau kaip 10 %. Apie 9 % suvartotos dozės pasišalina su išmatomis, daugiausia metabolitų pavidalu. Bendrasis fentanilio klirensas iš plazmos po sušvirkštimo į veną yra maždaug 42 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatytas dozės proporcingumas nuo 25 mikrogramų iki 60 mikrogramų. Nė vienas iš keturių tirtų demografinių veiksnių (svoris (liesi ir nutukę asmenys), amžius, rasė ir lytis) pavartojus IONSYS aiškaus poveikio veikliosios medžiagos ekspozicijai (AUC) neturėjo.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Mažiausia veiksminga skausmą malšinanti fentanilio, vartojamo ūminiam pooperaciniam skausmui malšinti, koncentracija anksčiau negydytiems opioidais pacientams, svyravo nuo 0,2 iki 1,2 ng/ml; nepageidaujamas poveikis dažnėjo, kai koncentracija serume buvo didesnė nei 2 ng/ml.

Pacientai, kuriems būdingas CYP3A4 ir CYP3A5 genetinis polimorfizmas

Kaip teigiama paskelbtoje literatūroje, CYP3A4*22 ir CYP3A5*3 vieno nukleotido polimorfizmas turi įtakos fentanilio metabolizmui į norfentanilį ir fentanilio poveikis gali būti stipresnis pacientams, kuriems pasireiškia toks genetinis polimorfizmas. Literatūroje nurodoma, kad genetinis polimorfizmas turi įtakos tik nedideliame fentanilio koncentracijos pasikeitimui, kai jis skiriamas transderminiu būdu. Kitame straipsnyje teigiama, kad 52 senyvo amžiaus japonams po operacijos skyrus ilgalaikę intraveninę (IV) fentanilio infuziją (0,5–1,5 µg/kg/h) nustatyta, kad fentanilio poveikis buvo stipresnis CYP3A5*3 grupėje (3*/3*), palyginti su 1* nešiotojų grupe. Klinikinis ryšys šiuose straipsniuose nenurodomas; tačiau skiriant IONSYS pacientams, kuriems pasireiškia CYP3A4 ir CYP3A5 genetinis polimorfizmas, būtina laikytis atsargumo (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo atlikti įprastiniai toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai vartojant fentanilį parenteraliniu būdu. Tiriant žiurkes, fentanilis neveikė patinų vaisingumo. Žiurkių patelių tyrimo duomenimis, mažėjo jų vaisingumas, dažnėjo embriono žūtis. Poveikis embrionui priklauso nuo toksinio poveikio patelei, o ne nuo tiesioginio vaisto poveikio embriono raidai. Dviejų gyvūnų rūšių (žiurkių ir triušių) tyrimo duomenimis, teratogeninio poveikio nepastebėta. Tiriant raidą iki gimimo ir po gimimo išaiškinta, kad dozės, šiek tiek mažinančios motininių patelių svorį, reikšmingai mažina palikuonių išgyvenamumą. Tai gali lemti arba pakitęs patelių rūpinimasis jaunikliais, arba tiesioginis fentanilio poveikis jaunikliams. Poveikio somatinei palikuonių raidai ir elgsenai nepastebėta.

Mutageninio poveikio su bakterijoms ir graužikams tyrimais išaiškintas neigiamas poveikis. Fentanilis sukelia mutageninių pokyčių žinduolių ląstelėse *in vitro*, panašiai kaip kiti opioidiniai analgetikai. Mutageninio poveikio vartojant gydomosiomis dozėmis neturėtų būti, nes pastebėtasis poveikis pasireiškė tik nuo didelių koncentracijų.

Kancerogeniškumo tyrimų (dviejų metų kancerogeniškumo su *Sprague Dawley* žiurkėms tyrimai su kasdien po oda skiriamu fentanilio hidrochloridu) metu onkogeninę riziką patvirtinančių radinių neaptikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Apatinė dėtuvė:

- *apatinė dėtuvė*: glikoliu modifikuotas polietileno tereftalatas
- *anodinis hidrogelis*: polakrilinas, išgrynintas vanduo, natrio hidroksidas, polivinilo alkoholis
- *katodinis hidrogelis*: išgrynintas vanduo, natrio chloridas, natrio citratas, polivinilo alkoholis, bevandenė citrinų rūgštis, cetilpiridinio chloridas
- *anodinis elektrodas*: sidabrinės folijos sluoksniai ir elektrai laidai lipnioji juosta
- *katodinis elektrodas*: poliizobutileno / sidabro chlorido / juodosios anglies mišinio sluoksniai, sidabrinė folija ir elektrai laidai lipnioji juosta
- *odos klijai*: polibutenas, poliizobutilenas ir kanfolijos esteris
- *apsauginė plėvelė*: poliesterio plėvelė, kurios viena pusė padengta silikonu

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Vartoti iš karto po atidarymo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Kiekviena IONSYS sistema yra supakuota į sandarų termiškai suformuotą įdėklą. Įdėkle yra vienas kontrolinis įrenginys ir vienas paketėlis, kuriame yra vaistų rezervuaras. Paketėlio folija susideda iš nailono, aliuminio folijos ir karščiu užlydyto kopolimero sluoksnio, sudaryto iš polietileno ir polimetakrilo rūgšties, laminato.

Kiekvienas įdėklas yra supakuotas į sulankstomą kartono dėžutę. Kiekvienoje dėžutėje yra 6 sistemos.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Sąlytis su hidrogeliu gali būti pavojingas žmogui. Jeigu uždedant ar nuimant sistemą fentanilio hidrogelio patenka ant odos, suterštą vietą reikia gausiai nuplauti vandeniu. Hidrogeliui pašalinti negalima vartoti muilo, alkoholio ar kitokio tirpiklio, nes jie gali padidinti veikliosios medžiagos galimybę įsiskverbti į odą.

Atliekų tvarkymas

Panaudotos IONSYS sistemos raudonoje hidrogelio dėtuvėje po vartojimo lieka pavojingas fentanilio kiekis. Nuimant IONSYS nuo paciento odos ir tvarkant atliekas būtina mūvėti pirštines. Panaudotą sistemą reikia laikyti atsargiai – tik už šonų ir viršaus. Reikia vengti sąlyčio su hidrogeliu.

Sistema sukonstruota taip, kad atskirai galima išmesti hidrogelio turinčią dėtuvę ir kontrolinį įrenginį.

Panaudotos IONSYS sistemos naikinimas:

1. Laikydami kontrolinį įrenginį vienoje rankoje, kita ranka nuplėškite raudonąjį liežuvėlį, kad būtų galima atskirti hidrogelio turinčią dėtuvę nuo sistemos.

2. Sulenkite hidrogelio turinčią dėtuve pusiau lipniąja puse į vidų.
3. Sunaikinkite sulenktą hidrogelio turinčią dėtuve pagal vietines opioidinių vaistinių preparatų naikinimo taisykles.
4. Išmeskite likusią sistemą, kurioje yra elektroninis įrenginys, pagal liginės baterijų atliekų išmetimo taisykles.

Turi būti užtikrinta, kad panaudotos sistemos būtų tinkamai grąžinamos (t.y. į liginės vaistinės) hidrogelyje esančių fentanilio likučių sunaikinimui ir kad vaisto likučiai būtų naikinami pagal galiojančius vietinius reikalavimus. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1050/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2015 m. lapkričio 19 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.