

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IONSYS 40 mikrogrami/devā transdermālā sistēma

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra IONSYS sistēma satur fentanila hidrohlorīdu (fentanyl hydrochloride), kas ekvivalents 9,7 mg fentanila, un tā ievada 40 mikrogramus fentanila vienā devā, maksimāli 80 devas (3,2 mg/24 stundās).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Transdermālā sistēma

IONSYS sastāv no elektroniskas kontrolierīces un zāļu vienības ar diviem hidrogēla rezervuāriem. Kontrolierīce ir balta, uz tās rakstīts „IONSYS®” un tai ir ciparu displejs, apgaismots ekrāns un padziļināta devas aktivēšanas poga. Zāļu vienība ir zila pusē, kurā tā savienota ar kontrolierīci, un tai ir sarkans apakšējais korpuss, kas sastāv no diviem hidrogēla rezervuāriem, no kuriem viens satur fentanilu. Saliktas IONSYS ierīces izmēri ir 47 mm x 75 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

IONSYS ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem mērenu līdz stipru akūtu pēcooperācijas sāpju kontrolēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

IONSYS drīkst lietot tikai slimnīcās. Ārstēšana jāuzsāk un jāturpina saskaņā ar ārsta norādījumiem, kuram ir pieredze opioīdu terapijas pielietošanā. Saistībā ar labi zināmo potenciāli iespējamo atkarības rašanos no fentanila, ārstam rūpīgi jāizvērtē pacienta vēsture attiecībā uz atkarību no zālēm/narkotiskajām vielām (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Devas

Pacienti jāitirē līdz pieņemamam atsāpināšanas līmenim pirms IONSYS lietošanas uzsākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktā).

IONSYS drīkst aktivēt tikai pacients.

Ar katru IONSYS devu 10 minūšu periodā tiek ievadīti 40 mikrogrami fentanila līdz maksimāli 240 mikrogramiem stundā (6 devas, katra 10 minūšu laikā). IONSYS darbosies 24 stundas pēc sistēmas sagatavošanas vai kamēr tiks ievadītas 80 devas – atkarībā no tā, kas notiks drīzāk; pēc tam sistēma izslēgsies.

Pēc 24 stundām vai 80 devām ir jālieto jauna sistēma, ja nepieciešams. Katra sistēma jāliek uz ādas citā vietā. Ar katru nākamo IONSYS lietošanas reizi, iespējams, pacientam IONSYS sistēma būs jāizmanto biežāk nekā atlikušajā 24 stundu dozēšanas periodā, jo pirmajās dažās stundās fentanila uzsūkšana no sistēmas notiek lēnāk (skatīt 5.2. apakšpunktā).

Maksimālais ārstēšanas ilgums ir 72 stundas, lai gan vairumam pacientu nepieciešama tikai viena sistēma.

Pacienti vienlaikus nedrīkst lietot vairāk par vienu sistēmu.

Vienreiz lietotu sistēmu pacientam nedrīkst lietot atkārtoti.

IONSYS jānoņem pirms pacienta izrakstīšanās.

Gados vecāki pacienti

Tāpat kā ar visām fentanilu saturošām zālēm, gados vecākiem pacientiem fentanila klīrenss var būt samazināts ar sekojošu pusperioda palielinājumu. Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama īpaša devas pielāgošana. Tomēr gados vecāki pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas fentanila izraisītas blakusparādības. (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Aknu vai nieru darbības traucējumi

IONSYS jālieto piesardzīgi pacientiem ar mēreniem vai smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

IONSYS drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

IONSYS paredzēts tikai transdermālai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Rikojoties ar IONSYS, jāvalkā cimdi. Lai izvairītos no fentanila, kas satur hidrogēlu un var izraisīt dzīvībai bīstamu hipoventilāciju vai nāvi, norīšanas, hidrogēls nedrīkst skart muti vai citas gļotādas.

Pacienti nedrīkst samitrināt IONSYS sistēmu. Ilgstoša saskarsme ar ūdeni var negatīvi ietekmēt sistēmas darbību, un sistēma var nokrist.

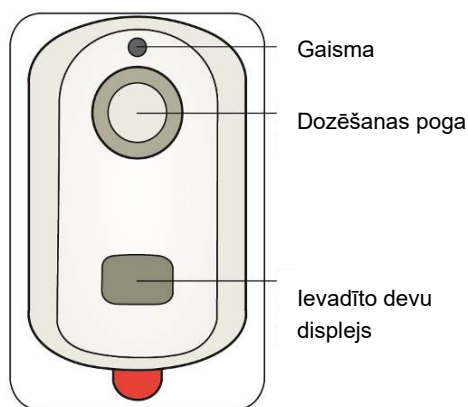
Piestiprināšanas vietas sagatavošana

IONSYS drīkst likt uz nebojātas, nekairinātas un neapstarotas ādas. IONSYS nevajadzētu likt uz bojātas ādas vietām, piemēram, uz rētām, apdegumiem, tetovējumiem u. tml. IONSYS arī nevajadzētu likt uz ādas zonām, kurās lietotas lokālas zāles. Pirms sistēmas uzlikšanas piestiprināšanas vietā apmatojums jāapgriež (nevis jānoskuj). IONSYS sistēmu nedrīkst likt tajā ādas vietā, kur sistēma bijusi piestiprināta iepriekš.

Piestiprināšanas vieta jānotīra ar standarta spirtu saturošu tamponu, un pirms IONSYS sistēmas uzlikšanas ādai jāļauj pilnībā nožūt. Piestiprināšanas vietas tīrīšanai nedrīkst lietot ziepes, eļļu, losjonu vai jebkuru citu līdzekli, kas var kairināt ādu vai mainīt tās uzsūkšanas spējas.

IONSYS sagatavošana

IONSYS nedrīkst lietot, ja ir bojāta vai saplēsta plomba konteineram vai maisiņam, kas satur zāļu vienību.



IONSYS sistēmas sagatavošanas laikā jāvalkā cimdi. Konteiners tiek atvērts, pavelkot atpakaļ konteineru vāciņu. Lai atvērtu maisiņu, kas satur zāļu vienību, jāsāk ar ierobejuma vietu un tad uzmanīgi jānoplēš maisiņa augšējā mala. Zāļu vienība jāizņem no maisiņa un kontrolierīce jānofiksē, salāgojot abu daļu formu un stingri saspiežot abas daļas kopā.

Pēc salikšanas kontrolierīces ciparu displejs veiks īsu pašpārbaudi, kuras laikā atskanēs skaņas signāls, vienreiz nomirgos sarkanā gaisma un ciparu displejā mirgos cipars „88”. Pašpārbaudes beigās displejā tiks parādīts cipars „0” un lēni mirgos zaļa gaisma, norādot, ka IONSYS sistēma ir gatava lietošanai.

IONSYS piestiprināšana

Caurspīdīgā plastikāta plēvē, kas sedz lipīgo virsmu, jānoņem un jāizmet ļoti uzmanīgi, lai nepieskartos hidrogēlam. IONSYS sistēma jāpiespiež ar lipīgo virsmu uz leju cieši pie pacienta krūškurvja vai augšdelma ādas un jāpatur vismaz 15 sekundes. Lai nodrošinātu pielipšanu ādai noteiktā vietā, ar pirkstiem spiediet uz ārējām malām. Ja kādā brīdī IONSYS sistēma atbrīvojas no ādas, var izmantot nealerģisku lentu, lai nostiprinātu malas un nodrošinātu ciešu saskari ar ādu. Izmantojot lentu, uzmanieties, lai nepārklātu gaismas ekrānu, ciparu displeju vai dozēšanas pogu. Nedrīkst nospiegt dozēšanas pogu.

Papildu informāciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

Devas ievadīšana

Dozēšanas poga atrodas padziļinājumā uz IONSYS kontrolierīces. Lai uzsāktu fentanila devas ievadīšanu, pacientam 3 sekunžu laikā divreiz jānospiež un jāatlaiž dozēšanas poga. IONSYS sistēmu drīkst aktivēt tikai pacients.

Pēc veiksmīgas devas ievadīšanas sākšanas IONSYS sistēma raidīs skaņas signālu, norādot uz ievadīšanas sākumu. Zaļās gaismas mirgošanas temps palielināsies, un 10 minūšu devas ievadīšanas periodā ciparu displejs mainīsies starp rotējošu apli un ievadīto devu skaitu. Nevar uzsākt nākamās devas ievadīšanu, pirms nav pabeigts iepriekšējais 10 minūšu devas ievadīšanas periods. Ja devas ievadīšanas laikā tiks nospiesta poga, netiks ievadīta papildu fentanila deva. Pēc tam, kad 10 minūšu deva būs pilnībā ievadīta, zaļā gaisma atkal mirgos lēni, ciparu displejā tiks parādīts ievadīto devu skaits, un pacients atkal varēs lietot IONSYS sistēmu.

Pēc 24 stundu lietošanas vai 80 devu ievadīšanas zaļā gaisma izslēgsies un mirgos ievadīto devu skaits. Ciparu displeja mirgošanu var izslēgt, nospiežot un turot pogu sešas sekundes.

Noņemšana

IONSYS sistēmu var noņemt no pacienta, paceļot sarkano cilpiņu un atbrīvojot sistēmu no ādas. Noņemot IONSYS sistēmu no ādas, jālieto cimdi un jāievēro piesardzība, lai neaizskartu hidrogēlus. Ja noņemšanas laikā zāles saskaras ar ādu, skartā vieta rūpīgi jānoskalo ar ūdeni, nelietojot ziepes.

IONSYS drīkst noņemt jebkurā laikā. Taču, ja sistēma noņemta, to pašu sistēmu likt atpakaļ nedrīkst. Ja pacientam nepieciešama papildu pretsāpju terapija, citā vietā uz augšdelma ārējās virsmas vai krūškurvja var uzlikt jaunu sistēmu.

Jāievēro īpaši piesardzības pasākumi saistībā ar iznīcināšanu (skatīt 6.6. apakšpunktā).

Problēmu novēršana

Katra IONSYS sistēma izstrādāta, lai 24 stundu periodā ievadītu līdz 80 10 minūšu fentanila devas. Tālāk norādītajā tabulā attēloti dažādi kļūdu ziņojumi, kas var parādīties, kā arī sniegts iespējamais iemesls un veicamā darbība.

Kļūdas ziņojums/atsauce	Iespējamais iemesls	Nepieciešamā rīcība
<ul style="list-style-type: none"> • Nedeg gaisma • Nav skaņas signālu • Displejā nekas netiek attēlots 	Zems akumulatora līmenis vai bojāta sistēma	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nelietojiet sistēmu. 2. Izmetiet sistēmu saskaņā ar 6.6. apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem. 3. Uzlieciet jaunu sistēmu citā ādas vietā.
<ul style="list-style-type: none"> • Sarkanā gaisma mirgo 15 sekundes • Skaņas signāls 15 sekundes • Sistēma nav cieši pielīmēta 	Vāja saskare ar ādu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nostipriniet sistēmu pie pacienta ādas, stingri piespiežot malas vai izmantojot nealerģisku lentu. 2. Ja sistēma atkal raida skaņas signālu, noņemiet sistēmu un izmetiet; pēc tam uzlieciet jaunu sistēmu citā ādas vietā.
<ul style="list-style-type: none"> • Nepārtraukta sarkanās gaismas mirgošana • Nepārtraukts skaņas signāls • Nemainīgs cipara rādījums displejā 	Sistēmas kļūda	<ol style="list-style-type: none"> 1. Noņemiet sistēmu no pacienta. 2. Nospiediet un pieturiet dozēšanas pogu, līdz skaņas signāls pārtrauc skanēt un displejs kļūst tukšs. 3. Izmetiet sistēmu saskaņā ar 6.6. apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem. 4. Uzlieciet jaunu sistēmu citā ādas vietā.
<ul style="list-style-type: none"> • Nedeg gaisma • Nav skaņas signāla • Displejā attēlotais cipars mirgo 	24 stundu perioda vai 80 devu lietošanas beigas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Noņemiet sistēmu no pacienta. 2. Nospiediet un turiet dozēšanas pogu, līdz displejs nodziest. 3. Izmetiet sistēmu saskaņā ar 6.6. apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem. 4. Uzlieciet jaunu sistēmu citā ādas vietā.

Ja veselības aprūpes speciālistam ir aizdomas par nepareizu ierīces darbību vai kļūmi, IONSYS nekavējoties jānoņem no pacienta un uzreiz jāsazinās ar uzņēmumu *The Medicines Company*. Veselības aprūpes speciālistam jānodrošina, lai gadījumā, ja ir aizdomas par ierīces nepareizu darbību vai kļūmi, pacienti nekavējoties informētu veselības aprūpes speciālistu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smags elpošanas nomākums vai cistiskā fibroze.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms jebkuras operācijas veselības aprūpes speciālistam jānodrošina, lai pacients būtu pienācīgi informēts par to, kā lietot IONSYS pēc operācijas.

Pēc lietošanas IONSYS sistēmā var palikt potenciāli bīstams fentanila daudzums. Norādījumus par iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pirms magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (*magnetic resonance imaging – MRI*) procedūras, kardioversijas vai defibrilācijas, rentgenogrammas, DT skenēšanas vai diatermijas IONSYS sistēma jānoņem.

Pārmērīga svīšana var samazināt fentanila ievadīšanu.

Elpošanas nomākums

IONSYS drīkst aktivēt tikai pacients, lai izvairītos no iespējamās pārdozēšanas.

Ar IONSYS var rasties nozīmīgs elpošanas nomākums; pacienti jānovēro, vai nerodas šāda iedarbība (skatīt 4.9. apakšpunktā).

Elpošanas nomākuma risku var palielināt, vienlaikus lietojot zāles, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Hroniska plaušu slimība

Pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību vai predispozīciju uz hipoventilāciju iespējama daudz smagāku blakusparādību rašanās. Šādiem pacientiem opioīdi var pasliktināt elpošanu un paaugstināt elpceļu pretestību.

Galvas traumas un paaugstināts intrakraniālais spiediens

Fentanilu nedrīkst lietot pacienti, kas īpaši jutīgi pret CO₂ retences iedarbību uz intrakraniālo spiedienu, tādi kā pacienti ar pierādītu paaugstinātu intrakraniālo spiedienu, apziņas traucējumiem vai komu.

Opioīdi var maskēt klīnisko ainu pacientiem ar galvas traumu. Fentanils jālieto piesardzīgi pacientiem ar smadzeņu audzēju vai citiem nozīmīgiem tilpumprocesiem.

Sirds slimības

Fentanils var izraisīt bradikardiju vai hipotensiju, tāpēc pacientiem ar bradikardiju vai jebkuru nozīmīgu kardiovaskulāru slimību tas jālieto piesardzīgi.

Paralītiskais ileuss

IONSYS jālieto piesardzīgi pacientiem ar paralītisko ileusu.

Iespējamā pierašana un atkarība

Fentanilam piemīt labi zināma spēja radīt atkarību. Pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi atkarība no zālēm/ narkotikām/alkohola, ir lielāks risks, ka izveidosies atkarība un pieradums pie ārstēšanas ar opioīdiem. Ārstam jāizvērtē pacienta vēsture attiecībā uz atkarību no zālēm/narkotiskām vielām, un šāds pacients ir rūpīgi jānovēro.

Pēc atkārtotas opioīdu lietošanas var rasties tolerance, fiziska atkarība un psiholoģiska atkarība. Jatroģēna atkarība pēc opioīdu lietošanas ir reti sastopama. Atkarība no fentanila var rasties līdīgi kā

ar citiem opioīdu agonistiem. Pārmērīga lietošana vai tīša ļaunprātīga IONSYS izmantošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi.

Aknu slimības

Fentanils metabolizējas par neaktīviem metabolītiem aknās. Aknu slimība var aizkavēt elimināciju. Pacienti ar aknu bojājumiem rūpīgi jānovēro attiecībā uz fentanila toksicitātes pazīmēm.

Nieru slimības

Mazāk par 10% ievadītā fentanila neizmainītā veidā izdalās caur nierēm. Atšķirībā no morfīna aktīvie fentanila metabolīti neizdalās caur nierēm. Dati, kas iegūti pēc intravenozas fentanila ievadīšanas pacientiem ar nieru mazspēju, liecina, ka dialīze var izmainīt fentanila izkļiedes tilpumu. Tas var ietekmēt seruma koncentrāciju. Ja pacienti ar nieru bojājumiem saņem IONSYS, viņi uzmanīgi jānovēro attiecībā uz fentanila toksicitātes pazīmēm.

Gados vecāki pacienti

Gados vecāki pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas fentanila izraisītas blakusparādības IONSYS ievadīšanas laikā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar lieko ķermeņa masu

Vispārējais nevēlamo blakusparādību profils pacientiem ar patoloģisku aptaukošanos ($\text{KMI} > 40$) neliecina par būtiskām atšķirībām drošumā, salīdzinot ar pacientiem, kuru KMI ir ≤ 40 . Tomēr, izrakstot IONSYS pacientiem ar patoloģisku aptaukošanos, ieteicams ievērot piesardzību, jo šādiem pacientiem var būt paaugstināts citu elpošanas blakusslimību (t.i., miega apnojas) rašanās risks, kas viņus potenciāli predisponē hipoventilācijai vai citām smagākām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktā).

Dzirdes traucējumi

IONSYS jālieto piesardzīgi pacientiem ar dzirdes traucējumiem, kuri, iespējams, nevar uztvert sistēmas audio signālus.

Torakālās/krūškurvja un vēdera dobuma augšējās daļas operācijas

Pieejami tikai ierobežoti dati par pacientiem, kuriem veikta torakālās/krūškurvja un vēdera dobuma augšējās daļas operācijas. Tādēļ šiem pacientiem IONSYS jālieto, ievērojot piesardzību.

Fiziskais stāvoklis

Pacientiem, kuru fiziskais stāvoklis atbilst Amerikas Anesteziologu biedrības (ASA) klasifikācijas IV klasei (t.i., pacientiem ar smagu sistēmisku slimību, kas rada pastāvīgu dzīvības apdraudējumu), IONSYS drošums nav apstiprināts.

Pacienti ar ģenētiskiem polimorfismiem, kas ietekmē CYP3A4 un CYP3A5

Publicētajā literatūrā norādīta palielināta fentanila iedarbības iespējamība pacientiem ar ģenētiskiem polimorfismiem, kas ietekmē CYP3A4 un CYP3A5, ar nelielu koncentrāciju mainīgumu, ievadot transdermāli; tādēļ šiem pacientiem IONSYS jālieto, ievērojot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus lietošana ar citiem centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem, tostarp citiem opioīdiem, sedatīviem vai miega līdzekļiem, vispārējās anestēzijas līdzekļiem, fenotiazīniem, trankvilizatoriem, skeleta muskuļu relaksantiem, sedatīviem antihistamīna līdzekļiem un

alkoholiskiem dzērieniem var izraisīt pastiprināti nomācošu ietekmi. Var rasties hipoventilācija, hipotensija un dziļa sedācija vai koma. Tāpēc, lietojot vienlaikus kādu no šīm zālēm un IONSYS, nepieciešama īpaša pacienta aprūpe un novērošana.

Fentanils, aktīvā viela ar izteiktu klīrensu, ātri un spēcīgi metabolizējas galvenokārt ar CYP3A4 starpniecību. Itrakonazols, spēcīgs CYP3A4 inhibitors, lietojot pa 200 mg/dienā iekšķīgi 4 dienas, būtiski neietekmēja intravenozi lietota fentanila farmakokinētiku. Iekšķīgi lietojot ritonavīru, kas ir viens no spēcīgākajiem CYP3A4 inhibitoriem, intravenozi ievadītā fentanila klīrenss samazinājās par divām trešdaļām. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piem., ritonavīra, ketokonazola, itrakonazola, troleandomicīna, klaritromicīna un nelfinavīra) vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (piem., amprenavīra, aprepitanta, diltiazema, eritromicīna, flukonazola, fosamprenavīra, greipfrūtu sulas un verapamila) vienlaikus lietošana ar IONSYS var palielināt fentanila plazmas koncentrāciju, attiecīgi paaugstinot vai pagarinot gan terapeitisko iedarbību, gan blakusparādības, kā arī izraisīt smagu elpošanas nomākumu. Šādā gadījumā nepieciešama īpaša pacienta aprūpe un novērošana. Ritonavīra vai citu spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana ar IONSYS nav ieteicama, ja vien pacients netiek īpaši rūpīgi novērots.

Vienlaikus lietošana ar daļējiem opioīdu agonistiem/antagonistiem (piem., buprenorfīnu, nalbufīnu, pentazocīnu) nav ieteicama. Šiem līdzekļiem ir augsta afinitāte pret opioīdu receptoriem ar relatīvi zemu iekšēju aktivitāti un tādēļ tie daļēji antagonizē fentanila pretsāpju iedarbību un var izraisīt abstinences simptomus no opioīdiem atkarīgiem pacientiem.

Serotonīnērgiskas zāles

Vienlaikus fentanila ievadīšana ar serotonīnērgiskiem līdzekļiem, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SSRI) vai serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SNRI), vai monoamīna oksidāzes inhibitoriem (MAOI), var palielināt serotonīna sindroma risku, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis.

IONSYS nav ieteicams lietot pacientiem, kas pēdējo 14 dienu laikā ir saņēmuši monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitorus, jo opioīdu klases analgētisko līdzekļu lietošanas laikā ir ziņots par būtisku neprognozējamu darbības potencēšanu ar MAO inhibitoriem.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Lokālas darbības zāles

Jāizvairās no IONSYS sistēmas piestiprināšanas uz ādas vietā, kur lietotas lokālas darbības zāles. Jāizvēlas cita piestiprināšanas vieta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par fentanila lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktā). IONSYS grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Nav ieteicams lietot dzemdību laikā, jo fentanils šķērso placentāro barjeru un augļa elpošanas centrs ir jutīgs pret opioīdiem. Ja IONSYS šajā laikā tiek lietots mātei, ir jābūt viegli pieejamam antidotam, ko nepieciešamības gadījumā var ievadīt bērnam. Ilgstošas terapijas gadījumā fentanils var izraisīt jaundzimušajam abstinences simptomus.

Barošana ar krūti

Fentanils izdalās cilvēka pienā. Nav ieteicams barot bērnu ar krūti 24 stundas pēc IONSYS noņemšanas.

Fertilitāte

Nav klīnisko datu par fentanila ietekmi uz fertilitāti. Pētījumos ar žurkām atklāja samazinātu fertilitāti un palielinātu embriju mirstību (skatīt 5.3. apakšpunktā).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Opioidu analgētiskie līdzekļi ietekmē garīgās un/vai fiziskās spējas, kas nepieciešamas potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanai (piem., transportlīdzekļa vadīšana vai mehānismu apkalpošana).

Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem rodas miegainība, reibonis vai redzes traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana un reakcijas ievadīšanas vietā, piemēram, apsārtums un nieze. Tām bija galvenokārt viegla vai mērena intensitāte. Vissmagākās nevēlamās ziņotās blakusparādības bija hipotensija un apnoja, un visi pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz šīm blakusparādībām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

IONSYS klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām. Visas nevēlamās blakusparādības uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); un reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas				Rinīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta apetīte	Hipokalciēmija Hipoglikēmija Hipokaliēmija
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Neparasti sapņi Uzbudinājums Nemiers Apjukums Halucinācijas Nervozitāte	Depresija Neparastu domu domāšana
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Galvassāpes	Migrēna Parestēzija Miegainība Ģibonis	Disgēzija Hipoestēzija
Acu bojājumi			Neskaidra redze	
Ausu un labirinta bojājumi				Vestibulārais reibonis
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija	Bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija	Hipertensija Ortostatiska	

			hipotensija Vazodilatācija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Hipoksija	Apnoja Klepus Dispnoja Žagas Hipoventilācija	Plaušu funkcijas traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana	Aizcietējums Sāpes vēderā	Sausums mutē Dispepsija Meteorisms Ileuss	Vēdera uzpūšanās Caureja Atraugas
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze	Izsitumi Hiperhidroze	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muguras sāpes Sāpes ekstremitātēs	Hipertonija Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture	Oligūrija	Dizūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Eritēma ievadīšanas vietā	Tūska ievadīšanas vietā Nieze ievadīšanas vietā Reakcija ievadīšanas vietā Pūslīši ievadīšanas vietā Drudzis	Sāpes ievadīšanas vietā Sausums ievadīšanas vietā Papulas ievadīšanas vietā Astēnija Drebuļi Reakcija ievadīšanas vietā Sāpes	Sāpes krūtīs Vārgums Parestēzija ievadīšanas vietā Ievadīšanas vietas tūska Ievadīšanas vietas sāpes Tūska
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				Brūču komplikācija
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas			Kuņģa-zarnu trakta traucējumi - terapija	

Pediātriskā populācija

Dati par IONSYS lietošanu pediātrijas pacientiem ir ierobežoti; informācija ir pieejama no viena klīniskā pētījuma. Šajā pētījumā 28 pediātrijas pacienti vecumā no 6 līdz 16 gadiem tika ārstēti ar IONSYS 40 mikrogramiem fentanila pēc tam, kad bija pieredzējuši neatbilstošu analģēziju ar IONSYS 25 mikrogramiem fentanila. Starp šiem pacientiem sliktas dūšas rašanās biežums bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem; tomēr par vemšanu (32,1%) un drudzi (60,7%) tika ziņots biežāk pediātrijas pacientiem nekā pieaugušajiem. Kopumā ierobežotais zāļu iedarbībai pakļautais pediātrijas pacientu skaits nav pietiekams, lai noteiktu drošu un efektīvu IONSYS dozēšanu pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Gados vecāku cilvēku populācija

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem) veidoja 28% (499/1763) no kopējās populācijas, kas piedalījās kontrolētā klīniskā pētījumā ar IONSYS 40 mikrogramu devu, kur aptuveni 10% (174/1763) no pacientiem bija ≥ 75 gadiem. Netika novērotas vispārējas atšķirības IONSYS fentanila 40 mikrogrami attiecībā uz drošumu gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem, iekļaujot apakšpopulāciju ≥ 75 gadiem) un pieaugušiem pacientiem visos kontrolētajos pētījumos. Tādējādi nevēlamo blakusparādību profils neliecina par nozīmīgu atšķirību attiecībā uz drošumu, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

Pacienti ar lieko ķermeņa masu

Kontrolētā klīniskā pētījuma populācijā nevēlamo blakusparādību profils pacientiem ar $\text{KMI} > 40$ (86/1436 vai 6%) neuzrādīja nozīmīgu atšķirību, salīdzinot ar pacientiem ar $\text{KMI} \leq 40$. Tomēr šiem pacientiem tiek ieteikts ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūra, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; Fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Fentanila pārdozēšana izpaužas kā farmakoloģiskās iedarbības pastiprināšanās, visnopietnākā izpausme ir elpošanas nomākums (skatīt 5.2. apakšpunktā).

Ārstēšana

Elpošanas nomākuma novēršanai jāveic tūlītēji pretpasākumi, tostarp IONSYS sistēmas noņemšana un fiziska vai verbāla pacienta stimulēšana. Pēc tam var ievadīt specifisku opioīdu antagonistu, piemēram, naloksonu, pamatojoties uz ārstējošā veselības aprūpes speciālista klīnisko spriedumu. Elpošanas nomākums, ko izraisījusi pārdozēšana, var pārsniegt opioīdu antagonista darbības laiku. Antagonista pusperiods var būt īss; tāpēc var būt nepieciešama tā atkārtota ievadīšana vai infūzija. Narkotiskās iedarbības atcelšana var izraisīt pēkšņas sāpes un kateholamīnu atbrīvošanos.

Ja klīniskā situācijā tas nepieciešams, jānodrošina un jāuztur elpceļu caurlaidība, iespējams ar orofaringeālu elpvadu vai endotraheālu intubāciju. Jāievada skābeklis un, ja nepieciešams, jāveic mākslīgā ventilācija vai elpošanas kontrole. Jānodrošina piemērota ķermeņa temperatūra un jāievada šķidrums.

Smagas vai ilgstošas hipotensijas gadījumā jāapsver hipovolēmijas iespējamība un šis stāvoklis jākontrolē, parenterāli ievadot atbilstošu šķidruma daudzumu vai veicot citas ieviešanas darbības, kā nepieciešams, pamatojoties uz ārstējošā veselības aprūpes speciālista klīnisko spriedumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi, fenilpiperidīna atvasinājumi; ATKĶ kods: N02AB03.

Darbības mehānisms

Fentanils ir opioīdu analgētiskais līdzeklis, kas darbojas galvenokārt uz opioīdu μ -receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Šī līdzekļa primārā terapeitiskā iedarbība ir analgēzija un sedācija. Tā sekundārā farmakoloģiskā iedarbība ir elpošanas nomākums, bradikardija, hipotermija, aizcietējumi, mioze, fiziska atkarība un eiforija (skatīt 5.2. apakšpunktā).

Klīniskā efektivitāte un drošums

IONSYS efektivitāte un drošums akūtu, vidēji smagu un smagu pēcoperācijas sāpju ārstēšanai tika novērtēts septiņos kontrolētos pētījumos 1763 IONSYS pacientiem: trīs placebo kontrolētos pētījumos un četros aktīvi kontrolētos pētījumos. Ar placebo kontrolētos pētījumos piedalījās 791 pacients, kas bija galvenokārt sievietes (72%), eiropēidās rases (82%), ar vidējo vecumu 45–54 gadi (robežās no 18-90 gadiem) un kuriem galvenokārt bija veiktas operācijas, tostarp vēdera lejasdaļā (ieskaitot iegurna operācijas) un ortopēdijas kaulu procedūras. Pacienti tika uzņemti drīz pēc nopietnas operācijas, ja viņiem nebija opioīdu tolerance, bija sagaidāma atveseļošanās bez komplikācijām un bija nepieciešams veikt vismaz 24 stundu parenterālu ārstēšanu ar opioīdiem. Netika atļauti ilgstošas darbības analgētiskie līdzekļi vai analgētiskie līdzekļi, kas nesaturēja opioīdus. Sākotnēji pacientiem tika titrēts sāpes remdējošs intravenozi ievadāms fentanils vai morfīns, un pēc tam viņi tika nejausināti iedalīti IONSYS vai atbilstošā placebo sistēmas grupā. Pirmās 3 stundas pēc uzņemšanas pacienti varēja saņemt papildus bolus intravenozu fentanilu sāpju atvieglošanai, kā nepieciešams. Pēc tam pētījumos palika 727 pacienti, kuri lietoja tikai IONSYS vai kontroles sistēmu, un tika novērtēta efektivitāte.

Primārais mērķa kritērijs katrā placebo kontrolētā pētījumā bija izstāšanās proporcija neatbilstošas analgēzijas dēļ 3 līdz 24 stundu periodā pēc IONSYS ievadīšanas. Kā norādīts tālāk esošajā 1. tabulā, IONSYS (fentanila hidrohlorīds) bija pārāks par placebo visos pētījumos. Papildu analīzes norāda, ka efektivitātes mērķa kritērijus neietekmēja operācijas veids un IONSYS efektivitāte bija līdzīga visā pētītās ķermeņa masas indeksa diapazonā (< 25 līdz ≥ 40 kg/m² ķermeņa masas indekss).

1. tabula. Placebo kontrolētu pētījumu (N=727) pacienti			
Pacientu, kuri izstājās neatbilstošas analgēzijas dēļ 3-24 stundu laikā, procentuālā attiecība (n)			
Pētījums	IONSYS n=454	Placebo n=273	p- vērtība
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 tika novērtēts arī četros aktīvās kontroles pētījumos (pārsvarā sievietes (65%), eiropēidās rases (85%), ar vidējo vecumu 55 gadi (robežās no 18-91 gadam) un pacienti, kuriem galvenokārt bija veiktas operācijas, tostarp vēdera lejasdaļā un ortopēdijas kaulu procedūras), kā salīdzinātāju izmantojot standarta intravenozu, pacienta kontrolētas analgēzijas (*patient controlled analgesia, PCA*) morfīna shēmu. Šajos pētījumos 1313 pacienti, kuriem tika veikta nopietna operācija, tika nejausināti iedalīti PCA grupā, kas, izmantojot sūkni, intravenozi saņēma morfīnu (1 mg morfīna bolus, 5 minūšu pārtraukums, kopā 10 mg/h), un 1288 pacienti tika nejausināti iedalīti IONSYS grupā. Līdzīgi kā placebo kontrolētos pētījumos, tiešā pēcoperācijas periodā pacientiem tika titrēts nomierinošs intravenozi ievadīts fentanils vai morfīns saskaņā ar slimnīcas protokolu. Pēc tam pacienti tika nejausināti iedalīti vai nu IONSYS, vai intravenozas PCA morfīna terapijas grupā. Pacientiem tika norādīts izmantot sistēmu sāpju remdēšanai.

Šajos pētījumos novērtēja IONSYS, salīdzinot ar intravenozas PCA ar morfīnu dažādās ķirurģiskās procedūrās, kas parasti sastopamas klīniskajā praksē. Pētījumā C-2000-007 novērtēja pacientus pēc vēdera, krūškurvja vai ortopēdiskas operācijas; pētījumā CAPSS-319 novērtēja pacientus pēc pilnīgas gūžas locītavas aizvietošanas; pētījumā CAPSS-320 novērtēja IONSYS pacientiem pēc vēdera dobuma un iegurna operācijas; un pētījumā FEN-PPA-401 novērtēja pacientus pēc nopietnas vēdera dobuma vai ortopēdiskas operācijas. Pacienti varēja palikt attiecīgajā pētījumā līdz 72 stundām, ja šajā laikā viņiem bija nepieciešama analgēzija ar parenterāliem opioīdiem. Ik pēc 24 stundām vai agrāk, ja visas devas bija izlietas, tika uzlikta jauna IONSYS sistēma uz dažādām ādas vietām. Papildu intravenozās opioīdu zāles (fentanils vai morfīns) tika atļautas tikai pirmajās 3 stundās IONSYS vai PCA ar morfīnu terapijas laikā. Vienlaicīga analgētisko līdzekļu lietošana nebija atļauta vairāk kā pēc 3 stundām pētījumos C-2000-007 un CAPSS-320. Pētījumā CAPSS-319 puse no katras grupas

pacienti perioperatīvajā periodā saņēma rofekoksību, un pētījumā FEN-PPA-401 pacientiem tika atļauts lietot opioīdus nesaturēšus analģētiskos līdzekļus visā pētījuma laikā. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu globālais metodes novērtējums sāpju kontrolei 24 stundu lietošanas periodā, lai testētu IONSYS un intravenozas PCA ar morfīnu līdzvērtību, izmantojot iepriekš noteiktu $\pm 10\%$ līdzvērtības robežu ar divpusēju 95% ticamības intervālu. Katrs pacients un pētnieks tika lūgts novērtēt pacienta sāpju kontroles metodi kā sliktu, vidēju, labu vai teicamu. Efektivitātes rezultāti 24 stundu perioda beigās parādīti tālāk esošajā 2. tabulā novērtējamai pacientu populācijai. Kā redzams zemāk, attiecībā uz primāro mērķa kritēriju pacientu daļa, kuru vērtējums abām sāpju atvieglošanas metodēm bija „labi” vai „teicami” visos četros pētījumos uzrādīja līdzvērtību ar 95% ticamības intervālu iepriekš noteiktajās $\pm 10\%$ līdzvērtības robežās.

2. tabula
Aktīvā salīdzinātāja pētījumos (n=2569) novērtētie pacienti

Pētījuma Nr.	IONSYS (fentanils) n=1271	IV-PCA (morfīns) n=1298	95% TI ^{a, b}
Pacientu globālais novērtējums sāpju kontroles metodei – pirmajās 24 stundās (% pacienti, kas sniedza vērtējumu „labi” vai „teicami”)			
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% Ticamības intervāls atšķirībai proporcijās

^b Iepriekš noteiktā līdzvērtības robeža bija $\pm 10\%$

Visos aktīvi kontrolētos pētījumos IONSYS dozēšana bija līdzīga sūkņa lietošanai intravenozas PCA ar morfīnu gadījumā. Arī vidējais papildu lietotā opioīdu daudzums šajā laikā bija līdzīgs pacientiem, kuri ārstēti ar IONSYS vai PCA ar morfīnu, proti, vidējās devas diapazons 4 pētījumos 5,0 - 7,5 mg morfīna pacientiem, kuri ārstēti ar IONSYS, salīdzinot ar vidējo devu 5,4 - 7,7 mg morfīna pacientiem, kuri lietoja PCA ar morfīnu. Pacienti, kas pabeidza 24 stundu ārstēšanu ar IONSYS septiņos kontrolētos pētījumos izmantoja plašu pieejamo 80 devu klāstu, ar vidēji 29,0 devas/uz pacientu (0 - 93 devu diapazonā), kur vairums pacientu (56,5%) izmantoja no 11 līdz 50 devām. Viena IONSYS sistēma nodrošināja pietiekamu devu skaitu 99% pētīto pacientu 24 stundu laikā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus IONSYS vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās akūtu sāpju ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Katras devas ievadīšanas laikā iepriekš noteikts fentanila daudzums ar elektriskās strāvas palīdzību tiek virzīts no aktīvo vielu saturoša rezervuāra cauri ādai sistēmiskajā asinsritē. IONSYS ievada nominālo fentanila devu 40 mikrogramus līdzsvara koncentrācijā katrā 10 minūšu dozēšanas intervālā. Vidējā sistēmiskā biopieejamība ir 87%. Pēc sistēmas noņemšanas, kad ievadīta pēdējā deva, seruma fentanila koncentrācijas samazināšanās ir līdzīga kā pēc intravenozas fentanila ievadīšanas.

Fentanila uzsūkšanās no IONSYS ir līdzīga, piestiprinot to augšdelma ārējai virsmai vai krūškurvim. Ja sistēmu piestiprina apakšdelma iekšējai virsmai, fentanila uzsūkšanās ir apmēram par 20% zemāka nekā piestiprinot to augšdelma ārējai virsmai vai krūškurvim. Fentanila farmakokinētika ir līdzīga, lietojot vienu devu vai atkārtotas devas 24 stundu laikā.

Kā laika funkcija fentanila sistēmiskā uzsūkšanās palielinās neatkarīgi no dozēšanas biežuma ar sākotnējo devu apmēram 16 mikrogrami. Nominālās 40 mikrogramu devas uzsūkšanās līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta apmēram 12 stundas pēc lietošanas, norādot, ka āda kļūst vairāk caurlaidīga fentanilam pirmajās 12 stundās. Katru nākamo reizi lietojot jaunā ādas vietā, farmakokinētiskās uzsūkšanās profils atkārtojas, tādēļ ar katru nākamo IONSYS lietošanu, uzsūkšanās sākotnēji būs zemāka. Līdz ar to pacients var aktivēt IONSYS biežāk, lai uzturētu fentanila līmeni asinīs.

Ja IONSYS uzliek uz ādas, bet strāva netiek aktivēta, fentanila vidējais uzsūkšanās rādītājs 24 stundu laikā bija 2,3 mikrogrami fentanila/stundā, kas liecina par minimālu pasīvu ievadīšanu.

Vidējā seruma koncentrācija, ko novēroja pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, bija robežās no 0,4 līdz 1,5 ng/ml 24 stundu dozēšanas perioda laikā. Vispār fentanila maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta apmēram 15 minūšu laikā pēc devas ievadīšanas uzsākšanas.

Ievadot fentanila devu pēc pieprasījuma ar IONSYS, fentanila uzsūkšanās pusperiods ir apmēram 15 minūtes.

Izkliede

Fentanils ir ļoti lipofils un labi izplatās organismā ārpus asinsvadu sistēmas, ar lielu šķīstamo izklijes tilpumu. Fentanilam raksturīga trīs daļu modeļa izklijes farmakokinētika. Ievadot intravenozi, sākotnējās izklijes pusperiods ir apmēram 6 minūtes; sekundārās izklijes pusperiods ir 1 stunda, terminālais pusperiods ir 13 stundas. Fentanila plazmas proteīnu saistīšana ir no 80% līdz 85%. Galvenais saistīšanas proteīns ir alfa 1 skābais glikoproteīns, tomēr zināmā mērā to veicina arī albumīni un lipoproteīni. Brīvā fentanila frakcija palielinās acidozes gadījumā.

Vidējais izklijes tilpums fentanilam līdzsvara koncentrācijā ir 6 l/kg, vidējais klīrenss ir 53 l/h.

Biotransformācija

Izmantojot CYP3A4 izoformu, fentanils galvenokārt tiek metabolizēts aknās, veidojot norfentanilu. Pētījumos ar dzīvniekiem norfentanils neuzrādīja farmakoloģisku aktivitāti. Vairāk nekā 90% no ievadītās fentanila devas tiek izvadīts ar biotransformāciju N-dealkilētos un hidroksilētos neaktīvos metabolītos. Uzskatāms, ka āda neveic transdermāli ievadītā fentanila metabolizēšanu.

Eliminācija

Apmēram 75% fentanila izdalās urīnā, galvenokārt metabolītu veidā, mazāk par 10% izdalās neizmainītā veidā kā aktīvā viela. Apmēram 9% devas izdalās fēcēs, galvenokārt metabolītu veidā. Kopējais fentanila plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 42 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Devas proporcionalitāte ir uzrādīta no 25 līdz 60 mikrogramiem uz devu. Neviens no četriem pētītajiem demogrāfiskajiem faktoriem [svars (vājš/adīpozs), vecums, rase vai dzimums], lietojot IONSYS, būtiski neietekmēja aktīvās vielas iedarbību (AUC, zemlīknes laukumu).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Minimālā efektīvā fentanila analgētiskā koncentrācija serumā opioīdus nesaņēmušiem pacientiem, kuri ārstēti pret akūtām pēcooperācijas sāpēm, ir diapazonā no 0,2 līdz 1,2 ng/ml; nevēlamo blakusparādību biežums palielinās, ja līmenis serumā pārsniedz 2 ng/ml.

Pacienti ar ģenētiskiem polimorfismiem, kas ietekmē CYP3A4 un CYP3A5

Publicētajā literatūrā norādīts, ka CYP3A4*22 un CYP3A5*3 viena nukleotīda polimorfismi ietekmē fentanila metabolismu norfentanilā ar palielinātas fentanila iedarbības iespējamību pacientiem ar šiem ģenētiskajiem polimorfismiem. Literatūrā norādīts, ka ģenētiskie polimorfismi tikai nedaudz ietekmē fentanila koncentrāciju mainīgumu, ievadot transdermāli. Citā publicētajā rakstā par 52 gadus vecākiem japāņu pacientiem pēc operācijas, kuri saņēma nepārtrauktas intravenozas (i.v.) fentanila infūzijas (0,5–1,5 µg/kg/h), norādīta lielāka fentanila iedarbība CYP3A5*3 grupā (3*/3*) nekā 1* nesēja grupā. No šiem publicētajiem rakstiem nav zināma klīniskā nozīmība; tomēr jāievēro piesardzība, ievadot IONSYS pacientiem ar ģenētiskiem CYP3A4 un CYP3A5 polimorfismiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tika veikti standarta reproduktivitātes un attīstības toksicitātes pētījumi, ievadot fentanilu parenterāli. Pētījumos ar žurkām fentanils neietekmēja žurku tēviņu auglību. Pētījumos ar žurku mātītēm konstatēja samazinātu auglību un palielinātu embrionālo mirstību.

Iedarbība uz augli ir saistīta ar toksisku iedarbību uz māti, nevis tiešu vielas iedarbību uz augli. Pētījumi ar divām dažādām sugām (žurkām un trušiem) neliecināja par teratogēnisku iedarbību. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā, lietojot devas, kas nedaudz samazināja mātes svaru, pēcnācēju izdzīvošanas rādītājs bija izteikti samazināts. Šo iedarbību var attiecināt uz traucētu mātītes aprūpi vai tiešu fentanila iedarbību uz mazuli. Iedarbību uz pēcnācēju somatisko attīstību un uzvedību nenovēroja.

Mutaģenēzes testos ar baktērijām un grauzējiem konstatēja negatīvus rezultātus. Fentanils ierosināja mutagēnisku iedarbību zīdītāju šūnās *in vitro*, kas bija salīdzināma ar citu opioīdu klases analgētisko līdzekļu iedarbību. Mutaģenēzes risks, lietojot terapeitiskās devās, ir maz ticams, jo šāda iedarbība novērota tikai augstā koncentrācijā.

Kancerogenitātes pētījums (fentanila hidrohlorīda zemādas injekcijas reizi dienā divu gadu periodā *Sprague Dawley* žurkām) nesniedza atrades, kas liecina par onkogēnu potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sistēmas korpuss:

- *sistēmas korpuss*: ar glikolu modificēts polietilēna tereftalāts;
- *anoda hidrogēls*: polakrilīns, attīrīts ūdens, nātrija hidroksīds, polivinilspirts;
- *katoda hidrogēls*: attīrīts ūdens, nātrija hlorīds, nātrija citrāts, polivinilspirts, bezūdens citronskābe, cetilpiridīnija hlorīds;
- *anoda elektrod*s: sudraba folijas un elektrovadītspējīgas adhezīvas lentas slāņi;
- *katoda elektrod*s: poliizobutilēna/sudraba hlorīda/melnās ogles kompozītmateriāla, sudraba folijas un elektrovadītspējīgas adhezīvas lentas slāņi;
- *ādas līme*: polibutēns, poliizobutilēns un kolofonija esteris;
- *aizsargslānis*: poliestera plēve ar silikona pārklājumu vienā pusē.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Lietot tūlīt pēc atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katra IONSYS sistēma iesaiņota izolētā termoformas konteinerā. Konteinerā ietilpst viena kontrolierīce un viens maisiņš, kas satur vienu zāļu vienību. Maisiņš sastāv no neilona lamināta, alumīnija folijas un kopolimēra polietilēna un polimetakrilskābes siltumizolējoša slāņa.

Katrs konteiners ir iepakots salokāmā kartona kārbā. Kartona kārbā ir 6 sistēmas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kontakts ar hidrogēlu var būt cilvēkam bīstams. Ja fentanila hidrogēls, uzliekot vai noņemot sistēmu, nokļūst

saskarē ar ādu, skartais ādas laukums jānomazgā ar lielu ūdens daudzumu. Gēla noņemšanai nedrīkst lietot ziepes, spirtu vai citu šķīdinātāju, jo tas var veicināt aktīvo vielu iesūkšanos ādā.

Likvidēšana

IONSYS sistēma satur bīstamu fentanila daudzumu sarkanajā hidrogēla korpusā. Noņemot IONSYS no pacienta ādas un likvidēšanas laikā jālieto cimdi. Izlietotā sistēma uzmanīgi jāsatver aiz malām un augšējās virsmas. Jāizvairās no saskares ar hidrogēlu.

Sistēma veidota tā, lai atsevišķi varētu likvidēt hidrogēlu saturošo korpusu un kontrolierīci.

Lai likvidētu izlietoto IONSYS sistēmu:

1. Turiet kontrolierīci vienā rokā un ar otru roku pavelciet sarkano cilpiņu, lai atdalītu hidrogēla korpusu no sistēmas.
2. Pārlokiet hidrogēla korpusu uz pusēm ar lipīgo pusi uz iekšu.
3. Izmetiet salocīto hidrogēla korpusu atbilstoši vietējām prasībām opioīdu klases zālēm.
4. Likvidējiet atlikušo sistēmu, kas satur elektroniku, saskaņā ar slimnīcas prasībām attiecībā uz bateriju atkritumiem.

Ir jāievieš vietējie pasākumi, lai nodrošinātu atbilstošu izlietoto sistēmu atgriešanas kārtību (piem., slimnīcu aptiekām), lai atbrīvotos no hidrogēlā atlikušā fentanila. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Incline Therapeutics Europe Ltd

21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1050/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2015. gada 19. novembris

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.