

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IONSYS 40 mikrogramma għal kull doża, sistema li tgħaddi l-mediċina minn ġol-ġilda

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull sistema IONSYS fiha fentanyl hydrochloride ekwivalenti għal 9.7 mg ta' fentanyl u tagħti 40 mikrogramma ta' fentanyl għal kull doża, sa massimu ta' 80 doża (3.2 mg/24 siegħa).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Sistema li tgħaddi l-mediċina minn ġol-ġilda

IONSYS huwa magħmul minn kontrollur elettroniku u unità tal-mediċina b'żewġ hydrogels. Il-kontrollur huwa abjad bl-identifikatur "IONSYS®" u għandu displej diġitali, tieqa tad-dawl, u buttuna minquxa għall-attivazzjoni tad-doża. L-unità tal-mediċina hija blu fuq in-naħa li minnha titqabbad mal-kontrollur u għandha għatu b'qiegħ aħmar li fih l-hydrogels, li wiehed minnhom fih il-fentanyl. Il-prodott IONSYS meta assemblat għandu qisien ta' 47 mm x 75 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IONSYS huwa indikat għall-ġestjoni ta' uġiġħ akut ta' natura moderata sa severa wara operazzjoni f'pazjenti adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

IONSYS huwa limitat għall-użu fi sptar biss. Il-kura għandha tinbeda minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' terapija b'opjojdi u għandha tibqa' taħt il-gwida tiegħu. Minhabba l-potenzjal ta' abbuż magħruf sew ta' fentanyl, it-tobba għandhom jevalwaw il-pazjenti għal storja ta' abbuż mid-drogi (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Il-pazjenti għandhom jiġu ttitrati għal livell ta' analġeżija aċċettabbli qabel jibdew jużaw IONSYS (ara sezzjoni 5.1).

IONSYS għandu jiġi attivat biss mill-pazjent.

Kull doża ta' IONSYS tagħti 40 mikrogramma ta' fentanyl fuq perjodu ta' 10 minuti, sa massimu ta' 240 mikrogramma fis-siegħa (6 doži li kull waħda minnhom tiegħu 10 minuti). IONSYS ser jaħdem għal 24 siegħa wara li tiġi assemblata s-sistema jew għal 80 doża, skont liema jiġi l-ewwel, u mbagħad ma tibqax taħdem aktar.

Wara 24 siegħa jew 80 doża, jekk ikun meħtieġ għandha tiġi applikata sistema ġdida. Kull sistema ġdida għandha titwaħħal fuq sit tal-ġilda ġdid. B'kull applikazzjoni ġdida ta' IONSYS, il-pazjent jista' juża IONSYS aktar ta' spiss milli matul il-bqija tal-perjodu ta' dożaġġ ta' 24 siegħa, minhabba assorbiment aktar baxx ta' fentanyl mis-sistema għall-ewwel f'it sigħat (ara sezzjoni 5.2).

Il-perjodu massimu tal-kura huwa ta' 72 siegħa, għalkemm il-maġġoranza tal-pazjenti suppost jeħtieġu biss sistema waħda.

Il-pazjenti ma għandux ikollhom fuqhom aktar minn sistema waħda fi kwalunkwe hin.

Is-sistemi użati ma għandhomx jerġgħu jiġu applikati fuq pazjent.

IONSYS għandu jitneħħa qabel ma l-pazjent jiġi rilaxxat.

Pazjenti anzjani

Bħal b'kull prodott ta' fentanyl, l-eliminazzjoni ta' fentanyl tista' titnaqqas f'pazjenti anzjani, b'żieda konsegwenti fil-half-life. Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża fil-pazjenti anzjani. Madankollu, il-pazjenti anzjani għandhom jiġu osservati mill-qrib għal effetti avversi ta' fentanyl (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Indeboliment epatiku jew renali

IONSYS għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali sever (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IONSYS fit-tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 4.8 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

IONSYS huwa għal użu minn fuq il-ġilda biss.

Għandha tittiehed prekawzjoni qabel il-manipulazzjoni jew l-ġhoti tal-prodott

Meta jiġi mmanipulat IONSYS għandhom jintlibsu l-ingwanti. Biex tiġi evitata ingestjoni orali ta' hydrogel li fih fentanyl, li tista' tikkawza ipoventilazzjoni ta' periklu għall-ħajja jew mewt, il-hydrogel ma għandux jiġi f'kuntatt mal-halq jew partijiet mukożali oħrajn.

Il-pazjenti ma għandhomx ixarrbu IONSYS. Kuntatt fit-tul mal-ilma jista' jaffettwa l-prestazzjoni tas-sistema u jwassal biex is-sistema tinqala'.

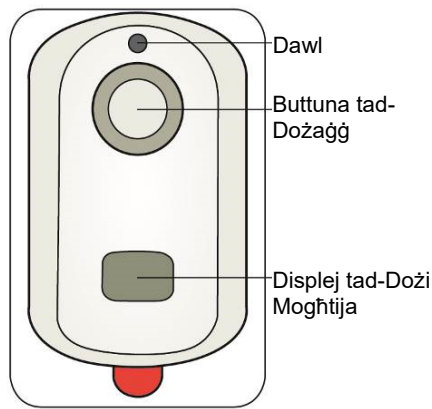
Preparazzjoni tas-sit tal-applikazzjoni

IONSYS għandu jiġi applikat fuq ġilda intatta, mhux irritata u mhux irradijata. IONSYS ma għandux jitqiegħed fuq siti anormali tal-ġilda, bħal ċikatriċi, ħruq, tatwaġġi, eċċ. IONSYS ma għandux jitqiegħed fuq il-ġilda li fuqha ġew applikati mediċini topiċi. Is-suf fis-sit tal-applikazzjoni għandu jinqata' (mhux jitqaxxar) qabel l-applikazzjoni tas-sistema. IONSYS ma għandux jiġi applikat fuq sit tal-ġilda li ntuża qabel.

Is-sit tal-applikazzjoni għandu jintmesaħ bi swab tal-alkoħol standard u l-ġilda għandha tithalla tinxef kompletament qabel jiġi applikat IONSYS. L-ebda sapun, żjut, lozjoni, jew kwalunkwe agent ieħor li jista' jirrita l-ġilda jew jibdel il-karatteristiċi ta' assorbiment tiegħu ma għandu jintuża biex jitnaddaf is-sit tal-applikazzjoni.

Assemblaġġ ta' IONSYS

IONSYS ma għandux jintuża jekk is-siġill tat-trej jew il-qartas li jkun fih l-Unità tal-Mediċina jkun imkisser jew bi ħsara.



Matul l-assemblaġġ ta' IONSYS għandhom jintlibsu l-ingwanti. It-trej jinfetaħ billi tingħbed lura l-għatu tat-trej. Il-qartas li fih l-Unità tal-Medicina għandu jinfetaħ billi tibda mix-xaqq diġà maqtuġġ, u mbagħad tqatta' bil-mod tul il-parti ta' fuq tal-qartas. L-Unità tal-Medicina għandha titneħħa mill-qartas u għandek tikklikkja l-Kontrollur billi tallinja l-forma u tagħfas sew iż-żewġ partijiet ma' xulxin.

Meta jiġi assemblat, id-displej diġitali tal-Kontrollur ser ilesti test awtomatiku u f'dan il-hin ser jinstema' hoss, id-dawl aħmar ser iteptep darba, u fuq id-displej diġitali ser iteptep in-numru 88. Fi tmiem it-test awtomatiku, id-displej ser juri n-numru 0 u ser iteptep dawl aħdar b'rata bil-mod biex jindika li IONSYS huwa lest għall-applikazzjoni.

Applikazzjoni ta' IONSYS

Ir-rita tal-plastik bla kulur li tgħatti s-sustanza li teħel għandha titneħħa u tintrema b'attenzjoni biex ma tmissx mal-hydrogels. IONSYS għandu jingħafas f'postu sew għal tal-anqas 15-il sekonda bin-naħa li twaħħal 'l isfel fuq il-ġilda tas-sider jew il-parti ta' fuq tad-driegħ tal-pazjent. Għandha tiġi applikata pressjoni bis-swaba' madwar it-truf ta' barra biex tiġi żgurata adeżjoni mas-sit tal-ġilda. Jekk fi kwalunkwe punt matul l-użu is-sistema tinqala' minn mal-ġilda, jista' jintuża tejp mhux allergeniku biex jitwaħħlu t-truf sabiex jiġi żgurat kuntatt shiħ mal-ġilda. Meta tapplika t-tejp, għandha tingħata attenzjoni biex it-tieqa tad-dawl, id-displej diġitali, jew il-buttuna tad-dożaġġ ma jinksewx bit-tejp. Il-buttuna tad-dożaġġ ma għandhiex tingħafas.

Għal aktar dettalji, ara sezzjoni 6.6.

Għoti tad-doża

Buttuna tad-dożaġġ minquxa tinsab fuq il-Kontrollur ta' IONSYS. Biex jinbada l-għoti ta' doża ta' fentanyl, il-pazjent għandu jagħfas u jitlaq il-buttuna ta' dożaġġ darbtejn fi żmien 3 sekondi. IONSYS għandu jiġi attivat biss mill-pazjent.

Malli d-doża tibda tingħata b'suċċess, IONSYS ser jagħmel hoss li jindika l-bidu tal-għoti. Id-dawl aħdar jinbidel minn rata ta' teptip bil-mod għal rata ta' teptip rapida u d-displej diġitali ser jalterna bejn ċirku li jdur u n-numru ta' doži kompletati matul il-perjodu ta' għoti tad-doża ta' 10 minuti. Id-doża li jmiss ma tistax tinbada sakemm ma jitlest l-perjodu ta' għoti ta' 10 minuti ta' qabel. Jekk tagħfas il-buttuna matul l-għoti ta' doża, dan mhux ser jirriżulta fl-għoti ta' aktar fentanyl. Wara li d-doża ta' 10 minuti tkun ingħatat kollha, id-dawl aħdar ser jerġa' jibda jteptep b'rata bil-mod, id-displej diġitali ser juri n-numru ta' doži li ngħataw, u IONSYS ser ikun lest biex jerġa' jintuża mill-ġdid mill-pazjent.

Wara 24 siegħa ta' użu, jew wara li jkunu ngħataw 80 doża, id-dawl aħdar ser jintefa u n-numru ta' doži mogħtija ser iteptep fuq id-displej. Id-displej diġitali li jteptep jista' jintefa billi tingħafas il-buttuna tad-doża għal sitt sekondi.

Tneħħija

IONSYS jitneħħa mill-pazjent billi wiehed jgħolli s-sistema mit-tab hamra u jiġbidha lura mis-sit tal-ġilda. Waqt li IONSYS jitneħħa mill-ġilda, għandhom jintlibsu l-ingwanti u għandha tingħata

attenzjoni biex jiġi evitat kuntatt mal-hydrogels. Jekk il-prodott mediċinali jiġi f' kuntatt mal-ġilda matul it-tneħħija, il-parti fejn isehh il-kuntatt għandha titlahlaħ sew bl-ilma mingħajr ma jintuża sapun.

IONSYS jista' jitneħħa fi kwalunkwe hin. Madankollu, ladarba sistema titneħħa, l-istess sistema ma għandhiex terġa' tiġi applikata. Jekk il-pazjent ikun jeħtieġ kura addizzjonali għal uġiġh, tista' tiġi applikata sistema ġdida fuq sit tal-ġilda ġdid fuq il-parti ta' barra ta' fuq tad-driegħ jew fuq is-sider.

Għandhom jiġu segwiti prekawzjonijiet speċjali għar-rimi (ara sezzjoni 6.6).

Problemi li jistgħu jinqalghu

Kull sistema IONSYS hija ddisinjata biex tagħti sa 80 doża ta' 10 minuti ta' fentanyl fuq perjodu ta' 24 siegħa. It-tabella ta' hawn taħt tirrappreżenta l-messaġġi ta' żball differenti li jistgħu jseħħu, flimkien mal-kawża probabbli u l-azzjoni li għandha tittiehed.

Messaġġ ta' żball/rispons	Kawża probabbli	Azzjoni meħtieġa
<ul style="list-style-type: none"> • L-ebda dawl • L-ebda ħoss • Displej ma jaħdimx 	Batterija baxxa jew sistema difettuża	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tużax is-sistema 2. Armi s-sistema skont l-istruzzjonijiet fis-sezzjoni 6.6 3. Wahħal sistema ġdida fuq sit tal-ġilda differenti
<ul style="list-style-type: none"> • Dawl aħmar iteptep għal 15-il sekonda • Ħoss għal 15-il sekonda • Is-sistema mhux imwahħla sew 	Kuntatt hażin mal-ġilda	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wahħal is-sistema mal-ġilda tal-pazjent billi tagħfas it-truf jew billi tapplika tejp mhux allergeniku 2. Jekk is-sistema terġa' ddoqq, nehhi u armi s-sistema, u wahħal sistema ġdida fuq sit tal-ġilda differenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Dawl aħmar iteptep kontinwu • Ħoss kontinwu • Numru kostanti fuq id-displej 	Żball tas-sistema	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nehhi s-sistema mill-pazjent 2. Żomm il-buttuna tad-dożaġġ 'l isfel sakemm il-ħoss jieqaf u ma jidher xejn fuq id-displej 3. Armi s-sistema skont l-istruzzjonijiet fis-sezzjoni 6.6 4. Wahħal sistema ġdida fuq sit tal-ġilda differenti
<ul style="list-style-type: none"> • L-ebda dawl • L-ebda ħoss • Numru jteptep fuq id-displej 	Tmiem ta' użu wara 24 siegħa jew 80 doża	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nehhi s-sistema mill-pazjent 2. Żomm il-buttuna tad-dożaġġ 'l isfel sakemm ma jidher xejn fuq id-displej 3. Armi s-sistema skont l-istruzzjonijiet fis-sezzjoni 6.6 4. Wahħal sistema ġdida fuq sit tal-ġilda differenti

Jekk tkun suspettata ħsara jew funzjoni hażina fl-apparat minn professjonista fil-kura tas-saħħa, IONSYS għandu jitneħħa immedjatement mill-pazjent u The Medicines Company għandha tiġi kkuntattjata minnufih.

Il-professjonista fil-kura tas-saħħa għandu jiżgura li l-pazjent jifhem li jekk jissuspetta li hemm xi ħsara jew funzjoni hażina fl-apparat, dan għandu jinforma minnufih lil professjonista fil-kura tas-saħħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Dipressjoni respiratorja severa jew fibrozi ċistika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Qabel kull operazzjoni, il-professjonista fil-kura tas-saħħa għandu jiżgura li l-pazjent ikun ġie infurmat dwar kif għandu juża IONSYS wara l-operazzjoni.

Wara l-użu fis-sistema IONSYS jibqa' ammont potenzjalment perikoluż ta' fentanyl. Għal struzzjonijiet dwar ir-rimi, ara sezzjoni 6.6.

IONSYS għandu jitneħħa qabel issir proċedura ta' immaġni tar-reżonanza manjetika (MRI), kardjoverżjoni, defibrillazzjoni, X-ray, CT scan jew dijatermija.

Għaraq eċċessiv jista' jnaqqas l-għoti ta' fentanyl.

Dipressjoni respiratorja

IONSYS għandu jiġi attivat biss mill-pazjent, biex jiġi evitat dożaġġ potenzjalment eċċessiv.

Dipressjoni respiratorja sinifikanti tista' sseħħ b'IONSYS; il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal dawn l-effetti (ara sezzjoni 4.9).

L-użu ta' prodotti mediċinali attivi tas-CNS konkomitanti jista' jżid ir-riskju ta' dipressjoni respiratorja (ara sezzjoni 4.5).

Mard kroniku tal-pulmun

F'pazjenti b'mard kroniku ostruttiv tal-pulmun jew pazjenti b'kundizzjonijiet li jippreddisponuhom għal ipoventilazzjoni, jistgħu jiġu esperjenzati reazzjonijiet avversi aktar severi. F'tali pazjenti, l-opjojdi jistgħu jnaqqsu l-hidma respiratorja u jżidu r-resistenza fil-passaġġ tan-nifs.

Leżjonijiet fir-ras u żieda fil-pressjoni intrakranjali

Fentanyl ma għandux jintuża f'pazjenti li jistgħu jkunu partikolarment suxxettibbli għall-effetti intrakranjali ta' żamma ta' CO₂, bħal dawk b'evidenza ta' żieda fil-pressjoni intrakranjali, diffikultà li jibqgħu konxji, jew koma. L-opjojdi jistgħu jaħbu l-progressjoni klinika tal-pazjenti b'leżjonijiet fir-ras. Fentanyl għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'tumuri fil-moħħ jew space-occupying lesion.

Mard tal-qalb

Fentanyl jista' jipproduci bradikardja jew pressjoni baxxa u, għalhekk, għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti bi bradiaritmiji jew kwalunkwe mard kardjovaskulari sinifikanti.

Ileus paralitiku

Fentanyl għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'ileus paralitiku.

Potenzjal ta' abbuż u dipendenza

Fentanyl għandu potenzjal ta' abbuż magħruf sew. Il-pazjenti bi storja preċedenti ta' dipendenza fuq id-droga/abbuż ta' alkoħol jinsabu aktar f'riskju li jiżviluppaw dipendenza u abbuż fil-kura b'opjojdi. It-tobba għandhom jevalwaw il-pazjenti għal storja ta' abbuż ta' drogi u jsegwu tali pazjenti mill-qrib.

Tolleranza, dipendenza fiżika, u dipendenza psikoloġika jistgħu jiżviluppaw b'għoti ripetut ta' opjojdi. Id-dipendenza atroġenika wara l-għoti ta' opjojdi hija rari. Fentanyl jista' jiġi abbużat b'mod simili

għal agonisti opjojdi oħrajn. Abbuż jew użu hażin intenzjonali ta' IONSYS jistgħu jirriżultaw f' doża eċċessiva u/jew mewt.

Mard epatiku

Fentanyl huwa metabolizzat f' metaboliti inattivi fil-fwied. Mard epatiku jista' jdedwem l-eliminazzjoni. Il-pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità b'fentanyl.

Mard renali

Inqas minn 10 % tad-doża mogħtija ta' fentanyl titneħħa kif inhi mill-kliewi. B'differenza mill-morfina, l-ebda metabolit attiv ta' fentanyl ma jiġi eliminat mill-kliewi. Id-dejta miksuba b'doża ġol-vina ta' fentanyl f'pazjenti b'insuffiċjenza renali tissuggerixxi li l-volum ta' distribuzzjoni ta' fentanyl jista' jinbidel b'dijalizi. Dan jista' jaffettwa l-konċentrazzjonijiet fis-serum. Jekk il-pazjenti b'indeboliment renali jirċievu IONSYS, dawn għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità b'fentanyl.

Pazjenti anzjani

Il-pazjenti anzjani għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal effetti avversi ta' fentanyl matul l-għoti ta' IONSYS (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pazjenti obeżi

Il-profil globali tar-reazzjonijiet avversi għal pazjenti b'obeżità patoloġika (BMI > 40) ma jissuggerixxi differenza sinifikanti fis-sigurtà meta mqabbel mal-pazjenti b'BMI ≤ 40. Madankollu, hija rrakkomandata attenzjoni meta IONSYS jingħata lil pazjenti b'obeżità patoloġika li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' kundizzjonijiet respiratorji ko-morbużi oħra (jiġifieri apnea waqt l-irqad) li potenzjalment jippreddisponuhom għal ipoventilazzjoni jew reazzjonijiet avversi aktar severi (ara sezzjoni 4.8).

Impediment fis-smiġh

IONSYS għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'impediment fis-smiġh li jaf ma jkunux jistgħu jisimġhu s-sinjali li tagħmel is-sistema.

Operazzjonijiet toraċiċi u tal-addome ta' fuq

Dejta limitata biss hija disponibbli f'pazjenti b'operazzjonijiet toraċiċi u tal-addome ta' fuq. IONSYS għandu, għalhekk, jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti.

Status fiżiku

Is-sigurtà ta' IONSYS ma gietx stabbilita f'pazjenti bl-istatus fiżiku tas-Socjetà Amerikana tal-Anestesjologi (American Society of Anesthesiologists - ASA) klassifikazzjoni IV (jiġifieri pazjenti b'mard sistemiku sever li huwa ta' periklu kostanti għall-ħajja).

Pazjenti b'polimorfizmi ġenetiċi li jaffettwaw CYP3A4 u CYP3A5

Id-dokumentazzjoni ppubblikata tindika potenzjal għal zieda fl-espożizzjoni potenzjali għal fentanyl f'pazjenti b'polimorfizmi ġenetiċi li jaffettwaw CYP3A4 u CYP3A5, b'varjabbiltà żgħira fil-konċentrazzjonijiet b'għoti minn ġol-ġilda; għalhekk, IONSYS għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2)

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-użu konkomitanti ta' dipressanti oħrajn tas-sistema nervuża ċentrali inklużi opjojdi oħrajn, sedattivi jew ipnotiċi, anestetiki ġenerali, phenothiazines, aġenti sedattivi, rilassanti tal-muskoli skeletriċi, antistamini sedattivi, u xorb alkoholiku, jistgħu jikkawgaw effetti dipressanti addittivi. Jistgħu jseħħu ipoventilazzjoni, pressjoni baxxa, u sedazzjoni profonda jew koma. Għalhekk, l-użu ta' kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali fl-istess hin ma' IONSYS jitlob kura u osservazzjoni speċjali tal-pazjent.

Fentanyl, sustanza attiva b'rata ta' eliminazzjoni għolja, jiġi metabolizzat malajr u b'mod estensiv, l-aktar minn CYP3A4. Itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, f'200 mg/kuljum li jingħata mill-halq għal 4 ijiem ma kellu ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fentanyl mogħti ġol-vina. Ritonavir orali, wieħed mill-aktar inibituri qawwijn ta' CYP3A4, naqqas b'żewġ terzi t-tneħħija ta' fentanyl mogħti ġol-vina. L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwijn ta' CYP3A4 (eż. bħal ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, u nelfinavir) jew inibituri moderati ta' CYP3A4 (eż. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, meraq tal-grejpfrut, u verapamil) ma' IONSYS jista' jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' fentanyl, li jistgħu jżidu jew itawlu kemm l-effett terapewtiku kif ukoll ir-reazzjonijiet avversi, u jistgħu jikkawżaw dipressjoni respiratorja serja. F'din is-sitwazzjoni, kura u osservazzjoni speċjali tal-pazjenti huma xierqa. L-użu konkomitanti ta' ritonavir jew inibituri qawwijn jew moderati oħrajn ta' CYP3A4 u IONSYS mhuwiex irrakkomandat sakemm il-pazjent ma jiġix osservat mill-qrib.

L-użu konkomitanti ta' agonisti/antagonisti tal-opjojdi (eż. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) mhux irrakkomandat. Dawn għandhom affinità kbira mar-riċetturi tal-opjojdi b'attività intrinsika relattivament baxxa u għalhekk jantagonizzaw parzjalment l-effett analġeżiku ta' fentanyl u jistgħu jwasslu għal sintomi ta' rtirar f'pazjenti dipendenti fuq l-opjojdi.

Prodotti mediċinali serotonerġiċi

L-ġhoti flimkien ta' fentanyl ma' aġent serotonerġiku, bħal Inibitur Selettiv tal-Assorbiment mill-Ġdid ta' Serotonin (SSRI) jew Inibitur Selettiv tal-Assorbiment mill-Ġdid ta' Norepinephrine (SNRI) jew Inibitur ta' Monomaine Oxidase (MAOI), jista' jżid ir-riskju ta' sindrome ta' serotonin, kundizzjoni potenzjalment fatali.

IONSYS mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti li rċevew inibituri ta' monoamine oxidase (MAO) fi żmien 14-il jum peress li potenzjament sever u imprevedibbli mill-inibituri MAO ġie rapportat b'analġeżiċi tal-opjojdi.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Mediċini topiċi

L-applikazzjoni tas-sistema IONSYS fuq il-ġilda fuq liema ġiet applikata kwalunkwe mediċina topika għandha tiġi evitata. Għandu jintgħażel sit ta' applikazzjoni alternattiv.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm l-ebda dejta adegwata dwar l-użu ta' fentanyl f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). IONSYS ma għandux jingħata fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

L-ġhoti waqt il-ħlas mhuwiex irrakkomandat minħabba li fentanyl jgħaddi mill-plaċenta u ċ-ċentru respiratorju tal-fetu huwa sensitiv għall-opjati. Jekk IONSYS jingħata lill-omm matul dan iż-żmien, antidotu għat-tifel/tifla għandu jkun faċilment disponibbli. Wara kura fit-tul fentanyl jista' jikkawża sintomi ta' twaqqif tal-mediċina fit-trabi tat-twelid.

Treddiġh

Fentanyl huwa eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġh mhuwiex rakkomandat għal 24 siegħa wara t-tneħħija ta' IONSYS.

Fertilità

M'hemm ebda dejta klinika dwar l-effetti ta' fentanyl fuq il-fertilità. L-istudji fil-firien żvelaw tnaqqis fil-fertilità u żieda fil-mortalità tal-embrijuni (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

L-analgeziċi tal-opjojdi jfjixklu il-hila mentali u/jew fiżika meħtieġa għat-twettiq ta' kompiti potenzjalment perikolużi (eż. sewqan ta' karozza jew thaddim ta' magni). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew ihaddmux magni jekk ikunu mheddla, sturduti, jew ikollhom disturbi fil-vista.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni kienu nawsja, rimettar, u reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni bħal eritema u ħakk. Dawn fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu ta' severità ħafifa sa moderata. L-aktar reazzjonijiet avversi serji li ġew irrapportati kienu pressjoni baxxa u apnea u l-pazjenti kollha għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal dawn.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapportati b'IONSYS waqt studji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma elenkati mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); u rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet				Rinite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Anemija	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Nuqqas ta' aptit	Ipokalċimija Ipoglicemija Ipokalimja
Disturbi psikjatriċi		Insomnja	Ħolm mhux tas-soltu Aġitazzjoni Ansjetà Stat konfużjonali Alluċinazzjoni Nervi	Dipressjoni Ħsibijiet mhux normali
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament Uġiġh ta' ras	Emigranja Parestesija Nġhas Sinkope	Disġewżja Ipoestesija
Disturbi fl-ghajnejn			Vista mċajpra	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika				Vertigo

Disturbi fil-qalb			Takikardija	Bradikardija
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa	Pressjoni għolja Pressjoni baxxa ortostatika Važodilatazzjoni	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Ipoksja	Apnea Sogħla Qtugh ta' nifs Sulluzzu Ipoventilazzjoni	Disturbi pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja Rimettar	Stitikezza Ugħigh fl-addome	Ħalq xott Gass Dispepsja Ileus	Nefha addominali Dijarea Tifwiq
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Ħakk	Raxx Iperidroži	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Ugħigh fid-dahar Ugħigh fl-estremittajiet	Iper-tonja Majalgja
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka		Żamma tal-awrina	Oligurja	Disurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Eritema fis-sit tal-applikazzjoni	Edema fis-sit tal-applikazzjoni Ħakk fis-sit tal-applikazzjoni Reazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni Infafet fis-sit tal-applikazzjoni Deni	Ugħigh fis-sit tal-applikazzjoni Nixfa fis-sit tal-applikazzjoni Papules fis-sit tal-applikazzjoni Astenja Bard Reazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni Ugħigh	Ugħigh fis-sider Telqa Parasteżija fis-sit tal-applikazzjoni Edema fis-sit tal-injezzjoni Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni Edema
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				Komplikazzjoni f'ferita
Proċeduri kirurġiċi u mediċi			Terapija għal disturb gastro-intestinali	

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta dwar IONSYS fil-pedjatrija hija limitata għal informazzjoni minn prova klinika waħda. F'dan l-istudju 28 pazjent pedjatriku, li għandhom bejn 6 u 16-il sena, kienu kkurati b'IONSYS fentanyl 40 mikrogramma wara li esperjenzaw analġeżija inadegwata b'IONSYS fentanyl 25 mikrogramma. Fost dawn il-pazjenti, l-inċidenza ta' nawsjia kienet simili għall-pazjenti adulti; madankollu, rimettar (32.1 %) u deni (60.7 %) kienu rrapportati kull wiehed b'inċidenza oghla f'pazjenti pedjatriċi b'rabta mal-adulti. Fil-qosor, id-daqs limitat tal-espożizzjoni pedjatrika globali hija insuffiċjenti biex tiggwida dożagġ sikur u effikaċi ta' IONSYS f'pazjenti li għandhom anqas minn 18-il sena.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani (≥65 sena) kienu 28 % (499/1763) mill-espożizzjoni tal-prova klinika kkontrollata totali għal IONSYS 40 mikrogramma, b'madwar 10 % (174/1763) tal-espożizzjonijiet ikunu f'pazjenti ≥75 sena. Ma giet osservata ebda differenza fis-sigurtà ta' IONSYS fentanyl 40 mikrogramma f'pazjenti anzjani (≥65 sena inkluż subpopolazzjoni ta' pazjenti ≥75 sena) u l-pazjenti adulti għall-istudji kkontrollati kollha. Għalhekk, il-profil tar-reazzjonijiet avversi ma jissuġġerixx differenza sinifikanti fis-sigurtà meta mqabbel mal-pazjenti li għandhom anqas minn 65 sena.

Pazjenti obeži

F'popolazzjoni ta' prova klinika kkontrollata, il-profil tar-reazzjonijiet avversi fil-pazjenti b'BMI > 40 (86/1436 jew 6 %) ma wera ebda differenza sinifikanti relattiva għall-pazjenti b'BMI ≤ 40. Madankollu, hija rrakkomandata kawtela f' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz ta'

ADR Reporting

Website: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Il-manifestazzjonijiet ta' doża eċċessiva ta' fentanyl huma estensjoni tal-azzjonijiet farmakoloġiċi tiegħu, l-aktar effett serju jkun dipressjoni respiratorja (ara sezzjoni 5.2).

Kura

Għall-ġestjoni ta' dipressjoni respiratorja, kontromiżuri immedjati jinkludu t-tneħħija tas-sistema IONSYS u l-istimulazzjoni fiżika jew verbali tal-pazjent. Dawn l-azzjonijiet jistgħu jiġu segwiti bl-ghoti ta' antagonist tal-opjojdi speċifiku bħal naloxone, abbażi tal-ġudizzju kliniku tal-professjonista fil-kura tas-saħħa kuranti. Dipressjoni respiratorja wara doża eċċessiva tista' ddum aktar mill-azzjoni tal-antagonist tal-opjojdi. In-nofs hajja tal-antagonist tista' tkun qasira; għalhekk, għoti jew infużjoni ripetuti tal-antagonist jistgħu jkunu meħtieġa. L-inverzjoni tal-effett narkotiku tista' tirriżulta wkoll f'bidu akut ta' uġiġh u rilaxx ta' katekolamini.

Jekk is-sitwazzjoni klinika tirrikjedi dan, għandu jiġi stabbilit passagġ miftuħ tal-arja (patent airway), possibbilment b'passagġ respiratorju orofaringeali jew tubu endotracheali. Għandu jingħata ossiġenu u r-respirazzjoni tiġi assistita jew ikkontrollata, kif xieraq. Għandhom jinżammu wkoll temperatura tal-ġisem u tehid ta' fluwidi adegwati.

Jekk ikun hemm pressjoni baxxa severa jew persistenti, għandha tiġi kkunsidrata ipovolemija u l-kundizzjoni għandha tiġi ġestita b'terapija b'fluwidu parenterali xieraq jew interventi oħrajn kif meħtieġ, skont il-ġudizzju kliniku tal-professjonista fil-kura tas-saħħa kuranti.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Analġeżiċi; derivati ta' phenylpiperidine; kodiċi ATC: N02AB03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fentanyl huwa analġeżiku tal-opjojdi, li jinteraġixxi b'mod predominanti mar-riċettur μ opjojdi.

Effetti farmakodinamiċi

L-azzjonijiet terapewtiċi prinċipali tiegħu huma l-analgeżija u s-sedazzjoni. L-effetti farmakoloġiċi sekondarji tiegħu huma dipressjoni respiratorja, bradikardija, ipotermja, stitikezza, mijozi, dipendenza fiżika u ewforija (ara sezzjoni 5.2).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' IONSYS għall-kura ta' uġiġh akut ta' natura moderata sa severa wara operazzjoni kienu evalwati f' seba' studji kkontrollati f' 1763 pazjenti IONSYS: tliet studji kkontrollati bi placebo u erba' studji b' kontroll attiv. Il-provi kkontrollati bi placebo kienu jinkludi 791 pazjent li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu nisa (72 %), Kawkasi (82 %), b'età medja bejn 45 u 54 sena (medda bejn 18 u 90 sena), u kienu prinċipalment komposti minn operazzjonijiet li jinkludu proċeduri tal-ghadam ortopediċi u tal-addome t' isfel (inkluż il-pelvi). Il-pazjenti kienu rreġistrati fiit wara operazzjoni kbira jekk ma kinux tolleranti għall-opjojdi, kienu mistennija li jkollhom irkupru mhux ikkumplikat, u talbu tal-inqas 24 siegħa ta' kura b' opjojdi parenterali. Analgeziċi fit-tul jew kwalunkwe analgeżiku mhux opjojde ma kinux permessi. Il-pazjenti kienu inizjalment ittitrati sakemm hassewhom komdi b' fentanyl jew bil-morfina mogħtija ġol-vina, f' liema punt kienu randomizzati għal IONSYS jew sistema ta' placebo korrispondenti. Matul l-ewwel 3 sigħat wara r-reġistrazzjoni, il-pazjenti setgħu jissupplimentaw b' injezzjoni f' daqqa ta' fentanyl mogħti ġol-vina, kif meħtieġ, biex iħossuhom sew. Wara dan il-punt, 727 pazjent baqgħu fl-istudji jużaw biss IONSYS jew is-sistema ta' kontroll, u kienu evalwati għall-effikaċja.

Il-punt ta' tmiem primarju f' kull studju kkontrollat bi placebo kien il-proporzjon ta' rtirar minhabba analgeżija inadegwata matul il-perjodu minn 3 sa 24 siegħa wara l-applikazzjoni ta' IONSYS. Kif indikat fit-Tabella 1 hawn taħt, IONSYS (fentanyl hydrochloride) kien superjuri għal placebo fl-istudji kollha. Analizijiet addizzjonali jissuġġerixxu li t-tip ta' proċedura kirurġika ma kinitx tinfluwenza x-xejriet fil-punti ta' tmiem tal-effikaċja u l-effikaċja ta' IONSYS kienet simili fil-medda kollha tal-indiċijiet tal-massa tal-ġisem studjati (Indiċi tal-Massa tal-Ġisem < 25 sa ≥ 40 kg/m²).

Tabella 1: Pazjenti fi Provi kkontrollati bi Placebo (N=727)			
Perċentwal (n) ta' pazjenti li rtiraw minhabba analgeżija inadegwata Sigħat 3-24			
Studju	IONSYS n=454	Placebo n=273	valur-p
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 kien evalwat ukoll f' erba' provi b' kontroll attiv (fil-biċċa l-kbira nisa (65 %), Kawkasi (85 %), b'età medja ta' 55 sena (medda ta' 18-91 sena), u li prinċipalment kienu komposti minn operazzjonijiet li jinkludu proċeduri tal-ghadam ortopediċi u tal-parti t' isfel tal-addome) permezz ta' reġim standard ta' morfina ġol-vina għal analgeżija skont il-bżonn tal-pazjent (PCA) bħala l-komparatur. F' dawn l-istudji, 1313-il pazjent li saritilhom operazzjoni ewlenija kienu randomizzati għal PCA b' morfina mogħtija ġol-vina (1 mg ta' injezzjoni f' daqqa ġol-vina ta' morfina, lock-out ta' 5 minuti, total ta' 10 mg/h) mogħtija minn pompa, u 1288 pazjent kienu randomizzati għal IONSYS. B' mod simili għall-istudji kkontrollati bi placebo, fil-perjodu eżattament wara l-operazzjoni, il-pazjenti kienu ttitrati sakemm hassewhom komdi b' fentanyl jew b' morfina mogħtija ġol-vina skont il-protokoll tal-isptar. Ladarba hassewhom komdi, il-pazjenti ġew imbagħad randomizzati jew għal IONSYS jew għal kura b' morfina PCA mogħtija ġol-vina. Il-pazjenti ngħataw struzzjonijiet biex jużaw is-sistema għal serħan mill-uġiġh.

Dawn l-istudji evalwaw IONSYS meta mqabbel ma' morfina PCA mogħtija ġol-vina f' diversi proċeduri kirurġiċi li jintużaw b' mod komuni fil-prattika klinika. L-Istudju C-2000-007 evalwa l-pazjenti wara li għaddew minn operazzjonijiet addominali, toraċiċi jew ortopediċi; l-Istudju CAPSS-319 evalwa l-pazjenti wara li saritilhom kirurġija ta' bdil totali tal-ġenbejn; Studju CAPSS-320 ivvaluta IONSYS f' pazjenti wara operazzjonijiet fuq l-addome jew il-pelvi; u l-Istudju FEN-PPA-401 ivvaluta l-pazjenti wara operazzjoni addominali jew ortopedika kbira. Il-pazjenti jistgħu jibqgħu fl-

istudju rispettiv taghhom sa 72 siegħa jekk kienu jehtiegu analgeżija tal-opjojdi parenterali għal dan il-perjodu. Sistema IONSYS ġdida kienet applikata 24 siegħa għal siti differenti fuq il-ġilda, jew aktar kmieni jekk kienu ntużaw id-dożi kollha. Medikazzjoni opjojdi supplimentali mogħtija ġol-vina (fentanyl jew morfina) kienet permessa biss matul l-ewwel 3 sigħat ta' kura b'IONSYS jew morfina PCA. L-użu konkomitanti ta' analgeziċi ma kienx permess wara 3 sigħat fl-Istudji C-2000-007 u CAPSS-320. Fl-Istudju CAPSS-319, nofs il-pazjenti f'kull grupp irċewew rofecoxib wara l-operazzjoni u fl-Istudju FEN-PPA-401, il-pazjenti setgħu jiehdu analgeziċi mhux opjojdi matul il-perjodu tal-istudju. Il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja kienet valutazzjoni globali tal-pazjent tal-metodu ta' kontroll tal-uġiġh f'24 siegħa użat biex tiġi ttestjata l-ekwivalenza bejn IONSYS u l-morfina PCA mogħtija ġol-vina permezz ta' konfini ta' ekwivalenza ta' $\pm 10\%$ speċifikat minn qabel b'intervall ta' kunfidenza ta' 95 % fuq żewġ naħat. Kull pazjent u investigatur intalab jikklassifika l-metodu ta' kontroll tal-uġiġh tal-pazjent bħala hażin, mhux hażin, tajjeb, jew eċċellenti. Ir-riżultati tal-effikaċja wara 24 siegħa, huma pprezentati fit-Tabella 2 ta' hawn taħt għall-popolazzjoni tal-pazjenti evalwabbli. Kif muri hawn taħt, il-punt ta' tmiem primarju, il-proporzjon ta' pazjenti li jirrapportaw il-klassifikazzjoni "Tajba jew Eċċellenti" għaż-żewġ metodi ta' serħan mill-uġiġh fl-erba' studji kollha wrew ekwivalenza, b'kull intervall ta' kunfidenza ta' 95 % li kien inkluż fil-konfini ta' ekwivalenza ta' $\pm 10\%$ speċifikat minn qabel.

Tabella 2
Pazjenti Evalwabbli (n=2569) fi Provi ta' Komparatur Attiv

Studju Nru	IONSYS (fentanyl) n=1271	IV-PCA (morfina) n=1298	95% CI ^{a, b}
Valutazzjoni Globali tal-Pazjent tal-Metodu ta' Kontroll tal-Uġiġh - l-ewwel 24 siegħa (% tal-pazjenti b'klassifikazzjoni tajba jew eċċellenti)			
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% Intervall ta' Kunfidenza għal differenza fil-proporzjonijiet

^b Il-konfini ta' ekwivalenza speċifikat minn qabel kien $\pm 10\%$

Fl-istudji b'kontroll attiv kollha, id-dożaġġ b'IONSYS kien simili għall-użu ta' pompa tal-morfina PCA mogħtija ġol-vina. L-ammont medju ta' opjojdi supplimentali użat matul dan il-hin kienet simili bejn il-pazjenti kkurati b'IONSYS jew morfina PCA jiġifieri medda fl-4 studji kollha ta' doża medja ta' 5.0 - 7.5 mg ta' morfina f'pazjenti kkurati b'IONSYS meta mqabbel mad-doża medja ta' 5.4 - 7.7 mg ta' morfina f'pazjenti li jirċievu morfina PCA. Il-pazjenti li lestew 24 siegħa ta' kura b'IONSYS fis-seba' studji kkontrollati użaw medda wiesgħa ta' 80 doża disponibbli, b'medja ta' 29.0 doża/pazjent (medda ta' 0-93 doża) bil-maġġoranza tal-pazjenti (56.5 %) li jużaw bejn 11 u 50 doża. Sistema IONSYS wahda pprovdiet numru suffiċjenti ta' dozi għal 99 % tal-pazjenti studjati fuq 24 siegħa.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'IONSYS f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika għall-kura ta' uġiġh akut. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Fil-bidu ta' kull doża, kurrent elettriku jghaddi minn ammont determinat minn qabel ta' fentanyl mill-kontenitur li fih is-sustanza attiva mill-ġilda u fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. IONSYS jaghti doża nominali ta' 40 mikrogramma ta' fentanyl fuq perjodu ta' dożaġġ ta' 10 minuti fi stat fiss. Il-bijodisponibbiltà sistemika hija ta' 87 %. Mat-tnehhija mis-sistema wara l-aħħar doża, it-tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' fentanyl fis-serum huwa simili għal dak ta' fentanyl mogħti ġol-vina.

L-assorbiment ta' fentanyl mill-IONSYS huwa simili kemm jekk jiġi applikat fuq il-parti ta' barra tad-driegħ ta' fuq kif ukoll fuq is-sider. Meta s-sistema tiġi applikata fuq il-parti ta' ġewwa tad-driegħ t'isfel, l-ammont ta' fentanyl assorbit huwa madwar 20 % aktar baxx minn dak fil-parti ta' barra tad-driegħ ta' fuq jew is-sider. Il-farmakokinetika ta' fentanyl hija simili kemm b'applikazzjoni ta' darba kif ukoll ta' aktar minn darba f'24 siegħa.

L-assorbiment sistemiku ta' fentanyl jizdied bħala funzjoni li hija indipendenti mill-hin tal-frekwenza tad-dożaġġ, bid-doża inizjali tkun madwar 16-il mikrogramma. Assorbiment fi stat fiss tad-doża nominali ta' 40 mikrogramma jintlaħaq madwar 12-il siegħa wara l-applikazzjoni, li jindika li l-ġilda ssir aktar permeabbli għal fentanyl matul l-ewwel 12-il siegħa. Il-profil ta' assorbiment farmakokinetiku ser jirrepeti ruħu b'kull applikazzjoni fuq sit tal-ġilda ġdid, għalhekk b'kull applikazzjoni ġdida, l-assorbiment ser ikun inizjalment aktar baxx. Konsegwentement, il-pazjent jista' jattiva IONSYS b'mod aktar frekwenti biex iżomm il-livelli ta' fentanyl fid-demmi.

Meta IONSYS jiġi applikat mingħajr ma jiġi attivat il-kurrent elettriku, ir-rata medja ta' assorbiment ta' fentanyl fuq 24 siegħa kienet 2.3 mikrogrammi ta' fentanyl/fis-siegħa, li tindika għoti passiv minimu.

Il-konċentrazzjonijiet medji fis-serum osservati fil-pazjenti wara operazzjoni kienu fil-medda ta' 0.4-1.5 ng/ml fuq perjodu ta' dożaġġ ta' 24 siegħa. B'mod ġenerali, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' fentanyl fis-serum isehħu madwar 15-il minuta wara l-bidu ta' doża.

Wara doża fuq rikjesta ta' fentanyl minn IONSYS, fentanyl għandu nofs hajja ta' assorbiment ta' madwar 15-il minuta.

Distribuzzjoni

Fentanyl huwa lipofiliku ħafna u huwa distribwit sew barra mis-sistema vaskulari, b'volum kbir evidenti ta' distribuzzjoni. Fentanyl jesebixxi farmakokinetika ta' distribuzzjoni fi tliet kompartimenti. B'għoti ġol-vina, in-nofs hajja ta' distribuzzjoni inizjali hija madwar 6 minuti; it-tieni nofs hajja ta' distribuzzjoni hija siegħa, u n-nofs hajja terminali hija ta' 13-il siegħa. L-irbit tal-proteina tal-plażma ta' fentanyl huwa ta' bejn 80 % u 85 %. Il-proteina tal-irbit ewlenija hija l-glikoproteina alpha-1-acid, iżda kemm l-albumina kif ukoll il-lipoproteini jikkontribwixxu sa ċertu punt. Il-frazzjoni libera ta' fentanyl tiżdied bl-aċidożi.

Il-volum medju ta' distribuzzjoni għal fentanyl fi stat fiss huwa 6 L/kg, l-eliminazzjoni medja hija 53 L/h.

Bijotrasformazzjoni

Fentanyl huwa prinċipalment metabolizzat fil-fwied għal norfentanyl minn isoforma ta' CYP3A4. Norfentanyl mhuwiex farmakologikament attiv fl-istudji fl-annimali. Aktar minn 90 % tad-doża mogħtija ta' fentanyl hija eliminata permezz ta' bijotrasformazzjoni għal metaboliti inattivi b'N-dealkilazzjoni u b'idroliżi. Jidher li l-ġilda ma timmetabolizzax fentanyl mogħti b'mod trasdermali.

Eliminazzjoni

Madwar 75 % ta' fentanyl jitneħħa mal-awrina, fil-biċċa l-kbira bhala metaboliti, b'anqas minn 10 % bhala sustanza attiva kif inhi. Madwar 9 % tad-doża tiġi rkuprata mill-ippurġar, primarjament bhala metaboliti. It-total ta' tneħħija mill-plażma ta' fentanyl wara għoti ġol-vina huwa ta' madwar 42 L/h

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-proporzjonalità tad-doża ntweriet minn 25 sa 60 mikrogramma għal kull doża. L-ebda wieħed mill-erba' fatturi demografici studjati [piż (magħlub/obeż), età, razza, jew sess] ma kellu effett sinifikanti fuq l-espożizzjoni għas-sustanza attiva (AUC) wara l-użu ta' IONSYS.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-konċentrazzjonijiet analġeżiċi effikaċi minimi fis-serum ta' fentanyl f'pazjenti li qatt ma ġew ikkurati qabel b'opjojdi għal medda ta' uġiġħ akut wara operazzjoni minn 0.2 sa 1.2 ng/ml; l-effetti mhux mixtieqa jiżiedu fil-frekwenza fil-livelli fis-serum 'il fuq minn 2 ng/ml.

Pazjenti b'polimorfizmi ġenetiċi li jaffettwaw CYP3A4 u CYP3A5

Id-dokumentazzjoni ppubblikata indikat li l-polimorfizmi ta' nukleotide wieħed ta' CYP3A4*22 u CYP3A5*3 jinfluwenzaw il-metabolizmu minn fentanyl għal norfentanyl bil-potenzjal ta' zieda fl-espożizzjoni ta' fentanyl f'pazjenti b'dawn il-polimorfi ġenetiċi. Id-dokumentazzjoni wriet li l-polimorfizmi ġenetiċi jammontaw biss għal ammont żgħir ta' varjabbiltà fil-konċentrazzjonijiet ta' fentanyl b'għoti minn ġol-ġilda. Artiklu iehor ippubblikat ta' 52 pazjent Ġappuniż anzjan wara operazzjoni li kienu qegħdin jirċievu infużjoni kontinwa ġol-vina (IV) ta' fentanyl (0.5-1.5 µg/kg/sieġha) urew zieda fl-espożizzjoni għal fentanyl fil-grupp ta' CYP3A5*3 (3*/3*) milli fil-grupp tat-trasportatur 1*. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa minn dawn l-artikli ppubblikati; madankollu, għandha tintuża kawtela jekk IONSYS jingħata f'pazjenti b'polimorfizmi ġenetiċi ta' CYP3A4 u CYP3A5 (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn dozi ripetuti ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Twettqu studji dwar ir-riproduttività u t-tossiċità għall-iżvilupp permezz tal-għoti parenterali ta' fentanyl. Fi studju fuq il-firien, fentanyl ma influwenzax il-fertilità tal-irġiel. Studji bil-firien nisa żvelaw tnaqqis fil-fertilità u zieda fil-mortalità tal-embriju.

L-effetti fuq l-embriju kienu minhabba t-tossiċità tal-omm u mhux effetti diretti tas-sustanza fuq l-embriju li qed jiżviluppa. Ma kien hemm ebda indikazzjoni ta' effetti teratoġeniċi fl-istudji fiż-żewġ speċijiet (firien u fniek). Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, ir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ tnaqqset ferm f'dozi b'piż tal-omm ftit imnaqqas. Dan l-effett jista' jkun minhabba tibdil fil-kura tal-omm jew effett dirett ta' fetanyil fuq il-frieħ. L-effetti fuq l-iżvilupp somatiku u l-imġiba tal-grieħi ma kinux osservati.

L-ittestjar tal-mutaġeniċità fil-batterja u r-roditori rriżulta f'riżultati negattivi. Fentanyl induċa effetti mutaġeniċi f'ċelloli tal-mammiferi in vitro, paragonabbli għal analġeżiċi tal-opjojdi oħrajn. Riskju mutaġeniku għall-użu ta' dozi terapewtiċi ma jidherx probabbli peress li l-effetti dehru biss f'konċentrazzjonijiet għoljin.

Studju tal-karċinoġeniċità (injezzjonijiet kuljum taħt il-ġilda ta' fentanyl hydrochloride għal sentejn f'firien ta' Sprague Dawley) ma induċa ebda sejba li tindika potenzjal onkoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Assemblaġġ tal-għatu t'isfel:

- *unità ta' lqugħ t'isfel*: polyethylene terephthalate mmodifikat bi glycol
- *hydrogel anodiku*: polacrilin, ilma ppurifikat, sodium hydroxide, alkoħol tal-polyvinyl
- *hydrogel katodiku*: ilma ppurifikat, sodium chloride, sodium citrate, alkoħol tal-polyvinyl, anhydrous citric acid, cetylpyridinium chloride
- *elettrodu anodiku*: saffi ta' fojl tal-fidda u tejp adeżiv li jikkonduċi l-elettriku
- *elettrodu katodiku*: saffi ta' materjal kompost ta' polyisobutylene/silver chloride/carbon black, fojl tal-fidda, u tejp adeżiv li jikkonduċi l-elettriku
- *adeżiv tal-ġilda*: polyisobutene, polyisobutylene, u rosin ester
- *inforra protettiva*: miksi b'rita tal-polyester fuq naħa minnhom bis-silikon.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Uża immedjatement wara li tifthu.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tagħmlux fil-frigġ jew friża.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kull sistema IONSYS hija ppakkjata fi trej issiġillat iffurmat bis-sħana. It-trej fih Kontrollur wieħed u qartas wieħed li fih Unità tal-Mediċina. Il-fojl tal-qartas jinkludi laminazzjoni tan-najlon, fojl tal-aluminju u saff issiġillat bis-sħana ta' kopolimeru tal-polyethylene u polymethacrylic acid.

Kull trej huwa ppakkjat f'kaxxa tal-kartun li tintlewa. Hemm 6 sistemi għal kull kartuna.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Kuntatt mal-hydrogel jista' jkun ta' ħsara għall-bnedmin. Jekk il-hydrogel ta' fentanyl jiġi f'kuntatt mal-ġilda matul l-applikazzjoni jew it-tneħħija, dik il-parti għandha titlaħlaħ b'ammonti kbar ta' ilma. Ma għandux jintuza sapun, alkoħol, jew solventi oħrajn biex jitneħħa l-hydrogel peress li dawn jistgħu jsaħħu l-kapaċità ta' penetrazzjoni tas-sustanza attiva fil-ġilda.

Rimi

Is-sistema IONSYS użata fiha ammont perikoluż ta' fentanyl ġewwa l-għatu aħmar tal-hydrogel. Meta IONSYS jitneħħa mill-ġilda tal-pazjent u matul ir-rimi għandhom jintlibsu l-ingwanti. Is-sistema użata għandha tiġi mmaniġġjata b'attenzjoni mill-ġnubijiet u minn fuq. Għandu jiġi evitat il-kuntatt mal-hydrogel.

Id-disinn tas-sistema jippermetti li l-għatu tal-hydrogel u l-Kontrollur jintrema b'mod separat.

Biex tarmi sistema IONSYS użata:

1. Żomm il-Kontrollur b'id waħda u iġbed it-tab hamra bl-id l-oħra biex tissepara l-għatu tal-hydrogel mis-sistema.

2. Ilwi l-ghatu tal-hydrogel min-nofs bil-parti li twahhal thares 'il gewwa.
3. Armi l-ghatu tal-hydrogel milwi skont ir-rekwiziti lokali ghal prodotti medicinali opjojdi.
4. Armi l-bqija tas-sistema, li jkun fiha l-elettronika, skont il-proceduri tal-isptar ghall-iskart tal-batteriji.

Ghandhom ikunu fis-sehh arrangamenti lokali biex jigi zgurat li s-sistemi jigu rritornati kif xieraq (eż. lill-ispizeriji tal-isptar) ghar-rimi tal-fentanyl li jifdal fil-hydrogel. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incline Therapeutics Europe Ltd
21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1050/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

19 ta' Novembru 2015

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.