

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IONSYS 40 µg w jednej dawce, system transdermalny

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy system IONSYS zawiera chlorowoderek fentanylu, co odpowiada 9,7 mg fentanylu i dostarcza 40 µg fentanylu w jednej dawce, maksymalnie do 80 dawek (3,2 mg/24 godziny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

System transdermalny

System IONSYS składa się z elektronicznego urządzenia sterującego i zbiorniczka na lek z dwoma hydrożelami. Urządzenie sterujące jest koloru białego, posiada oznakowanie 'IONSYS®' oraz cyfrowy wyświetlacz, okienko z diodą oraz umieszczony we wgłębieniu przycisk dawkowania. Zbiorniczek z lekiem od strony podłączenia do urządzenia sterującego ma kolor niebieski, a jego czerwona spodnia obudowa zawiera hydrożele, z których jeden zawiera fentanyl. Po złożeniu produkt IONSYS ma wymiary 47 mm x 75 mm.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

System IONSYS jest wskazany w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego o natężeniu umiarkowanym do silnego u dorosłych pacjentów.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

System IONSYS jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych. Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu opioidów. W związku z dobrze znanym działaniem uzależniającym fentanylu lekarz powinien ocenić na podstawie wywiadu, czy pacjent nie nadużywał leków/narkotyków w przeszłości (patrz punkt 4.4).

#### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania systemu IONSYS u pacjentów należy ustalić odpowiedni poziom dawkowania leku przeciwbólowego (patrz punkt 5.1).

System IONSYS powinien być uruchamiany wyłącznie przez pacjenta.

System IONSYS dostarcza 40 µg fentanylu w jednej dawce przez 10 minut, maksymalnie do 240 µg na godzinę (6 dawek, każda podawana przez 10 minut). System IONSYS jest aktywny albo przez 24 godziny od uruchomienia albo aż do podania 80 dawek, zależnie od tego, który warunek zostanie szybciej spełniony, a następnie przestaje działać.

Po upływie 24 godzin lub podaniu 80 dawek należy założyć nowy system, jeśli będzie to konieczne. Nowy system należy założyć w nowym miejscu na skórze. Po założeniu nowego systemu IONSYS

może zająć konieczność częstszego stosowania systemu przez pacjenta niż podczas pozostałej części 24-godzinnego okresu dawkowania z powodu zmniejszonego wchłaniania fentanylu z systemu przez pierwsze kilka godzin (patrz punkt 5.2).

Maksymalny czas leczenia wynosi 72 godziny, choć u większości pacjentów wystarczy zastosowanie tylko jednego systemu.

Jednorazowo pacjenci nie mogą stosować więcej niż jednego systemu.

Użytych systemów nie należy ponownie stosować.

System IONSYS powinien zostać usunięty przed wypisaniem pacjenta ze szpitala.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Tak jak w przypadku wszystkich produktów zawierających fentanyl, klirens fentanylu może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania. Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne. Jednakże pacjentów w podeszłym wieku należy dokładnie obserwować pod kątem występowania działań niepożądanych po zastosowaniu fentanylu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Zaburzenia czynności wątroby lub nerek*

Zaleca się ostrożność podczas stosowania systemu IONSYS u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności systemu IONSYS u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

System IONSYS jest przeznaczony wyłącznie do podania przezskórnego.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu*

Podczas używania systemu IONSYS należy nosić rękawice. Aby uniknąć spożycia hydrożelu zawierającego fentanyl, co może spowodować zagrażającą życiu hipowentylację lub śmierć, nie wolno dopuścić, aby hydrożel zetknął się z jamą ustną lub błoną śluzową innych okolic ciała.

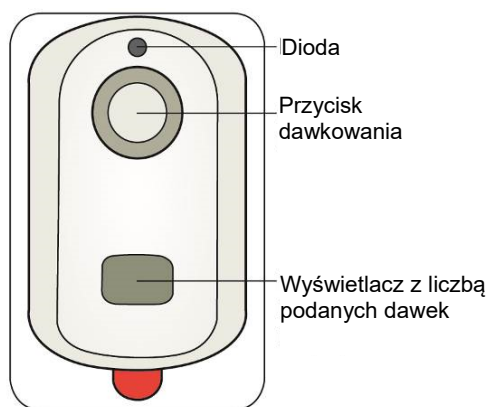
Pacjenci nie mogą dopuścić do zamoczenia systemu IONSYS. Dłuższy kontakt z wodą może spowodować nieprawidłowe działanie systemu lub jego odklejenie.

#### *Przygotowanie miejsca nałożenia*

System IONSYS należy nałożyć na nieuszkodzoną, niepodrażnioną i nienapromienianą skórę. Systemu IONSYS nie należy stosować na zmienione miejsca na skórze, takie jak blizny, oparzenia, tatuaże, itp. Nie nakładać systemu IONSYS na skórę w miejscu zastosowania leków działających miejscowo. Przed nałożeniem systemu należy przyciąć (nie golić) włosy w miejscu nałożenia. Nie nakładać nowego systemu IONSYS w miejscu nałożenia poprzedniego. Przed nałożeniem systemu IONSYS należy przetrzeć miejsce nałożenia gazikiem nasączonym alkoholem i poczekać, aż skóra zupełnie wyschnie. Do oczyszczenia miejsca nałożenia nie należy stosować mydła, olejków, płynów do przemywania skóry lub innych środków, które mogą podrażnić skórę lub zmienić jej właściwości wchłaniania.

#### *Składanie systemu IONSYS*

Nie należy używać systemu IONSYS, jeżeli zamknięcie tacki lub saszetki zawierającej zbiorniczek z lekiem jest naruszone lub uszkodzone.



Podczas składania systemu IONSYS należy nosić rękawice. Należy otworzyć tackę, odciągając wieczko tacki. Otworzyć saszetkę zawierającą zbiorniczek z lekiem, delikatnie rozdierając ją wzdłuż górnej części, począwszy od wstępnego nacięcia. Należy wyjąć zbiorniczek z lekiem z saszetki i zatrzasknąć na nim urządzenie sterujące poprzez wyrównanie położenia obu części i silne dociśnięcie ich do siebie. Po złożeniu na wyświetlaczu cyfrowym urządzenia sterującego zostanie przeprowadzony krótki autotest, podczas którego rozlegnie się sygnał dźwiękowy, pojawi się pojedynczy błysk czerwonej diody, a na wyświetlaczu cyfrowym wyświetli się liczba 88. Na koniec autotestu na wyświetlaczu pokaże się liczba 0, a zielona dioda przejdzie do wolnego trybu emisji błysków, co wskazuje na gotowość systemu IONSYS do nałożenia.

#### *Nałożenie systemu IONSYS*

Należy zdjąć i wyrzucić przezroczystą osłonkę z tworzywa sztucznego pokrywającą warstwę przyklepną uważając, by nie dotknąć hydrożelu. Przyklepną część systemu IONSYS należy mocno dociskać do skóry na klatce piersiowej lub górnej części ramienia przez co najmniej 15 sekund. Należy dociskać palcami zewnętrzne krawędzie, aby uzyskać ściśle przyleganie do skóry. Jeżeli podczas użytkowania system odklei się od skóry, należy wtedy dokładnie przykleić brzegi systemu do skóry za pomocą nie wywołującego uczulenia przylepca, aby uzyskać ściśle przyleganie do skóry. Podczas nakładania należy uważać, by nie naklejać przylepca na okienko z diodą, cyfrowy wyświetlacz ani przycisk dawkowania. Nie należy naciskać przycisku dawkowania.

Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 6.6.

#### *Uwalnianie dawki*

Umieszczony we wgłębieniu przycisk dawkowania znajduje się na urządzeniu sterującym systemem IONSYS. Aby rozpocząć podawanie dawki fentanylu pacjent musi nacisnąć i zwolnić przycisk dawkowania dwa razy w ciągu 3 sekund. System IONSYS powinien być uruchamiany wyłącznie przez pacjenta.

Sygnał dźwiękowy informuje o rozpoczęciu dostarczania dawki przez system IONSYS. Częstotliwość błysków zielonej diody zmieni się z wolnej do szybkiej, a na wyświetlaczu na zmianę będzie wyświetlać się obracające się koło i liczba podanych dawek podczas całego 10-minutowego cyklu podawania. Nie można rozpocząć podawania kolejnej dawki przed zakończeniem trwającego 10 minut cyklu dostarczania poprzedniej dawki. Naciśnięcie przycisku podczas podawania dawki nie spowoduje dostarczenia dodatkowej dawki fentanylu. Po zakończeniu 10-minutowego cyklu podawania dawki, częstotliwość błysków zielonej diody powróci do trybu wolnego, na wyświetlaczu cyfrowym wyświetli się liczba podanych dawek, a system IONSYS będzie gotowy do ponownego użycia przez pacjenta.

Po zakończeniu trwającego 24 godziny okresu stosowania lub po dostarczeniu 80 dawek, zielona dioda zgaśnie, a na wyświetlaczu zacznie migać liczba podanych dawek. Migający wyświetlacz cyfrowy można wyłączyć, naciskając przycisk dawkowania przez sześć sekund.

### Usuwanie

System IONSYS usuwa się ze skóry pacjenta, unosząc czerwoną zawleczkę i odklejając system z miejsca nałożenia na skórę. Podczas usuwania ze skóry pacjenta systemu IONSYS należy nosić rękawiczki i uważać, aby nie dotknąć hydrożelu. Jeżeli podczas usuwania dojdzie do kontaktu produktu leczniczego ze skórą, należy dokładnie przepłukać miejsce kontaktu wodą bez użycia mydła.

System IONSYS można usunąć w dowolnym momencie. Po usunięciu nie należy jednak ponownie nakładać użytego systemu. Jeśli u pacjenta konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia przeciwbólowego, można nałożyć nowy system w innym miejscu na skórze górnej, zewnętrznej części ramienia lub klatki piersiowej.

Należy przestrzegać specjalnych środków ostrożności dotyczących usuwania (patrz punkt 6.6).

### Wykrywanie i usuwanie usterek

Każdy system IONSYS jest przeznaczony do dostarczania maksymalnie 80 dawek fentanylu w 10-minutowych cyklach przez okres 24 godzin. W tabeli poniżej przedstawiono komunikaty o różnych usterekach, które mogą wystąpić oraz prawdopodobną przyczynę usterki i odpowiednie działania, które powinien podjąć użytkownik.

Komunikat o ustercie	Prawdopodobna przyczyna	Konieczna czynność
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nie włącza się dioda</li><li>• Nie włącza się sygnał dźwiękowy</li><li>• Nie włącza się wyświetlacz</li></ul>	Niski poziom baterii lub uszkodzenie systemu	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nie korzystać z systemu.</li><li>2. Poddać system utylizacji w oparciu o instrukcje z punktu 6.6.</li><li>3. Umieścić nowy system w innym miejscu na skórze.</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Czerwona dioda migająca przez 15 sekund</li><li>• Sygnał dźwiękowy trwający 15 sekund</li><li>• System nie jest bezpiecznie przymocowany</li></ul>	Słaby kontakt ze skórą	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Przykleić system do skóry pacjenta przez silne dociśnięcie krawędzi lub zastosowanie nie wywołującego uczulenia przylepca.</li><li>2. Jeżeli ponownie rozlegnie się sygnał dźwiękowy, należy usunąć system i poddać go utylizacji oraz umieścić nowy system w innym miejscu na skórze.</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Czerwona dioda migająca w trybie ciągłym</li><li>• Ciągły sygnał dźwiękowy</li><li>• Liczba dawek wyświetlana w trybie ciągłym</li></ul>	Błąd systemu	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Usunąć system ze skóry pacjenta.</li><li>2. Przytrzymać przycisk dawkowania do zatrzymania sygnału dźwiękowego i zgaśnięcia obrazu na wyświetlaczu.</li><li>3. Poddać system utylizacji w oparciu o instrukcje z punktu 6.6.</li><li>4. Umieścić nowy system w innym miejscu na skórze.</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nie włącza się dioda</li><li>• Nie włącza się sygnał dźwiękowy</li><li>• Migająca liczba dawek na wyświetlaczu</li></ul>	Koniec użytkowania po upływie 24 godzin lub podaniu 80 dawek	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Usunąć system ze skóry pacjenta.</li><li>2. Przytrzymać przycisk dawkowania do zgaśnięcia obrazu na wyświetlaczu.</li><li>3. Poddać system utylizacji</li></ol>

		w oparciu o instrukcje z punktu 6.6. 4. Umieścić nowy system w innym miejscu na skórze.
--	--	--

W przypadku podejrzenia awarii lub usterki technicznej urządzenia, personel medyczny powinien natychmiast usunąć system IONSYS ze skóry pacjenta i skontaktować się z firmą The Medicines Company.

Personel medyczny musi powiadomić pacjenta o konieczności natychmiastowego poinformowania personelu medycznego o podejrzeniu awarii lub usterki technicznej urządzenia.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka depresja oddechowa lub mukowiscydoza.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zabiegiem chirurgicznym personel medyczny musi poinstruować pacjenta w zakresie prawidłowego korzystania z systemu IONSYS po zabiegu.

Po użyciu system IONSYS nadal zawiera potencjalnie niebezpieczną dawkę fentanylu. Instrukcja dotycząca utylizacji, patrz punkt 6.6.

System IONSYS należy usunąć przed badaniem rezonansem magnetycznym (MRI), zabiegiem kardiowersji, defibrylacji, prześwietlenia rentgenowskiego, tomografii komputerowej lub diatermii.

Nadmierne pocenie się może zmniejszyć skuteczność uwalniania fentanylu.

#### Depresja oddechowa

System IONSYS powinien być uruchamiany wyłącznie przez pacjenta, aby uniknąć ryzyka przedawkowania.

Podczas stosowania systemu IONSYS może wystąpić ciężka depresja oddechowa; pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia jej objawów (patrz również punkt 4.9).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych działających na ośrodkowy układ nerwowy może zwiększyć ryzyko wystąpienia depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

#### Przewlekła choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub u pacjentów ze stanami zwiększającymi zagrożenie hipowentylacją wystąpić mogą cięższe działania niepożądane. U takich pacjentów leki opioidowe mogą tłumić czynność ośrodka oddechowego i zwiększać opór w drogach oddechowych.

#### Urazy głowy i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Fentanyl nie powinien być stosowany u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na wewnątrzczaszkowe skutki retencji CO<sub>2</sub>, jak na przykład u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, z zaburzeniami świadomości lub w śpiączce. Opioidy mogą maskować objawy kliniczne u pacjentów z urazami głowy. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania fentanylu u pacjentów z nowotworami mózgu lub innymi znaczącymi zmianami wywołującymi efekt masy guza mózgu.

### Choroby serca

Fentanyl może wywoływać bradykardię lub niedociśnienie tętnicze i z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jego stosowania u pacjentów z bradyarytmią lub jakąkolwiek ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego.

### Porażenna niedrożność jelit

Należy zachować ostrożność podczas stosowania systemu IONSYS u pacjentów z porażenną niedrożnością jelit.

### Możliwości nadużycia i uzależnienie

Fentanyl ma dobrze znane właściwości uzależniające. U pacjentów z wcześniejszym uzależnieniem od leków/alkoholu w wywiadzie zagrożenie wystąpienia uzależnienia podczas stosowania opioidów jest większe. Lekarz powinien ocenić na podstawie wywiadu, czy pacjent nie nadużywał leków/narkotyków w przeszłości i uważnie obserwować takiego pacjenta.

Po wielokrotnym zastosowaniu opioidów może rozwinąć się u pacjentów tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i psychiczne. Przypadki pojawienia się uzależnienia jatrogennego po leczeniu opioidami są rzadkie. Fentanyl może być nadużywany w sposób podobny do innych agonistów opioidowych. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe użycie systemu IONSYS może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu.

### Choroby wątroby

Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Choroby wątroby mogą spowolnić jego eliminację. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie obserwować pod kątem występowania objawów związanych z toksycznością fentanylu.

### Choroby nerek

Mniej niż 10% podanego fentanylu jest wydalane przez nerki w niezmienionej postaci. W przeciwieństwie do morfiny, aktywne metabolity fentanylu nie są wydalane przez nerki. Dane uzyskane po dożylnym podaniu fentanylu pacjentom z niewydolnością nerek wskazują, że dializa może zmieniać objętość dystrybucji fentanylu. Może to wpływać na stężenie leku w surowicy. Jeśli system IONSYS stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy dokładnie obserwować, czy nie występują u nich objawy związane z toksycznością fentanylu.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy dokładnie obserwować pod kątem występowania działań niepożądanych po zastosowaniu fentanylu podczas stosowania systemu IONSYS (patrz punkt 4.2 i 4.8).

### Pacjenci otyli

Ogólny profil działań niepożądanych dla pacjentów z otyłością patologiczną (BMI > 40) nie wskazuje na istotną różnicę w bezpieczeństwie stosowania w porównaniu z pacjentami z indeksem BMI ≤ 40. Zaleca się jednak ostrożność przy przepisywaniu systemu IONSYS pacjentom chorobliwie otyłym, ponieważ są oni bardziej narażeni na wystąpienie innych chorób towarzyszących układowi oddechowego (np. bezdechu sennego), zwiększających zagrożenie hipowentylacją lub cięższymi działaniami niepożądanymi (patrz punkt 4.8).

### Niedosłuch

Należy zachować ostrożność podczas stosowania systemu IONSYS u pacjentów z niedosłuchem, ponieważ mogą nie usłyszeć sygnałów dźwiękowych systemu.

#### Zabiegi chirurgiczne w obrębie klatki piersiowej lub górnej części jamy brzusznej

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące użycia systemu IONSYS u pacjentów po zabiegach operacyjnych w obrębie klatki piersiowej lub górnej części jamy brzusznej. Z tego powodu u tych pacjentów system IONSYS należy stosować ostrożnie.

#### Stan fizyczny

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa systemu IONSYS u pacjentów z kategorią IV stanu fizycznego (tj. pacjentów z ciężką i stale zagrażającą życiu chorobą układową) wg klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA).

#### Pacjenci z polimorfizmem genów CYP3A4 i CYP3A5

Z opublikowanego piśmiennictwa wynika, że ekspozycja na fentanyl u pacjentów z polimorfizmem genów CYP3A4 i CYP3A5 może ulec zwiększeniu przy niewielkiej zmienności stężeń przy podaniu przezskórnym, dlatego też zaleca się ostrożność przy stosowaniu systemu IONSYS u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie innych środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak inne opioidy, leki uspokajające lub nasenne, środki do znieczulenia ogólnego, pochodne fenotiazyny, leki przeciwłękowe, zwiotczające mięśnie szkieletowe, antyhistaminowe o działaniu uspokajającym oraz napoje alkoholowe, może spowodować dodatkowe działanie depresyjne. Wystąpić może hipowentylacja, niedociśnienie tętnicze oraz głębokie uspokojenie lub śpiączka. Z tego powodu, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych produktów leczniczych jednocześnie z systemem IONSYS, konieczna jest szczególna opieka i obserwacja.

Fentanyl, substancja czynna o dużym klirensie, jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4. Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany doustnie w dawce 200 mg na dobę przez 4 dni, nie wpływał w istotny sposób na farmakokinetykę podawanego dożylnie fentanylu. Podawany doustnie rytonawir, jeden z najsilniejszych inhibitorów CYP3A4, zmniejszył o 2/3 klirens podawanego dożylnie fentanylu. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna i nelfinawir) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (takich jak amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, sok z grejfruta i werapamil) z systemem IONSYS może doprowadzić do zwiększenia stężenia fentanylu w osoczu, co może spowodować zwiększenie lub wydłużenie zarówno czasu trwania działania leczniczego, jak i działań niepożądanych oraz spowodować ciężką depresję oddechową. W takiej sytuacji wskazana jest szczególna opieka i obserwacja pacjenta. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru lub innych silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 oraz systemu IONSYS, jeśli pacjent nie jest dokładnie monitorowany.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania częściowych agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) nie jest zalecane. Charakteryzują się one dużym powinowactwem do receptorów opioidowych i stosunkowo małym działaniem wewnętrznym, dlatego częściowo hamują przeciwbólowe działanie fentanylu oraz mogą powodować objawy odstawienne u pacjentów uzależnionych od opioidów.

#### Produkty lecznicze działające na receptory serotoninergiczne

Jednoczesne podanie fentanylu z produktem leczniczym działającym na receptory serotoninergiczne, takim jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty

zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitory monoaminooksydazy (MAOI), może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnego zagrożenia życia.

Ze względu na zgłaszane znaczne i trudne do przewidzenia nasilenie działania opioidowych leków przeciwbólowych przez inhibitory monoaminooksydazy, nie zaleca się stosowania systemu IONSYS u pacjentów, którzy w ciągu minionych 14 dni otrzymywali inhibitory monoaminooksydazy (MAO).

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### Leki o działaniu miejscowym

Nie należy nakładać systemu IONSYS na skórę w miejscu, w którym zastosowano leki o działaniu miejscowym. Należy wybrać inne miejsce nałożenia.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować systemu IONSYS u kobiet w ciąży, jeśli nie jest to absolutnie konieczne.

Nie zaleca się stosowania podczas porodu, ponieważ fentanyl przechodzi przez barierę łożyska, a ośrodek oddechowy płodu jest wrażliwy na leki opioidowe. Jeśli w tym czasie u matki stosowany jest system IONSYS, należy zapewnić natychmiastowy dostęp do antidotum dla dziecka. Po długotrwałym stosowaniu, fentanyl może powodować u noworodka objawy z odstawienia leku.

#### Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią przez 24 godziny po usunięciu systemu IONSYS.

#### Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu fentanylu na płodność człowieka. Badania na szczurach wykazały zmniejszenie płodności i zwiększenie śmiertelności zarodków (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Opioidowe leki przeciwbólowe negatywnie wpływają na psychiczną i (lub) fizyczną zdolność do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności (np. prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn). Pacjentom należy zalecić, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeżeli wystąpi u nich senność, zawroty głowy lub zaburzenia widzenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty oraz reakcje w miejscu nałożenia, takie jak rumień i świąd. Na ogół miały one nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Do najcięższych zgłaszanych działań niepożądanych należały niedociśnienie tętnicze i bezdech, należy więc dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia tych zaburzeń.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych



Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane po zastosowaniu systemu IONSYS. Wszystkie działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia Hipoglikemia Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Niezwykłe sny Pobudzenie Lęk Stan splątania Omamy Nerwowość	Depresja Niezwykłe myśli
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy	Migrena Parestezje Senność Omdlenie	Zaburzenia smaku Osłabienie czucia
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy
Zaburzenia serca			Tachykardia	Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie ortostatyczne, Rozszerzenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Niedotlenienie	Bezdech Kaszel Duszność Czkawka Hipowentylacja	Zaburzenia dotyczące płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Zaparcie Ból brzucha	Suchość w jamie ustnej Niestrawność Wzdęcie Niedrożność jelit	Rozdęcie brzucha Biegunka Odbijanie się
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	Wysypka Nadmierne pocenie się	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból pleców Ból kończyn	Wzmoczone napięcie mięśniowe Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu	Skąpomocz	Zaburzenia oddawania moczu

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Rumień w miejscu nałożenia	Obrzęk w miejscu zastosowania Świąd w miejscu zastosowania Odczyn w miejscu zastosowania Pęcherzyki w miejscu zastosowania Gorączka	Ból w miejscu zastosowania Suchość w miejscu zastosowania Grudki w miejscu zastosowania Osłabienie Dreszcze Odczyn w miejscu zastosowania Ból	Ból w klatce piersiowej Złe samopoczucie Parestezja w miejscu zastosowania Obrzęk w miejscu wkłucia Ból w miejscu wkłucia Obrzęk
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				Powikłania gojenia ran
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>			Leczenie zaburzeń żołądka i jelit	

### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania IONSYS u dzieci i młodzieży są ograniczone do jednego badania klinicznego. W tym badaniu u 28 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat zastosowano leczenie systemem IONSYS fentanyl 40 µg po stwierdzeniu niedostatecznego działania przeciwbólowego w wyniku zastosowania systemu IONSYS fentanyl 25 µg. Wśród tych pacjentów częstość występowania nudności była podobna do pacjentów dorosłych; jednakże zarówno wymioty (32,1%), jak i gorączka (60,7%) były zgłaszane częściej u dzieci i młodzieży, niż u dorosłych. Podsumowując, ograniczone dane dotyczące ekspozycji na lek dzieci i młodzieży są niewystarczające do ustalenia bezpiecznego i skutecznego dawkowania systemu IONSYS u pacjentów poniżej 18 lat.

### Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) stanowili 28% (499/1 763) całkowitej populacji pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych z ekspozycją na system IONSYS 40 µg, przy czym około 10% (174/1 763) pacjentów przyjmujących lek było w wieku ≥ 75 lat. Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania systemu IONSYS fentanyl 40 µg pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat, włączając podgrupę ≥ 75 lat) a ogólną populacją dorosłych pacjentów we wszystkich kontrolowanych badaniach klinicznych. Dlatego też profil działań niepożądanych nie wskazuje na istotną różnicę w bezpieczeństwie stosowania w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat.

### Pacjenci otyli

W populacji w kontrolowanych badaniach klinicznych, profil działań niepożądanych dla pacjentów z wskaźnikiem BMI > 40 (86/1 436 lub 6%) nie wskazał na istotną różnicę w porównaniu z pacjentami z indeksem BMI ≤ 40. Zaleca się jednakże ostrożność w leczeniu tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu odpowiadają jego nasilonym działaniom farmakologicznym, a najpoważniejszym działaniem jest depresja oddechowa (patrz punkt 5.2).

### Leczenie

Natychmiastowe postępowanie w depresji oddechowej polega na usunięciu systemu IONSYS i fizycznej lub werbalnej stymulacji pacjenta. Następnie można podać swoisty preparat z grupy antagonistów opioidowych np. nalokson, w oparciu o ocenę kliniczną personelu medycznego. Depresja oddechowa po przedawkowaniu może utrzymywać się dłużej niż działanie leku z grupy antagonistów opioidowych. Okres półtrwania antagonisty może być krótki i dlatego konieczne może być wielokrotne jego podanie lub ciągły wlew. Odwrócenie działania narkotycznego może spowodować ostre wystąpienie bólu i uwalnianie amin katecholowych.

Jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna, należy przywrócić i utrzymywać drożność dróg oddechowych, jeśli to możliwe za pomocą rurki ustno-gardłowej lub rurki dotchawiczej. Należy podawać tlen i w razie konieczności wspomagać lub kontrolować oddychanie. Należy utrzymywać odpowiednią temperaturę ciała i zapewnić podawanie płynów.

Jeśli wystąpi ciężkie lub utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, należy uwzględnić możliwość wystąpienia hipowolemii i zastosować odpowiednią pozajelitową podaż płynów lub inną interwencję zgodnie z potrzebą, w oparciu o ocenę kliniczną personelu medycznego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; pochodne fenylopiperydyny, kod ATC: N02AB03.

### Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym wykazującym powinowactwo przede wszystkim do opioidowych receptorów  $\mu$ .

### Działanie farmakodynamiczne

Jego głównymi działaniami leczniczymi są zniesienie czucia bólu i uspokojenie. Dodatkowe działania farmakologiczne fentanylu to: depresja oddechowa, bradykardia, hipotermia, zaparcia, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne oraz działanie euforyzujące (patrz punkt 5.2).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność systemu IONSYS w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniono w siedmiu kontrolowanych badaniach z udziałem 1 763 pacjentów, u których zastosowano system IONSYS: trzech badaniach kontrolowanych placebo i czterech badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. W badaniach kontrolowanych

placebo wzięło udział 791 pacjentów, z których większość stanowiły kobiety (72%), pacjenci rasy białej (82%), ze średnią wieku 45-54 lata (zakres 18 - 90 lat), przede wszystkim po zabiegach chirurgicznych obejmujących dolną część jamy brzusznej (w tym miednicę) oraz procedury ortopedyczne. Do badania zakwalifikowano pacjentów krótko po przebytych poważnym zabiegu chirurgicznym, jeżeli nie wykazywali tolerancji na opioidy, nie spodziewano się powikłań po zabiegu i przez co najmniej 24 godziny stosowano opioidy pozajelitowo. Stosowanie długo działających lub nieopioidowych leków przeciwbólowych nie było dozwolone. Początkowo u pacjentów ustalono odpowiedni poziom dawkowania dożylnego fentanylu lub morfiny, a następnie pacjenci byli randomizowani do leczenia systemem IONSYS lub równorzędnym systemem placebo. Podczas pierwszych 3 godzin po włączeniu do badania możliwe było dodatkowe podanie pacjentom jednorazowego wstrzyknięcia dożylnego fentanylu zgodnie z potrzebą w celu zapewnienia komfortu. Po tym etapie w badaniu pozostało 727 pacjentów, stosujących wyłącznie system IONSYS lub system kontrolny, których poddano ocenie skuteczności.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w każdym badaniu kontrolowanym placebo był odsetek pacjentów wykluczonych z badania z powodu niedostatecznego działania przeciwbólowego w okresie od 3 do 24 godzin po zastosowaniu systemu IONSYS. Jak przedstawiono w Tabeli 1 poniżej, wykazano wyższą skuteczność systemu IONSYS (chlorowoderek fentanylu) względem placebo we wszystkich badaniach. Dodatkowe analizy wskazują, że typ zabiegu chirurgicznego nie wpływał na tendencje w zakresie punktów końcowych skuteczności, a skuteczność systemu IONSYS była podobna u pacjentów o różnym indeksie masy ciała (indeks masy ciała < 25 do  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

<b>Tabela 1: Pacjenci w badaniach kontrolowanych placebo (N=727)</b>			
<b>Odsetek (n) pacjentów wykluczonych z badania z powodu niedostatecznego działania przeciwbólowego Godziny 3-24</b>			
<b>Badanie</b>	<b>IONSYS n=454</b>	<b>Placebo n=273</b>	<b>p- wartość</b>
C-2001-011	27 % (64/235)	57 % (116/204)	<0,0001
C-2000-008	25 % (36/142)	40 % (19/47)	0,049
C-95-016	8 % (6/77)	41 % (9/22)	0,0001

System IONSYS oceniono również w czterech badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (przeważnie kobiety (65%), rasa biała (85%), ze średnią wieku 55 lat (zakres 18-91 lat), przede wszystkim po zabiegach chirurgicznych, obejmujących dolną część jamy brzusznej oraz procedury ortopedyczne) przy zastosowaniu standardowego schematu dawkowania morfiny w ramach dożylnego analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA) jako produktu porównawczego. W tych badaniach 1 313 pacjentów po poważnym zabiegu chirurgicznym randomizowano do dożylnego leczenia morfiną w systemie PCA (jednorazowe wstrzyknięcie 1 mg morfiny, okres refrakcji 5 minut, łącznie 10 mg/h) podawanej przez pompę, a 1 288 pacjentów randomizowano do leczenia systemem IONSYS. Podobnie jak w badaniach kontrolowanych placebo, w bezpośrednim okresie po zabiegu, u pacjentów ustalono odpowiedni poziom dawkowania dożylnego fentanylu lub morfiny zgodnie z protokołem szpitalnym. Po osiągnięciu komfortu pacjenci byli randomizowani albo do leczenia systemem IONSYS albo dożylnego leczenia morfiną w systemie PCA. Pacjenci zostali poinstruowani, aby korzystać z systemu dla osiągnięcia działania przeciwbólowego.

W tych badaniach poddano ocenie system IONSYS w porównaniu z dożylnym leczeniem morfiną w systemie PCA po różnych zabiegach chirurgicznych powszechnych w praktyce klinicznej. W badaniu nr C-2000-007 oceniono pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, klatki piersiowej lub procedurach ortopedycznych; w badaniu nr CAPSS-319 oceniono pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu biodrowego; w badaniu nr CAPSS-320 oceniono system IONSYS u pacjentów poddanych zabiegom w obrębie jamy brzusznej i miednicy; oraz w badaniu nr FEN-PPA-401 oceniono pacjentów poddanych poważnym zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej lub ortopedycznym. Pacjenci mogli pozostać w przydzielonej grupie

badawczej do 72 godzin, jeżeli przez ten okres wymagali pozajelitowego podawania opioidów przeciwbólowych. Nowy system IONSYS nakładano co 24 godziny w różnych miejscach na skórze lub szybciej, jeżeli zużyto wszystkie dawki. Dodatkowe zastosowanie dożylnego leku opioidowego (fentanylu lub morfiny) było dozwolone wyłącznie podczas pierwszych 3 godzin leczenia systemem IONSYS lub morfiną w systemie PCA. Jednoczesne stosowanie leków przeciwbólowych nie było dozwolone po 3 godzinach w badaniu nr C-2000-007 i CAPSS-320. W badaniu nr CAPSS-319 połowa pacjentów w każdej grupie otrzymała rofekoksyb w okresie okołoperacyjnym, a w badaniu nr FEN-PPA-401 pacjenci mogli przyjmować nieopiodowe leki przeciwbólne przez cały okres badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była ogólna ocena metody uśmierzenia bólu przez pacjentów po 24 godzinach od jej zastosowania w celu zbadania równoważności pomiędzy systemem IONSYS a dożylną morfiną podaną w systemie PCA przy użyciu z góry określonej granicy równoważności  $\pm 10\%$  z 95% dwustronnym przedziałem ufności. Każdy pacjent oraz badacz był poproszony o ocenę skuteczności metody uśmierzenia bólu u pacjenta jako słabą, dostateczną, dobrą lub bardzo wysoką. Wyniki w zakresie skuteczności dla ocenianej populacji pacjentów po 24 godzinach od zastosowania przedstawiono w Tabeli 2 poniżej. Jak pokazano poniżej, pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. odsetek pacjentów przyznających ocenę „Dobra lub bardzo wysoka skuteczność” dla dwóch metod leczenia przeciwbólowego we wszystkich czterech badaniach, wykazał równoważność, przy czym każdy 95% przedział ufności pozostawał w ramach z góry określonej granicy równoważności  $\pm 10\%$ .

**Tabela 2**  
**Pacjenci poddani ocenie w badaniach z aktywnym produktem porównawczym (n=2569)**

<b>Badanie nr</b>	<b>IONSYS (fentanyl) n=1271</b>	<b>dożylna morfiną w systemie PCA n=1298</b>	<b>95% CI<sup>a, b</sup></b>
<b>Ogólna ocena metody uśmierzenia bólu przez pacjentów po pierwszych 24 godzinach (% pacjentów przyznających ocenę „dobra” lub „bardzo wysoka skuteczność”)</b>			
C-2000-007	75% (232/310)	78% (246/316)	(-9,7%, 3,7%) <sup>a, b</sup>
CAPSS-319	84% (326/389)	83% (331/397)	(-4,7%, 5,6%) <sup>a, b</sup>
CAPSS-320	86% (214/250)	85% (212/251)	(-5,1%, 7,4%) <sup>a, b</sup>
FEN-PPA-401	87% (279/322)	88% (293/334)	(-6,2%, 4,0%) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> 95% przedział ufności dla różnicy odsetka

<sup>b</sup> Z góry określona granica równoważności wynosiła  $\pm 10\%$

W różnych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie dawkowanie w systemie IONSYS było podobne do dawkowania za pomocą pompy do dożylnego podawania morfiny w systemie PCA. Średnia ilość dodatkowo stosowanego leku opioidowego podanego w tym okresie była również podobna u pacjentów poddanych leczeniu systemem IONSYS lub morfiną w systemie PCA, tj. w 4 badaniach zakres średniej dawki morfiny u pacjentów poddanych leczeniu systemem IONSYS wynosił 5,0 - 7,5 mg morfiny w porównaniu z 5,4 - 7,7 mg morfiny u pacjentów poddanych leczeniu morfiną w systemie PCA. Pacjenci, którzy zostali poddani 24-godzinnemu cyklowi leczenia systemem IONSYS w siedmiu kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowali szeroki zakres dostępnych 80 dawek przy średniej 29,0 dawek/pacjenta (zakres 0 - 93 dawki), przy czym większość pacjentów (56,5%) zastosowała od 11 do 50 dawek. Jeden system IONSYS zapewnił dostateczną liczbę dawek przez okres 24 godzin w 99% populacji pacjentów w badaniu.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu IONSYS w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu ostrego bólu. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Przy rozpoczęciu podawania każdej dawki, prąd elektryczny przenosi określoną z góry ilość fentanylu ze zbiorniczka zawierającego substancję czynną, przez skórę do krążenia ogólnego. W ciągu każdego, trwającego 10 minut okresu dawkowania w stanie stacjonarnym, system IONSYS dostarcza nominalną dawkę 40 µg fentanylu. Średnia biodostępność układowa wynosi 87%. Po usunięciu systemu po podaniu ostatniej dawki, stężenie fentanylu w surowicy zmniejsza się podobnie jak po podawaniu dożylnym fentanylu.

Wchłanianie fentanylu z systemu IONSYS jest podobne w przypadku jego nałożenia na górną, zewnętrzną część ramienia lub klatkę piersiową. Gdy system nałożony jest na wewnętrzną część przedramienia, ilość wchłoniętego fentanylu jest o około 20% mniejsza niż w przypadku nałożenia na górną, zewnętrzną część ramienia lub klatkę piersiową. Farmakokinetyka fentanylu jest podobna w przypadku pojedynczego i wielokrotnego zastosowania w okresie 24 godzin.

Ogólnoustrojowe wchłanianie fentanylu zwiększa się z czasem stosowania niezależnie od częstości dawkowania, gdy początkowa dawka stanowi około 16 µg. Farmakokinetyczny stan stacjonarny po zastosowaniu nominalnej dawki 40 µg jest osiągnięty po około 12 godzinach od nałożenia, co wskazuje, że podczas pierwszych 12 godzin zwiększa się przepuszczalność skóry dla fentanylu. Profil farmakokinetyki wchłaniania będzie ten sam po każdorazowym nałożeniu na nowe miejsce na skórze, dlatego z każdym nowym nałożeniem, wchłanianie jest początkowo mniejsze. W rezultacie może zajść konieczność częstszego aktywowania systemu IONSYS przez pacjentów, aby utrzymać stałe stężenie fentanylu we krwi.

Gdy system IONSYS nakłada się bez włączenia prądu, średnia szybkość wchłaniania fentanylu w okresie 24 godzin wynosi 2,3 µg fentanylu/godzinę, co wskazuje na minimalne bierne wchłanianie.

U pacjentów po zabiegach chirurgicznych średnie stężenia w surowicy mieściły się zakresie 0,4-1,5 ng/ml podczas 24-godzinnego okresu dawkowania. Maksymalne stężenie fentanylu w surowicy występuje zazwyczaj po około 15 minutach od rozpoczęcia podawania dawki.

Po podaniu fentanylu w dawce na żądanie z systemu IONSYS okres półtrwania wchłaniania fentanylu wynosi około 15 minut.

### Dystrybucja

Fentanyl charakteryzuje się wysoką lipofilnością i dobrym rozprowadzaniem poza układ naczyniowy przy dużej pozornej objętości dystrybucji. Fentanyl wykazuje trzykompartmentową farmakokinetykę dystrybucji. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania w początkowej fazie dystrybucji wynosi około 6 minut; drugi okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 1 godzinę, a końcowy okres półtrwania w fazie dystrybucji 13 godzin. Białka osocza wiążą od 80% do 85% fentanylu. Głównym białkiem wiążącym jest alfa-1-kwaśna glikoproteina, jednak zarówno albumina jak i lipoproteiny w pewnym stopniu uczestniczą w tym procesie. Wolna frakcja fentanylu zwiększa się przy kwasicy.

Średnia objętość dystrybucji fentanylu w stanie stacjonarnym wynosi 6 l/kg, a średni klirens 53 l/godzinę.

### Metabolizm

Fentanyl jest metabolizowany głównie w wątrobie do norfentanylu przez izoenzym CYP3A4. W badaniach na zwierzętach norfentanyl nie jest farmakologicznie aktywny. Ponad 90% podanej dawki fentanylu eliminowane jest poprzez biotransformację do N-dealkilowanych i hydroksylowanych nieaktywnych metabolitów. Nie wydaje się, aby podawany przezskórnie fentanyl był metabolizowany w skórze.

### Eliminacja

Około 75% fentanylu wydalana się z moczem, głównie w postaci metabolitów, a mniej niż 10% w postaci niezmięnionej substancji czynnej. Około 9% dawki jest wydalane z kałem, głównie w postaci metabolitów. Całkowity klirens fentanylu z osocza po podaniu dożylnym wynosi około 42 l/h.

### Liniowość lub nieliniowość

Wykazano proporcjonalność dawki od 25 do 60 µg na dawkę.

Żaden z czterech badanych czynników demograficznych [masa ciała (szczupły/otyły), wiek, rasa lub płeć] nie miał istotnego wpływu na ekspozycję na substancję czynną (AUC) po zastosowaniu systemu IONSYS.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

U pacjentów nie leczonych wcześniej opioidami, u których zastosowano leczenie ostrego bólu pooperacyjnego, minimalne skuteczne stężenie fentanylu w surowicy wynosi od 0,2 do 1,2 ng/ml; częstość występowania działań niepożądanych wzrasta powyżej stężenia w surowicy na poziomie 2 ng/ml.

### Pacjenci z polimorfizmem genów CYP3A4 i CYP3A5

Z opublikowanego piśmiennictwa wynika, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu CYP3A4\*22 i CYP3A5\*3 wpływa na metabolizowanie fentanylu do norfentanylu, co może skutkować zwiększoną ekspozycją na fentanyl u pacjentów z tymi polimorfizmami genetycznymi. Z piśmiennictwa wynika, że polimorfizmy genetyczne jedynie w niewielkim stopniu wpływają na zmienność stężeń fentanylu przy podaniu przezskórnym. Inny opublikowany artykuł, dotyczący 52 pacjentów w podeszłym wieku z Japonii, którym po zabiegu chirurgicznym podawano ciągły wlew dożylny fentanylu (0,5-1,5 µg/kg/h) wykazał zwiększoną ekspozycję na fentanyl w grupie CYP3A5\*3 (3\*/3\*) względem grupy nosicieli 1\*. Na podstawie opublikowanych artykułów nie można stwierdzić istotności klinicznej, jednakże zaleca się ostrożność przy stosowaniu systemu IONSYS u pacjentów z polimorfizmem genów CYP3A4 i CYP3A5 (patrz punkt 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Przeprowadzono standardowe badania dotyczące toksycznego wpływu fentanylu na rozród i rozwój potomstwa po pozajelitowym podaniu fentanylu. W badaniu na szczurach fentanyl nie wpłynął na płodność u samców. Badania na samicach szczurów wykazały zmniejszenie płodności i zwiększenie śmiertelności zarodków.

Szkodliwy wpływ na zarodek wynikał z toksycznego działania na organizmy matek, a nie był skutkiem bezpośredniego działania substancji na rozwijający się zarodek. Nic nie wskazywało na działanie teratogenne u dwóch gatunków (u szczurów i królików). W badaniach rozwojowych w okresie przed- i pourodzeniowym, współczynnik przeżywalności potomstwa był istotnie zmniejszony, gdy podawano dawki, które nieznacznie zmniejszyły masę ciała matek. Mogło to być spowodowane

zarówno zmianą w jakości opieki matek nad młodymi, jak i bezpośrednim działaniem fentanylu na młode. Nie zaobserwowano wpływu na rozwój somatyczny i zachowanie potomstwa.

Badania mutagenności na bakteriach i gryzoniach dały wyniki ujemne. Fentanyl wykazał *in vitro* działanie mutagenne w komórkach ssaków, porównywalne do innych opioidowych leków przeciwbólowych. Ryzyko działania mutagennego dawek leczniczych wydaje się mało prawdopodobne, ponieważ było ono wywoływane jedynie przez wysokie stężenia.

Badania dotyczące rakotwórczości (codzienne podskórne iniekcje z chlorowodoru fentanylu u szczurów szczepu Sprague Dawley przez okres dwóch lat) nie ujawniły żadnych wyników wskazujących na potencjał onkogenny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Spodnia część obudowy:

- *spodni segment obudowy*: tereftalan polietylenu modyfikowany glikolem
- *hydrożel anody*: polakrylina, woda oczyszczona, sodu wodorotlenek, alkohol poliwinylowy
- *hydrożel katody*: woda oczyszczona, sodu chlorek, sodu cytrynian, alkohol poliwinylowy, kwas cytrynowy bezwodny, cetylopirydyniowy chlorek
- *anoda*: warstwy folii srebrnej i przyklepionego przewodzącego prąd elektryczny
- *katoda*: warstwy materiału kompozytowego poliizobutylen/chlorek srebra/węgiel, folia srebrna i przyklepionego przewodzącego prąd elektryczny
- *klej do skóry*: polibuten, poliizobutylen i ester żywiczny
- *osłonka*: folia poliestrowa pokryta jednostronnie silikonem.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Używać natychmiast po otwarciu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Każdy system IONSYS jest pakowany w szczelnie zamkniętą termoformowaną tackę. Wewnątrz znajduje się jedna jednostka sterująca i jedna saszetka ze zbiorniczkiem na lek. Folia, z której wykonana jest saszetka, składa się z laminatu nylonu, folii aluminiowej i warstwy uszczelnianej na gorąco składającej się z kopolimeru polietylenu i kwasu polimetakrylowego.

Każda tacka opakowana jest w składane pudełko tekturowe. W każdym pudełku znajduje się 6 systemów.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**



Zetknięcie się z hydrożelem może być szkodliwe dla ludzi. Jeśli hydrożel zawierający fentanyl zetknie się ze skórą w czasie nakładania lub usuwania systemu IONSYS, powierzchnię tę należy przemyć dużą ilością wody. Do usuwania hydrożelu nie należy stosować mydła, alkoholu lub innych rozpuszczalników, ponieważ może to zwiększyć przenikanie substancji czynnej przez skórę.

### Usuwanie

Czerwona obudowa z hydrożelem zużytego systemu IONSYS zawiera niebezpieczną dawkę fentanylu. Podczas usuwania ze skóry pacjenta systemu IONSYS oraz jego utylizacji należy nosić rękawiczki. Posługując się systemem, należy przytrzymywać go wyłącznie za boki i wierzchnią część obudowy. Należy unikać kontaktu z hydrożelem.

Konstrukcja systemu pozwala usuwać osobno część obudowy zawierającą hydrożel oraz urządzenie sterujące.

W celu usunięcia zużytego systemu IONSYS należy:

1. Przytrzymując urządzenie sterujące jedną ręką, pociągnąć za czerwoną zawleczkę drugą ręką, aby oddzielić część obudowy zawierającą hydrożel od systemu.
2. Złożyć na połowę, lepką stroną do wewnątrz, część obudowy zawierającą hydrożel.
3. Usunąć złożoną część obudowy zawierającą hydrożel zgodnie z miejscowymi przepisami dotyczącymi opioidowych produktów leczniczych.
4. Usunąć pozostałą część systemu, zawierającą elementy elektroniczne, zgodnie z przepisami szpitalnymi dotyczącymi usuwania zużytych baterii.

Należy zastosować się do lokalnych przepisów, aby mieć pewność, że zużyte systemy będą wycofywane w sposób właściwie zabezpieczający usuwanie pozostałości fentanylu zawartego w hydrożelu (np. do apteki szpitalnej). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1050/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

19 listopada 2015 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.