

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

IONSYS 40 microgramas por dose, sistema transdérmico

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada sistema IONSYS contém cloridrato de fentanilo equivalente a 9,7 mg de fentanilo e liberta 40 microgramas de fentanilo por dose, até um máximo de 80 doses (3,2 mg/24 horas).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Sistema transdérmico

IONSYS é composto por um sistema de controlo eletrónico e uma unidade farmacológica com dois hidrogéis. O sistema de controlo é branco, com a identificação 'IONSYS®', e apresenta um mostrador digital, uma janela luminosa, e um botão embutido para administração da dose. A unidade farmacológica é azul no lado que está ligado ao sistema de controlo e possui um compartimento inferior vermelho contendo os hidrogéis, sendo um dos quais o fentanilo. O sistema transdérmico IONSYS montado mede 47 mm x 75 mm.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

IONSYS é indicado no tratamento da dor aguda pós-operatória, moderada a grave, em doentes adultos.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

IONSYS está restrito apenas a uso hospitalar. O tratamento deve ser iniciado e mantido sob a orientação de um médico com experiência na aplicação de terapêuticas com opioides. Devido ao conhecido potencial para abuso de fentanilo, os médicos devem avaliar os doentes quanto a antecedentes de abuso de drogas (ver secção 4.4).

##### Posologia

Os doentes devem ser titulados para atingir um nível aceitável de analgesia, antes de iniciar a utilização de IONSYS (ver secção 5.1).

IONSYS deve ser apenas ativado pelo doente.

Cada dose de IONSYS liberta 40 microgramas de fentanilo, durante um período de 10 minutos, até um máximo de 240 microgramas por hora (6 doses com a duração de 10 minutos cada). IONSYS funcionará durante 24 horas, depois da montagem do sistema, ou até às 80 doses, consoante o que ocorrer primeiro, ficando depois inoperacional.

Depois de 24 horas ou 80 doses, deve ser aplicado um novo sistema, se necessário. Cada sistema novo deve ser aplicado noutra zona da pele. Com cada nova aplicação de IONSYS, o doente pode precisar de utilizar IONSYS mais frequentemente do que durante o tempo restante do período posológico de 24 horas, devido a uma absorção inferior de fentanilo do sistema nas primeiras horas (ver secção 5.2).

A duração máxima do tratamento é de 72 horas, apesar de a maioria dos doentes só precisar de um único sistema.

Os doentes não devem utilizar simultaneamente mais do que um sistema.  
Os sistemas usados não devem ser reaplicados num doente.

IONSYS deve ser retirado antes de o doente ter alta.

#### *Doentes idosos*

Como acontece com todos os medicamentos de fentanilo, a depuração do fentanilo pode ser reduzida nos doentes idosos, com um conseqüente aumento na semivida. Não é necessário um ajuste posológico específico nos doentes idosos. Contudo, os doentes idosos devem ser vigiados atentamente, a fim de se detetarem efeitos adversos do fentanilo (ver secções 4.4 e 4.8).

#### *Compromisso renal ou hepático*

IONSYS deve ser administrado com precaução aos doentes com compromisso renal ou hepático moderado ou grave (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de IONSYS em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

IONSYS destina-se apenas a utilização por via transdérmica.

#### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Devem ser utilizadas luvas durante o manuseamento de IONSYS. Para evitar a ingestão oral do hidrogel contendo fentanilo, o que pode causar hipoventilação potencialmente fatal ou morte, o hidrogel não deve tocar na boca nem noutras zonas de mucosas.

Os doentes devem evitar molhar o sistema IONSYS. O contacto prolongado com a água pode afetar o desempenho do sistema e fazê-lo descolar da pele.

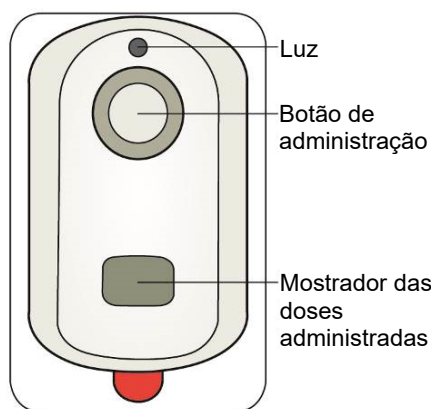
#### *Preparação do local da aplicação*

IONSYS deve ser aplicado sobre a pele intacta, não irritada e não sujeita a irradiação prévia. IONSYS não deve ser aplicado em zonas de pele que apresentem alterações, como cicatrizes, queimaduras, tatuagens, etc. IONSYS não deve ser aplicado igualmente em zonas da pele onde foram aplicados medicamentos de uso tópico. Os pelos no local da aplicação devem ser cortados com tesoura (não rapados) antes da aplicação do sistema. IONSYS não deve ser aplicado numa zona da pele que tenha sido utilizada anteriormente.

O local de aplicação deve ser limpo com uma compressa embebida em álcool, e a pele deve secar completamente antes de se aplicar o sistema IONSYS. Não se deve utilizar sabão, óleos, loções ou quaisquer outros agentes passíveis de irritar a pele ou alterar as suas características de absorção, na limpeza da zona da aplicação.

#### *Montagem do sistema IONSYS*

IONSYS não deve ser utilizado se o selo na bandeja ou a saqueta contendo a unidade farmacológica estiverem quebrados ou danificados.



Devem ser usadas luvas durante a montagem de IONSYS. A bandeja é aberta, retirando a tampa da bandeja. A saqueta contendo a unidade farmacológica deve ser aberta, começando na ranhura pré-cortada e rasgando cuidadosamente a parte superior da saqueta. A unidade farmacológica deve ser retirada da saqueta e o sistema de controlo deve ser encaixado, alinhando de acordo com a forma e pressionando firmemente para unir as duas partes.

Uma vez montado, o mostrador digital do sistema de controlo realizará um breve teste automático durante o qual se ouvirá um "bip", a luz vermelha piscará uma vez e o mostrador digital exibirá o número "88" a piscar. No final deste teste, o mostrador apresentará o número "0" e uma luz verde piscará a um ritmo lento para indicar que IONSYS está pronto para aplicação.

#### *Aplicação do sistema IONSYS*

A película protetora de plástico transparente que cobre o adesivo deve ser retirada e eliminada com precaução de forma a não se tocar nos hidrogéis. IONSYS deve ser pressionado firmemente no local de aplicação, durante pelo menos 15 segundos, com a face adesiva contra a pele do tórax ou da zona superior do braço do doente. A pressão deve ser aplicada, passando os dedos ao longo do rebordo exterior do sistema para assegurar uma boa aderência ao local de aplicação na pele. Se, em qualquer momento durante o período de utilização, o sistema se descolar da pele, poderá ser utilizado um adesivo antialérgico para assegurar o perfeito contacto do sistema com a pele. Quando se aplicar um adesivo, deve ter-se precaução para não tapar a janela luminosa, o mostrador digital ou o botão de administração. O botão de administração não deve ser pressionado.

Para mais pormenores, ver secção 6.6.

#### *Administração da dose*

No sistema de controlo de IONSYS existe um botão embutido para a administração da dose. Para iniciar a administração de uma dose de fentanilo, o doente deve premir e libertar o botão de administração duas vezes num período de 3 segundos. IONSYS deve ser apenas ativado pelo doente.

Após a ativação correta, IONSYS emitirá um "bip" (sinal acústico) indicativo do início da administração da dose. O ritmo de piscadelas da luz verde passará de lento a rápido, e o mostrador digital alternará entre um círculo rotativo e o número de doses administradas durante todo o período de 10 minutos de administração de dose. A dose seguinte não poderá ser iniciada antes de terminar o período prévio de 10 minutos de administração. Pressionar o botão durante o período de administração de uma dose não resultará na administração adicional de fentanilo. Após o período de administração de 10 minutos, a luz verde voltará a piscar lentamente, o mostrador digital apresentará o número de doses que já foram administradas e IONSYS estará pronto para voltar a ser utilizado pelo doente.

Após 24 horas de utilização, ou após a administração de 80 doses, a luz verde apagar-se-á e o número de doses administradas piscará de forma intermitente. O mostrador digital a piscar poderá ser desligado, se o botão de administração for pressionado durante seis segundos.

### Remoção

IONSYS é retirado da pele do doente, levantando o sistema pela patilha vermelha e descolando-o do local de aplicação na pele. Devem ser utilizadas luvas durante a remoção de IONSYS da pele e deve ter-se precaução para evitar qualquer contacto com os hidrogéis. Se o fármaco entrar em contacto com a pele durante a remoção, a zona de contacto deve ser muito bem lavada com água sem recurso a qualquer tipo de sabão.

IONSYS pode ser removido em qualquer altura. No entanto, após remoção de um sistema, este não deverá ser reaplicado. Se o doente necessitar de tratamento adicional da dor, poderá ser aplicado um novo sistema noutra local da pele da zona superior externa do braço ou do tórax.

Devem respeitar-se as precauções especiais para eliminação (ver secção 6.6).

### Resolução de problemas

Cada sistema IONSYS está concebido para libertar até 80 doses de fentanilo, sendo cada uma administrada durante 10 minutos, ao longo de um período de 24 horas. A tabela seguinte indica as diferentes mensagens de erro que podem surgir, assim como a causa provável e as medidas que devem ser tomadas.

<b>Mensagem de erro / <i>feedback</i></b>	<b>Causa provável</b>	<b>Medida necessária</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sem luz</li><li>• Sem sinais sonoros</li><li>• Sem mostrador</li></ul>	Pilhas fracas ou sistema defeituoso	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Não utilize o sistema</li><li>2. Elimine o sistema de acordo com as instruções na secção 6.6</li><li>3. Aplique um novo sistema numa zona diferente da pele</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Luz vermelha a piscar durante 15 segundos</li><li>• Sinal acústico durante 15 segundos</li><li>• Sistema sem aderência total</li></ul>	Contacto inadequado com a pele	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Assegure a aplicação correta do sistema na pele do doente, pressionando-o firmemente ou aplicando um adesivo antialérgico</li><li>2. Se o sistema voltar a emitir sinais sonoros, retire e elimine o sistema, e aplique um sistema novo numa zona diferente.</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Luz vermelha a piscar continuamente</li><li>• Sinal sonoro contínuo</li><li>• Número fixo no mostrador</li></ul>	Erro do sistema	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Retire o sistema da pele do doente</li><li>2. Mantenha o botão de administração premido até o sinal sonoro parar ou o mostrador ficar em branco</li><li>3. Elimine o sistema de acordo com as instruções na secção 6.6</li><li>4. Aplique um novo sistema numa zona diferente da pele</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sem luz</li><li>• Sem sinais sonoros</li><li>• Número a piscar no mostrador</li></ul>	Fim da utilização após 24 horas ou 80 doses	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Retire o sistema da pele do doente</li><li>2. Mantenha o botão de administração premido até o mostrador ficar em branco</li><li>3. Elimine o sistema de acordo com as instruções na secção 6.6</li><li>4. Aplique um novo sistema numa zona diferente da pele</li></ol>

Se o profissional de saúde suspeitar que existe uma avaria ou mau funcionamento, IONSYS deverá ser imediatamente retirado do doente e The Medicines Company deve ser contactada de imediato.

O profissional de saúde deve certificar-se de que o doente está ciente de que qualquer suspeita de avaria ou mau funcionamento do sistema deve ser imediatamente comunicada a um profissional de saúde.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1  
Depressão respiratória grave ou fibrose cística.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Antes de qualquer cirurgia, o profissional de saúde deve certificar-se de que o doente foi devidamente informado sobre como utilizar IONSYS no pós-operatório.

Após a utilização, o sistema IONSYS ainda contém uma quantidade de fentanilo potencialmente perigosa. Para instruções de eliminação, ver secção 6.6.

IONSYS deve ser retirado antes da realização de uma Ressonância Magnética Nuclear (RMN), cardioversão, desfibrilhação, radiografia, TAC ou diatermia.

Uma sudorese excessiva pode reduzir a administração de fentanilo.

#### Depressão respiratória

IONSYS deve ser apenas ativado pelo doente, para evitar uma potencial sobredosagem.

Pode ocorrer uma depressão respiratória significativa associada a IONSYS; os doentes devem ser observados para despiste destes efeitos (ver secção 4.9).

A utilização concomitante de medicamentos com ação a nível do sistema nervoso central (SNC) pode aumentar o risco de depressão respiratória (ver secção 4.5).

#### Doença pulmonar crónica

Nos indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica ou com condições clínicas que os predisponham para hipoventilação, podem ocorrer reações adversas mais graves. Nestes doentes, os opioides podem reduzir o estímulo respiratório e aumentar a resistência das vias aéreas.

#### Traumatismos cranianos e aumento da pressão intracraniana

O fentanilo não deve ser utilizado em doentes que possam ser particularmente sensíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO<sub>2</sub>, nomeadamente doentes com indícios de aumento da pressão intracraniana, alterações da consciência ou em coma. Os opioides podem mascarar a evolução clínica dos doentes com traumatismos cranianos. O fentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com tumores cerebrais ou outras lesões cerebrais ocupando espaço significativas.

#### Doença cardíaca

O fentanilo pode provocar bradicardia ou hipotensão e, por conseguinte, deve ser administrado com precaução a doentes com bradiarritmias ou qualquer doença cardiovascular significativa.

#### Íleo paralítico

IONSYS deve ser utilizado com precaução em doentes com íleo paralítico.

#### Potencial de abuso e dependência

O fentanilo possui um potencial de abuso bem conhecido. Os doentes com antecedentes de dependência de drogas e consumo abusivo de álcool têm um risco acrescido de desenvolver dependência e abuso no tratamento com opioides. Os médicos deverão avaliar os doentes quanto a antecedentes de abuso de drogas e, em caso de existir esses antecedentes, os doentes deverão ser seguidos atentamente.

É possível o desenvolvimento de tolerância e dependência física e psicológica, após a administração repetida de opioides. A adição iatrogénica, após a administração de opioides, é rara. O fentanilo pode ser utilizado de forma abusiva e semelhante ao que acontece com outros agonistas de opioides. O abuso ou má utilização intencional de IONSYS pode resultar em sobredosagem e/ou morte.

#### Doença hepática

O fentanilo é metabolizado em metabolitos inativos no fígado. A doença hepática pode prolongar a eliminação. Os doentes com compromisso hepático devem ser observados cuidadosamente para sinais de toxicidade de fentanilo.

#### Doença renal

A percentagem de fentanilo excretado inalterado pelos rins é inferior a 10%. Ao contrário da morfina, nenhum metabolito ativo de fentanilo é eliminado pelos rins. Os dados obtidos com a administração intravenosa de fentanilo em doentes com insuficiência renal sugerem que o volume de distribuição de fentanilo pode ser alterado pela diálise. Isto pode afetar as concentrações séricas. Se os doentes com compromisso renal receberem IONSYS, devem ser observados atentamente para deteção de sinais de toxicidade do fentanilo.

#### Doentes idosos

Os doentes idosos devem ser vigiados atentamente, a fim de se detetarem efeitos adversos do fentanilo, durante a administração de IONSYS (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Doentes obesos

O perfil global de reações adversas para os doentes com obesidade mórbida (IMC > 40) não sugere uma diferença significativa na segurança, comparativamente a doentes com um IMC ≤ 40. No entanto, recomenda-se precaução na prescrição de IONSYS a doentes com obesidade mórbida porque podem ter um risco acrescido de ter outros problemas respiratórios comórbidos (isto é, apneia do sono) que os predis põem potencialmente para hipoventilação ou reações adversas mais graves (ver secção 4.8).

#### Compromisso auditivo

IONSYS deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso auditivo que poderão não conseguir ouvir os sinais audíveis do sistema.

#### Cirurgias torácicas e abdominais superiores

Os dados disponíveis sobre doentes submetidos a cirurgias torácicas e abdominais superiores são limitados. Por conseguinte, IONSYS deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

#### Condição física

A segurança de IONSYS não está estabelecida em doentes com capacidade funcional IV, de acordo com a classificação da Associação Americana de Anestesiologistas (American Society of Anesthesiologists - ASA) (isto é, em doentes com uma doença sistémica grave que implique um risco de vida constante).

## Doentes com polimorfismos genéticos que afetem o CYP3A4 e o CYP3A5

A literatura publicada indica um potencial para o aumento da exposição do fentanilo em doentes com polimorfismos genéticos que afetem o CYP3A4 e o CYP3A5, com uma pequena variabilidade em concentrações com administração transdérmica. Por conseguinte, IONSYS deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A utilização concomitante de outros agentes depressores do sistema nervoso central, incluindo outros opioides, sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, tranquilizantes, relaxantes musculares, anti-histamínicos sedativos e bebidas alcoólicas, pode provocar efeitos depressores aditivos. Pode ocorrer hipoventilação, hipotensão e sedação profunda ou coma. Por conseguinte, a utilização concomitante de qualquer um destes fármacos com IONSYS requer uma precaução e monitorização especiais.

O fentanilo, uma substância ativa com elevada depuração, é rápida e amplamente metabolizado principalmente pelo CYP3A4. O itraconazol, um potente inibidor do CYP3A4, com 200 mg/dia por via oral, durante 4 dias, não teve qualquer efeito significativo sobre a farmacocinética do fentanilo intravenoso. O ritonavir oral, um dos mais potentes inibidores do CYP3A4, reduziu a depuração do fentanilo intravenoso em dois terços. A utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (como por exemplo, ritonavir, cetoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) ou de inibidores moderados do CYP3A4 (como por exemplo, amprenavir, aprepitanto, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, sumo de toranja e verapamil) com IONSYS pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de fentanilo, que poderá aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como as reações adversas, e até causar depressão respiratória grave. Nesta situação, é apropriada a observação e prestação de cuidados especiais aos doentes. Não é recomendado o uso concomitante de ritonavir ou de outros inibidores potentes ou moderados do CYP3A4 com IONSYS, salvo se o doente for submetido a uma monitorização cuidadosa.

A utilização concomitante de agonistas/antagonistas parciais de opioides (como por exemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) não é recomendada. Têm uma elevada afinidade com os recetores de opioides com atividade intrínseca relativamente baixa e, por conseguinte, antagonizam parcialmente o efeito analgésico do fentanilo e podem induzir sintomas de abstinência em doentes dependentes de opioides.

### Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de fentanilo com um agente serotoninérgico, como um Inibidor da Recaptação Seletiva da Serotonina (IRSS) ou um Inibidor da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN) ou um Inibidor da Monoamina Oxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal.

IONSYS não é recomendado para utilização em doentes que receberam inibidores da monoamina oxidase (MAO) num espaço de 14 dias, porque foi notificado uma potenciação grave e imprevisível causada pelos inibidores da MAO com analgésicos opioides.

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### Medicamentos tópicos

Deve ser evitada a aplicação do sistema IONSYS sobre a pele, na qual tenha sido aplicado qualquer outro medicamento tópico. Deve ser escolhido um local de aplicação alternativo.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização do fentanilo em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). IONSYS não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

A administração durante o parto não é recomendada porque o fentanilo atravessa a placenta e o centro respiratório fetal é sensível aos opiáceos. Se IONSYS for administrado à mãe durante este período, deve ser disponibilizado de imediato um antídoto para administrar ao bebé. Após um tratamento prolongado, o fentanilo pode causar sintomas de abstinência no recém-nascido.

### Amamentação

O fentanilo é excretado para o leite humano. Não é recomendada a amamentação durante 24 horas após a remoção de IONSYS.

### Fertilidade

Não existem quaisquer dados clínicos sobre os efeitos do fentanilo na fertilidade. Estudos realizados em ratos revelaram fertilidade reduzida e aumento da mortalidade dos embriões (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os analgésicos opioides comprometem a capacidade física e/ou mental necessária para a execução de tarefas potencialmente perigosas (como por exemplo, conduzir um carro ou operar maquinaria). Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem a operar maquinaria, se sentirem sonolência, tonturas ou perturbações visuais.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas, vômitos e reações no local da aplicação, tais como eritema e prurido. Estas reações apresentaram maioritariamente uma intensidade ligeira a moderada. As reações adversas mais graves notificadas foram hipotensão e apneia, e todos os doentes devem ser vigiados atentamente para uma deteção precoce.

### Lista das reações adversas em tabela

Foram notificadas as seguintes reações adversas com IONSYS durante os estudos clínicos e no período pós-comercialização. Todas as reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>
<b>Infeções e infestações</b>				Rinite
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Anemia	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Diminuição do apetite	Hipocalcemia Hipoglicemia Hipocaliemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia	Sonhos anormais Agitação Ansiedade	Depressão Ocorrência de pensamentos



			Estado de confusão Alucinações Nervosismo	estranhos
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Tonturas Cefaleia	Enxaqueca Paraestesia Sonolência Síncope	Disgeusia Hipoestesia
<b>Afeções oculares</b>			Visão enevoada	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>				Vertigens
<b>Cardiopatias</b>			Taquicardia	Bradycardia
<b>Vasculopatias</b>		Hipotensão	Hipertensão Hipotensão ortostática Vasodilatação	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Hipoxia	Apneia Tosse Dispneia Soluços Hipoventilação	Doença pulmonar
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Náuseas Vômitos	Obstipação Dor abdominal	Boca seca Dispepsia Flatulência Íleo	Distensão abdominal Diarreia Eructação
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Prurido	Erupção cutânea Hiperidrose	
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			Dorsalgia Dor nas extremidades	Hipertonia Mialgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Retenção urinária	Oligúria	Disúria
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Eritema no local da aplicação	Edema no local da aplicação Prurido no local da aplicação Reações no local da aplicação Vesículas no local da aplicação Pirexia	Dor no local da aplicação Secura no local da aplicação Pápulas no local da aplicação Astenia Arrepios Reações no local da aplicação Dor	Dor no peito Mal-estar Paraestesia no local da aplicação Edema no local da injeção Dor no local da injeção Edema
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>				Complicação de ferimento
<b>Procedimentos cirúrgicos e médicos</b>			Terapia de afeção gastrointestinal	

### População pediátrica

Os dados sobre IONSYS na pediatria estão limitados às informações de um único ensaio clínico. Neste estudo, 28 doentes pediátricos, dos 6 aos 16 anos, foram tratados com IONSYS de 40 microgramas de fentanilo, após analgesia inadequada com IONSYS de 25 microgramas de fentanilo. Entre estes doentes, a incidência de náuseas foi semelhante aos doentes adultos; no entanto, foram notificados vômitos (32,1%) e febre (60,7%) com uma incidência mais elevada em doentes pediátricos, comparativamente aos adultos. Em suma, o tamanho limitado da exposição pediátrica global é

insuficiente para determinar a posologia segura e eficaz de IONSYS em doentes com idade inferior a 18 anos.

#### População idosa

Os doentes idosos ( $\geq 65$  anos) constituíram 28% (499/1763) da exposição total a IONSYS 40 microgramas em ensaios clínicos controlados, sendo que aproximadamente 10% (174/1763) das exposições foram em doentes  $\geq 75$  anos. Em todos os estudos clínicos controlados, não foram observadas quaisquer diferenças globais na segurança de IONSYS de 40 microgramas de fentanilo em doentes idosos ( $\geq 65$  anos, incluindo uma subpopulação  $\geq 75$  anos) e em doentes adultos. Assim sendo, o perfil de reações adversas não sugere uma diferença significativa na segurança, comparativamente a doentes com idade inferior a 65 anos.

#### Doentes obesos

Na população do ensaio clínico controlado, o perfil de reações adversas em doentes com IMC  $> 40$  (86/1436 ou 6%) não revelou qualquer diferença significativa relativamente a doentes com IMC  $\leq 40$ . No entanto, recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao: INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

As manifestações de sobredosagem de fentanilo são uma extensão da sua ação farmacológica, sendo a depressão respiratória o efeito mais grave (ver secção 5.2).

#### Tratamento

Para tratamento da depressão respiratória, as medidas a adotar de imediato incluem a remoção do sistema IONSYS e a estimulação física ou verbal do doente. Estas medidas podem ser seguidas pela administração de um antagonista opioide específico, como a naloxona, com base na avaliação clínica do profissional de saúde responsável. A depressão respiratória após sobredosagem poderá exceder a duração da ação do antagonista opioide. A semivida do antagonista poderá ser curta. Por conseguinte, poderá ser necessária uma administração ou perfusão repetida. A reversão do efeito narcótico também poderá resultar no início agudo de dor e libertação de catecolaminas.

Se a situação clínica o justificar, deve ser estabelecida e mantida uma via aérea permeável, possivelmente com uma via aérea orofaríngea ou tubo endotraqueal. Deve ser administrado oxigénio e aplicada respiração assistida ou controlada, conforme apropriado. A temperatura corporal e a ingestão de líquidos também devem ser mantidas de forma adequada.

Se ocorrer hipotensão grave ou persistente, deve considerar-se a hipótese de hipovolemia e essa condição deve ser tratada com a administração parentérica de líquidos ou outras intervenções adequadas, conforme necessário, com base na avaliação clínica do profissional de saúde responsável.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos, derivados da fenilpiperidina; código ATC: N02AB03.

#### Mecanismo de ação

O fentanilo é um analgésico opioide que interage predominantemente com os recetores opioides  $\mu$ .

#### Efeitos farmacodinâmicos

As suas principais ações terapêuticas são a analgesia e a sedação. Os seus efeitos farmacológicos secundários são depressão respiratória, bradicardia, hipotermia, obstipação, miose, dependência física e euforia (ver secção 5.2).

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de IONSYS para o tratamento da dor pós-operatória aguda, moderada a grave, foi avaliada em sete estudos controlados, realizados em 1763 doentes tratados com IONSYS: três estudos controlados com placebo e quatro estudos controlados com substância ativa. Os ensaios controlados com placebo incluíram 791 doentes, que eram predominantemente do sexo feminino (72%), de raça caucasiana (82%) e com uma idade média de 45 – 54 anos (intervalo: 18 – 90 anos), e abrangeram principalmente cirurgias, incluindo abdominais inferiores (incluindo pélvicas) e procedimentos ortopédicos em ossos. Os doentes foram incluídos no estudo pouco tempo depois de grandes cirurgias, caso não apresentassem tolerância aos opioides, fosse previsível uma recuperação sem complicações e necessitassem, pelo menos, de 24 horas de tratamento parentérico com opioides. Não eram permitidos analgésicos de ação prolongada ou quaisquer analgésicos não opioides. Os doentes foram inicialmente titulados até ao conforto com fentanilo intravenoso ou morfina e, nessa altura, foram distribuídos aleatoriamente para receberem IONSYS ou um sistema equivalente com placebo. Nas primeiras 3 horas após a inclusão no estudo, os doentes podiam receber um suplemento com um bólus intravenoso de fentanilo, caso fosse necessário, para atingirem o conforto. Depois dessa fase, 727 doentes permaneceram no estudo, utilizando apenas o IONSYS ou o sistema de controlo, e foram avaliados em termos de eficácia.

O objetivo primário em cada estudo controlado com placebo foi a proporção de desistências devido a uma analgesia inadequada, durante o período de 3 a 24 horas, após a aplicação de IONSYS. Como ilustrado abaixo, na Tabela 1, IONSYS (cloridrato de fentanilo) foi superior ao placebo em todos os estudos. Análises adicionais sugerem que o tipo de intervenção cirúrgica não influenciou as tendências nos objetivos primários de eficácia e a eficácia de IONSYS foi semelhante em todo o intervalo de índices de massa corporal estudados ( $< 25$  a  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> de IMC).

<b>Tabela 1: Doentes dos ensaios controlados com placebo (N = 727)</b>			
<b>Percentagem (n) de doentes que desistiram devido a analgesia inadequada 3 - 24 horas</b>			
<b>Estudo</b>	<b>IONSYS n = 454</b>	<b>Placebo n = 273</b>	<b>Valor-p</b>
C-2001-011	27% (64/235)	57% (116/204)	<0,0001
C-2000-008	25% (36/142)	40% (19/47)	0,049
C-95-016	8% (6/77)	41% (9/22)	0,0001

IONSYS também foi avaliado em quatro ensaios controlados com substância ativa [predominantemente com doentes do sexo feminino (65%), de raça caucasiana (85%) e com uma idade média de 55 anos (intervalo: 18 – 91 anos) e abrangendo principalmente cirurgias, incluindo abdominais inferiores e procedimentos ortopédicos em ossos], utilizando um regime padrão com morfina intravenosa na analgesia controlada pelo doente (PCA) como comparador. Nestes estudos, 1313 doentes submetidos a grandes cirurgias foram distribuídos aleatoriamente para receber uma PCA com morfina intravenosa (1 mg de morfina em bólus, 5 minutos de bloqueio, total de 10 mg/hora) fornecida por uma bomba, e 1288 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber IONSYS. Tal como os estudos controlados com placebo, os doentes foram titulados até ao conforto com fentanilo ou morfina intravenosos de acordo com o protocolo hospitalar, no período pós-operatório imediato. Assim que estavam confortáveis, os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber IONSYS ou o tratamento com morfina intravenosa com PCA. Os doentes foram ensinados a usarem o sistema para o alívio da dor.

Estes estudos avaliaram o sistema IONSYS *versus* a morfina intravenosa com PCA, em diversos procedimentos cirúrgicos frequentemente vistos na prática clínica. O estudo C-2000-007 avaliou os doentes após terem sido submetidos a cirurgias abdominais, torácicas ou ortopédicas. O estudo CAPSS-319 avaliou doentes depois uma artroplastia total da anca. O estudo CAPSS-320 avaliou o IONSYS em doentes submetidos a cirurgias abdominais e pélvicas, e o estudo FEN-PPA-401 avaliou doentes submetidos a grandes cirurgias abdominais ou ortopédicas. Os doentes podiam permanecer no seu respetivo estudo até 72 horas, se necessitassem de analgesia parentérica com opioides durante este período. Um novo sistema IONSYS foi aplicado cada 24 horas em diferentes zonas da pele, ou até antes, se todas as doses tivessem sido administradas. A medicação suplementar com opioides intravenosos (fentanilo ou morfina) só foi permitida durante as primeiras 3 horas de tratamento com IONSYS ou morfina com PCA. A utilização concomitante de analgésicos não foi permitida após 3 horas nos estudos C-2000-007 e CAPSS-320. No estudo CAPSS-319, metade dos doentes em cada grupo receberam rofecoxib no período perioperatório e, no estudo FEN-PPA-401, os doentes foram autorizados a utilizar analgésicos não opioides durante o período de estudo. O objetivo primário de eficácia foi a avaliação global do doente do método de controlo da dor às 24 horas, utilizado para comprovar a equivalência entre IONSYS e a morfina intravenosa com PCA com recurso a limites de equivalência de  $\pm 10\%$  pré-especificados com um intervalo de confiança bilateral de 95%. A cada doente e investigador foi pedido para classificar o método de controlo da dor do doente como fraco, normal, bom ou excelente. Os resultados de eficácia, decorridas 24 horas, são apresentados abaixo, na Tabela 2, relativa à população de doentes avaliados. Como ilustrado abaixo, o objetivo primário, a proporção de doentes, que deram classificações de “Bom” ou “Excelente” aos dois métodos de alívio da dor nos quatro estudos, demonstrou equivalência, com cada intervalo de confiança de 95% contido nos limites de equivalência de  $\pm 10\%$  pré-especificados.

**Tabela 2**  
**Doentes avaliáveis (N = 2569) em ensaios com comparador ativo**

Estudo N°	IONSYS (fentanilo) N = 1271	PCA IV (morfina) N = 1298	IC a 95% <sup>a, b</sup>
<b>Avaliação global dos doentes do método de controlo da dor – Primeiras 24 horas (% de doentes que deram notas de “bom” ou “excelente”)</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> Intervalo de confiança de 95% para diferença nas proporções

<sup>b</sup> O limite de equivalência pré-especificado foi de  $\pm 10\%$

Nos estudos controlados com princípio ativo, a posologia com IONSYS foi semelhante à utilização da bomba de morfina intravenosa com PCA. A quantidade média de opioides suplementares utilizados durante este período foi igualmente semelhante entre os doentes tratados com IONSYS ou morfina com PCA, isto é, em todos os 4 estudos, um intervalo de uma dose média de 5,0 – 7,5 mg de morfina em doentes tratados com IONSYS, comparativamente a uma dose média de 5,4 – 7,7 mg de morfina em doentes a receber morfina com PCA. Os doentes que completaram as 24 horas de tratamento com IONSYS, nos sete estudos controlados, utilizaram um número abrangente das 80 doses disponíveis, com uma média de 29,0 doses/doente (intervalo de 0 – 93 doses) com a maioria dos doentes (56,5%) a utilizar entre 11 a 50 doses. Um único sistema IONSYS forneceu um número suficiente de doses para 99% dos doentes estudados durante 24 horas.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com IONSYS em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da dor aguda. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

No início de cada dose, uma corrente elétrica transfere uma quantidade predeterminada de fentanilo do reservatório que contém a substância ativa para a pele e para a circulação sistémica. IONSYS fornece uma dose nominal de 40 microgramas de fentanilo, durante cada período de administração de 10 minutos, em estado estacionário. A biodisponibilidade sistémica média é de 87%. Depois da remoção do sistema, após a última dose, o declínio na concentração sérica de fentanil é semelhante à do fentanilo intravenoso.

A absorção do fentanilo do IONSYS é semelhante, quer o sistema seja aplicado na zona superior externa do braço ou no tórax. Quando o sistema é aplicado na zona inferior interna do braço, a quantidade de fentanilo absorvida é aproximadamente 20% inferior à observada na zona superior externa do braço ou tórax. Durante um período de 24 horas, a farmacocinética do fentanilo numa aplicação única é semelhante à de múltiplas aplicações.

A absorção sistémica do fentanilo aumenta como uma função do tempo, independente da frequência da administração, sendo que a dose inicial é aproximadamente 16 microgramas. A absorção em estado estacionário da dose nominal de 40 microgramas é atingida cerca de 12 horas depois da aplicação, indicando que a pele se torna mais permeável ao fentanilo durante as primeiras 12 horas. O perfil de absorção farmacocinético repetir-se-á com cada aplicação num novo local da pele. Por conseguinte, com cada aplicação, a absorção será inferior inicialmente. Consequentemente, o doente pode precisar de ativar o sistema IONSYS mais frequentemente para manter os níveis de fentanilo no sangue.

Quando IONSYS é aplicado sem ativação da corrente elétrica, a taxa de absorção média do fentanilo durante 24 horas foi de 2,3 microgramas de fentanilo/hora, indicando uma administração passiva mínima.

As concentrações séricas médias observadas nos doentes em período pós-cirúrgico situaram-se num intervalo de 0,4 – 1,5 ng/ml, durante um período de administração de 24 horas. Em geral, a concentração sérica máxima de fentanilo ocorre aproximadamente 15 minutos depois do início de uma dose.

Após uma dose sob demanda de fentanilo via IONSYS, o fentanilo apresenta uma semivida de absorção de aproximadamente 15 minutos.

### Distribuição

O fentanilo é altamente lipofílico e é bem distribuído para além do sistema vascular, com um volume de distribuição aparente elevado. O fentanil apresenta uma farmacocinética de distribuição tricompartmentada. Com a administração intravenosa, a semivida de distribuição inicial é aproximadamente 6 minutos; a segunda semivida de distribuição é 1 hora e a semivida terminal é 13 horas. A ligação às proteínas plasmáticas do fentanilo é de 80% a 85%. A principal proteína de ligação é a alfa-1-glicoproteína ácida, mas tanto a albumina como as lipoproteínas contribuem de alguma forma. A fração livre de fentanilo aumenta com a acidose.

O volume médio de distribuição do fentanilo em estado estacionário é de 6 l/kg e a depuração média é de 53 L/h.

#### Biotransformação

O fentanilo é metabolizado principalmente no fígado em norfentanilo através da isoforma CYP3A4. O norfentanilo não é farmacologicamente ativo, em estudos em animais. Mais de 90% da dose administrada de fentanilo são eliminados por biotransformação em metabolitos inativos N-dealquilados e hidroxilados. A pele não parece metabolizar o fentanilo administrado por via transdérmica.

#### Eliminação

Cerca de 75% do fentanilo é excretado na urina, principalmente como metabolitos, sendo que menos de 10% se apresentam sob substância ativa inalterada. Cerca de 9% da dose é recuperada nas fezes, principalmente como metabolitos. A depuração plasmática total do fentanilo, após administração intravenosa, é aproximadamente 42 l/h.

#### Linearidade/não linearidade

A proporcionalidade da dose foi demonstrada desde 25 a 60 microgramas por dose. Nenhum dos quatro fatores demográficos estudados [peso (magreza/obesidade), idade, raça ou sexo] teve um efeito significativo sobre a exposição da substância ativa (AUC) após a utilização de IONSYS.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As concentrações séricas analgésicas eficazes mínimas de fentanilo, em doentes *naives* a opioides, no tratamento de dor aguda pós-operatória, variam entre 0,2 e 1,2 ng/ml. A frequência dos efeitos indesejáveis aumenta com níveis séricos superiores a 2 ng/ml.

#### Doentes com polimorfismos genéticos que afetem o CYP3A4 e o CYP3A5

A literatura publicada indicou que os polimorfismos de nucleotídeo único no CYP3A4\*22 e CYP3A5\*3 influenciam o metabolismo do fentanilo em norfentanilo com o potencial de aumentar a exposição do fentanilo em doentes com estes polimorfismos genéticos. A literatura demonstrou que os polimorfismos genéticos só são responsáveis por um pequeno índice de variabilidade em concentrações com administração transdérmica. Outro artigo publicado sobre 52 doentes idosos japoneses em período pós-operatório, que estavam a receber uma perfusão intravenosa (IV) contínua de fentanilo (0,5 – 1,5 µg/kg/h) demonstrou uma maior exposição do fentanilo no grupo do CYP3A5\*3 (3\*/3\*) do que no do grupo do transportador \*1. Desconhece-se a relevância clínica destes artigos publicados. No entanto, recomenda-se precaução, se IONSYS for administrado em doentes com polimorfismos genéticos do CYP3A4 e o CYP3A5 (ver secção 4.4).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e desenvolvimento padrão com base na administração parentérica de fentanilo. Num estudo realizado em ratos, o fentanilo não influenciou a fertilidade masculina. Os estudos realizados em ratos fêmea revelaram uma fertilidade reduzida e um acréscimo da mortalidade embrionária.

Os efeitos sobre o embrião deveram-se à toxicidade materna e não aos efeitos diretos da substância sobre o embrião em desenvolvimento. Não havia qualquer indicação de efeitos teratogénicos nos estudos realizados com duas espécies (ratos e coelhos). Num estudo sobre o desenvolvimento pré- e pós-natal, a taxa de sobrevivência das crias foi significativamente reduzida com doses que reduziram ligeiramente o peso materno. Este efeito pode dever-se a cuidados maternos alterados ou a um efeito direto do fentanilo nas crias. Não foram observados efeitos sobre o desenvolvimento somático e comportamento das crias.

Os testes de mutagenicidade em bactérias e em roedores apresentaram resultados negativos. Os efeitos mutagénicos induzidos pelo fentanilo em células de mamíferos, *in vitro*, são comparáveis com os de outros analgésicos opioides. Um risco mutagénico com a utilização de doses terapêuticas parece improvável, uma vez que os efeitos só aparecem com concentrações elevadas.

Um estudo de carcinogenicidade (injeções subcutâneas diárias de cloridrato de fentanilo durante dois anos em ratos Sprague Dawley) não induziram quaisquer descobertas indicativas de potencial oncogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Componentes do compartimento inferior:

- *compartimento inferior*: tereftalato de polietileno modificado por glicol
- *hidrogel do ânodo*: poliacrilina, água purificada, hidróxido de sódio, álcool polivinílico
- *hidrogel do cátodo*: água purificada, cloreto de sódio, citrato de sódio, álcool polivinílico, ácido cítrico anidro, cloreto de cetilpiridínio
- *eléctrodo do ânodo*: camadas de folha de prata e fita adesiva condutora eléctrica
- *eléctrodo do cátodo*: camadas de material composto por poli-isobutileno/cloreto de prata/carbono negro, folha de prata e fita adesiva condutora eléctrica
- *adesivo em contacto com a pele*: polibuteno, poli-isobutileno e éster de resina
- *revestimento de libertação*: película de poliéster revestida com silicone numa das faces.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Utilizar imediatamente após a abertura.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Não refrigerar ou congelar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada sistema IONSYS é embalado individualmente numa bandeja termoformada selada. A bandeja contém um sistema de controlo e uma saqueta contendo uma unidade farmacológica. A película da

saqueta é constituída por um laminado de *nylon*, folha de alumínio e uma camada para selagem térmica de um copolímero de polietileno e ácido polimetacrílico.

Cada bandeja é acondicionada numa caixa de cartão desdobrável. Cada caixa contém 6 sistemas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O contacto com o hidrogel pode ser nocivo para os humanos. Se o hidrogel de fentanilo entrar em contacto com a pele durante a aplicação ou remoção, a zona deve ser lavada abundantemente com água. Não devem ser utilizados sabão, álcool ou outros solventes para remover o hidrogel, porque podem potenciar a capacidade da substância ativa de penetrar na pele.

### Eliminação

O sistema IONSYS usado contém uma quantidade perigosa de fentanilo dentro do reservatório do hidrogel vermelho. Devem ser utilizadas luvas aquando da remoção do sistema IONSYS da pele do doente e durante a eliminação. O sistema usado deve ser manuseado cuidadosamente, segurando pelos lados e por cima. O contacto com o hidrogel deve ser evitado.

O *design* do sistema permite a eliminação separada do reservatório do hidrogel e do sistema de controlo.

Para eliminar um sistema IONSYS usado:

1. Segure o sistema de controlo com uma mão e puxe a patilha vermelha com a outra, de forma a retirar o reservatório do hidrogel do sistema.
2. Dobre o reservatório do hidrogel ao meio, com a face aderente para dentro.
3. Elimine o reservatório de hidrogel dobrado, de acordo com os requisitos locais para os medicamentos opioides.
4. Elimine o resto do sistema, contendo os componentes eletrónicos, de acordo com os procedimentos hospitalares para a eliminação de pilhas.

Devem estar em vigor procedimentos locais para assegurar que os sistemas usados são adequadamente devolvidos (por exemplo, às farmácias hospitalares) para a eliminação do fentanilo residual contido no hidrogel. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1050/0001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2015

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

19 de novembro de 2015

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.