

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IONSYS 40 microgram per dosis, systeem voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk IONSYS-systeem bevat fentanylhydrochloride overeenkomend met 9,7 mg fentanyl en levert 40 microgram fentanyl af per dosis, tot een maximum van 80 doses (3,2 mg/24 uur).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Systeem voor transdermaal gebruik

IONSYS bestaat uit een elektronische bedieningseenheid en een geneesmiddeleenheid met twee hydrogels. De bedieningseenheid is wit met het opschrift 'IONSYS[®]' en heeft een digitaal scherm, een lichtvenster en een verzonken drukknop voor dosisactivering. De geneesmiddeleenheid is blauw aan de kant die op de bedieningseenheid wordt aangesloten en heeft een rode onderkant waarin de hydrogels zich bevinden, waarvan er één fentanyl bevat. Het gemonteerde IONSYS-product meet 47 mm x 75 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IONSYS is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige acute postoperatieve pijn bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

IONSYS is uitsluitend voor gebruik in ziekenhuizen. De behandeling moet ingesteld worden door en onder begeleiding blijven van een arts die ervaren is in de toediening van opioïdentherapie. Wegens het bekende risico op misbruik van fentanyl, moeten artsen nagaan of hun patiënten een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik/drugsgebruik hebben (zie rubriek 4.4).

Dosering

Patiënten moeten getitreerd worden tot een aanvaardbaar niveau van pijnstilling voordat met het gebruik van IONSYS wordt gestart (zie rubriek 5.1).

IONSYS mag alleen door de patiënt worden geactiveerd.

Elke dosis IONSYS levert 40 microgram fentanyl af in een tijdsduur van 10 minuten, tot een maximum van 240 microgram per uur (6 doses, elk met een duur van 10 minuten). Na de montage van het systeem werkt IONSYS gedurende 24 uur of gedurende 80 doses, afhankelijk van wat eerst plaatsvindt, waarna het automatisch uitschakelt.

Na 24 uur of 80 doses moet, indien nodig, een nieuw systeem worden gebruikt. Elk nieuw systeem moet op een nieuwe plaats op de huid worden bevestigd. Bij elk gebruik van een nieuw IONSYS-systeem bestaat de mogelijkheid dat de patiënt IONSYS in het begin vaker gebruikt dan tijdens de resterende doseerperiode van 24 uur, omdat er minder fentanyl uit het systeem wordt opgenomen in de eerste uren (zie rubriek 5.2).

De maximale behandelingsduur is 72 uur, hoewel voor de meeste patiënten slechts één systeem zou moeten volstaan.

Patiënten mogen niet meer dan één systeem tegelijkertijd dragen.

Gebruikte systemen mogen niet opnieuw bij een patiënt worden aangebracht.

IONSYS moet verwijderd worden voordat de patiënt wordt ontslagen.

Oudere patiënten

Zoals voor alle producten met fentanyl geldt, kan de klaring van fentanyl bij oudere patiënten verlaagd zijn, wat tot een verhoging van de halfwaardetijd leidt. Voor oudere patiënten is er geen specifieke dosisaanpassing nodig. Zij moeten echter zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van fentanyl (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Verminderde lever- of nierfunctie

IONSYS moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig of ernstig verminderde lever- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IONSYS bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

IONSYS is uitsluitend voor transdermaal gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Bij het gebruik van IONSYS moeten steeds handschoenen worden gedragen. Om orale inname van fentanylbevattende hydrogel te vermijden, wat levensbedreigende hypoventilatie of overlijden kan veroorzaken, mag de hydrogel niet in aanraking komen met de mond of andere gebieden met een slijmvlieslaag.

Patiënten moeten ervoor zorgen dat IONSYS niet nat wordt. Langdurig contact met water kan de werking van het systeem beïnvloeden en kan ertoe leiden dat het systeem loskomt.

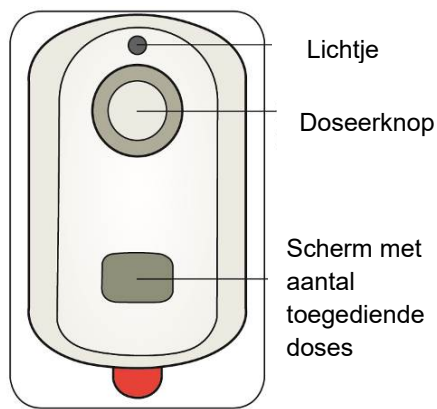
Vorbereiding van de toepassingsplaats

IONSYS moet worden aangebracht op intacte, niet-geïrriteerde en niet-bestraalde huid. IONSYS mag niet worden aangebracht op abnormale huidoppervlakken, zoals littekens, brandwonden, tatoeages, enz. IONSYS mag ook niet worden aangebracht op huid waarop geneesmiddelen voor lokaal gebruik zijn aangebracht. Voordat het systeem wordt aangebracht, moet het haar op de toepassingsplaats worden afgeknipt (niet geschoren). IONSYS mag niet worden aangebracht op een eerder gebruikt huidoppervlak.

De toepassingsplaats moet worden schoongeveegd met een standaard alcoholdoekje en de huid moet volledig droog zijn voordat IONSYS wordt aangebracht. Zepen, oliën, lotions of andere middelen die de huid kunnen irriteren of de absorptiekenmerken ervan kunnen wijzigen, mogen niet worden gebruikt om de toedieningsplaats te reinigen.

IONSYS monteren

IONSYS mag niet worden gebruikt als het sluitzegel op de voorgevormde verpakking of het sachet met de geneesmiddeleenheid verbroken of beschadigd is.



Tijdens het monteren van IONSYS moeten handschoenen worden gedragen. De voorgevormde verpakking wordt geopend door de folie eraf te trekken. Het sachet met de geneesmiddeleenheid moet geopend worden door de bovenkant van het sachet voorzichtig open te scheuren beginnend bij de voorgesneden inkeping. De geneesmiddeleenheid moet uit het sachet worden verwijderd en de bedieningseenheid moet erop geklemd worden door de overeenkomende vormen in elkaar te passen en beide delen stevig tegen elkaar aan te drukken.

Na de montage voert het digitale scherm van de bedieningseenheid een korte zelftest uit waarbij er een hoorbare pieptoon gaat, het rode lichtje eenmaal oplicht en het nummer 88 op het digitale scherm verschijnt. Aan het einde van de zelftest verschijnt het nummer 0 op het scherm en knippert er langzaam een groen lichtje om aan te geven dat IONSYS klaar is voor gebruik.

IONSYS aanbrengen

De transparante plastic bescherm laag die de kleeflaag bedekt, moet voorzichtig verwijderd en afgevoerd worden zonder dat de hydrogels worden aangeraakt. IONSYS moet minstens 15 seconden stevig worden aangedrukt met de kleeflaag tegen de huid van de borstkas of bovenarm van de patiënt. Om ervoor te zorgen dat het systeem goed vastkleeft aan het huidoppervlak, moet met de vingers druk worden uitgeoefend langs de randen. Als het systeem tijdens het gebruik van de huid loskomt, kan een niet-allergene tape worden gebruikt om de randen vast te maken zodat het systeem weer volledig in contact komt met de huid. Bij het aanbrengen van de tape moet erop worden gelet dat de tape niet over het lichtvenster, het digitale scherm of de doseerknop wordt geplakt. De doseerknop mag niet worden ingedrukt.

Voor meer informatie, zie rubriek 6.6.

Een dosis toedienen

Op de bedieningseenheid van IONSYS bevindt zich een verzonken doseerknop. Om de toediening van een dosis fentanyl te starten, moet de patiënt de doseerknop tweemaal in 3 seconden indrukken en weer loslaten. IONSYS mag alleen door de patiënt worden geactiveerd.

Wanneer de toediening is gestart, geeft IONSYS een pieptoon om het begin van de toediening aan te geven. Tijdens de volledige 10 minuten waarin de dosis wordt toegediend, verandert het groene lichtje van een langzaam naar een snel knipperend lichtje en toont het digitale scherm afwisselend een draaiende cirkel en het aantal toegediende doses. De volgende dosis kan pas worden gestart wanneer de voorgaande toedieningsperiode van 10 minuten is afgelopen. Wanneer de knop tijdens de toediening van een dosis wordt ingedrukt, wordt er geen bijkomende fentanyl toegediend. Wanneer de dosis van 10 minuten volledig is toegediend, gaat het groene lichtje weer langzaam knipperen en toont het digitale scherm het aantal toegediende doses. IONSYS kan nu opnieuw door de patiënt worden gebruikt.

Nadat het systeem 24 uur is gebruikt of nadat 80 doses zijn toegediend, dooft het groene lichtje en blijft het scherm met het aantal toegediende doses flikkeren. Het flikkerende digitale scherm kan worden uitgeschakeld door de doseerknop gedurende zes seconden ingedrukt te houden.

IONSYS verwijderen

IONSYS wordt bij de patiënt verwijderd door het systeem bij het rode lipje omhoog te tillen en het voorzichtig van het huidoppervlak weg te trekken. Wanneer IONSYS van de huid wordt verwijderd, moeten handschoenen worden gedragen en moet aanraking van de hydrogels worden vermeden. Als het geneesmiddel tijdens het verwijderen in contact komt met de huid, moet het contactoppervlak grondig gespoeld worden met water zonder gebruik van zeep.

IONSYS kan op elk moment worden verwijderd. Wanneer een systeem is verwijderd, mag hetzelfde systeem echter niet opnieuw worden aangebracht. Als de patiënt verdere pijnbehandeling nodig heeft, kan een nieuw systeem worden aangebracht op een nieuw huidoppervlak op de buitenzijde van de bovenarm of op de borstkas.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen moeten worden nageleefd (zie rubriek 6.6).

Probleemoplossing

Elk IONSYS-systeem is ontworpen om maximaal 80 doses fentanyl met een tijdsduur van 10 minuten toe te dienen gedurende een periode van 24 uur. De tabel hieronder toont de verschillende foutmeldingen die kunnen verschijnen, samen met de mogelijke oorzaak en de uit te voeren handeling.

| Foutmelding/feedback | Mogelijke oorzaak | Vereiste handeling |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Geen lichtje• Geen pieptoon• Het scherm werkt niet | Batterij bijna leeg of defect systeem | <ol style="list-style-type: none">1. Gebruik het systeem niet2. Verwijder het systeem volgens de instructies in rubriek 6.63. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid |
| <ul style="list-style-type: none">• Rood knipperlichtje gedurende 15 seconden• Pieptoon gedurende 15 seconden• Het systeem is niet stevig bevestigd | Slecht contact met de huid | <ol style="list-style-type: none">1. Bevestig het systeem op de huid van de patiënt door de randen stevig aan te drukken of door niet-allergene tape aan te brengen2. Als het systeem opnieuw een pieptoon geeft, verwijder het dan en voer het af. Plaats vervolgens een nieuw systeem op een andere plaats op de huid. |
| <ul style="list-style-type: none">• Voortdurend knipperend rood lichtje• Voortdurende pieptoon• Nummer op het scherm | Systeemfout | <ol style="list-style-type: none">1. Verwijder het systeem bij de patiënt2. Houd de doseerknop ingedrukt totdat de pieptoon stopt en het scherm wordt uitgeschakeld3. Verwijder het systeem volgens de instructies in rubriek 6.64. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid |
| <ul style="list-style-type: none">• Geen lichtje• Geen pieptoon• Knipperend nummer op het scherm | Einde van het gebruik na 24 uur of 80 doses | <ol style="list-style-type: none">1. Verwijder het systeem bij de patiënt2. Houd de doseerknop ingedrukt totdat het scherm wordt uitgeschakeld3. Verwijder het systeem volgens de instructies in rubriek 6.64. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid |

Als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg een defect of storing vermoedt, moet IONSYS onmiddellijk bij de patiënt worden verwijderd en moet onmiddellijk contact worden opgenomen met The Medicines Company.

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet ervoor zorgen dat de patiënt begrijpt dat hij/zij onmiddellijk een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet inlichten bij een vermoeden van een defect of storing.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige ademhalingsdepressie of cystische fibrose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vóór de operatie moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg ervoor zorgen dat de patiënt goed is ingelicht over hoe IONSYS na de operatie moet worden gebruikt.

Na gebruik blijft er een mogelijk gevaarlijke hoeveelheid fentanyl achter in het IONSYS-systeem. Voor instructies voor verwijdering, zie rubriek 6.6.

IONSYS moet verwijderd worden voordat een onderzoek met beeldvorming met magnetische resonantie (MRI), cardioversie, defibrillatie, röntgenonderzoek, CT-scan of diathermie wordt uitgevoerd.

Overmatig zweten kan ertoe leiden dat minder fentanyl wordt afgeleverd.

Ademhalingsdepressie

IONSYS mag alleen door de patiënt worden geactiveerd om mogelijke overdosering te vermijden.

Bij gebruik van IONSYS kan ernstige ademhalingsdepressie optreden en patiënten moeten geobserveerd worden op deze effecten (zie rubriek 4.9).

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel werken, kan het risico op ademhalingsdepressie verhogen (zie rubriek 4.5).

Chronische longziekte

Bij patiënten met een chronisch aspecifieke respiratoire aandoening (COPD) of patiënten met aandoeningen die hen gevoelig maken voor hypoventilatie kunnen ernstigere bijwerkingen optreden. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel verminderen en de weerstand in de luchtwegen verhogen.

Hoofdletsels en verhoogde intracraniale druk

Fentanyl mag niet gebruikt worden bij patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, zoals patiënten bij wie een verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma is aangetoond. Opioïden kunnen het klinisch verloop van patiënten met een hoofdletsel maskeren. Fentanyl moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of andere significante ruimte-innemende letsels in de hersenen.

Hartaandoeningen

Fentanyl kan bradycardie of hypotensie veroorzaken en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bradyaritmie of een andere significante cardiovasculaire aandoening.

Paralytische ileus

IONSYS moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met paralytische ileus.

Mogelijkheid van misbruik en afhankelijkheid

Het is bekend dat fentanyl een mogelijkheid van misbruik inhoudt. Patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenafhankelijkheid/afhankelijkheid van drugs/alcoholmisbruik lopen een groter risico op het ontwikkelen van afhankelijkheid en misbruik bij een behandeling met opioïden. Artsen moeten nagaan of patiënten een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik/drugsgebruik hebben en moeten dergelijke patiënten zorgvuldig opvolgen.

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen tolerantie, fysieke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontstaan. Iatrogene verslaving komt zelden voor na toediening van opioïden. Fentanyl kan misbruikt worden zoals dat bij andere opioïde agonisten het geval kan zijn. Misbruik of opzettelijk foutief gebruik van IONSYS kan tot overdosering en/of de dood leiden.

Leveraandoeningen

Fentanyl wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Een leveraandoening kan de eliminatie vertragen. Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit.

Nieraandoeningen

Minder dan 10% van de toegediende fentanyl wordt door de nieren in onveranderde vorm uitgescheiden. In tegenstelling tot morfine, worden er geen actieve metabolieten van fentanyl door de nieren geëlimineerd. Gegevens afkomstig van intraveneuze fentanyl bij patiënten met nierfalen geven aan dat het distributievolume van fentanyl door dialyse kan worden gewijzigd. Dit kan een effect hebben op de serumconcentratie. Als patiënten met een verminderde nierfunctie IONSYS toegediend krijgen, moeten zij zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit.

Oudere patiënten

Tijdens de toediening van IONSYS moeten oudere patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van fentanyl (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Obese patiënten

Het algemene bijwerkingenprofiel voor patiënten met morbide obesitas (BMI > 40) duidt niet op een betekenisvol verschil in veiligheid vergeleken met patiënten met een BMI ≤ 40. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer IONSYS wordt voorgeschreven aan patiënten met morbide obesitas, aangezien zij een verhoogd risico kunnen lopen op andere comorbide ademhalingsstoornissen (bijv. slaapapneu) waardoor zij gevoeliger kunnen zijn voor hypoventilatie of ernstigere bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Gehoorverlies

IONSYS moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gehoorverlies, aangezien de kans bestaat dat zij de hoorbare signalen van het systeem niet kunnen horen.

Operaties aan de thorax/borstkas en bovenbuik

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten die een operatie aan de thorax/borstkas of bovenbuik ondergingen. IONSYS moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Fysieke toestand

De veiligheid van IONSYS is niet vastgesteld bij patiënten met een fysieke conditie van klasse IV volgens de classificatie van de 'American Society of Anesthesiologists' (ASA) (d.w.z. patiënten met een ernstige systemische aandoening die voortdurend levensbedreigend is).

Patiënten met genetische polymorfismen die CYP3A4 en CYP3A5 aantasten

Gepubliceerde literatuur toont aan dat er een kans bestaat op een verhoogde blootstelling aan fentanyl bij patiënten met genetische polymorfismen die CYP3A4 en CYP3A5 aantasten, waarbij een gering verschil in concentratie bestaat bij transdermale toediening. Daarom moet IONSYS bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïden, sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, tranquilizers, skeletspierrelaxantia, sederende antihistaminica en alcoholische drank, kan bijkomende onderdrukkende effecten veroorzaken. Hypoventilatie, hypotensie en diepe sedatie of coma kunnen optreden. Bij gelijktijdig gebruik van elk van deze geneesmiddelen met IONSYS is daarom bijzondere patiëntenzorg en -observatie vereist.

Fentanyl is een werkzame stof met een hoge klaring en wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4. Itraconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, had na orale toediening van 200 mg/dag gedurende 4 dagen geen significant effect op de farmacokinetiek van intraveneuze fentanyl. Orale ritonavir, een van de krachtigste CYP3A4-remmers, verminderde de klaring van intraveneuze fentanyl met twee derde. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matige CYP3A4-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, grapefruitsap en verapamil) met IONSYS kan tot een verhoging van de plasmaspiegel van fentanyl leiden, wat zowel het therapeutisch effect als bijwerkingen kan doen toenemen of verlengen en waardoor ernstige ademhalingsdepressie kan ontstaan. In deze situatie zijn bijzondere patiëntenzorg en -observatie passend. Gelijktijdig gebruik van ritonavir of andere krachtige of matige CYP3A4-remmers met IONSYS wordt niet aanbevolen tenzij de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van partiële opioïde agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt niet aanbevolen. Deze middelen hebben een sterke affiniteit voor opioïde receptoren met een relatief lage intrinsieke werking, waardoor zij het analgetisch effect van fentanyl partieel neutraliseren en onthoudingsverschijnselen kunnen opwekken bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden.

Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van fentanyl met een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAOI), kan het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen.

IONSYS wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die in de voorgaande 14 dagen een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) hebben toegediend gekregen, aangezien met opioïde analgetica een ernstige en onvoorspelbare potentiëring is gemeld, veroorzaakt door MAO-remmers.

Onderzoek naar interacties is enkel bij volwassenen uitgevoerd.

Geneesmiddelen voor lokaal gebruik

Er moet worden vermeden dat het IONSYS-systeem wordt aangebracht op een huidoppervlak waarop een geneesmiddel voor lokaal gebruik is aangebracht. In dat geval moet er een andere toepassingsplaats worden gekozen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). IONSYS mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met fentanyl noodzakelijk maakt.

Toediening tijdens de bevalling wordt niet aanbevolen aangezien fentanyl de placenta passeert en het ademhalingscentrum van de foetus gevoelig is voor opiaten. Als IONSYS tijdens de bevalling bij de moeder wordt toegediend, moet een antidotum voor het kind onmiddellijk beschikbaar zijn. Na langdurige behandeling kan fentanyl bij de pasgeborene onthoudingsverschijnselen veroorzaken.

Borstvoeding

Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding wordt niet aanbevolen gedurende 24 uur na verwijdering van IONSYS.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid. Uit onderzoek bij ratten is een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde mortaliteit bij de embryo's gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Opioïde analgetica tasten de mentale en/of lichamelijke vaardigheid aan die vereist is om mogelijk gevaarlijke handelingen uit te voeren (bijv. een voertuig besturen of machines bedienen). Patiënten moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen als zij slaperigheid, duizeligheid of visusstoornissen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren nausea, braken en toedieningsplaatsreacties zoals erytheem en pruritus. Deze bijwerkingen hadden meestal een lichte tot matige ernstgraad. De meest ernstige bijwerkingen die gemeld werden, waren hypotensie en apneu. Alle patiënten moeten hierop zorgvuldig worden gecontroleerd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinisch onderzoek en postmarketingervaring met IONSYS gemeld. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

| Stelsel/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden |
|--|----------------------------------|---|---|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | | Rhinitis |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | Anemie | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | Verminderde eetlust | Hypocalciëmie Hypoglykemie Hypokaliëmie |
| Psychische stoornissen | | Insomnia | Abnormale dromen Agitatie Angst Verwarde toestand Hallucinatie Zenuwachtigheid | Depressie Abnormale gedachten |
| Zenuwstelselaandoeningen | | Duizeligheid Hoofdpijn | Migraine Paresthesie Slaperigheid Syncope | Dysgeusie Hypo-esthesie |
| Oogaandoeningen | | | Wazig zien | |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | | Vertigo |
| Hartaandoeningen | | | Tachycardie | Bradycardie |
| Bloedvataandoeningen | | Hypotensie | Hypertensie Orthostatische hypotensie Vasodilatatie | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hypoxie | Apneu Hoesten Dyspneu De hik Hypoventilatie | Longziekte |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Nausea Braken | Constipatie Abdominale pijn | Droge mond Dyspepsie Flatulentie Ileus | Abdominale distensie Diarree Eructatie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Pruritus | Rash Hyperhidrose | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | Rugpijn Pijn in de ledematen | Hypertonie Myalgie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | Urineretentie | Oligurie | Dysurie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Erytheem op de toedieningsplaats | Oedeem op de toedieningsplaats Pruritus op de toedieningsplaats Toedieningsplaatsreactie Blaasjes op de toedieningsplaats Pyrexie | Pijn op de toedieningsplaats Droge huid op de toedieningsplaats Papels op de toedieningsplaats Asthenie Koude rillingen Toedieningsplaatsreactie Pijn | Pijn op de borst Malaise Paresthesie op de toedieningsplaats Oedeem op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats Oedeem |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | | | Wondcomplicatie |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| Chirurgische en medische verrichtingen | | | Behandeling voor maag-darmstelselaandoeningen | |
|---|--|--|---|--|

Pediatrische patiënten

De gegevens over IONSYS bij pediatrische patiënten zijn beperkt tot informatie afkomstig van een enkel klinisch onderzoek. In dit onderzoek werden 28 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar behandeld met IONSYS fentanyl 40 microgram nadat zij onvoldoende analgetisch effect hadden ervaren met IONSYS fentanyl 25 microgram. Bij deze patiënten was de incidentie van nausea vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten, terwijl braken (32,1%) en koorts (60,7%) bij de pediatrische patiënten met een hogere incidentie werden gemeld dan bij volwassenen. Samengevat, volstaat de beperkte omvang van de algemene pediatrische blootstelling niet om advies te geven met betrekking tot een veilige en doeltreffende dosering van IONSYS bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Ouderen

28% (499/1.763) van de patiënten met een totale blootstelling aan IONSYS 40 microgram in gecontroleerd klinisch onderzoek waren oudere patiënten (≥ 65 jaar) en ongeveer 10% (174/1.763) waren patiënten ≥ 75 jaar. Globaal gezien werden er in alle gecontroleerde onderzoeken geen verschillen waargenomen in de veiligheid van IONSYS fentanyl 40 microgram tussen oudere patiënten (≥ 65 jaar, waaronder een subpopulatie van ≥ 75 jaar) en volwassen patiënten. Het bijwerkingenprofiel geeft bijgevolg geen belangrijk verschil in veiligheid aan vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar.

Obese patiënten

Bij de populatie in gecontroleerd klinisch onderzoek toonde het bijwerkingenprofiel van patiënten met een BMI > 40 (86/1.436 of 6%) geen belangrijk verschil ten opzichte van patiënten met een BMI ≤ 40 . Bij deze patiënten is echter voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met fentanyl manifesteert zich als een uitbreiding van de farmacologische werking met ademhalingsdepressie als het meest ernstige effect (zie rubriek 5.2).

Behandeling

Directe tegenmaatregelen ter behandeling van ademhalingsdepressie bestaan uit verwijdering van het IONSYS-systeem en lichamelijke of verbale stimulatie van de patiënt. Deze handelingen kunnen

gevolgd worden door toediening van een specifieke opioïde antagonist zoals naloxon, op geleide van het klinisch oordeel van de behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Ademhalingsdepressie als gevolg van een overdosering kan langer aanhouden dan de werking van de opioïde antagonist. De antagonist heeft mogelijk een korte halfwaardetijd en daarom kan herhaalde toediening of infusie van de antagonist nodig zijn. Een omkering van het narcotisch effect kan ook leiden tot het ontstaan van acute pijn en het vrijkomen van catecholaminen.

Als de klinische situatie dit toelaat, moet er een open luchtweg worden verkregen en behouden, mogelijk met behulp van een orofaryngeale of endotracheale tube. Zo nodig moet zuurstof worden toegediend en de ademhaling worden ondersteund of gecontroleerd. Een adequate lichaamstemperatuur en vochttoevoer moeten eveneens worden gehandhaafd.

Bij ernstige of aanhoudende hypotensie moet hypovolemie worden overwogen en moet de aandoening behandeld worden met gepaste parenterale vochttherapie of, indien nodig, andere interventies op geleide van het klinisch oordeel van de behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, fenylpiperidinederivaten; ATC-code: N02AB03.

Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde analgeticum dat voornamelijk interageert met de opioïde μ -receptor.

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste therapeutische werking bestaat uit pijnstilling en sedatie. De secundaire farmacologische effecten zijn ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, constipatie, mirose, fysieke afhankelijkheid en euforie (zie rubriek 5.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van IONSYS voor de behandeling van matige tot ernstige acute postoperatieve pijn werden beoordeeld in zeven gecontroleerde onderzoeken bij 1.763 patiënten die IONSYS toegediend kregen: drie placebogecontroleerde onderzoeken en vier actief-gecontroleerde onderzoeken. Aan de placebogecontroleerde onderzoeken namen 791 patiënten deel die hoofdzakelijk vrouwen (72%) en blank (82%) waren, met een gemiddelde leeftijd van 45-54 jaar (tussen 18-90 jaar) en die voornamelijk een operatie, waaronder onderbuik- (en bekken-) of een orthopedische botingreep hadden ondergaan. De patiënten werden kort na hun grote operatie in het onderzoek opgenomen als zij niet opioïden-tolerant waren, als er een ongecompliceerd herstel werd verwacht en als zij gedurende minstens 24 uur behandeling nodig hadden met een parenteraal opioïd. Analgetica met een langdurige werking of niet-opioïde analgetica werden niet toegestaan. De patiënten werden in eerste instantie met intraveneuze fentanyl of morfine tot een comfortabel niveau van pijnstilling getitreerd, waarna zij naar IONSYS of een overeenkomstig placebosysteem werden gerandomiseerd. Tijdens de eerste 3 uur in het onderzoek konden de patiënten, indien nodig, een bijkomende intraveneuze bolus van fentanyl krijgen om een comfortabel niveau van pijnstilling te bereiken. Na dit punt bleven 727 patiënten in de onderzoeken geïnccludeerd. Zij gebruikten uitsluitend IONSYS of het controlesysteem en werden beoordeeld op de werkzaamheid.

Het primaire eindpunt in elk placebogecontroleerd onderzoek bestond uit het aantal patiënten dat het onderzoek omwille van onvoldoende pijnstilling vroegtijdig verliet in de periode van 3 tot 24 uur nadat IONSYS was aangebracht. Tabel 1 hieronder toont aan dat IONSYS (fentanylhdrochloride) in alle onderzoeken superieur was aan placebo. Bijkomende analyses geven aan dat het type operatie geen invloed had op de trends in de eindpunten voor werkzaamheid, en de werkzaamheid van

IONSYS was vergelijkbaar voor de verschillende BMI's die werden onderzocht (< 25 tot ≥ 40 kg/m² BMI).

| Tabel 1: Patiënten in placebogecontroleerde onderzoeken (N=727) | | | |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Percentage (n) patiënten die het onderzoek omwille van onvoldoende pijnstilling vroegtijdig verlieten Periode 3 - 24 uur | | | |
| Onderzoek | IONSYS n = 454 | Placebo n = 273 | p-waarde |
| 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 werd ook beoordeeld in vier actief-gecontroleerde onderzoeken (hoofdzakelijk vrouwen (65%), blank (85%) met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar (tussen 18-91 jaar), die voornamelijk operaties, waaronder onderbuikoperaties, en orthopedische botingrepen hadden ondergaan) waarbij als comparator een standaardregime van intraveneuze morfine via patiënt-gecontroleerde analgesie (PCA) werd gebruikt. In deze onderzoeken werden 1.313 patiënten die een grote operatie ondergingen, gerandomiseerd naar PCA met intraveneuze morfine (1 mg morfinebolus, intervaltijd van 5 minuten, in totaal 10 mg/uur) via een pomp toegediend en 1.288 patiënten werden naar IONSYS gerandomiseerd. Net zoals in de placebogecontroleerde onderzoeken werden de patiënten onmiddellijk na de operatie volgens het ziekenhuisprotocol met intraveneuze fentanyl of morfine tot een comfortabel niveau van pijnstilling getitreerd. Zodra zij comfortabel waren, werden de patiënten ofwel naar IONSYS ofwel naar behandeling met intraveneuze morfine via PCA gerandomiseerd. De patiënten kregen de instructie om het systeem voor pijnstilling te gebruiken.

In deze onderzoeken werd IONSYS vergeleken met intraveneuze morfine via PCA bij verschillende heelkundige ingrepen die vaak voorkomen in de klinische praktijk. In onderzoek C-2000-007 werden patiënten beoordeeld nadat zij een abdominale, thoracale of orthopedische operatie hadden ondergaan; in onderzoek CAPSS-319 werden patiënten beoordeeld nadat zij een totale heupartroplastiek hadden ondergaan; in onderzoek CAPSS-320 werd IONSYS geëvalueerd bij patiënten na een buik- of bekkenoperatie en in onderzoek FEN-PPA-401 werden patiënten beoordeeld na een grote abdominale of orthopedische operatie. De patiënten konden gedurende maximaal 72 uur in hun respectievelijk onderzoek blijven, als zij gedurende deze periode nood hadden aan parenterale pijnstilling met opioïden. Om de 24 uur, of eerder als alle doses waren opgebruikt, werd een nieuw IONSYS-systeem op een andere plaats op de huid aangebracht. Bijkomende intraveneuze opioïde medicatie (fentanyl of morfine) werd enkel toegestaan tijdens de eerste 3 uur van de behandeling met IONSYS of morfine via PCA. In onderzoeken C-2000-007 en CAPSS-320 werd gelijktijdig gebruik van analgetica niet toegestaan na de eerste 3 uur. In onderzoek CAPSS-319, kreeg de helft van de patiënten in elke groep rofecoxib perioperatief toegediend en in onderzoek FEN-PPA-401 mochten de patiënten niet-opioïde analgetica gebruiken tijdens de volledige duur van het onderzoek. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de globale beoordeling van de methode voor pijncontrole door de patiënt na 24 uur. Dit werd gebruikt om de equivalentie tussen IONSYS en intraveneuze morfine via PCA na te gaan met behulp van een vooraf bepaalde equivalentiegrens van ± 10% en een tweezijdig betrouwbaarheidsinterval van 95%. Elke patiënt en onderzoeker werd gevraagd om de methode voor pijncontrole bij de patiënt als slecht, redelijk, goed of uitstekend te beoordelen. De resultaten voor de werkzaamheid na 24 uur worden hieronder weergegeven in Tabel 2 voor de beoordeelbare patiëntenpopulatie. Zoals hieronder blijkt, toonde het primaire eindpunt, het aantal patiënten dat “Goed of uitstekend” aangaf voor de twee methoden van pijnverlichting in de vier onderzoeken, een equivalentie aan, waarbij elk betrouwbaarheidsinterval van 95% binnen het bereik van de vooraf bepaalde 10%-equivalentiegrens lag.

Tabel 2
Beoordeelbare patiënten in de onderzoeken met actieve comparator (n=2.569)

| Onderzoeksnr. | IONSYS (fentanyl) n = 1.271 | IV-PCA (morphine) n = 1.298 | 95%-BI ^{a, b} |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Globale beoordeling van de methode voor pijncontrole door de patiënt -1^{ste} 24 uur (% patiënten met als score goed of uitstekend) | | | |
| C-2000-007 | 75% (232/310) | 78% (246/316) | (-9,7%; 3,7%) ^{a, b} |
| CAPSS-319 | 84% (326/389) | 83% (331/397) | (-4,7%; 5,6%) ^{a, b} |
| CAPSS-320 | 86% (214/250) | 85% (212/251) | (-5,1%; 7,4%) ^{a, b} |
| FEN-PPA-401 | 87% (279/322) | 88% (293/334) | (-6,2%; 4,0%) ^{a, b} |

^a 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in aantal

^b De vooraf bepaalde equivalentiegrens was ± 10%

Bij de actief-gecontroleerde onderzoeken was de dosering van IONSYS vergelijkbaar met het gebruik van de intraveneuze PCA-morfinepomp. De gemiddelde hoeveelheid bijkomende opioïden die in deze periode werd gebruikt, was ook vergelijkbaar bij de patiënten die met IONSYS of morphine via PCA werden behandeld. Zo varieerde de gemiddelde dosis morphine in de 4 onderzoeken tussen 5,0-7,5 mg bij de patiënten die met IONSYS werden behandeld, vergeleken met een gemiddelde dosis morphine van 5,4-7,7 mg bij patiënten die morphine via PCA kregen toegediend. De patiënten die de behandeling met IONSYS in de zeven gecontroleerde onderzoeken gedurende 24 uur voltooiden, gebruikten een uiteenlopend aantal van de 80 beschikbare doses, met een gemiddelde van 29,0 doses/patiënt (tussen 0-93 doses). De meeste patiënten (56,5%) gebruikten tussen 11 en 50 doses. Voor 99% van de patiënten die aan de onderzoeken deelnamen, volstond één IONSYS-systeem om hen gedurende 24 uur voldoende doses te geven.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IONSYS in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van acute pijn. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij het starten van elke dosis verplaatst een elektrische stroomstoot een vooraf bepaalde hoeveelheid fentanyl van het reservoir met de werkzame stof door de huid en in de systemische circulatie. Gedurende elke doseringsperiode van 10 minuten levert IONSYS bij *steady state* een nominale dosis van 40 microgram fentanyl af. De gemiddelde systemische biologische beschikbaarheid is 87%. Zodra het systeem na de laatste dosis wordt verwijderd, is de daling in de serumconcentratie van fentanyl vergelijkbaar met die bij intraveneuze fentanyl.

De absorptie van fentanyl afkomstig uit het IONSYS-systeem is vergelijkbaar bij aanbrenging op de buitenzijde van de bovenarm of op de borstkas. Wanneer het systeem op de binnenzijde van de onderarm wordt aangebracht, is de hoeveelheid fentanyl die wordt opgenomen ongeveer 20% lager dan bij toepassing op de buitenzijde van de bovenarm of op de borstkas. De farmacokinetiek van fentanyl is vergelijkbaar bij eenmalige en veelvuldige toepassingen van 24 uur.

De systemische absorptie van fentanyl stijgt in functie van de tijd en is niet afhankelijk van de doseringsfrequentie wanneer de initiële dosis ongeveer 16 microgram bedraagt. Bij *steady state* wordt de absorptie van de nominale dosis van 40 microgram ongeveer 12 uur na het aanbrengen bereikt, wat erop wijst dat fentanyl gemakkelijker in de huid dringt tijdens de eerste 12 uur. Het farmacokinetisch absorptieprofiel herhaalt zich bij elke toepassing op een nieuw huidoppervlak. Bijgevolg is de absorptie initieel lager bij elke nieuwe toepassing. Daardoor kan het zijn dat de patiënt IONSYS vaker activeert om de bloedspiegel van fentanyl te behouden.

Wanneer IONSYS zonder activatie van de elektrische stroom werd gebruikt, bedroeg de gemiddelde absorptiesnelheid van fentanyl gedurende 24 uur 2,3 microgram fentanyl/uur, wat op een minimale, passieve dosislevering wijst.

De gemiddelde serumspiegels die bij patiënten na hun operatie werden waargenomen, varieerden tussen 0,4-1,5 ng/ml gedurende een doseringsperiode van 24 uur. Over het algemeen treedt de maximale serumconcentratie van fentanyl ongeveer 15 minuten na activering van een dosis op.

Na een 'on-demand'-dosis fentanyl toegediend met het IONSYS-systeem heeft fentanyl een absorptiehalfwaardetijd van ongeveer 15 minuten.

Distributie

Fentanyl is zeer lipofiel en wordt goed verdeeld voorbij het vasculaire stelsel, met een groot schijnbaar distributievolume. Fentanyl vertoont een farmacokinetiek met een driecompartimentele distributie. Bij intraveneuze toediening bedraagt de initiële distributiehalfwaardetijd ongeveer 6 minuten. De tweede distributiehalfwaardetijd bedraagt 1 uur en de terminale halfwaardetijd 13 uur. De plasma-eiwitbinding van fentanyl bedraagt 80% tot 85%. Het belangrijkste bindend eiwit is alfa-1-zuur-glycoproteïne, maar zowel albumine als lipoproteïnen leveren een bijdrage. De vrije fractie van fentanyl neemt toe met acidose.

Het gemiddelde distributievolume van fentanyl bij *steady state* is 6 l/kg en de gemiddelde klaring is 53 l/uur.

Biotransformatie

Fentanyl wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd tot norfentanyl door de isovorm van CYP3A4. In dieronderzoek is norfentanyl niet farmacologisch werkzaam. Meer dan 90% van de toegediende dosis fentanyl wordt door middel van biotransformatie geëlimineerd tot N-gedealkyleerde en gehydroxyleerde inactieve metabolieten. De huid lijkt transdermaal toegediende fentanyl niet te metaboliseren.

Eliminatie

Ongeveer 75% van fentanyl wordt, voornamelijk als metabolieten, in de urine uitgescheiden waarvan minder dan 10% als onveranderde werkzame stof. Ongeveer 9% van de dosis wordt in de feces teruggevonden, hoofdzakelijk als metabolieten. De totale plasmaklaring van fentanyl na intraveneuze toediening is ongeveer 42 l/uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De dosisproportionaliteit is aangetoond van 25 tot 60 microgram per dosis. Geen enkele van de vier demografische factoren die onderzocht zijn [gewicht (mager/obees), leeftijd, ras of geslacht] had een significant effect op de blootstelling aan de werkzame stof (AUC) na gebruik van IONSYS.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De minimale effectieve analgetische serumconcentraties van fentanyl bij opioïd-naïeve patiënten die

voor acute postoperatieve pijn werden behandeld, variëren van 0,2 tot 1,2 ng/ml. De frequentie van bijwerkingen neemt toe bij serumconcentraties boven 2 ng/ml.

Patiënten met genetische polymorfismen die CYP3A4 en CYP3A5 aantasten

Gepubliceerde literatuur heeft aangetoond dat 'single-nucleotide'-polymorfismen van CYP3A4*22 en CYP3A5*3 een invloed hebben op de omzetting van fentanyl naar norfentanyl, waardoor er een kans bestaat op een verhoogde blootstelling aan fentanyl bij patiënten met deze genetische polymorfismen. De literatuur heeft aangetoond dat genetische polymorfismen slechts een gering verschil in de fentanylconcentratie veroorzaken bij transdermale toediening. Een ander gepubliceerd artikel over 52 oudere Japanse postoperatieve patiënten die continue intraveneuze (i.v.) fentanylinfusies kregen (0,5 – 1,5 µg/kg/u), toonde een verhoogde blootstelling aan fentanyl in de CYP3A5*3-groep (3*/3*) vergeleken met de 1*-dragergroep. De klinische relevantie van deze gepubliceerde artikelen is niet bekend. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer IONSYS wordt toegediend bij patiënten met genetische polymorfismen van CYP3A4 en CYP3A5 (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Er is standaardonderzoek verricht naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met parenterale toediening van fentanyl. In een onderzoek met ratten had fentanyl geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid. Onderzoek met vrouwelijke ratten toonde een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde mortaliteit bij de embryo's.

De effecten op het embryo werden veroorzaakt door maternale toxiciteit en niet door directe effecten van de stof op de ontwikkeling van het embryo. Onderzoeken met twee diersoorten (ratten en konijnen) wezen niet op teratogene effecten. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling was het overlevingspercentage van de nakomelingen significant verlaagd bij doses die tot een lichte daling van het maternale gewicht leidden. Dit effect kan toegeschreven worden aan een verandering in de maternale zorg of aan een direct effect van fentanyl op de jongen. Er werden geen effecten op de somatische ontwikkeling en het gedrag van de nakomelingen waargenomen.

Mutageniteitstesten met bacteriën en knaagdieren leverden negatieve resultaten op. *In vitro* induceerde fentanyl mutagene effecten bij zoogdiercellen, wat vergelijkbaar is met andere opioïde analgetica. Een mutageen risico bij het gebruik van therapeutische doses lijkt onwaarschijnlijk aangezien de effecten alleen bij hoge concentraties optraden.

Een onderzoek naar carcinogeniteit (dagelijkse subcutane injecties met fentanylhydrochloride gedurende twee jaar bij Sprague-Dawley-ratten) toonde geen bevindingen die op een oncogeen potentieel wijzen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Onderkant van het apparaat:

- *eenheid onderkant*: glycol-gemodificeerd polyethyleentereftalaat
- *anode hydrogel*: polacriline, gezuiverd water, natriumhydroxide, polyvinylalcohol
- *kathode hydrogel*: gezuiverd water, natriumchloride, natriumcitraat, polyvinylalcohol, watervrij citroenzuur, cetylpyridiniumchloride
- *anode elektrode*: lagen van zilverfolie en elektrisch geleidende kleefband
- *kathode elektrode*: samengesteld materiaal bestaande uit lagen van polyisobutyleen/zilverchloride/zwarte koolstof, zilverfolie en elektrisch geleidende kleefband
- *huidkleefband*: polybuteen, polyisobutyleen en harsester
- *bescherm laag*: polyester, aan een kant filmomhuld met siliconen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Onmiddellijk na opening gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elk IONSYS-systeem is verpakt in een met sluitzegel afgesloten, door hitte voorgevormde verpakking. De voorgevormde verpakking bevat een bedieningseenheid en een sachet met een geneesmiddeleenheid. De folie van het sachet is vervaardigd uit een gelaagde structuur van nylon, aluminiumfolie en een door hitte afgesloten laag bestaande uit een copolymeer van polyethyleen en polymethacrylzuur.

Elke voorgevormde verpakking is verpakt in een doos van vouwkarton. Elke doos bevat 6 systemen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Contact met de hydrogel kan schadelijk zijn voor mensen. Als de hydrogel met fentanyl tijdens het aanbrengen of verwijderen in aanraking komt met de huid, moet het huidoppervlak met veel water worden gereinigd. Om de hydrogel te verwijderen mag geen zeep, alcohol of andere oplosmiddelen gebruikt worden, aangezien dit ertoe kan leiden dat de werkzame stof gemakkelijker in de huid dringt.

Het systeem verwijderen

Het gebruikte IONSYS-systeem bevat een gevaarlijke hoeveelheid fentanyl in het rode omhulsel met de hydrogel. Wanneer het IONSYS-systeem van de huid van de patiënt wordt verwijderd en afgevoerd, moeten handschoenen worden gedragen. Het gebruikte systeem moet voorzichtig aan de zijkant en bovenkant worden vastgenomen. Elk contact met de hydrogel moet worden vermeden.

Het systeem is zo ontworpen dat het omhulsel van de hydrogel en de bedieningseenheid apart kunnen worden afgevoerd.

Hoe een gebruikt IONSYS-systeem verwijderen:

1. Houd de bedieningseenheid in een hand vast en til met de andere hand het rode lipje omhoog om het omhulsel met de hydrogel van het systeem los te maken.
2. Vouw het omhulsel met de hydrogel in twee met de kleeflaag aan de binnenkant.
3. Voer het dichtgevouwen omhulsel met de hydrogel af overeenkomstig de lokale voorschriften voor opioïde geneesmiddelen.
4. Voer het andere onderdeel van het systeem, dat elektronica bevat, af overeenkomstig de ziekenhuisprocedures voor gebruikte batterijen.

Er moeten lokale regelingen getroffen worden om ervoor te zorgen dat de gebruikte systemen op gepaste wijze worden ingeleverd (bijv. bij ziekenhuisapotheken) voor verwijdering van de resterende

fentanyl in de hydrogel. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Incline Therapeutics Europe Ltd
21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1050/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

19 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19 november 2015

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.