

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IONSYS 40 microgrammes par dose, système transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque système IONSYS contient du chlorhydrate de fentanyl équivalant à 9,7 mg de fentanyl et délivre 40 microgrammes de fentanyl par dose, jusqu'à un maximum de 80 doses (3,2 mg/24 heures).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système transdermique

IONSYS est composé d'un contrôleur électronique et d'un réservoir de médicament contenant deux hydrogels. Le contrôleur est blanc, porte le nom « IONSYS® » et possède un écran numérique, un voyant lumineux et un bouton encastré d'activation de la dose. Le réservoir de médicament est bleu sur le côté branché au contrôleur électronique, avec un boîtier inférieur rouge contenant les hydrogels, dont l'un contient le fentanyl. Le système IONSYS assemblé mesure 47 mm x 75 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IONSYS est indiqué dans le traitement des douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères chez les patients adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

IONSYS est réservé à un usage hospitalier. Le traitement doit être instauré et mené sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la gestion de traitements opioïdes. Du fait du potentiel connu d'abus du fentanyl, les médecins doivent rechercher des antécédents de toxicomanie chez les patients (voir rubrique 4.4).

Posologie

Les patients doivent être traités jusqu'à atteindre un niveau d'analgésie acceptable avant de commencer à utiliser IONSYS (voir rubrique 5.1).

L'administration de doses par activation d'IONSYS ne doit être réalisée que par le patient.

Chaque dose d'IONSYS délivre 40 microgrammes de fentanyl en 10 minutes, jusqu'à un maximum de 240 microgrammes par heure (6 doses délivrées à 10 minutes d'intervalle). Après assemblage, le système IONSYS fonctionnera pendant 24 heures ou 80 doses, selon la première échéance, et deviendra ensuite inactif.

Après 24 heures ou 80 doses, un nouveau système devrait être utilisé si nécessaire. Tout nouveau système doit être appliqué sur une nouvelle zone cutanée. À chaque fois qu'un nouveau système IONSYS est appliqué, il est possible que le patient utilise IONSYS plus fréquemment au début que

pendant le reste de la période d'administration de 24 heures, en raison d'une absorption plus faible du fentanyl à partir du système pendant les premières heures (voir rubrique 5.2).

La durée maximale de traitement est de 72 heures, mais la majorité des patients ne devraient avoir besoin que d'un seul système.

Les patients ne doivent pas utiliser plus d'un système à la fois.

Les systèmes précédemment utilisés ne doivent pas être réutilisés chez un patient.

IONSYS doit être enlevé avant la sortie du patient.

Patients âgés

Comme avec tous les médicaments contenant du fentanyl, la clairance du fentanyl peut être réduite chez les patients âgés, avec pour conséquence un allongement de la demi-vie. Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. Cependant, ces patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter des effets indésirables du fentanyl (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance hépatique ou rénale

IONSYS doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IONSYS chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie transdermique.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Porter des gants lors de la manipulation d'IONSYS. Pour éviter l'ingestion de l'hydrogel contenant le fentanyl, susceptible d'entraîner une hypoventilation grave ou la mort, l'hydrogel ne doit pas entrer en contact avec la bouche ou avec d'autres muqueuses.

Les patients ne doivent pas mouiller le système IONSYS. Un contact prolongé avec l'eau pourrait affecter le fonctionnement du système et entraîner son détachement de la peau.

Préparation du site d'application

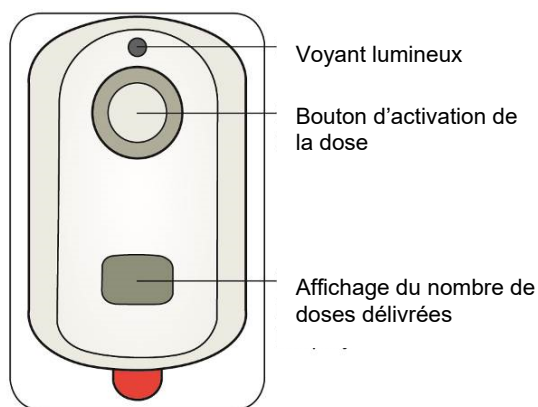
IONSYS doit être appliqué sur une peau saine, non irritée et non irradiée. IONSYS ne doit pas être appliqué sur des zones cutanées anormales, comme des cicatrices, brûlures, tatouages, etc. IONSYS ne doit pas non plus être placé sur une zone sur laquelle des médicaments topiques ont été appliqués. Les poils sur le site d'application doivent être coupés (et non rasés) avant l'application du système.

IONSYS ne doit pas être appliqué sur une zone utilisée précédemment.

Nettoyer le site d'application avec un tampon classique imbibé d'alcool puis laisser la peau sécher complètement avant d'appliquer IONSYS. Les savons, huiles, lotions ou tout autre agent susceptible d'irriter la peau ou d'en modifier les caractéristiques d'absorption ne doivent pas être utilisés pour nettoyer le site d'application.

Assemblage du système IONSYS

IONSYS ne doit pas être utilisé si le sceau sur la plaquette thermoformée ou le sachet contenant le réservoir de médicament est brisé ou endommagé.



Porter des gants pendant l'assemblage du système IONSYS. Ouvrir la plaquette en tirant le couvercle vers l'arrière. Ouvrir le sachet contenant le réservoir de médicament à partir de l'encoche prédécoupée, puis déchirer soigneusement le long du haut du sachet. Sortir le réservoir de médicament du sachet, clipser le contrôleur électronique en faisant correspondre les formes et appuyer fermement sur les deux pièces ensemble.

Après l'assemblage, l'écran numérique du contrôleur électronique effectuera un court autotest pendant lequel un bip sera audible, la lumière rouge clignotera une fois et le chiffre 88 clignotera sur l'écran numérique. À la fin de l'autotest, l'écran affichera le chiffre 0 et une lumière verte clignotera lentement pour indiquer que le système IONSYS est prêt pour l'application.

Application d'IONSYS

Retirer et éliminer le film en plastique transparent couvrant l'adhésif en veillant à ne pas toucher les hydrogels. Appliquer IONSYS avec le côté adhésif sur la peau du torse ou du haut du bras et appuyer fermement pendant au moins 15 secondes. Exercer une pression avec les doigts sur les bords extérieurs pour garantir l'adhérence sur la zone cutanée. À tout moment de l'utilisation, si le système se détache de la peau, du sparadrap hypoallergénique peut être utilisé pour maintenir les bords en contact complet avec la peau. Lors de l'application du sparadrap, veiller à ne pas le poser sur le voyant lumineux, l'écran numérique ou le bouton d'activation de la dose. Ne pas appuyer sur le bouton d'activation de la dose.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 6.6.

Délivrance de la dose

Un bouton encastré d'activation de la dose est situé sur le contrôleur électronique d'IONSYS. Pour déclencher l'administration d'une dose de fentanyl, le patient doit appuyer et relâcher deux fois le bouton en l'espace de trois secondes. IONSYS ne doit être activé que par le patient.

Une fois l'activation de la dose réussie, IONSYS émet un bip indiquant le début de l'administration. La lumière verte passe d'un clignotement lent à un clignotement rapide et l'écran numérique affiche en alternance un cercle qui tourne et le nombre de doses administrées pendant toute la période de délivrance de la dose de 10 minutes. La dose suivante ne peut pas être déclenchée avant que la période précédente d'administration de 10 minutes soit terminée. Le fait d'appuyer sur le bouton pendant la délivrance d'une dose n'entraînera pas l'administration de fentanyl supplémentaire. Une fois les 10 minutes d'administration de dose terminées, la lumière verte recommencera à clignoter lentement, l'écran numérique affichera le nombre de doses qui ont été délivrées et IONSYS sera prêt à être utilisé à nouveau par le patient.

À la fin des 24 heures d'utilisation ou après l'administration de 80 doses, la lumière verte s'éteindra et le nombre de doses délivrées clignotera. L'affichage numérique clignotant peut être éteint en appuyant sur le bouton d'activation de la dose pendant six secondes.

Retrait

Retirer IONSYS en soulevant le système par la languette rouge et en le décollant de la peau. Porter des gants pendant le retrait d'IONSYS et prendre soin de ne pas toucher les hydrogels. En cas de contact avec la peau pendant le retrait, rincer abondamment la zone touchée avec de l'eau sans utiliser de savon.

IONSYS peut être retiré à tout moment. Cependant, lorsqu'un système a été retiré, le même système ne doit pas être appliqué à nouveau. Si le patient a besoin d'une analgésie supplémentaire, un nouveau système peut être appliqué sur une autre zone de la face externe du haut du bras ou du torse. Les précautions particulières pour l'élimination doivent être respectées (voir rubrique 6.6).

Intervention en cas de problème

Chaque système IONSYS est conçu pour délivrer jusqu'à 80 doses de fentanyl pendant 10 minutes chacune sur une période de 24 heures. Le tableau ci-dessous présente les différents messages d'erreur qui peuvent survenir, avec la cause probable et la mesure à prendre.

Message d'erreur/information	Cause probable	Action nécessaire
<ul style="list-style-type: none">• Pas de lumière• Pas de bip• Pas d'affichage	Pile faible ou système défectueux	<ol style="list-style-type: none">1. Ne pas utiliser le système.2. Éliminer le système conformément aux instructions figurant à la rubrique 6.6.3. Appliquer un nouveau système sur une zone différente.
<ul style="list-style-type: none">• Lumière rouge clignotant pendant 15 secondes• Bip retentissant pendant 15 secondes• Le système n'est pas bien collé	Mauvais contact avec la peau	<ol style="list-style-type: none">1. Coller le système sur la peau du patient en appuyant fermement sur les bords ou en utilisant du sparadrap hypoallergénique.2. Si le bip retentit à nouveau, retirer et éliminer le système et appliquer un nouveau système sur une zone différente.
<ul style="list-style-type: none">• Lumière rouge clignotant de façon continue• Bip continu• Affichage d'un chiffre en continu	Erreur système	<ol style="list-style-type: none">1. Retirer le système.2. Appuyer sur le bouton d'activation de la dose jusqu'à ce que le bip s'arrête et que l'écran soit vierge.3. Éliminer le système conformément aux instructions figurant à la rubrique 6.6.4. Appliquer un nouveau système sur une zone différente.
<ul style="list-style-type: none">• Pas de lumière• Pas de bip• Affichage d'un chiffre clignotant	Fin d'utilisation après 24 heures ou 80 doses	<ol style="list-style-type: none">1. Retirer le système.2. Appuyer sur le bouton d'activation de la dose jusqu'à ce que l'écran soit vierge.3. Éliminer le système conformément aux instructions figurant à la rubrique 6.6.4. Appliquer un nouveau système sur une zone différente.

Si un professionnel de santé suspecte une défaillance ou un dysfonctionnement de l'appareil, IONSYS doit être immédiatement retiré du patient et le laboratoire « The Medicines Company » doit être contacté dans les plus brefs délais.

Le professionnel de santé doit s'assurer que le patient comprend que s'il suspecte une défaillance ou un dysfonctionnement de l'appareil, il doit informer immédiatement un professionnel de santé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Dépression respiratoire sévère ou mucoviscidose.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant toute intervention chirurgicale, le professionnel de santé doit s'assurer que le patient a été correctement informé de la façon d'utiliser IONSYS après l'intervention.

Une quantité potentiellement dangereuse de fentanyl reste dans le système IONSYS après utilisation. Pour les instructions d'élimination, voir la rubrique 6.6.

IONSYS doit être retiré avant de réaliser un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), une cardioversion, une défibrillation, une radiographie, une tomодensitométrie ou une diathermie.

La délivrance de fentanyl peut être diminuée en cas de transpiration excessive.

Dépression respiratoire

IONSYS ne doit être activé que par le patient afin d'éviter un éventuel surdosage.

Une dépression respiratoire significative peut survenir avec IONSYS ; les patients doivent être surveillés pour détecter cet effet (voir rubrique 4.9).

L'utilisation concomitante de médicaments actifs sur le SNC peut majorer le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Pneumopathie chronique

Chez les patients présentant une broncho-pneumopathie obstructive chronique ou des affections les prédisposant à une hypoventilation, des effets indésirables plus sévères peuvent survenir. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer l'activité respiratoire et augmenter la résistance des voies aériennes.

Traumatismes crâniens et augmentation de la pression intracrânienne

Le fentanyl ne doit pas être utilisé chez les patients qui peuvent être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de CO₂, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, une altération de la conscience ou les patients dans le coma. Les opioïdes peuvent masquer l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Le fentanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des tumeurs cérébrales ou d'autres masses intracrâniennes significatives.

Cardiopathie

Le fentanyl peut provoquer une bradycardie ou une hypotension et doit donc être administré avec précaution chez les patients présentant des bradyarythmies ou une maladie cardiovasculaire sévère.

Iléus paralytique

IONSYS doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un iléus paralytique.

Potentiel d'abus et dépendance

Le potentiel d'abus du fentanyl est connu. Le risque d'addiction et d'abus au cours d'un traitement par des opioïdes est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Les médecins doivent évaluer les patients pour rechercher des antécédents d'abus de substances et surveiller étroitement ces patients.

Une tolérance et une dépendance physique et psychologique peuvent se développer après des administrations répétées d'opioïdes. L'addiction iatrogène après l'administration d'opioïdes est rare. Comme les autres agonistes opioïdes, le fentanyl peut faire l'objet d'abus. L'abus ou le mésusage intentionnel d'IONSYS peut entraîner un surdosage et/ou le décès.

Insuffisance hépatique

Le fentanyl est métabolisé en métabolites inactifs dans le foie. L'insuffisance hépatique peut retarder l'élimination. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl.

Insuffisance rénale

Moins de 10 % de la dose administrée de fentanyl sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. Contrairement à la morphine, aucun métabolite actif du fentanyl n'est éliminé par les reins. Les données obtenues avec le fentanyl intraveineux chez des patients présentant une insuffisance rénale suggèrent que la dialyse peut modifier le volume de distribution du fentanyl. Cela peut influencer sur les concentrations sériques. Les patients présentant une insuffisance rénale traités par IONSYS doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl.

Patients âgés

Les patients âgés doivent être surveillés attentivement pour détecter des effets indésirables du fentanyl pendant l'utilisation d'IONSYS (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Patients obèses

Le profil d'effets indésirables global chez les patients présentant une obésité morbide (IMC > 40) ne suggère pas de différence significative en termes de sécurité par rapport aux patients ayant un IMC ≤ 40. Cependant, la prudence est recommandée en cas de prescription d'IONSYS chez des patients présentant une obésité morbide, car ces patients peuvent avoir un risque accru d'affections respiratoires comorbides (apnées du sommeil) pouvant les prédisposer à une hypoventilation ou à des effets indésirables plus sévères (voir rubrique 4.8).

Troubles auditifs

IONSYS doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des troubles auditifs qui pourraient ne pas être capables d'entendre les signaux sonores du système.

Chirurgie thoracique et abdominale haute

Il n'existe que des données limitées chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale thoracique ou abdominale haute. IONSYS doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Statut physique

La sécurité d'IONSYS n'a pas été établie chez les patients ayant un score de statut physique de IV (patients présentant une maladie systémique grave engageant le pronostic vital) selon la classification ASA (*American Society of Anesthesiologists*).

Patients porteurs de polymorphismes génétiques du CYP3A4 et du CYP3A5

La littérature publiée indique que l'exposition au fentanyl peut être augmentée chez les patients porteurs de polymorphismes génétiques du CYP3A4 et du CYP3A5, avec une faible variabilité des concentrations en cas d'administration par voie transdermique ; par conséquent, IONSYS doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central, y compris les autres opioïdes, les sédatifs ou les hypnotiques, les agents d'anesthésie générale, les phénothiazines, les tranquillisants, les myorelaxants, les antihistaminiques sédatifs et les boissons alcoolisées peuvent produire des effets dépresseurs additifs. Une hypoventilation, une hypotension et une sédation profonde, voire un coma, peuvent survenir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de l'un de ces médicaments avec IONSYS impose des précautions et une surveillance du patient particulières.

Le fentanyl, une substance active à clairance élevée, est métabolisé rapidement et de façon importante, principalement par le CYP3A4. L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, administré à la dose de 200 mg/jour par voie orale pendant 4 jours n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du fentanyl administré par voie intraveineuse. Le ritonavir par voie orale, un des inhibiteurs les plus puissants du CYP3A4, a diminué de deux tiers la clairance du fentanyl intraveineux. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine et nelfinavir) ou modérés (par exemple amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, vérapamil et jus de pamplemousse) et d'IONSYS peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois l'effet thérapeutique et les effets indésirables et provoquer une dépression respiratoire grave. Dans ce cas, des précautions et une surveillance particulières du patient sont nécessaires. L'utilisation concomitante de ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 et d'IONSYS n'est pas recommandée, sauf avec une surveillance étroite du patient.

L'administration concomitante d'agonistes/antagonistes opioïdes partiels (par exemple buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. Ces molécules ont une affinité élevée pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible et inhibent donc partiellement l'effet analgésique du fentanyl, ce qui peut induire des symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

Médicaments sérotoninergiques

L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'utilisation d'IONSYS n'est pas recommandée chez les patients ayant reçu des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) au cours des 14 jours précédents, car une potentialisation grave et imprévisible par les IMAO a été rapportée avec des analgésiques opioïdes.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Médicaments topiques

L'application du système IONSYS sur une zone cutanée sur laquelle un médicament topique a été appliqué doit être évitée. Un autre site d'application doit être choisi.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du fentanyl chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). IONSYS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

L'utilisation pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandée parce que le fentanyl franchit la barrière placentaire et que le centre respiratoire du fœtus est sensible aux opioïdes. En cas d'administration d'IONSYS à la mère pendant cette période, un antidote doit être disponible immédiatement pour l'enfant. Après un traitement prolongé, le fentanyl peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé pendant 24 heures suivant le retrait d'IONSYS.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du fentanyl sur la fertilité. Les études chez le rat ont montré une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les analgésiques opioïdes diminuent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour effectuer des tâches potentiellement dangereuses (telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines). Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser des machines s'ils présentent une somnolence, des sensations vertigineuses ou des troubles visuels.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées, des vomissements et des réactions au site d'application telles qu'érythème et prurit. Ces effets étaient généralement de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables plus graves rapportés étaient une hypotension et une apnée et leur apparition doit être surveillée étroitement chez tous les patients.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec IONSYS au cours des études cliniques et après la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations				Rhinite
Affections			Anémie	

hématologiques et du système lymphatique				
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit	Hypocalcémie Hypoglycémie Hypokaliémie
Affections psychiatriques		Insomnie	Rêves anormaux Agitation Anxiété Confusion Hallucinations Nervosité	Dépression Pensées anormales
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses Céphalées	Migraine Paresthésies Somnolence Syncope	Dysgueusie Hypoesthésie
Affections oculaires			Vision floue	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertiges
Affections cardiaques			Tachycardie	Bradycardie
Affections vasculaires		Hypotension	Hypertension Hypotension orthostatique Vasodilatation	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hypoxie	Apnée Toux Dyspnée Hoquet Hypoventilation	Affection pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Constipation Douleurs abdominales	Sécheresse buccale Dyspepsie Flatulences Iléus	Distension abdominale Diarrhée Éructations
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Rash Hyperhidrose	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Dorsalgies Extrémités douloureuses	Hypertonie Myalgies
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire	Oligurie	Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'application	Œdème au site d'application Prurit au site d'application Réaction au site d'application Vésicules au site d'application Pyrexie	Douleur au site d'application Sécheresse au site d'application Papules au site d'application Asthénie Frissons Réaction au site d'application Douleur	Douleur thoracique Malaise Paresthésies au site d'application Œdème au site d'injection Douleur au site d'injection Œdème
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Complication d'une plaie
Actes médicaux et			Traitement de	

chirurgicaux			troubles gastro-intestinaux	
--------------	--	--	-----------------------------	--

Population pédiatrique

Les données concernant IONSYS dans la population pédiatrique sont limitées à celles issues d'une seule étude clinique. Dans cette étude, 28 enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans ont été traités par IONSYS fentanyl 40 microgrammes après avoir présenté une analgésie insuffisante avec IONSYS fentanyl 25 microgrammes. Chez ces patients, l'incidence de nausées a été comparable à celle observée chez les patients adultes ; cependant, les vomissements (32,1 %) et la fièvre (60,7 %) ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les enfants et adolescents que chez les adultes. En résumé, la taille limitée de l'exposition globale dans la population pédiatrique est insuffisante pour recommander une posologie sûre et efficace d'IONSYS chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Population âgée

Les patients âgés (≥ 65 ans) représentaient 28 % (499/1 763) de la population totale exposée à IONSYS 40 microgramme dans les études cliniques contrôlées, environ 10 % des patients exposés (174/1 763) étant âgés de 75 ans et plus. Il n'a pas été observé globalement de différences du profil de sécurité d'IONSYS fentanyl 40 microgrammes entre les patients âgés (65 ans et plus, y compris un sous-groupe âgé de 75 ans et plus) et les patients adultes dans toutes les études contrôlées. Par conséquent, le profil d'effets indésirables ne semble pas indiquer de différence significative de la sécurité par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans.

Patients obèses

Dans la population des études cliniques contrôlées, le profil d'effets indésirables chez les patients ayant un IMC > 40 (86/1 436, 6 %) n'a pas montré de différences significatives par rapport aux patients ayant un IMC ≤ 40 . Cependant, la prudence est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les manifestations d'un surdosage de fentanyl sont une exacerbation de ses effets pharmacologiques, l'effet le plus grave étant la dépression respiratoire (voir rubrique 5.2).

Conduite à tenir

Pour la prise en charge de la dépression respiratoire, les mesures immédiates à prendre comprennent le retrait du système IONSYS et la stimulation physique ou verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste opioïde spécifique tel que la naloxone, en fonction du jugement clinique du professionnel de santé traitant. La dépression respiratoire consécutive à un

surdosage peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste opioïde. La demi-vie de l'antagoniste peut être courte ; par conséquent, des administrations ou perfusions répétées de l'antagoniste peuvent être nécessaires. La neutralisation de l'effet de l'opioïde peut également entraîner l'apparition de douleurs aiguës et la libération de catécholamines.

Si la situation clinique le justifie, la perméabilité des voies respiratoires doit être établie et maintenue, éventuellement à l'aide d'une canule oropharyngée ou d'une sonde endotrachéale. De l'oxygène et une ventilation assistée ou contrôlée doivent être administrés si nécessaire. Une température corporelle et un apport hydrique adéquats doivent également être maintenus.

En cas de survenue d'une hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et l'état doit être géré par l'administration appropriée de liquides par voie parentérale ou d'autres interventions selon les besoins, sur la base du jugement clinique du professionnel de santé traitant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, dérivés de la phénylpipéridine, Code ATC : N02AB03.

Mécanisme d'action

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui se lie principalement aux récepteurs opioïdes μ .

Effets pharmacodynamiques

Ses principaux effets thérapeutiques sont une analgésie et une sédation. Ses effets pharmacologiques secondaires sont une dépression respiratoire, une bradycardie, une hypothermie, une constipation, un myosis, une dépendance physique et une euphorie (voir rubrique 5.2).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'IONSYS dans le traitement des douleurs postopératoires aiguës modérées à sévères ont été évaluées dans sept études contrôlées menées chez 1 763 patients traités par IONSYS : trois études contrôlées contre placebo et quatre études contrôlées contre comparateur actif. Les études contrôlées contre placebo ont été menées chez 791 patients qui étaient principalement des femmes (72 %), caucasiens (82 %), d'un âge moyen de 45 à 54 ans (intervalle, 18-90 ans) et les interventions consistaient principalement en chirurgie du bas abdomen (y compris chirurgie pelvienne) et chirurgie orthopédique. Les patients étaient inclus peu après une chirurgie lourde s'ils n'étaient pas tolérants aux opioïdes, si une récupération sans complications était attendue et s'ils avaient besoin d'un traitement opioïde par voie parentérale pendant au moins 24 heures. Les analgésiques de longue durée d'action ou non opioïdes n'étaient pas autorisés. Les patients étaient initialement traités jusqu'au confort par fentanyl ou morphine par voie intraveineuse, puis ils étaient pour recevoir IONSYS ou un dispositif placebo. Pendant les trois premières heures suivant l'inclusion, les patients pouvaient recourir à des bolus de fentanyl intraveineux selon les besoins pour obtenir une analgésie adéquate. Après cette période, l'efficacité a été évaluée chez 727 patients qui ont poursuivi les études en n'utilisant que les dispositifs IONSYS ou placebo.

Le critère principal d'évaluation dans chaque étude contrôlée contre placebo était le taux d'arrêts du traitement en raison d'une analgésie insuffisante pendant la période des heures 3 à 24 suivant l'application d'IONSYS. Comme le montre le tableau 1 ci-dessous, IONSYS (chlorhydrate de fentanyl) a été supérieur au placebo dans toutes les études. Des analyses supplémentaires suggèrent que le type d'intervention chirurgicale n'a pas eu d'effet sur les tendances des critères d'efficacité, et l'efficacité d'IONSYS a été comparable dans l'éventail des indices de masse corporelle étudiés (IMC < 25 à ≥ 40 kg/m²).

Tableau 1 : patients des études contrôlées contre placebo (N = 727)			
Pourcentage (n) de patients ayant arrêté le traitement en raison d'une analgésie insuffisante Heures 3 à 24			
Étude	IONSYS n = 454	Placebo n = 273	Valeur p
C-2001-011	27 % (64/235)	57 % (116/204)	< 0,0001
C-2000-008	25 % (36/142)	40 % (19/47)	0,049
C-95-016	8 % (6/77)	41 % (9/22)	0,0001

IONSYS a également été évalué dans quatre études contrôlées contre comparateur actif (les patients étaient principalement des femmes (65 %), caucasiens (85 %), d'un âge moyen de 55 ans (intervalle 18-91 ans) et les interventions consistaient principalement en des chirurgies du bas abdomen et des chirurgies orthopédiques) en utilisant comme comparateur un traitement conventionnel par morphine intraveineuse par analgésie contrôlée par le patient (PCA). Dans ces études, 1 313 patients ayant subi une chirurgie lourde ont été randomisés à la PCA par morphine intraveineuse (1 mg de morphine en bolus, période réfractaire de 5 minutes, total de 10 mg/h) délivrée par une pompe et 1 288 patients ont été randomisés pour recevoir IONSYS. Comme dans les études contrôlées par placebo, dans la période postopératoire immédiate, les patients étaient traités par fentanyl ou morphine par voie intraveineuse jusqu'au confort, conformément au protocole de l'établissement. Une fois une analgésie efficace obtenue, les patients ont été randomisés pour recevoir IONSYS ou de la morphine intraveineuse en PCA. Il était indiqué aux patients d'utiliser le dispositif pour soulager la douleur.

Ces études ont évalué IONSYS *versus* morphine intraveineuse en PCA dans différentes interventions chirurgicales courantes en pratique clinique. L'étude C-2000-007 a évalué des patients après une chirurgie abdominale, thoracique ou orthopédique, l'étude CAPSS-319 a évalué des patients après une arthroplastie de la hanche, l'étude CAPSS-320 a évalué IONSYS après une chirurgie abdominale ou pelvienne, et l'étude FEN-PPA-401 a évalué des patients après une chirurgie abdominale ou orthopédique lourde. Les patients pouvaient poursuivre dans leur étude respective pendant une durée allant jusqu'à 72 heures s'ils avaient besoin d'analgésiques opioïdes par voie parentérale pendant cette période. Un nouveau système IONSYS était appliqué toutes les 24 heures en alternant les sites d'application, ou plus tôt si toutes les doses avaient été utilisées. Un médicament opioïde supplémentaire par voie intraveineuse (fentanyl ou morphine) n'était autorisé que pendant les trois premières heures de traitement par IONSYS ou par la morphine en PCA. L'utilisation concomitante d'analgésiques n'était pas autorisée après la 3^e heure dans les études C-2000-007 et CAPSS-320. Dans l'étude CAPSS-319, la moitié des patients de chaque groupe avait reçu du rofécoxib pendant la période péri-opératoire et dans l'étude FEN-PPA-401, les analgésiques non opioïdes étaient autorisés pendant toute la période de l'étude. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était l'évaluation globale par le patient après 24 heures de la méthode d'analgésie utilisée afin de tester l'équivalence entre IONSYS et la morphine intraveineuse en PCA en utilisant une marge d'équivalence prédéfinie de $\pm 10\%$ avec un intervalle de confiance bilatéral à 95 %. Il était demandé à chaque patient et à chaque investigateur d'évaluer la méthode d'analgésie du patient entre médiocre, moyenne, bonne ou excellente. Les résultats d'efficacité à la fin de la période de 24 heures dans la population de patients évaluable sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous. Comme indiqué, les résultats du critère principal – pourcentage de patients ayant évalué la méthode antalgique « bonne ou excellente » – dans les quatre études, ont démontré l'équivalence, chaque intervalle de confiance à 95 % étant contenu dans les marges d'équivalence prédéfinies de $\pm 10\%$.

Tableau 2
Études contrôlées contre comparateur actif – Patients évaluable (n = 2 569)

N° de l'étude	IONSYS (fentanyl) n = 1 271	PCA (morphine IV) n = 1 298	IC à 95 % ^{a,b}
Évaluation globale par le patient de la méthode d'analgésie – Premières 24 heures (% de patients évaluant la méthode comme bonne ou excellente)			
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 IC à 95 % pour la différence de pourcentages.

^b La marge d'équivalence prédéfinie était de ± 10 %.

Dans les études contrôlées contre comparateur actif, le traitement par IONSYS a été comparable à l'utilisation de la pompe PCA de morphine intraveineuse. La dose moyenne d'opioïdes supplémentaires utilisés pendant cette période a également été comparable chez les patients traités par IONSYS ou par la morphine en PCA, avec un intervalle de dose moyen dans les quatre études de 5,0 à 7,5 mg de morphine chez les patients traités par IONSYS *versus* 5,4 à 7,7 mg de morphine chez les patients recevant la morphine en PCA. Les patients ayant terminé 24 heures de traitement par IONSYS dans les sept études contrôlées ont utilisé un large éventail des 80 doses disponibles, avec une moyenne de 29,0 doses par patient (intervalle 0-93 doses), la majorité des patients (56,5 %) ayant utilisé 11 à 50 doses. Un seul système IONSYS a fourni un nombre de doses suffisant sur 24 heures chez 99 % des patients étudiés.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IONSYS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des douleurs aiguës (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Au début de l'administration de chaque dose, un courant électrique fait passer une quantité prédéterminée de fentanyl du réservoir contenant la substance active à travers la peau dans la circulation générale. IONSYS délivre une dose nominale de 40 microgrammes de fentanyl pendant chaque période d'administration de 10 minutes à l'état d'équilibre. La biodisponibilité systémique moyenne est de 87 %. Une fois le système retiré après la dernière dose, la diminution de la concentration sérique de fentanyl est similaire à celle du fentanyl intraveineux.

L'absorption du fentanyl à partir d'IONSYS est comparable, que le système soit appliqué sur la face externe du haut du bras ou sur le torse. Lorsque le système est appliqué sur la face interne du haut du bras, la dose de fentanyl absorbée est environ 20 % plus faible que lorsqu'il est appliqué sur la face externe du haut du bras ou sur le torse. La pharmacocinétique du fentanyl est comparable avec des applications uniques ou répétées pendant 24 heures.

L'absorption systémique du fentanyl augmente en fonction du temps, indépendamment de la fréquence d'administration, la dose initiale étant environ de 16 microgrammes. L'absorption à l'état d'équilibre de la dose nominale de 40 microgrammes est atteinte environ 12 heures après l'application, ce qui indique que la peau devient plus perméable au fentanyl pendant les 12 premières heures. Le profil d'absorption pharmacocinétique se répète lors de chaque application sur une nouvelle zone cutanée ; par conséquent, l'absorption est plus faible initialement lors de chaque nouvelle application. Il est donc possible que le patient active IONSYS plus fréquemment pour maintenir les concentrations sanguines de fentanyl.

Lorsque IONSYS est appliqué sans activer le courant électrique, la vitesse d'absorption moyenne du fentanyl sur 24 heures est de 2,3 microgrammes de fentanyl par heure, ce qui indique une délivrance passive minimale.

Les concentrations sériques moyennes observées chez des patients pendant la période post-opératoire étaient de l'ordre de 0,4 à 1,5 ng/mL sur une période d'administration de 24 heures. En général, les concentrations sériques maximales de fentanyl sont atteintes environ 15 minutes après l'initiation d'une dose.

Après administration à la demande d'une dose de fentanyl par IONSYS, la demi-vie d'absorption du fentanyl est d'environ 15 minutes.

Distribution

Le fentanyl est très lipophile et bien distribué à partir du compartiment vasculaire, avec un volume apparent de distribution élevé. Le fentanyl présente une pharmacocinétique de distribution tricompartmentale. Après administration intraveineuse, la demi-vie de distribution initiale est d'environ 6 minutes, la deuxième est de 1 heure et la demi-vie terminale est de 13 heures. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 % à 85 %. Le fentanyl est lié principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide, mais également à l'albumine et aux lipoprotéines dans une certaine mesure. La fraction libre de fentanyl augmente avec l'acidose.

Le volume de distribution moyen du fentanyl à l'état d'équilibre est de 6 L/kg, la clairance moyenne est de 53 L/heure.

Biotransformation

Le fentanyl est métabolisé principalement dans le foie en norfentanyl par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études effectuées chez l'animal, le norfentanyl n'est pas pharmacologiquement actif. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites inactifs N-désalkylés et hydroxylés. Le fentanyl délivré par voie transdermique ne semble pas être métabolisé au niveau de la peau.

Élimination

Environ 75 % de la dose de fentanyl sont excrétés dans les urines, essentiellement sous forme de métabolites, avec moins de 10 % sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose sont retrouvés dans les fèces, essentiellement sous forme de métabolites. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale du fentanyl est d'environ 42 L/heure.

Linéarité/non-linéarité

La linéarité a été démontrée dans l'éventail de 25 à 60 microgrammes par dose. Aucun des quatre facteurs démographiques étudiés (poids [patients maigres/obèses], âge, origine ethnique ou sexe) n'a eu d'effet significatif sur l'exposition à la substance active (ASC) après l'application d'IONSYS.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les concentrations sériques minimales efficaces de fentanyl pour induire un effet analgésique chez les patients naïfs d'opioïdes traités pour des douleurs postopératoires aiguës sont de 0,2 à 1,2 ng/mL ; la fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations sériques sont supérieures à 2 ng/mL.

Patients porteurs de polymorphismes génétiques des CYP3A4 et CYP3A5

La littérature publiée a indiqué que les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) CYP3A4*22 et CYP3A5*3 influencent le métabolisme du fentanyl en norfentanyl, avec la possibilité d'une augmentation de l'exposition au fentanyl chez les patients porteurs de ces polymorphismes génétiques. La littérature a montré que les polymorphismes génétiques ne sont responsables que d'une faible partie de la variabilité des concentrations de fentanyl administré par voie transdermique. Une autre étude publiée de 52 patients japonais âgés recevant une perfusion intraveineuse (IV) continue de fentanyl (0,5 à 1,5 µg/kg/heure) dans la période postopératoire a montré une exposition au fentanyl plus élevée dans le groupe CYP3A5*3 (3*/3*) que dans le groupe porteur de l'allèle 1*. La pertinence clinique de ces études publiées n'est pas connue ; cependant, la prudence s'impose en cas d'utilisation d'IONSYS chez des patients porteurs de polymorphismes génétiques des CYP3A4 et CYP3A5 (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études conventionnelles de toxicité sur la reproduction et le développement ont été réalisées avec le fentanyl administré par voie parentérale. Dans une étude chez le rat, le fentanyl n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle. Les études chez la rate ont montré une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire.

Les effets sur les embryons étaient dus à la toxicité maternelle et non à des effets directs du médicament sur l'embryon en développement. Il n'a pas été observé d'effets tératogènes dans les études effectuées chez deux espèces (rat et lapin). Dans une étude du développement pré et postnatal, il a été constaté une réduction significative du taux de survie des petits aux doses entraînant une légère diminution du poids des mères. Cet effet pourrait être dû à une diminution des soins maternels ou à un effet direct du fentanyl sur les petits. Il n'a pas été observé d'effets sur le développement somatique et le comportement des petits.

Les tests de mutagénicité sur bactéries et chez les rongeurs ont été négatifs. *In vitro*, le fentanyl a induit des effets mutagènes dans les cellules de mammifères, comparables à ceux des autres analgésiques opioïdes. Un risque mutagène semble peu probable en cas d'utilisation de doses thérapeutiques puisque ces effets ne sont apparus qu'à des concentrations élevées.

Une étude de cancérogenèse chez le rat Sprague-Dawley (injections sous-cutanées quotidiennes de chlorhydrate de fentanyl pendant deux ans) n'a pas montré de résultats indiquant un potentiel oncogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ensemble du boîtier inférieur du système :

- *Boîtier inférieur* : polyéthylène téréphtalate modifié par le glycol
- *Hydrogel de l'anode* : polacriline , eau purifiée, hydroxyde de sodium, alcool polyvinylique.
- *Hydrogel de la cathode* : eau purifiée, chlorure de sodium, citrate de sodium, alcool polyvinylique, acide citrique anhydre, chlorure de cétypyridinium.

- *Anode* : couches de feuille d'argent et ruban adhésif conducteur d'électricité (ECAT).
- *Cathode* : couches de matériau composite en polyisobutylène/chlorure d'argent/noir de carbone, feuille d'argent et ruban adhésif conducteur d'électricité (ECAT).
- *Couche adhésive* : polybutène, polyisobutylène et ester de colophane.
- *Pellicule* : film de polyester recouvert de silicone sur une face.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Utiliser immédiatement après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque système IONSYS est conditionné dans une plaquette thermoformée scellée. La plaquette contient un contrôleur électronique et un sachet contenant un réservoir de médicament. Le sachet en aluminium est composé d'un film laminé en nylon, d'un film en aluminium et d'une couche thermoscellée de copolymère de polyéthylène et d'acide polyméthacrylique.

Chaque plaquette est emballée dans une boîte en carton. Chaque boîte contient 6 systèmes.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le contact avec l'hydrogel peut avoir des effets délétères pour l'homme. En cas de contact de l'hydrogel contenant le fentanyl avec la peau pendant l'application ou le retrait, laver abondamment la zone avec de l'eau. Ne pas utiliser de savon, d'alcool ou d'autres solvants pour éliminer l'hydrogel car ils peuvent augmenter le pouvoir de pénétration de la substance active dans la peau.

Élimination

Le système IONSYS usagé contient une quantité dangereuse de fentanyl dans le boîtier d'hydrogel rouge. Porter des gants lors du retrait et de l'élimination du système IONSYS. Le système usagé doit être manipulé avec précaution en le tenant par les bords et le haut. Tout contact avec l'hydrogel doit être évité.

La conception du système permet d'éliminer séparément le boîtier contenant l'hydrogel et le contrôleur électronique.

Pour éliminer un système IONSYS usagé :

1. Tenir le contrôleur électronique dans une main et tirer sur la languette rouge avec l'autre main pour séparer le boîtier d'hydrogel du système.
2. Plier en deux le boîtier contenant l'hydrogel avec la face adhésive à l'intérieur.
3. Éliminer le boîtier d'hydrogel plié conformément aux exigences locales relatives aux médicaments opioïdes.

4. Éliminer l'autre partie du système, contenant l'électronique, conformément aux procédures de l'établissement pour l'élimination des piles usagées.

Des dispositions doivent être prises localement pour garantir que les systèmes usagés sont retournés de façon appropriée (par exemple à la pharmacie de l'hôpital) pour l'élimination du fentanyl résiduel contenu dans l'hydrogel. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incline Therapeutics Europe Ltd
21 St. Thomas Street
Bristol
BS1 6JS
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1050/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19 novembre 2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.