

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IONSYS 40 mikrogram pr. dosis transdermalt system

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert IONSYS-system indeholder fentanylhydrochlorid svarende til 9,7 mg fentanyl og tilfører 40 mikrogram fentanyl pr. dosis op til maksimalt 80 doser (3,2 mg/24 timer).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Transdermalt system

IONSYS består af en elektronisk controller og en lægemiddelenhed med to hydrogeler. Controlleren er hvid med identifikationen 'IONSYS®' og har et digitalt display, en lysrude og en forsænket doseringsknop. Lægemiddelenheden er blå på den side, der forbindes til controlleren, og har et rødt hylster med hydrogelerne, hvoraf det ene indeholder fentanyl. Det samlede IONSYS-produkt måler 47 mm x 75 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

IONSYS er indiceret til behandling af akutte moderate til svære postoperative smerter hos voksne patienter.

4.2 Dosering og administration

IONSYS er begrænset til hospitalsbrug. Behandlingen bør initieres og forblive under tilsyn af en læge med erfaring inden for håndtering af behandlinger med opioider. På grund af den velkendte risiko for misbrug af fentanyl bør lægen evaluere patienten med hensyn til tidligere medicinmisbrug (se pkt. 4.4).

Dosering

Patienterne skal titreres til et acceptabelt analgesiniveau, inden anvendelse af IONSYS aktiveres (se pkt. 5.1).

IONSYS bør kun aktiveres af patienten.

Hver dosis IONSYS tilfører 40 mikrogram fentanyl over et tidsrum på 10 minutter op til maksimalt 240 mikrogram pr. time (6 doser af hver 10 minutters varighed). IONSYS virker i 24 timer, efter at systemet er samlet, eller til 80 doser er brugt (førstkommende af de to tidspunkter), og virker derefter ikke længere.

Om nødvendigt skal et nyt system tages i brug efter 24 timer eller 80 doser. Hvert nyt system skal placeres et nyt sted på huden. Ved hver ny påsætning af systemet kan patienten bruge IONSYS hyppigere end i den resterende del af den 24-timers doseringsperiode. Det skyldes den lavere absorption af fentanyl fra systemet i de første par timer (se pkt. 5.2).

Den maksimale behandlingsvarighed er 72 timer, men størstedelen af patienterne bør kun have behov for et enkelt system.

Patienten bør ikke bære mere end ét system ad gangen.

Brugte systemer må ikke bruges igen på en patient.

IONSYS skal fjernes, inden patienten udskrives.

Ældre patienter

Som med alle andre fentanyl-produkter kan clearance af fentanyl være reduceret hos ældre patienter, hvorved halveringstiden øges. Specifik dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Ældre patienter skal dog overvåges nøje for bivirkninger ved fentanyl (se pkt. 4.4 og 4.8).

Svækket lever- eller nyrefunktion

IONSYS skal administreres med forsigtighed til patienter med moderat eller svær lever- eller nyresvækkelse (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

IONSYS' sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

IONSYS er kun beregnet til transdermal anvendelse.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Der skal bruges handsker ved håndtering af IONSYS. For at undgå oral indtagelse af den fentanylholdige hydrogel, som kan forårsage livstruende hypoventilation eller dødsfald, må hydrogelen ikke berøre munden eller andre slimhindeområder.

Patienten må ikke gøre IONSYS-systemet vådt. Længerevarende kontakt med vand kan påvirke systemets ydeevne og medføre, at det falder af.

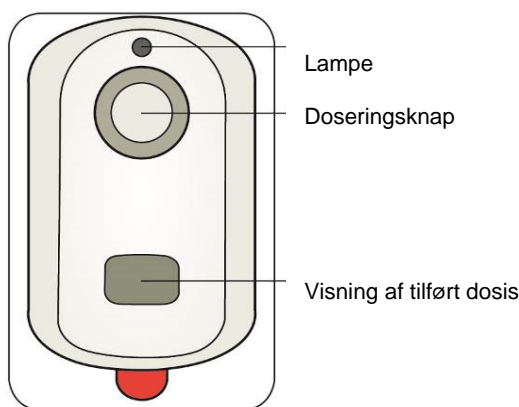
Klargøring af påsætningsstedet

IONSYS skal sættes på intakt, ikke-irriteret og ikke-bestrålet hud. IONSYS må ikke anbringes på steder med uregelmæssig hud, for eksempel på ar, brandsår, tatoveringer osv. IONSYS må heller ikke placeres på hud, hvor der er påført topiske lægemidler. Hår på påsætningsstedet skal klippes (ikke barberes) af, inden systemet sættes på. IONSYS må ikke påsættes et sted på huden, der tidligere er brugt.

Påsætningsstedet skal aftørres med en almindelig alkoholserviet, og huden skal have lov at tørre helt, inden IONSYS sættes på. Ved rengøring af påsætningsstedet må der ikke bruges sæber, olier, cremer eller andre midler, som kan irritere huden eller ændre dens evne til at absorbere.

Samling af IONSYS

IONSYS må ikke anvendes, hvis forseglingen på bakken eller brevet med lægemiddelenheden er brudt eller beskadiget.



Der skal bruges handsker ved samling af IONSYS. Bakken åbnes ved at trække tilbage i låget. Brevet med lægemiddelenheden åbnes først ved det udskårne indsnit, hvorefter man trækker forsigtigt langs det øverste af brevet. Lægemiddelenheden skal tages ud af brevet, og controlleren skal klikkes fast ved at justere de to dele, så de passer sammen, og trykke dem godt sammen.

Efter samlingen gennemfører controllerens digitale display en kortvarig automatisk test, hvor den afgiver et bip, det røde lys blinker én gang, og det digitale display blinker med tallet 88. Når testen er færdig, vises tallet 0 på displayet, og et grønt lys blinker med lav hastighed for at vise, at IONSYS er klar til brug.

Påsætning af IONSYS

Den gennemsigtige plastfilm, der dækker klæbestoffet, skal fjernes og kasseres, uden at hydrogelerne berøres. IONSYS skal trykkes godt ned i mindst 15 sekunder med den klæbende side ned mod huden på patientens bryst eller overarm. Fingrene bruges til at trykke ned omkring kanterne for at sikre, at systemet klæber mod huden. Hvis systemet på et vilkårligt tidspunkt løsnes fra huden, kan der bruges allergenfri tape til at fastgøre kanterne, så der stadig er fuld kontakt med huden. Ved påsætning af tape må tapen ikke sættes hen over lysruden, det digitale display eller doseringsknappen. Der må ikke trykkes på doseringsknappen.

Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger.

Tilførsel af dosis

På IONSYS' controller sidder en forsænket doseringsknap. Patienten skal trykke på doseringsknappen og slippe den igen to gange inden for 3 sekunder for at starte administration af en dosis fentanyl. IONSYS bør kun aktiveres af patienten.

Hvis doseringen er iværksat korrekt, udsender IONSYS et bip for at markere, at tilførslen starter. Det grønne lys vil skifte fra at blinke langsomt til hurtigt, og det digitale display vil skifte mellem at vise en roterende cirkel og antal fuldførte doser i hele doseringsperioden på 10 minutter. Næste dosis kan ikke startes, før den foregående doseringsperiode på 10 minutter er afsluttet. Der administreres ikke yderligere fentanyl, selvom der trykkes på knappen under tilførsel af en dosis. Når hele 10-minutters dosis er tilført, blinker det grønne lys igen langsomt, det digitale display viser det tilførte antal doser, og IONSYS vil være klar til at blive brugt igen af patienten.

Når de 24 timers brug er færdig, eller efter administration af 80 doser, slukkes det grønne lys, og det tilførte antal doser blinker på displayet. Det blinkende digitale display kan slukkes ved at trykke på doseringsknappen i 6 sekunder.

Aftagning

IONSYS fjernes fra patienten ved at løfte systemet ved den røde flig og trække det væk fra huden. Der skal bruges handsker, når IONSYS fjernes fra huden, og udvises forsigtighed for at undgå berøring af

hydrogelerne. Hvis lægemidlet kommer i kontakt med huden under aftagning af systemet, skal kontaktområdet skylles grundigt med vand uden brug af sæbe.

IONSYS kan fjernes når som helst. Dog må det samme system ikke sættes på igen, når først det er fjernet. Hvis patienten har behov for yderligere smertebehandling, kan der sættes et nyt system på et nyt sted på huden udvendigt på overarmen eller på brystet.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende bortskaffelse skal følges (se pkt. 6.6).

Fejlfinding

Hvert IONSYS-system er konstrueret til at tilføre op til 80 10-minutters doser fentanyl over et tidsrum på 24 timer. Nedenstående tabel viser de forskellige fejlmeddelelser, der kan forekomme, sammen med den sandsynlige årsag og den foranstaltning, der skal træffes.

Fejlmeddelelse/feedback	Sandsynlig årsag	Nødvendig foranstaltning
<ul style="list-style-type: none"> • Intet lys • Ingen bip • Intet display 	Lavt batterinivea u eller defekt system	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brug ikke systemet 2. Kassér systemet iht. anvisningerne i pkt. 6.6 3. Sæt et nyt system på et andet sted på huden
<ul style="list-style-type: none"> • Blinkende rødt lys i 15 sekunder • Bippelyd i 15 sekunder • Systemet sidder ikke godt nok fast 	Dårlig hudkontakt	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fastgør systemet til patientens hud ved at trykke godt ned på kanterne eller ved hjælp af allergenfri tape 2. Hvis systemet bipper igen, så fjern og kassér systemet og sæt et nyt system på huden et andet sted
<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuerligt blinkende rødt lys • Kontinuerlig bippelyd • Konstant visning af tal på displayet 	Systemfejl	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tag systemet af patienten 2. Hold doseringsknappen nede, indtil bippelyden standser, og displayet ryddes 3. Kassér systemet iht. anvisningerne i pkt. 6.6 4. Sæt et nyt system på et andet sted på huden
<ul style="list-style-type: none"> • Intet lys • Ingen bippelyde • Blinkende tal på displayet 	Slut på anvendelsen efter 24 timer eller 80 doser	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tag systemet af patienten 2. Hold doseringsknappen nede, indtil displayet ryddes 3. Kassér systemet iht. anvisningerne i pkt. 6.6 4. Sæt et nyt system på et andet sted på huden

Hvis sundhedspersonalet har mistanke om funktionssvigt eller fejl ved systemet, skal IONSYS straks tages af patienten, og The Medicines Company skal kontaktes med det samme.

Det skal sikres, at patienten forstår, at sundhedspersonalet straks skal informeres, hvis patienten har mistanke om funktionssvigt eller fejl ved systemet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær respirationsdepression eller cystisk fibrose.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sundhedspersonalet skal før ethvert kirurgisk indgreb sikre, at patienten er korrekt informeret om anvendelsen af IONSYS postoperativt.

Efter brug er der en potentielt farlig mængde fentanyl tilbage i IONSYS-systemet. Se pkt. 6.6 vedrørende anvisninger til bortskaffelse.

IONSYS skal tages af, inden en MRI-procedure, kardioversion, defibrillering, røntgen, CT-scanning eller diatermi gennemføres.

Kraftig sved kan nedsætte tilførslen af fentanyl.

Respirationsdepression

For at undgå potentiel overdosering bør IONSYS kun aktiveres af patienten.

Der kan opstå markant respirationsdepression i forbindelse med anvendelsen af IONSYS. Patienten skal observeres for disse effekter (se pkt. 4.9).

Samtidig anvendelse af CNS-aktive lægemidler kan forhøje risikoen for respirationsdepression (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesygdom

Der kan opstå mere alvorlige bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller patienter med tilstande, der gør dem prædisponerede for hypoventilation. Hos sådanne patienter kan opioider nedsætte det respiratoriske drive og øge luftvejsmodstanden.

Kranietraumer og forhøjet intrakranielt tryk

Fentanyl bør ikke anvendes til patienter, som kan være særligt modtagelige over for de intrakranielle virkninger af CO₂-retention, for eksempel patienter med tegn på forhøjet intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller coma. Opioider kan sløre det kliniske forløb hos patienter med kranietraume. Fentanyl skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjernetumorer eller andre signifikante pladsoptagende læsioner i hjernen.

Hjertesygdom

Fentanyl kan fremkalde bradykardi eller hypotension og skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med bradyarytmier eller signifikant kardiovaskulær sygdom.

Paralytisk ileus

IONSYS skal anvendes med forsigtighed til patienter med paralytisk ileus.

Misbrugspotentiale og afhængighed

Fentanyl har et velkendt misbrugspotentiale. Patienter med tidligere stofafhængighed/alkoholmisbrug har større risiko for at udvikle afhængighed og misbrug i forbindelse med behandling med opioider. Lægen skal undersøge, om patienten har medicinmisbrug i anamnesen og følge en sådan patient nøje.

Der kan opstå tolerance, fysisk afhængighed og psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider. Iatrogen afhængighed efter administration af opioider er sjælden. Fentanyl kan misbruges på samme måde som andre opioid-agonister. Forkert brug eller tilsigtet misbrug af IONSYS kan medføre overdosering og/eller dødsfald.

Leversygdom

Fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren. Leversygdom kan forsinke elimineringen. Patienter med svækket leverfunktion skal observeres nøje for tegn på toksicitet på grund af fentanyl.

Nyresygdom

Mindre end 10% af den administrerede fentanyl udskilles uændret af nyrerne. I modsætning til morfin eliminerer nyrerne ingen aktive metabolitter af fentanyl. Data, der er indsamlet efter anvendelse af intravenøs fentanyl til patienter med nyreinsufficiens, tyder på, at fentanyls distributionsvolumen kan ændres ved dialyse. Dette kan påvirke serumkoncentrationerne. Hvis patienter med nyreinsufficiens får IONSYS, skal de observeres nøje for tegn på toksicitet på grund af fentanyl.

Ældre patienter

Ældre patienter skal overvåges nøje for bivirkninger ved fentanyl under administration af IONSYS (se pkt. 4.2 og 4.8).

Overvægtige patienter

Den samlede bivirkningsprofil for sygeligt overvægtige patienter (BMI > 40) tyder ikke på nogen relevant forskel i sikkerheden sammenlignet med patienter med et BMI på ≤ 40 . Der tilrådes dog til forsigtighed ved ordination af IONSYS til sygeligt overvægtige patienter, da de kan have forhøjet risiko for andre komorbide respiratoriske tilstande (fx søvnapnø), der potentielt disponerer dem for hypoventilation eller mere alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Nedsat hørelse

IONSYS skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat hørelse, som muligvis ikke vil kunne høre systemets lydsignaler.

Thorax-/brystkirurgi og øvre abdominalkirurgi

Der findes kun begrænsede data vedrørende patienter, der har gennemgået thorax-/brystkirurgi og øvre abdominalkirurgi. IONSYS skal derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Fysisk status

IONSYS' sikkerhed er ikke fastlagt hos patienter med ASA-klassifikation IV (ASA: American Society of Anesthesiologists) (dvs. patienter med alvorlig systemisk sygdom, som er konstant livstruende).

Patienter med genetiske CYP3A4- og CYP3A5-polymorfier

Det er beskrevet i litteraturen, at fentanyl-eksponeringen hos patienter med genetiske CYP3A4- og CYP3A5-polymorfier potentielt øges, med en lille variation i koncentrationen ved transdermal administration. Derfor skal IONSYS anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af andre CNS-undertrykkende midler, herunder andre opioider, sedativa eller hypnotika, generelle anæstetika, phenothiaziner, beroligende midler, skelet-/muskelrelaksantia, sederende antihistaminer og alkoholiske drikke kan udløse yderligere undertrykkende effekter. Der

kan opstå hypoventilation, hypotension og dyb sedering. Anvendelse af disse lægemidler sammen med IONSYS kræver derfor særlig forsigtighed og observation af patienten.

Fentanyl, et aktivt stof med høj clearance, metaboliseres hurtigt og omfattende, fortrinsvis af CYP3A4. Itraconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, havde ved 200 mg/dag oralt i 4 dage ingen signifikant virkning på farmakokinetikken for intravenøs fentanyl. Oral ritonavir, en af de mest potente CYP3A4-hæmmere, reducerede clearancen af intravenøs fentanyl med to tredjedele. Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (fx ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hæmmere (fx amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, grapefrugtjuice og verapamil) og IONSYS kan medføre stigninger i plasmakoncentrationerne af fentanyl. Dette kan forhøje eller forlænge både den terapeutiske virkning og bivirkningerne og kan medføre alvorlig respirationsdepression. I denne situation er særlig forsigtighed og observation af patienten nødvendig. Samtidig anvendelse af ritonavir eller andre potente eller moderate CYP3A4-hæmmere og IONSYS anbefales ikke, medmindre patienten monitoreres nøje.

Samtidig anvendelse af partielle opioidagonister/-antagonister (fx buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) anbefales ikke. De har høj affinitet over for opioidreceptorer med relativt lav reel aktivitet og antagoniserer derfor delvist den analgetiske virkning af fentanyl og kan inducere seponeringssymptomer hos opioidafhængige patienter.

Serotonerge lægemidler

Samtidig administration af fentanyl og et serotonergt middel, for eksempel en selektiv serotonin-genoptagelseshæmmer (SSRI) eller en serotonin-norepinephrin-genoptagelseshæmmer (SNRI) eller en monoaminooxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan forhøje risikoen for serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand.

IONSYS anbefales ikke til patienter, der har fået monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) inden for 14 dage, da det med opioide analgetika er indberettet, at MAO-hæmmere medfører alvorlig og uforudsigelig forstærkning.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Topiske lægemidler

Påsætning af IONSYS-systemet på hud, hvor der er påført topiske lægemidler, skal undgås. Der skal vælges et andet påsætningssted.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af fentanyl til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). IONSYS bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide.

Administration under fødslen anbefales ikke, da fentanyl krydser placenta, og fosterets åndedrætscenter er følsomt over for opiat. Hvis IONSYS på dette tidspunkt administreres til moderen, skal et antidot til barnet være umiddelbart tilgængeligt. Fentanyl kan efter længerevarende behandling forårsage seponeringssymptomer hos den nyfødte.

Amning

Fentanyl udskilles i human mælk. Amning anbefales ikke i 24 timer, efter at IONSYS er taget af.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende fentanyls virkninger på fertiliteten. Forsøg på rotter har vist nedsat fertilitet og øget embryomortalitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Opioide analgetika kan svække de mentale og/eller fysiske evner, der er nødvendige for at udføre potentielt farlige funktioner (fx føre motorkøretøj eller betjene maskiner). Patienterne skal frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever somnolens, svimmelhed eller synsforstyrrelser.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var nausea, opkastning og reaktioner på påsætningsstedet såsom erythem og pruritus. Disse bivirkninger var hovedsagelig milde til moderate i sværhedsgrad. De mest alvorlige bivirkninger, der er indberettet, er hypotension og apnø. Alle patienter skal monitoreres nøje for disse bivirkninger.

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er blevet indberettet for IONSYS under kliniske studier og efter markedsføring. Alle bivirkninger er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme				Rhinitis
Blod og lymfesystem			Anæmi	
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit	Hypokalcæmi Hypoglykæmi Hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Abnorme drømme Uro Angst Konfusion Hallucinationer Nervøsitet	Depression Abnorme tanker
Nervesystemet		Svimmelhed Hovedpine	Migræne Paræstesi Somnolens Synkope	Dysgeusi Hypoæstesi
Øjne			Sløret syn	
Øre og labyrint				Vertigo
Hjerte			Takykardi	Bradykardi
Vaskulære sygdomme		Hypotension	Hypertension Ortostatisk hypotension Vasodilatation	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hypoksi	Apnø Hoste Dyspnø Hikke	Lungesygdom

			Hypoventilation	
Mave-tarm-kanalen	Nausea Opkastning	Obstipation Abdominal- smerter	Mundtørhed Dyspepsi Flatulens Ileus	Abdominal distension Diaré Opstød
Hud og subkutane væv		Pruritus	Udslæt Hyperhidrose	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rygsmarter Smerter i ekstremitet	Hypertoni Myalgi
Nyrer og urinveje		Urinretention	Oliguri	Dysuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Erythem på på sætningsstedet	Ødem på på sætningsstedet Pruritus på på sætningsstedet Reaktion på på sætningsstedet Vesikler på på sætningsstedet Pyreksi	Smerter på på sætningsstedet Tørhed på på sætningsstedet Papler på på sætningsstedet Asteni Kulderystelser Reaktion på på sætningsstedet Smerter	Brystsmarter Utilpashed Paræstesi på på sætningsstedet Ødem på injektionsstedet Smerter på injektionsstedet Ødem
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				Sår- komplikationer
Kirurgiske og medicinske procedurer			Behandling for sygdom i mave- tarm-kanal	

Pædiatrisk population

Data vedrørende anvendelse af IONSYS i den pædiatriske population er begrænsede til informationer fra et enkelt klinisk studie. I dette studie blev 28 pædiatriske patienter i alderen 6 til 16 år behandlet med IONSYS fentanyl 40 mikrogram efter utilstrækkelig analgesi med IONSYS fentanyl 25 mikrogram. Blandt disse patienter var forekomsten af nausea den samme som hos voksne patienter; opkastning (32,1%) og feber (60,7%) blev dog hver især indberettet med en højere forekomst hos pædiatriske patienter end voksne patienter. Kort sagt er den begrænsede størrelse af den samlede pædiatriske eksponering ikke tilstrækkelig til at give vejledning til en sikker og effektiv dosering af IONSYS til patienter under 18 år.

Ældre personer

Ældre patienter (≥ 65 år) udgjorde 28% (499/1.763) af den samlede eksponering for IONSYS 40 mikrogram i alle kontrollerede kliniske studier, hvor cirka 10% (174/1.763) af eksponeringen var hos patienter på ≥ 75 år. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerheden af IONSYS fentanyl 40 mikrogram til ældre patienter (≥ 65 år inklusive en delpopulation på ≥ 75 år) og voksne patienter for alle kontrollerede studier. Bivirkningsprofilen tyder således ikke på nogen relevant forskel i sikkerheden sammenlignet med patienter under 65 år.

Overvægtige patienter

I den kontrollerede kliniske studiepopulation viste bivirkningsprofilen for patienter med et BMI på > 40 (86/1.436 eller 6%) ingen relevant forskel i forhold til patienter med et BMI på ≤ 40 . Der tilrådes dog til forsigtighed ved anvendelse til disse patienter (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Danmark

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Manifestationerne af en overdosis af fentanyl er en udvidelse af dets farmakologiske virkemåde, hvor den mest alvorlige virkning er respirationsdepression (se pkt. 5.2).

Behandling

Ved behandling af respirationsdepression omfatter de umiddelbare modforanstaltninger fjernelse af IONSYS-systemet og fysisk eller verbal stimulering af patienten. Disse foranstaltninger kan efterfølges af administration af en specifik opioidantagonist, for eksempel naloxon, baseret på den behandelende læges kliniske vurdering. Respirationsdepression efter en overdosis kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Antagonistens halveringstid kan være kort, hvorfor gentagen administration eller infusion af antagonisten kan være påkrævet. Reversering af den narkotiske effekt kan også medføre akut indtræden af smerter og frigivelse af katekolaminer.

Hvis den kliniske situation berettiger det, bør en åben luftvej etableres og opretholdes, eventuelt med en orofaryngeal luftvej eller endotrakeal slange. Der skal gives ilt, og vejtrækningen skal understøttes eller kontrolleres efter behov. Passende legemstemperatur og væskeindtagelse skal opretholdes.

Hvis der forekommer alvorlig eller vedvarende hypotension, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med relevant parenteral væskebehandling eller andre tiltag efter behov, baseret på den behandelende læges kliniske vurdering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; phenylpiperidinderivater, ATC-kode: N02AB03.

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidt analgetikum, der fortrinsvis interagerer med den opioide μ -receptor.

Farmakodynamisk virkning

De primære terapeutiske virkninger er analgesi og sedering. De sekundære farmakologiske virkninger er respirationsdepression, bradykardi, hypothermi, obstipation, miosis, fysisk afhængighed og eufori (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

IONSYS' sikkerhed og virkning i behandlingen af akutte moderate til kraftige postoperative smerter blev evalueret i syv kontrollerede studier med 1.763 IONSYS-patienter: tre placebokontrollerede studier og fire aktivkontrollerede studier. De placebokontrollerede studier omfattede 791 patienter, der fortrinsvis var kvinder (72%), europide (82%), med en gennemsnitsalder på 45-54 år (interval 18-90 år), og bestod primært af operationer, herunder indgreb i lavere abdomen (blandt andet bækkenbund) og ortopædiske knogleindgreb. Patienterne blev inkluderet hurtigt efter et større indgreb, hvis de ikke var opioid-tolerante, forventedes at restituere uden komplikationer og havde behov for mindst 24 timers parenteral behandling med opioider. Langtidsvirkende eller non-opioide analgetika var ikke tilladt. Patienterne blev indledningsvis titreret til et acceptabelt niveau med intravenøs fentanyl eller morfin, hvorefter de blev randomiseret til IONSYS eller et tilsvarende placebo-system. I de første 3 timer efter inklusion kunne patienterne supplere efter behov med intravenøs fentanyl givet som bolus til et acceptabelt niveau. Herefter fortsatte 727 patienter i studierne, hvor kun IONSYS eller kontrolsystemet blev anvendt, og blev undersøgt med hensyn til effekten.

Det primære endemål i hvert placebokontrolleret studie var andelen af frafald på grund af utilstrækkelig analgesi i et tidsrum fra 3-24 timer efter påsætning af IONSYS. Som vist i Tabel 1 var IONSYS (fentanylhydrochlorid) bedre end placebo i alle studier. Yderligere analyser tyder på, at det kirurgiske indgreb ikke påvirkede tendenserne i effektendemålene, og at effekten af IONSYS var ensartet på tværs af de undersøgt BMI'er (< 25 til ≥ 40 kg/m² body mass index)

Tabel 1: Placebokontrollerede studier (N=727) Patienter			
Procentdel (n) af patienter, der frafaldt på grund af utilstrækkelig analgesi			
Timer 3-24			
Studie	IONSYS n=454	Placebo n=273	p-værdi
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 blev desuden undersøgt i fire aktivkontrollerede studier (fortrinsvis kvinder [65%], europide [85%] med en gennemsnitsalder på 55 år [interval 18-91 år] og primært bestående af kirurgiske indgreb herunder indgreb i lavere abdomen og ortopædiske knogleindgreb), hvor der blev brugt et standardregimen med intravenøs patientkontrolleret analgesi (PCA) med morfin som komparator. I disse studier blev 1.313 patienter, der havde gennemgået større indgreb, randomiseret til PCA med intravenøs morfin (1 mg morfinbolus, 5 minutters lukning, i alt 10 mg/t) tilført med pumpe, og 1.288 patienter blev randomiseret til IONSYS. Svarende til de placebokontrollerede studier blev patienterne i tidsrummet umiddelbart efter operation titreret til et acceptabelt niveau med intravenøs fentanyl eller morfin i henhold til hospitalets protokol. Da et acceptabelt niveau var opnået, blev patienterne randomiseret til enten IONSYS eller intravenøs PCA med morfin. Patienterne blev anmodet om at bruge systemet til smertelindring.

I disse studier blev IONSYS vs. intravenøs PCA med morfin undersøgt i forbindelse med forskellige kirurgiske indgreb, der hyppigt ses i klinisk praksis. I studie C-2000-007 blev patienterne undersøgt efter abdominal-, thorax- eller ortopædisk kirurgi. I studie CAPSS-319 blev patienterne undersøgt efter total hofteledsalloplastik. I studie CAPSS-320 blev IONSYS undersøgt hos patienterne efter abdominal- og bækkenkirurgi, og i studie FEN-PPA-401 blev patienterne undersøgt efter omfattende abdominal- eller ortopædisk kirurgi. Patienterne kunne blive i deres respektive studier i op til 72 timer, hvis de i dette tidsrum havde behov for parenteral analgesi med opioider. Der blev påsat et nyt IONSYS-system forskellige steder på huden for hver 24 timer eller tidligere, hvis alle doser var opbrugt. Supplerende medicinering med intravenøse opioider (fentanyl eller morfin) var kun tilladt i de første 3 timer med behandling med IONSYS eller PCA med morfin. Samtidig anvendelse af analgetika var ikke tilladt efter 3 timer i studie C-2000-007 og CAPSS-320. I studie CAPSS-319 fik halvdelen af patienterne i hver gruppe rofecoxib perioperativt, og i studie FEN-PPA-401 måtte

patienterne få non-opioide analgetika i hele studieperioden. Det primære effektendemål var patienternes globale vurdering af smertelindringsmetoden efter 24 timer, der blev brugt til at afprøve ækvivalensen mellem IONSYS og intravenøs PCA med morfin med anvendelse af en forud fastlagt ækvivalensgrænse på $\pm 10\%$ og et tosidet 95% konfidensinterval. Hver patient og investigator blev bedt om at klassificere smertelindringsmetoden som enten dårlig, rimelig, god eller meget god. Effektræsultaterne efter 24 timer vises i Tabel 2 for den evaluerbare patientpopulation. Som vist nedenfor udviste det primære endemål (andelen af patienter, der gav vurderingen "god eller meget god" af de to smertelindringsmetoder i alle fire studier) ækvivalens med hvert 95% konfidensinterval indeholdt inden for de forud fastlagte ækvivalensgrænser på $\pm 10\%$.

Tabel 2
Studie med aktiv komparator (n=2569) Evaluerbare patienter

Studienr.	IONSYS (fentanyl) n=1271	I.v. PCA (morfin) n=1298	95% CI ^{a, b}
Patienternes globale vurdering af smertelindringsmetode – første 24 timer (% patienter med vurderingen god eller meget god)			
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}

^a95% konfidensinterval for forskel i andele

^bDen forud fastlagte ækvivalensgrænse var $\pm 10\%$

På tværs af de aktivkontrollerede studier var dosering med IONSYS den samme som med intravenøs PCA med morfin med anvendelse af pumpe. Den gennemsnitlige mængde ekstra opioider, der blev brugt i dette tidsrum, var også ens hos patienter, der blev behandlet med IONSYS eller PCA med morfin, dvs. inden for et interval på tværs af de fire studier med en gennemsnitsdosis på 5,0 – 7,5 mg morfin hos patienter, der blev behandlet med IONSYS, sammenlignet med en gennemsnitsdosis på 5,4 – 7,7 mg morfin hos patienter, der fik PCA med morfin. Patienter, der fuldførte 24 timers behandling med IONSYS i de syv kontrollerede studier, brugte et bredt udvalg af de tilgængelige 80 doser. Gennemsnittet var 29,0 doser/patient (interval 0-93 doser), og størstedelen af patienterne (56,5%) brugte mellem 11 og 50 doser. Et enkelt IONSYS-system gav et tilstrækkeligt antal doser for 99% af de undersøgte patienter i 24 timer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med IONSYS i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akutte smerter. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter aktivering af hver dosis flyttes ved hjælp af elektricitet en forud fastlagt mængde fentanyl fra hylsteret med det aktive stof ind gennem huden og ind i det systemiske kredsløb. IONSYS tilfører en nominel dosis på 40 mikrogram fentanyl i hver 10-minutters doseringsperiode ved steady state. Den gennemsnitlige systemiske biotilgængelighed er 87%. Når systemet er fjernet efter den sidste dosis, svarer faldet i serumkoncentrationen af fentanyl til faldet i intravenøs fentanyl.

Absorptionen af fentanyl fra IONSYS er ens, uanset om systemet sættes på udvendigt på overarmen eller på brystet. Når systemet sættes på indvendigt på underarmen, er den absorberede mængde fentanyl cirka 20% lavere end ved påsætning udvendigt på overarmen eller på brystet. Fentanyls farmakokinetik er den samme efter både enkelte og flere 24-timers påsætninger.

Den systemiske absorption af fentanyl stiger som en funktion af tid, uafhængigt af doseringshyppighed, med en initialdosis på cirka 16 mikrogram. Steady state-absorptionen af den nominelle dosis på 40 mikrogram opnås cirka 12 timer efter påsætning, hvilket tyder på, at huden bliver mere gennemtrængelig for fentanyl i løbet af de første 12 timer. Den farmakokinetiske absorptionsprofil gentages med hver ny påsætning et nyt sted på huden. Absorptionen vil derfor være lavere i starten af hver ny påsætning. Patienten kan derfor aktivere IONSYS hyppigere for at opretholde niveauerne af fentanyl i blodet.

Da IONSYS blev påsat uden aktivering af elektricitet, var fentanyls gennemsnitlige absorptionsrate i 24 timer 2,3 mikrogram fentanyl/time, hvilket tyder på en minimal passiv tilførsel.

De gennemsnitlige serumkoncentrationer, der blev observeret hos patienter postoperativt, var inden for intervallet 0,4-1,5 ng/ml i en 24-timers doseringsperiode. Generelt forekommer de maksimale serumkoncentrationer af fentanyl cirka 15 minutter efter aktivering af en dosis.

Efter en behovsdosis fentanyl, tilført af IONSYS, har fentanyl en absorptionshalveringstid på cirka 15 minutter.

Fordeling

Fentanyl er stærkt lipofil og fordeles godt ud over det vaskulære system med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen. Fentanyl har en trekamret distributionsfarmakokinetik. Efter intravenøs administration er den indledende distributionshalveringstid cirka 6 minutter; den næste distributionshalveringstid er 1 time, og den terminale halveringstid er 13 timer. Fentanyls plasmaproteinbinding er 80% til 85%. Det vigtigste bindende protein er alfa-1-syreglycoprotein, men både albumin og lipoproteiner bidrager i en vis grad. Fraktionen af fri fentanyl stiger i takt med acidose.

Det gennemsnitlige distributionsvolumen for fentanyl ved steady state er 6 l/kg. Den gennemsnitlige clearance er 53 l/t.

Biotransformation

Fentanyl metaboliseres primært i leveren af CYP3A4-isoformen til norfentanyl. Norfentanyl er ikke farmakologisk aktiv i dyreforsøg. Mere end 90% af den administrerede dosis fentanyl elimineres ved biotransformation til N-dealkylerede og hydroxylerede inaktive metabolitter. Hud forekommer ikke at metabolisere fentanyl, der er tilført transdermalt.

Elimination

Cirka 75% af fentanyl udskilles i urinen, fortrinsvis som metabolitter, og mindre end 10% som uændret aktivt stof. Cirka 9% af dosis findes i fæces, primært som metabolitter. Fentanyls totale plasmaclearance efter intravenøs administration er cirka 42 l/t.

Linearitet/non-linearitet

Der er påvist dosisproportionalitet fra 25 til 60 mikrogram pr. dosis. Ingen af de fire demografiske faktorer, der er undersøgt (vægt [slank/overvægtig], alder, race eller køn), havde nogen signifikant virkning på eksponeringen for det aktive stof (AUC) efter anvendelse af IONSYS.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

De mindste effektive analgetiske serumkoncentrationer af fentanyl hos opioidnaive patienter, der blev behandlet for akutte postoperative smerter, er inden for intervallet 0,2 til 1,2 ng/ml. Bivirkningerne stiger i hyppighed ved serumniveauer over 2 ng/ml.

Patienter med genetiske CYP3A4- og CYP3A5-polymorfier

Det er beskrevet i litteraturen, at enkelt nukleotidpolymorfier (CYP3A4*22 og CYP3A5*3) påvirker fentanyls metabolisme til norfentanyl, hvorved fentanyl-eksponeringen hos patienter med disse genetiske polymorfier potentielt øges. Det er påvist i litteraturen, at de genetiske polymorfier kun kan tilskrives en lille del af variationen i fentanyl-koncentrationen ved transdermal administration. En anden publiceret artikel om 52 ældre japanske post-operative patienter, der fik kontinuerlig intravenøs fentanyl-infusion (0,5-1,5 µg/kg/t), viste større fentanyl-eksponering hos CYP3A5*3-gruppen (3*/3*) end hos 1*-gruppen.

Den kliniske relevans af fundene i disse publicerede artikler er ikke kendt, men der skal udvises forsigtighed ved administration af IONSYS hos patienter med genetiske CYP3A4- og CYP3A5-polymorfier (se pkt. 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser.

Der er udført standardundersøgelser af reproduktions- og udviklingstoksiciteten med anvendelse af parenteral administration af fentanyl. I forsøg med rotter påvirkede fentanyl ikke hanrotternes fertilitet. Forsøg med hunrotter viste nedsat fertilitet og øget embryomortalitet.

Virkningerne på embryoet skyldtes maternel toksicitet og ikke direkte virkninger af stoffet på embryoet under udvikling. Der var ingen tegn på teratogene effekter i forsøg med to arter (rotter og kaniner). I et forsøg med undersøgelse af den præ- og postnatale udvikling var afkommets overlevelsesrate markant nedsat ved doser, der reducerede den materielle vægt en anelse. Denne virkning kunne enten skyldes ændret maternel omsorg eller fentanyls direkte virkning på afkommet. Der blev ikke observeret nogen virkninger på somatisk udvikling og afkommets adfærd.

Mutagenicitetstest i bakterier og gnavere gav negative resultater. Fentanyl inducerede mutagene effekter i pattedyrsceller *in vitro*, der var sammenlignelige med andre opioid-analgetika. En mutagen risiko ved anvendelsen af terapeutiske doser forekommer usandsynlig, idet virkningerne kun forekom ved høje koncentrationer.

Et karcinogenicitetsstudie (daglige subkutane injektioner af fentanylhydrochlorid i to år til Sprague Dawley-rotter) forårsagede ingen fund, der kunne tyde på onkogen potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Nederste hylsterenhed:

- *nederste hylsterdel*: glykolmodificeret polyethylenterephthalat
- *anode-hydrogel*: polacrilin, rensat vand, natriumhydroxid og polyvinylalkohol
- *katode-hydrogel*: rensat vand, natriumchlorid, natriumcitrat, polyvinylalkohol, vandfri citronsyre, cetylpyridiniumchlorid
- *anode-elektrode*: lag af sølvfolie og elektrisk ledende selvklæbende tape

- *katode-elektrode*: lag af kompositmateriale med polyisobutylen/sølvchlorid/kønrøg, sølvfolie og elektrisk ledende selvklæbende tape
- *klæbemiddel mod huden*: polybuten, polyisobutylen og harpiksester
- *afdækning*: polyesterfilm belagt med silikone på den ene side.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Anvendes straks efter åbning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvert IONSYS-system er pakket i en forsegleet termoformet bakke. Bakken indeholder en controller og et brev med en lægemiddelenhed. Brevfolien består af en laminering af nylon, aluminiumsfolie og et varmforseglende lag af en copolymer af polyethylen og polymethacrylsyre.

Hver bakke er pakket i en foldet papkarton. Der er 6 systemer i hver karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kontakt med hydrogelen kan være skadelig for mennesker. Hvis fentanylhydrogelen kommer i kontakt med huden ved påsætning eller aftagning, skal området vaskes med rigelige mængder vand. Sæbe, alkohol eller andre opløsningsmidler må ikke anvendes til at fjerne hydrogelen, da de kan forstærke det aktive stofs evne til at gennemtrænge huden.

Bortskaffelse

Det brugte IONSYS-system indeholder en farlig mængde fentanyl inde i det røde hydrogelhylster. Der skal bruges handsker, når IONSYS fjernes fra patientens hud og i forbindelse med bortskaffelse. Det brugte system skal håndteres forsigtigt ved at tage fat i siderne og på toppen. Kontakt med hydrogelen skal undgås.

Systemets design giver mulighed for at kassere hydrogelhylsteret og controlleren separat.

Bortskaffelse af det brugte IONSYS-system:

1. Hold på controlleren med den ene hånd og træk i den røde flig med den anden hånd for at adskille hydrogelhylsteret fra systemet.
2. Fold hydrogelhylsteret én gang med den klæbende side indad.
3. Kassér det foldede hydrogelhylster i overensstemmelse med de lokale krav til opioider.
4. Kassér resten af systemet med elektronikken i overensstemmelse med hospitalets procedurer for bortskaffelse af batterier.

Der bør forefindes lokale foranstaltninger, som sikrer, at brugte systemer returneres på passende vis (fx på sygehusapoteket), når resterende fentanyl i hydrogelen skal kasseres. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1050/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

19 november 2015.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.