

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IONSYS 40 mikrog/annos, transdermaalinen valmiste

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi IONSYS-valmiste sisältää fentanyylihydrokloridia, joka vastaa 9,7 mg fentanyyliä ja antaa 40 mikrogrammaa fentanyyliä annosta kohden, enintään 80 annosta (3,2 mg/24 tuntia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Transdermaalinen valmiste

IONSYS koostuu elektronisesta säätimestä ja lääkeyksiköstä, jossa on kaksi hydrogeelisäiliötä. Säädin on valkoinen, ja siinä on tunnistin 'IONSYS<sup>®</sup>' ja digitaalinen näyttö, valoikkuna ja upotettu annoksen aktivointipainike. Lääkeyksikkö on väriltään sininen siltä puolelta, joka yhdistetään säätimeen, ja yksikössä on punainen alaosa, joka sisältää hydrogeelit, joista yksi sisältää fentanyylin. Näin koottu IONSYS-valmiste on kooltaan 47 mm x 75 mm.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

IONSYS on tarkoitettu akuutin, keskivaikean tai vaikean postoperatiivisen kivun hoitoon aikuispotilaille.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

IONSYS-valmiste on rajoitettu vain sairaalakäyttöön. Hoidon saa aloittaa ja sitä saa jatkaa vain sellaisen lääkärin johdolla, jolla on kokemusta opioidihoidosta. Fentanyylin käyttöön liittyvän tunnetun väärinkäytön mahdollisuuden johdosta lääkärin on arvioitava potilaat lääkkeiden aikaisemman väärinkäytön varalta (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

Potilaiden kivun lievitys on säädettävä hyväksyttävälle tasolle ennen IONSYS-valmisteen käyttöön ottoa (ks. kohta 5.1).

IONSYS-valmisteen saa aktivoida vain potilas.

Yksi IONSYS-annos antaa 40 mikrogrammaa fentanyyliä 10 minuutin kuluessa, enintään 240 mikrogrammaa tunnin aikana (6 annosta, kunkin annoksen antoaika 10 minuuttia). IONSYS toimii 24 tunnin ajan sen jälkeen kun valmiste on koottu tai 80 annoksen annon ajan, kumpi tahansa tapa on nopein, jonka jälkeen valmiste lakkaa toimimasta.

Joko 24 tunnin tai 80 annoksen jälkeen on otettava käyttöön uusi valmiste tarpeen mukaan. Jokainen uusi valmiste on laitettava uudelle ihoalueelle. Jokaisen uuden IONSYS-valmisteen käyttöön oton yhteydessä potilas saattaa käyttää IONSYS-valmistettä useammin kuin 24-tuntisen annostusajan loppuajalla, sillä fentanyylin imeytyminen valmisteesta on heikempää muutaman ensimmäisen tunnin ajan (ks. kohta 5.2.)

Hoidon pisin kestoaika on 72 tuntia, mutta useimmat tarvitsevat vain yhden valmisteen.

Potilaan ei pidä käyttää useampaa kuin yhtä valmistetta kerralla.

Käytettyjä valmisteita ei saa kiinnittää potilaalle uudestaan.

IONSYS on poistettava ennen potilaan kotiuttamista.

#### *Iäkkäät potilaat*

Kuten kaikkien fentanyylituotteiden kohdalla, fentanyylipuhdistuma saattaa vähentyä iäkkäillä potilailla, mistä johtuen puoliintumisaika pitenee. Annoksen erityinen säätäminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen. Iäkkäitä potilaita on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti fentanyylin haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

IONSYS-valmistetta on annettava varoen maksan tai munuaisten keskivaikeaa tai vaikeaa vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

IONSYS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 4.8, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

IONSYS annetaan vain ihon läpi.

#### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

IONSYS-valmistetta käsiteltäessä on käytettävä käsineitä. Fentanyyliä sisältävän hydrogeelin suun kautta nauttimisen välttämiseksi, mikä saattaa johtaa hengenvaaralliseen hypoventilaatioon tai kuolemaan, hydrogeeli ei saa koskettaa suuta tai muita limakalvoalueita.

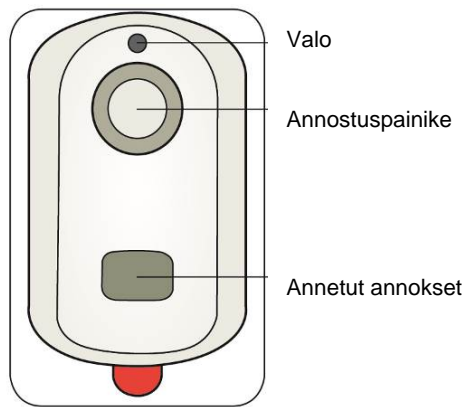
Potilaiden on varottava kastelemasta IONSYS-valmistetta. Pitkittänyt kontakti veden kanssa voi vaikuttaa valmisteen tehoon ja saada sen irtoamaan.

#### *Antopaikan valmistelu*

IONSYS on kiinnitettävä ehjään, terveeseen ihoon, johon ei ole annettu sädehoitoa. IONSYS-valmistetta ei saa kiinnittää poikkeaville ihoalueille kuten arpien, palovammojen, tatuointien jne. päälle. IONSYS-valmistetta ei myöskään saa laittaa ihoalueelle, jolle on annosteltu muita lääkkeitä. Antopaikan ihokarvat on poistettava leikkaamalla (ei ajamalla) ennen valmisteen kiinnittämistä. IONSYS-valmistetta ei saa kiinnittää aikaisemmin käytetylle ihoalueelle. Kiinnitysalue on pyyhittävä tavanomaisella alkoholiliinalla kostutetulla pyyhkeellä ja ihon on annettava kuivua täysin ennen IONSYS-valmisteen kiinnittämistä. Saippuota, öljyjä, puhdistusnesteitä tai mitään ihoa mahdollisesti ärsyttäviä tai imeytymisominaisuuksia muuttavia aineita ei saa käyttää antopaikan puhdistukseen.

#### *IONSYS-valmisteen kokoaminen*

IONSYS-valmistetta ei saa käyttää, jos lääkeyksikön sisältävän alustan tai annospussin sinetti on rikkoutunut tai vaurioitunut.



IONSYS-valmisteen kokoamisessa on käytettävä käsineitä. Alusta avataan vetämällä alustan kantta taaksepäin. Lääkeyksikön sisältävä annospussi avataan aloittamalla rei'itetystä lovista ja sen jälkeen varovasti repimällä annospussin ylälaita irti. Lääkeyksikkö poistetaan annospussista ja säädin kiinnitetään asettamalla se suoraan alustan muodon mukaisesti ja painamalla nämä kaksi osaa tiiviisti yhteen.

Kun yksikkö on koossa, säätimen digitaalinen näyttö suorittaa lyhyen testauksen, jonka aikana kuuluu piippaus, punainen valo vilkkuu kerran ja digitaalisessa näytössä vilkkuu numero 88. Testauksen lopuksi näyttöön ilmaantuu numero 0 ja vihreä valo vilkkuu hitaasti ilmoitukseksi siitä, että IONSYS on käyttövalmis.

#### *IONSYS-valmisteen kiinnittäminen*

Kiinnikettä peittävä kirkas muovikalvo on poistettava ja hävitettävä samalla varoen koskemasta hydrogeelisiä ilioita. IONSYS painetaan tiiviisti paikoilleen vähintään 15 sekunnin ajan tahmea puoli alaspäin potilaan rinnan tai olkavarren ihoa vasten. Ulkoreunoja on painettava sormin kiinnityksen varmistamiseksi ihoalueeseen. Jos valmisteen kiinnitys löystyy milloin tahansa valmisteen käytön aikana, voidaan käyttää ei-allergisoivaa teippiä reunojen kiinnittymisen ja tiiviin ihokontaktin varmistamiseksi. Teippiä käytettäessä on varottava peittämästä valoikkunaa, digitaalista näyttöä tai annostuspainiketta. Annostuspainiketta ei saa painaa.

Ks. lisätietoja kohdasta 6.6.

#### *Annoksen antaminen*

IONSYS-valmisteen säätimessä on syvennyksessä sijaitseva annostuspainike. Fentanyyliannoksen antamisen käynnistämiseksi potilaan on painettava ja vapautettava annostelupainiketta kaksi kertaa 3 sekunnin kuluessa. Vain potilas saa aktivoida IONSYS-valmisteen.

Merkkinä onnistuneesta aloituksesta IONSYS-valmisteen säätimestä kuuluu piippaus annostelun alkaessa. Vihreä valo muuttuu hitaasti vilkkuvasta valosta nopeasti vilkkuvaan ja digitaalisessa näytössä vaihtelee pyörivä kehä ja annettujen annosten lukumäärä koko 10 minuuttia kestävä annostelun ajan. Seuraava annos ei voi alkaa ennen kuin edellinen 10 minuutin annostelujakso on päättynyt. Painikkeen painaminen annoksen antamisen aikana ei aikaansaa fentanyylin lisäannosta. Kun 10 minuutin annos on täysin annettu, vihreä valo palaa jälleen hitaasti vilkkuvana, digitaalinen näyttö osoittaa annettujen annosten lukumäärän ja IONSYS-valmisteen säädin on jälleen valmis potilaan käyttöön.

Kun säädin on ollut käytössä 24 tuntia tai kun 80 annosta on annettu, vihreä valo sammuu ja annettujen annosten lukumäärää osoittava valo vilkkuu päälle ja pois. Vilkkuva digitaalinen näyttö voidaan sammuttaa painamalla annostuspainiketta kuuden sekunnin ajan.

#### *Poistaminen*

IONSYS poistetaan potilaalta irrottamalla valmiste punaisesta liuskasta vetämällä ja repimällä se pois ihoalueelta. IONSYS-valmisteen poistamisessa iholta on käytettävä käsineitä ja on varottava koskettamasta hydrogeelisiä ihoiteita. Jos lääkevalmiste koskettaa ihoa poistamisen yhteydessä, kontaktialue on huuhdeltava huolellisesti vedellä ilman saippuaa.

IONSYS voidaan poistaa milloin tahansa. Kun valmiste on poistettu, samaa valmistetta ei kuitenkaan saa ottaa käyttöön uudelleen. Jos potilas tarvitsee lisähoitoa kivun lievitykseen, uusi valmiste voidaan laittaa uudelle ihoalueelle olkavarren ulkosivuun tai rintakehään.

Eriyisiä varotoimia on noudatettava hävityksen suhteen (ks. kohta 6.6).

#### *Vianetsintä*

Jokainen IONSYS-valmiste on tarkoitettu antamaan 24 tunnin aikana enintään 80 fentanylannosta, joista kukin kestää 10 minuuttia. Alla olevassa taulukossa on esitetty eri virhesignaaleja, joita saattaa ilmaantua, sekä mahdolliset syyt ja vaadittavat toimenpiteet.

<b>Virhesignaali/palautte</b>	<b>Mahdollinen syy</b>	<b>Vaadittava toimenpide</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ei valoa</li> <li>• Ei piippausta</li> <li>• Ei näyttöä</li> </ul>	Akku tyhjä tai valmisteessa on vika	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Älä käytä valmistetta</li> <li>2. Hävitä laite kohdassa 6.6 mainittujen ohjeiden mukaisesti</li> <li>3. Aseta uusi valmiste eri kohtaan ihoa</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vilkkuva punainen valo 15 sekunnin ajan</li> <li>• Piippaus kuuluu 15 sekunnin ajan</li> <li>• Valmiste ei ole tiiviisti kiinnitetty</li> </ul>	Huono ihokontakti	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kiinnitä valmiste tiiviisti potilaan ihoon painamalla reunoja tiukasti tai käyttämällä ei-allergisoivaa teippiä</li> <li>2. Jos valmisteesta kuuluu jälleen piippaus, poista ja hävitä valmiste ja aseta uusi valmiste toiselle ihoalueelle</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jatkuva vilkkuva punainen valo</li> <li>• Jatkuva piippaus</li> <li>• Vakaa numero näytössä</li> </ul>	Valmisteessa vika	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poista valmiste potilaasta</li> <li>2. Paina ja pidä alas painettuna annospainiketta kunnes piippaus loppuu ja näyttö on tyhjä</li> <li>3. Hävitä valmiste kohdassa 6.6 mainittujen ohjeiden mukaisesti</li> <li>4. Aseta uusi valmiste toiselle ihoalueelle</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ei valoa</li> <li>• Ei piippausta</li> <li>• Vilkkuva numero näytössä</li> </ul>	Käyttö päättynyt 24 tunnin tai 80 annoksen jälkeen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poista valmiste potilaasta</li> <li>2. Paina ja pidä alas painettuna annospainiketta kunnes piippaus loppuu ja näyttö on tyhjä</li> <li>3. Hävitä valmiste kohdassa 6.6 mainittujen ohjeiden mukaisesti</li> <li>4. Aseta uusi valmiste toiselle ihoalueelle</li> </ol>

Jos terveydenhuollon ammattilainen epäilee laitteessa olevaa vikaa tai virheellistä toimintaa, IONSYS on poistettava potilaasta välittömästi ja The Medicines Company -yhtiöön on otettava viipymättä yhteys.

Terveysthuollon ammattilaisen on varmistettava, että potilas ymmärtää ilmoittaa terveysthuollon ammattilaiselle heti kaikista laitevirheistä tai virheellisestä toiminnasta.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengityslama tai kystinen fibroosi.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ennen mitään leikkaustoimenpidettä terveysthuollon ammattilaisen on varmistettava, että potilaalle on neuvottu, miten IONSYS-valmistetta käytetään leikkaustoimenpiteen jälkeen.

Käytön jälkeen IONSYS-valmisteseen jäävä fentanylimäärä on vaarallinen. Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

IONSYS on poistettava ennen magneettiresonanssikuvausta (MRI), sähköistä rytminsiirtoa, defibrillaatiota, röntgenkuvausta, tietokonekerroskuvausta ja diatermiaa.

Erittäin voimakas hikoilu saattaa vähentää potilaan saaman fentanyylin määrää.

##### Hengityslama

IONSYS-valmisteen saa aktivoida vain potilas mahdollisen yliannostuksen välttämiseksi.

Merkittävä hengityslama saattaa ilmaantua IONSYS-valmistetta käytettäessä; potilasta on tarkkailtava näiden vaikutusten varalta (ks. kohta 4.9).

Keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä hengityslaman riskiä (ks. kohta 4.5).

##### Krooninen keuhkosairaus

Keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on jokin hypoventilaatiolle altistava tila, saattaa esiintyä vaikeampia hättävaihtuksia. Näillä potilailla opioidit saattavat lamata hengityskeskusta ja suurentaa hengitysteiden virtausvastustusta.

##### Pään vammat ja lisääntynyt kallonsisäinen paine

Fentanyyliä ei pidä käyttää potilaille, jotka saattavat olla erityisen alttiita CO<sub>2</sub>-retention intrakraniaalisille vaikutuksille (esim. potilaat, joilla on aivopaineen nousun oireita, alentunut tajunnan taso tai kooma). Opioidit saattavat sekoittaa päävammapotilaiden kliinistä taudinkuvaa. Fentanyyliä on käytettävä varoen potilaille, joilla on aivokasvain tai muita tilaa vieviä leesioita aivoissa.

##### Sydänsairaus

Fentanyyli saattaa aiheuttaa bradykardiaa tai hypotensiota, joten sitä on siksi annettava varoen potilaille, joilla on bradyarytmioita tai mikä tahansa merkittävä sydän- tai verisuonisairaus.

##### Paralyyttinen ileus

IONSYS-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on paralyyttinen ileus.

##### Väärinkäytön riski ja riippuvuus

Fentanyylin käyttöön liittyy hyvin tunnettu väärinkäytön riski. Opioidihoidosta koituva riippuvuuden ja väärinkäytön riski on suurempi potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt lääke-

/alkoholiriippuvuutta ja väärinkäyttöä. Lääkärien on arvioitava potilaiden aikaisempi lääkeneriippuvuus ja tarkkailtava tällaisia potilaita tiiviisti.

Opioidien toistuvan annostelun yhteydessä saattaa kehittyä sietokyky, fyysinen ja psykologinen riippuvuus. Opioidien aiheuttama hoitoperäinen addiktio on harvinaista. Fentanyyliä voidaan väärinkäyttää muiden opioididiagonistien tapaan. IONSYS-valmisteen väärinkäyttö tai tarkoituksenmukainen väärinkäyttö saattaa johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan.

#### Maksasairaus

Fentanyyli metaboloituu inaktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa. Maksasairaus saattaa viivästyttää eliminaatiota. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti fentanyylin toksisuuden merkkien varalta.

#### Munuaissairaus

Alle 10 % annostellusta fentanyylistä poistuu muuttumattomana munuaisten kautta. Toisin kuin morfiinin kohdalla, mitään aktiivisia fentanyylin metaboliitteja ei poistuu munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimoon annettua fentanyyliä koskevat tiedot viittaavat siihen, että dialyysi saattaa muuttaa fentanyylin jakautumistilavuutta. Tämä saattaa vaikuttaa pitoisuuksiin seerumissa. Jos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan IONSYS-valmistetta, potilaita on seurattava tiiviisti fentanyylin toksisuuden merkkien varalta.

#### lääkät potilaat

lääkkeitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti fentanyylin haittavaikutusten varalta IONSYS-valmisteen annon yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Ylipainoiset potilaat

Hyvin lihaviin potilaisiin (painoindeksi, BMI > 40) kohdistuvien haittavaikutusten kokonaisprofiili ei viittaa merkittävästi eroon turvallisuudessa verrattuna potilaisiin, joiden painoindeksi on ≤ 40. Varovaisuutta suositellaan kuitenkin IONSYS-valmisteen määräämisessä hyvin lihaville potilaille, koska heillä saattaa olla muiden samanaikaisten hengityssairauksien (esim. uniapnean) lisääntynyt riski, mikä mahdollisesti altistaa heidät hypoventilaatiolle tai vielä vaikeammille haittavaikutuksille (ks. kohta 4.8).

#### Kuulovamma

IONSYS-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on kuulovamma ja jotka eivät mahdollisesti kuule valmisteen signaaleja.

#### Rintakehä- ja ylävatsaleikkaukset

Rintakehä- ja ylävatsaleikkauksia läpikäyneistä potilaista on vain rajallisesti tietoa saatavissa. IONSYS-valmistetta on siksi käytettävä varoen näille potilaille.

#### Potilaan fyysinen status

IONSYS-valmisteen turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joiden fyysinen status ASA-asteikolla (American Society of Anesthesiologists) on luokkaa IV (so. jatkuvasti hengenvaarallista systeemistä sairautta potevat potilaat).

#### Potilaat, joilla on geneettinen polymorfia, joka vaikuttaa CYP3A4:ään ja CYP3A5:teen

Julkaisuissa viitataan mahdolliseen fentanyylille altistumisen lisääntymiseen niiden potilaiden kohdalla, joilla on geneettinen polymorfia, joka vaikuttaa CYP3A4:ään ja CYP3A5:teen, ja

pitoisuuksissa esiintyy pientä vaihtelua ihon läpi annettuna. IONSYS-valmistetta on siksi käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohta 5.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lamaannuttavia vaikutuksia saattavat lisätä muiden keskushermostoa lamaannuttavien lääkkeiden, myös muiden opioidien, sedatiivien tai unilääkkeiden, yleisanesteettien, fenotiatsidien, rauhoittavien lääkkeiden, luustolihasrelaksanttien, rauhoittavien antihistamiinien ja alkoholijuomien samanaikainen käyttö. Hypoventilaatio, hypotensio ja syvä sedaatio tai kooma saattaa ilmaantua. Siksi näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö IONSYS-valmisteen kanssa edellyttää potilaan erityistä huolenpitoa ja tarkkailua.

Fentanyylillä on suuri puhdistuma. Se metaboloituu nopeasti ja suuressa määrin, pääasiallisesti CYP3A4:n välityksellä. Itrakonatsolilla, voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä, annettuna 200 mg:n vuorokausiannoksina suun kautta 4 vuorokauden ajan, ei ollut merkitsevää vaikutusta laskimonsisäisesti annettavan fentanyylin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava ritonaviiri, joka on eräs voimakkaimmista CYP3A4:n estäjistä, vähensi laskimonsisäisesti annettavan fentanyylin puhdistumaa kahdella kolmanneksella. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ritonaviirin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, troleandomysiinin, klaritromysiinin ja nelfinaviirin) tai keskivoimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. amprenaviirin, aprepitantin, diltiatseemin, erytromysiinin, flukonatsolin, fosamprenaviirin, greippimehun ja verapamiilin) samanaikainen käyttö IONSYS-valmisteen kanssa saattaa nostaa fentanyylin pitoisuutta plasmassa, mikä voi lisätä tai pidentää sekä terapeutisia että haittavaikutuksia ja aiheuttaa vakavan hengityslaman. Tällaisessa tilanteessa potilaan erityinen huolenpito ja tarkkailu on asianmukaista. Ritonaviirin tai muiden voimakkaiden tai keskivoimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja IONSYS-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella ellei potilasta tarkkailla tiiviisti.

Osittaisten opioidiagonistien/antagonistien (esim. buprenorfiinin, nalbufinin, pentatsokiinin) samanaikaista käyttö ei ole suositeltavaa. Näillä on suuri affiniteetti opioidireseptoreita kohtaan, mutta suhteellisen vähäinen agonistivaikutus. Siksi ne osittain estävät fentanyylin analgeettista vaikutusta ja saattavat aikaansaada vieroitusoireita opioidiriippuvaisille potilaille.

#### Serotoninergiset lääkevalmisteet

Fentanyylin samanaikainen annostelu serotoninergisen aineen, esim. selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjän (MAO:n estäjä) kanssa, saattaa lisätä potentiaalisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä.

IONSYS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet MAO:n estäjiä viimeisten 14 vuorokauden kuluessa, sillä yhteiskäytössä opioidianalgeettien kanssa MAO:n estäjien vaikutuksen on ilmoitettu kasvavan voimakkaasti ja ennalta arvaamattomasti.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### Ulkoisesti käytettävät lääkkeet

IONSYS-valmisteen kiinnittämistä on vältettävä ihoalueelle, jolle on levitetty mitä tahansa ulkoisesti käytettävää lääkettä. On valittava vaihtoehtoinen kiinnityspaikka.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja fentanyylin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta (ks. 5.3). IONSYS-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Käyttö synnytyksen aikana ei ole suositeltavaa, sillä fentanyyli läpäisee istukan, ja sikiön hengityskeskus on herkkä opiaateille. Jos IONSYS-valmistetta annetaan äidille tänä aikana, lapselle käytettävä antidootti on oltava välittömästi saatavilla. Pitkäaikaisen hoidon jälkeen fentanyyli saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

### Imetys

Fentanyyli erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokintaa ei suositella 24 tunnin ajan IONSYS-valmisteen poiston jälkeen.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja fentanyylin vaikutuksista hedelmällisyyteen. Tutkimuksissa rotalla on havaittu hedelmällisyyden vähenemistä ja alkiokuolleisuuden lisääntymistä (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Opioidianalgeetit heikentävät henkistä ja/tai fyysistä kykyä, jota tarvitaan potentiaalisesti vaarallisten tehtävien suorittamisessa (esim. autolla ajo ja koneiden käyttö). Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy uneliaisuutta, huimausta tai näköhäiriöitä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu ja antopaikan reaktiot kuten eryteema ja kutina. Nämä olivat voimakkuudeltaan useimmiten lieviä tai keskivaikkeitä. Vakavimpia raportoituista haittavaikutuksista olivat hypotensio ja apnea, ja siksi kaikkia potilaita on tarkkailtava huolellisesti näiden varalta.

### Haittavaikutusten luettelo

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu IONSYS-valmisteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ); ja harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
<b>Infektiot</b>				Nuha
<b>Veri ja imukudos</b>			Anemia	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Ruokahaluttomuus	Hypokalsemia Hypoglykemia Hypokalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus	Poikkeavat unet Agitaatio Levottomuus Sekavuus Aistiharhat Hermostuneisuus	Masennus Epätavalliset ajatukset
<b>Hermosto</b>		Heitehuimaus	Migreeni	Makuhäiriö



		Päänsärky	Parestesia Uneliaisuus Pyörtyminen	Hypestesia
<b>Silmät</b>			Näön hämärtyminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>				Vertigo
<b>Sydän</b>			Takykardia	Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		Hypotensio	Hypertensio Ortostaattinen hypotensio Vasodilataatio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>		Hypoksia	Apnea Yskä Hengenahdistus Hikka Hypoventilaatio	Keuhkosairaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi Oksentelu	Ummetus Vatsakipu	Suun kuivuminen Dyspepsia Ilmavaivat Ileus	Vatsan turvotus Ripuli Röyhtäily
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Kutina	Ihottuma Hyperhidroosi	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Selkäkipu Ylä- tai alaraajakipu	Hypertonia Myalgia
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsaumpi	Oliguria	Virtsaamisvaikeudet
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Antopaikan eryteema	Antopaikan edeema Antopaikan kutina Antopaikan reaktio Antopaikan rakkulat Kuume	Antopaikan kipu Antopaikan kuivuus Antopaikan näppylät Voimattomuus Vilunväreet Antopaikan reaktio Kipu	Rintakipu Huonovointisuus Antopaikan parestesia Injektiopaikan edeema Injektiopaikan kipu Edeema
<b>Vammat ja myrkytykset</b>				Haavan komplikaatiot
<b>Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet</b>			Ruoansulatuselimistön häiriön hoito	

### Pediatriset potilaat

IONSYS-valmistetta koskevat tiedot pediatrien potilaiden hoidossa rajoittuvat yhdestä ainoasta kliinisestä tutkimuksesta saatuihin tietoihin. Tässä tutkimuksessa 28 pediatriselle potilaalle, iältään 6–16 vuotta, annettiin IONSYS fentanylhoitoa 40 mikrogrammaa sen jälkeen, kun IONSYS fentanyl 25 mikrogrammaa oli todettu riittämättömäksi kivunlievitykseksi. Näiden potilaiden keskuudessa pahoinvoinnin esiintymistiheys oli sama kuin aikuisilla, mutta oksentelua (32,1 %) ja kuumetta (60,7 %) ilmoitettiin pediatrisilla potilailla kuitenkin useammin kuin aikuisilla. Yhteenvetona voidaan todeta, että pediatrien potilaiden altistuksen pieni osuus kaiken kaikkiaan on riittämätön ohjeistus IONSYS-valmisteen turvallista ja tehokasta annostelua varten alle 18-vuotiaille potilaille.

### lääkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden ( $\geq 65$  vuotta) osuus oli 28 % (499/1763) kaikista kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tapahtuneista altistumisista IONSYS 40 mikrogrammalle, ja näistä altistuksista noin 10 % (174/1763) oli  $\geq 75$ -vuotiaille potilaille. Mitään yleisiä eroja ei havaittu IONSYS fentanyyli 40 mikrogramman turvallisuudessa iäkkäiden potilaiden ( $\geq 65$  vuotta, mukaan lukien alaväestö  $\geq 75$  vuotta) ja aikuisten potilaiden välillä kaikissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Haittavaikutusprofiili ei siis viittaa merkitsevään eroon turvallisuudessa verrattaessa alle 65 vuoden ikäisiin potilaisiin.

#### Ylipainoiset potilaat

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten väestössä haittavaikutusprofiili potilailla, joiden painoindeksi (BMI) oli  $> 40$  (86/1436 tai 6 %), ei osoittanut mitään merkitsevää eroa verrattaessa potilaisiin, joiden painoindeksi oli  $\leq 40$ . Näiden potilaiden kohdalla suositellaan kuitenkin varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kautta:

#### **Suomi/Finland**

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Fentanyylin yliannostuksen ilmenemismuotoja ovat lääkevalmisteiden farmakologisten vaikutusten voimistuminen, joista vakavin on hengityslama (ks. kohta 5.2).

### Hoito

Hengityslaman hoidossa välittömiä toimenpiteitä ovat IONSYS-valmisteen poistaminen ja potilaan fyysinen tai verbaalinen stimulointi. Tämän jälkeen voidaan antaa spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia terveydenhoidon ammattilaisen kliinisen arvion mukaan. Yliannostukseen liittyvä hengityslama saattaa kestää opioidiantagonistin vaikutusta kauemmin. Antagonistin puoliintumisaika voi olla lyhyt, joten toistuva anto tai jatkuva infuusio voi olla tarpeen. Narkoottisen vaikutuksen kumoaminen voi aiheuttaa kivun ilmaantumisen äkisti ja katekolamiinien vapautumista.

Kliinisen tilanteen niin vaatiessa ilmatie tulee varmistaa ja pitää avoimena mahdollisesti nieluputken tai intubaatioputken avulla. Potilaalle on annettava happea, ja tarvittaessa hengitystä on avustettava tai valvottava. Riittävää ruumiinlämpötilaa ja nesteytystä on pidettävä yllä.

Jos potilaalle kehittyy vaikea tai pitkäkestoinen hypotensio, hypovolemian mahdollisuus on otettava huomioon, ja tila on tarpeen mukaan hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nesteytyksellä tai muilla toimenpiteillä hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen kliinisen harkinnan mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, fenyylipiperidiini johdokset; ATC-koodi: N02AB03.

### Vaikutusmekanismi

Fentanyl on opioidianalgeetti, joka vaikuttaa pääasiassa opioidi- $\mu$ -reseptorin välityksellä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Sen ensisijaiset terapeuttiset vaikutukset ovat kivunlievitys ja sedaatio. Sen toissijaiset farmakologiset vaikutukset ovat hengityslama, bradykardia, hypotermia, ummetus, mioosi, fyysinen riippuvuus ja euforia (ks. kohta 5.2).

### Kliininen teho ja turvallisuus

IONSYS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin leikkauksen jälkeisen äkillisen keskivaikean tai vaikean kivun hoidossa seitsemässä kontrolloidussa tutkimuksessa, joka koostui 1763 IONSYS-valmisteella hoidetusta potilaasta: kolme lumekontrolloitua tutkimusta ja neljä aktiivilääkekontrolloitua tutkimusta. Lumelääkekontrolloituihin tutkimuksiin osallistui 791 potilasta, jotka olivat pääasiassa naispuolisia (72 %), kaukasialaisia (82 %), joiden keskimääräinen ikä oli 45–54 vuotta (18 ikävuodesta 90 ikävuoteen) ja pääasiassa oli kyse leikkauksista, mukaan lukien alavatsaleikkaukset (lantio mukaan lukien) ja ortopediset luutoimenpiteet. Potilaat otettiin mukaan pian suuren leikkauksen jälkeen, jos heillä ei ollut opioiditoleranssia, heidän odotettiin toipuvan ilman komplikaatioita, ja heille oli välttämätöntä antaa vähintään 24 tunnin mittainen parenteraalinen opioidihoito. Pitkäkestoisia tai mitään ei-opioidi-analgeetteja ei sallittu. Potilaille annettiin aluksi titraamalla riittäväksi kivunlievitykseksi fentanylä tai morfiinia laskimoon, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan IONSYS-valmistetta tai samankaltaista lumelääkevalmistetta. Kolmen ensimmäisen tunnin aikana tutkimukseen mukaan otosta potilailla oli mahdollisuus saada lisäksi fentanylä bolusinjektiona laskimoon tarpeen mukaan kivunlievityksen saavuttamiseksi. Tämän jälkeen 727 potilasta jatkoi tutkimuksissa käyttäen vain IONSYS-valmistetta tai verrokkivalmistetta, ja näiden teho arvioitiin.

Kunkin lumelääkekontrolloidun tutkimuksen primaarinen lopputapahtuma oli tutkimuksesta vetäytyneiden potilaiden osuus riittämättömän kivunlievityksen vuoksi 3 – 24 tuntia IONSYS-valmisteen kiinnittämisestä. Kuten alla olevassa taulukossa 1 on kuvattu, IONSYS (fentanyylihydrokloridi) oli lumelääkettä parempi kaikissa tutkimuksissa. Lisäanalyysit viittaavat siihen, että leikkaustoimenpiteen tyyppi ei vaikuttanut tehon päätapahtumien suuntaukseen ja IONSYS-valmisteen teho oli samankaltainen kaikissa tutkituissa kehon painoindeksissä (< 25 -  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> BMI).

<b>Taulukko 1: Lumekontrolloidut tutkimukset (n=727) Potilaat</b>			
<b>Prosenttia (n) potilaista keskeytti hoidon riittämättömän kivunlievityksen vuoksi. Tunnit 3-24</b>			
<b>Tutkimus</b>	<b>IONSYS n=454</b>	<b>Lumelääke n=273</b>	<b>p-arvo</b>
C-2001-011	27 % (64/235)	57 % (116/204)	<0,0001
C-2000-008	25 % (36/142)	40 % (19/47)	0,049
C-95-016	8 % (6/77)	41 % (9/22)	0,0001

IONSYS-valmistetta arvioitiin myös neljässä aktiivilääkekontrolloidussa tutkimuksessa (etupäässä naispuolisia potilaita [65 %], kaukasialaisia [85 %], keskimääräiseltä iältään 55 vuotta [18 ikävuodesta 91 ikävuoteen] ja koostuen pääasiassa leikkauksista, mukaan luettuna alavatsa- ja ortopediset luutoimenpiteet) käyttämällä verrokkina tavanomaista kivunlievitystä, potilaan säätämää laskimonsisäistä morfiinihoitoa. Näissä tutkimuksissa satunnaistettiin 1 313 potilasta, joille oli tehty suuri leikkaustoimenpide, saamaan potilaan säätämää kivunlievitystä morfiinin muodossa laskimoon

(1 mg:n morfiinibolusannos, 5 minuutin sulku, yhteensä 10 mg/tunti) pumpun avulla annosteltuna, ja 1 288 potilasta satunnaistettiin saamaan IONSYS-valmistetta. Kuten lumekontrolloiduissa tutkimuksissakin, potilaat titrattiin välittömästi postoperatiivisella ajanjaksolla saamaan riittävää kivunlievitystä käyttämällä fentanyyliä tai morfiinia laskimoon sairaalan hoitokäytännön mukaisesti. Kun kivunlievitys oli riittävää, potilaat satunnaistettiin saamaan joko IONSYS-valmistetta tai potilaan säätämää morfiinihoitoa laskimoon. Potilaille neuvottiin valmisteen käyttö kivunlievitykseen.

Näissä tutkimuksissa arvioitiin IONSYS-valmistetta vs. potilaan säätämää morfiinihoitoa laskimoon erilaisten, kliinisessä käytännössä yleisesti esiintyvien leikkaustoimenpiteiden jälkeen. Tutkimuksessa C-2000-007 arvioitiin potilaita, jotka olivat läpikäyneet vatsa-, rintakehä- tai ortopedisiä leikkauksia. Tutkimuksessa CAPSS-319 arvioitiin potilaita, jotka olivat läpikäyneet täydellisen lonkan tekoniivelleikkauksen. Tutkimuksessa CAPSS-320 arvioitiin IONSYS-valmisteen käyttöä potilaille, joille oli tehty vatsa- ja lantioleikkauksia, ja tutkimuksessa FEN-PPA-401 arvioitiin potilaita suuren vatsa- tai ortopedisen leikkauksen jälkeen. Potilaat saivat jatkaa tutkimuksessaan enintään 72 tunnin ajan, jos he tarvitsivat parenteraalista opioidilla annettavaa kivunlievitystä tämän ajanjakson ajan. Uusi IONSYS-valmiste kiinnitettiin 24 tunnin välein eri ihoalueille tai ennen sitä, jos kaikki annokset oli jo käytetty. Lisäksi sallittiin opioidilääkitys (fentanyyli tai morfiini) laskimoon ainoastaan ensimmäisten 3 tunnin aikana IONSYS-valmisteen annossa tai potilaan itsensä säätämässä morfiinihoidossa. Samanaikaista analgeettien käyttöä ei sallittu 3 tunnin jälkeen tutkimuksissa C-2000-007 ja CAPSS-320. Tutkimuksessa CAPSS-319 puolet potilaista kussakin ryhmässä saivat rofokoksibihoitoa perioperatiivisesti ja tutkimuksessa FEN-PPA-401 potilaille sallittiin ei-opioidikipulääkkeiden käyttö koko tutkimuksen ajan. Primaarinen tehon lopputapahtuma oli potilaiden kivunlievitysmenetelmän globaali arvio 24 tunnin kuluttua aloituksesta, jota käytettiin arvioimaan IONSYS-valmisteen ja laskimoon annettavan, potilaan säätämän kivunlievityksen, morfiinin, välinen ekvivalenssi käyttämällä etukäteen spesifioitua  $\pm 10\%$  ekvivalenssirajaa ja 2-puolista 95 % luottamusväliä. Jokaista potilasta ja tutkijaa pyydettiin arvioimaan potilaan kivunlievitysmenetelmää asteikolla heikko, melko hyvä, hyvä tai erittäin hyvä. Tehon tulokset 24 tunnin ajanjakson päätyttyä on esitetty alla taulukossa 2 potilasryhmälle joka kyettiin arvioimaan. Alla olevan taulukon mukaisesti primaarinen lopputapahtuma, osuus potilaista, jotka ilmoittivat kivunlievityksen olleen "hyvä tai erittäin hyvä", osoitti kivunhoitomenetelmien ekvivalenssin kaikissa neljässä tutkimuksessa, ja kussakin oli 95 % luottamusväli ennalta määritetyn  $\pm 10\%$  luottamusvälin ekvivalenssirajalla.

**Taulukko 2**  
**Aktiivisten verrokkitutkimusten (n=2569) arvioitavissa olevat potilaat**

Tutkimus nro.	IONSYS (fentanyyli) n=1271	IV-PCA (morfiini) n=1298	95 % luottamusväli <sup>a, b</sup>
<b>Potilaiden kivunlievitysmenetelmän globaali arviointi – ensimmäinen 24 tunnin ajanjakso</b> <b>(% potilaista, joiden arviointi oli hyvä tai erittäin hyvä)</b>			
C-2000-007	75 % (232/310)	78 % (246/316)	(-9,7 %, 3,7 %) <sup>a, b</sup>
CAPSS-319	84 % (326/389)	83 % (331/397)	(-4,7 %, 5,6 %) <sup>a, b</sup>
CAPSS-320	86 % (214/250)	85 % (212/251)	(-5,1 %, 7,4 %) <sup>a, b</sup>
FEN-PPA-401	87 % (279/322)	88 % (293/334)	(-6,2 %, 4,0 %) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> 95 % luottamusväli osuuksien erossa

<sup>b</sup> Ennalta määrätty ekvivalenssiraja oli  $\pm 10\%$

Kaikissa aktiivilääke-kontrolloiduissa tutkimuksissa annostus IONSYS-valmisteella oli samankaltainen laskimoon annettavan, potilaan säätämän kivunlievityksen, morfiinipumpun, kanssa.

Lisäoppioiden keskimääräinen käyttömäärä tämän ajanjakson aikana oli myös samankaltainen potilaiden keskuudessa, eli IONSYS-valmisteella annettussa hoidossa ja potilaan säätämässä morfiinihoidossa: keskimääräisen annoksen vaihteluväli näissä 4 tutkimuksessa oli 5,0–7,5 mg morfiinia potilaille, jotka saivat IONSYS-valmistetta verrattuna keskimääräiseen annokseen 5,4–7,7 mg morfiinia potilaille, jotka saivat potilaan säätämää morfiinia kivunlievitykseen. Potilaat, jotka käyttivät täydet 24 tuntia IONSYS-valmisteella annettavaa hoitoa seitsemässä kontrolloidussa tutkimuksessa, käyttivät saatavissa olevia 80 annosta hyvin vaihtelevasti, keskimäärin 29,0 annosta/potilas (vaihteluväli 0-93 annosta); suurin osa potilaista (56,5 %) käytti 11–50 annosta. Yksi ainoa IONSYS-valmiste antoi riittävän lukumäärän annoksia 99 %:lle tutkituista potilaista 24 tunnin kuluessa.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset IONSYS-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa akuutin kivun lievityksessä. Ks kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kunkin annoksen alussa ennalta määrätty annos fentanyyliä siirtyy sähkövirran avulla aktiivianetta sisältävästä säiliöstä ihon läpi systeemiseen verenkiertoon. IONSYS-valmisteesta saadaan vakaassa tilassa 40 mikrogramman nimellinen fentanyyliannos kunkin 10 minuuttisen annostusajan kuluessa. Keskimääräinen systeeminen hyötyosuus on 87 %. Viimeisen annoksen jälkeen tapahtuvan valmisteen poistamisen yhteydessä seerumin fentanyylipitoisuuden pieneneminen on samanlainen kuin laskimoon annettavan fentanyylin kohdalla.

IONSYS-valmisteesta imeytyy fentanyyliä samalla tavalla olkavarren lateraalipinnalle tai rintakehään kiinnitettäessä. Kun valmiste kiinnitetään käsivarren mediaalipinnalle, imeytyvän fentanyylin määrä on noin 20 % pienempi kuin olkavarteen tai rintakehään kiinnitettäessä. Fentanyylin farmakokinetiikka on samankaltainen yhden 24 tunnin kiinnityksen ja useiden 24 tunnin kiinnitysten jälkeen.

Fentanyylin systeeminen imeytyminen lisääntyy ajan funktiona annostustiheydestä riippumatta, ja aloitusannos on noin 16 mikrogrammaa. Nimellisen 40 mikrogramman imeytymisen vakaa tila saavutetaan noin 12 tunnin kuluttua valmisteen kiinnityksestä, mikä viittaa siihen, että ihon läpäisevyys fentanyylille paranee ensimmäisten 12 tunnin aikana. Farmakokineettinen imeytymisprofiili toistuu kunkin uudelle ihoalueelle kiinnittämisen yhteydessä, ja siksi imeytyminen jokaisen uuden kiinnittämisen yhteydessä on aluksi pienempää. Tästä syystä potilas saattaa aktivoida IONSYS-valmisteen useammin veren fentanyylipitoisuuksien ylläpitämiseksi.

Kun IONSYS-valmiste kiinnitetään sähkövirtaa aktivoimatta, fentanyylin keskimääräinen imeytyminen 24 tunnin kuluessa oli 2,3 mikrogrammaa fentanyyliä/tunti, mikä viittaa minimaaliseen passiiviseen saantiin.

Potilailla leikkauksen jälkeen havaitut keskimääräiset pitoisuudet seerumissa olivat 0,4–1,5 ng/ml 24 tunnin annosteluajan kuluessa. Suurimmat seerumin fentanyylipitoisuudet esiintyvät yleensä noin 15 minuutin kuluttua annoksen aloittamisesta.

IONSYS-valmisteesta saadun vaadittavan fentanyyliannoksen jälkeinen imeytymisen puoliintumisaika on noin 15 minuuttia.

### Jakautuminen

Fentanyyli on hyvin lipofiilinen ja se jakautuu suuressa määrin verisuoniston ulkopuolelle ja sen näennäinen jakautumistilavuus on suuri. Fentanyylin jakautuminen noudattaa kolmitilamallia. Laskimoon annettuna jakautumisen ensimmäisen vaiheen puoliintumisaika on noin 6 minuuttia, toisen vaiheen puoliintumisaika on 1 tunti, ja terminaalinen puoliintumisaika on 13 tuntia. Fentanyylin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 80 %–85 %. Pääasiallinen sitova proteiini on hapan alfa-1-glykoproteiini, mutta sekä albumiini että lipoproteiinit osallistuvat jonkun verran. Fentanyylin sitoutumaton fraktio suurenee asidoosissa.

Fentanyylin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 6 l/kg ja keskimääräinen puhdistuma on 53 l/h.

### Biotransformaatio

Fentanyyli metabolisoituu pääasiassa maksassa norfentanyyliksi CYP3A4-isoformin avulla. Norfentanyyli ei ole farmakologisesti aktiivinen eläinkokeissa. Yli 90 % annostellusta fentanyyliannoksesta eliminoiduu biotransformaation kautta N-dealkyloiduiksi ja hydroksiloiduiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Ilmeisesti iho ei metaboloisi ihon läpi annettua fentanyyliä.

### Eliminaatio

Noin 75 % fentanyylistä erittyy virtsaan, suurimmaksi osaksi metaboliitteina ja alle 10 % muuttumattomana aktiivisena aineena. Noin 9 % annoksesta löytyy ulosteesta, pääosin metaboliitteina. Fentanyylin kokonaisplasmapuhdistuma laskimoon annon jälkeen on noin 42 l/tunti.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Välillä 25–60 mikrogrammaa/annos altistus suurenee lineaarisesti annoksen mukaan. Millään tutkituista demografisista tekijöistä (paino [hoikka/ylipainoinen], ikä, rotu tai sukupuoli) ei ollut merkitsevää vaikutusta vaikuttavalle aineelle altistumiseen (AUC) IONSYS-valmisteen käytön jälkeen.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fentanyylin pienimmät tehokkaat analgeettiset pitoisuudet seerumissa opioideja aikaisemmin saamattomilla potilailla, joille annettiin hoitoa äkilliseen leikkauksen jälkeiseen kipuun, vaihtelivat välillä 0,2–1,2 ng/ml; häirtävaikutusten esiintymistiheys suurenee kun seerumipitoisuudet nousevat yli 2 ng/ml.

### Potilaat, joilla on geneettinen polymorfia, joka vaikuttaa CYP3A4:ään ja CYP3A5:een

Julkaisuissa on esitetty, että CYP3A4\*22 ja CYP3A5\*3 yhden nukleotidin polymorfia (SNP) vaikuttaa fentanyylin metabolisoitumiseen norfentanyyliksi ja sen myötä fentanyylille altistuminen voi lisääntyä niiden potilaiden kohdalla, joilla on nämä geneettiset polymorfiat. Julkaisuissa on osoitettu, että geneettisten polymorfioiden osuus fentanyylipitoisuuksien vaihteluun ihon läpi annettuna on pieni. Toinen julkaistu artikkeli, joka koski 52 iäkästä japanilaista potilasta, jotka leikkauksen jälkeen saivat fentanyyliä laskimoon jatkuvana infuusiona (0,5-1,5 µg/kg/h), osoitti lisääntynyttä fentanyylille altistumista CYP3A5\*3-ryhmässä (3\*/3\*) verrattuna 1\*-kantajaryhmään. Kliininen merkitys on epävarma näiden julkaisujen perusteella. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava IONSYS-valmistetta annettaessa potilaille, joilla on CYP3A4:n ja CYP3A5:n geneettinen polymorfia (ks. kohta 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia vakiotutkimuksia on tehty antamalla fentanyyliä parenteraalisesti. Rotalla tehdyssä tutkimuksessa fentanyyli ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen. Naarasrotille tehdyissä tutkimuksissa havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä ja sikiökuolemien lisääntymistä.

Vaikutukset alkioon johtuivat emoon kohdistuvasta toksisuudesta eivätkä aineen suorista vaikutuksista kehittyvään alkioon. Kahdella lajilla (rotalla ja kaniinilla) tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä teratogeenisistä vaikutuksista. Pre- ja postnataalikehitystä seuraavassa tutkimuksessa jälkikasvun eloonjäämisaste pieneni merkittävästi käytettäessä annoksia, jotka hieman pienensivät emon painoa. Tämä vaikutus voi johtua joko emon antaman hoidon muuttumisesta tai fentanyylin suorasta vaikutuksesta poikasiin. Aineen ei havaittu vaikuttaneen jälkeläisten somaattiseen kehitykseen ja käyttäytymiseen.

Bakteereilla ja rotilla tehtyjen mutageenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia. Fentanyyli vaikutti nisäkässoluihin mutageenisesti *in vitro*, kuten muutkin opioidikipulääkkeet. Hoitoannosten mutageenisuusriski vaikuttaa epätodennäköiseltä, sillä vaikutukset ilmenivät vain suurilla pitoisuuksilla.

Karsinogeenisuustutkimus (päivittäiset fentanyylihydrokloridi-injektiot ihon alle kahden vuoden ajan Sprague Dawley -rotille) ei tuonut esiin onkogeeniseen potentiaaliin viittaavia löydöksiä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Alakotelo:

- *alakotelo*: glykolimuunneltu polyetyleenitereftalaatti
- *anodihydrogeeli*: polakriiliini, puhdistettu vesi, natriumhydroksidi, polyvinyylialkoholi
- *katodihydrogeeli*: puhdistettu vesi, natriumkloridi, natriumsitraatti, polyvinyylialkoholi, vedetön sitruunahappo, setyylipyridiniumkloridi
- *anodielektrodi*: hopeakalvokerroksia ja sähköä johtava liimanauha
- *katodielektrodi*: polyisobutyleeni/hopeakloridi/hiilimusta-komposiittimateriaalista valmistettuja kerroksia, hopeakalvo ja sähköä johtava liimanauha
- *ihoon kiinnitettävä liima-aine*: polybuteeni, polyisobutyleeni ja hartsiesteri
- *suojakalvo*: silkonisoitu polyesterikalvo.

### **6.2 Yhteensopimattomuus**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Käytä välittömästi avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksi IONSYS-valmiste on pakattu sinetöidylle lämpömuovatuille alustalle. Alusta sisältää yhden säätimen ja annospussin, joka sisältää lääkeyksikön. Annospussi koostuu nailon-alumiini-kopolymeeri (polyetylenei-polymetakrylaatti) -laminaatista, joka on suljettu kuumasauamalla.

Jokainen alusta on pakattu taipuisaan pahvipakkaukseen. Yksi pakkaus sisältää 6 valmistetta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Hydrogeelin koskettaminen voi olla haitallista ihmisille. Jos fentanyyligeeliä joutuu iholle valmisteeseen kiinnittämisen tai irrottamisen yhteydessä, iho on pestävä runsaalla vesimäärällä. Saippuaa, alkoholia tai muita liuottimia ei pidä käyttää geelin poistamiseen, koska ne voivat lisätä vaikuttavan aineen imeytymistä ihon läpi.

### Hävittäminen

Käytetty IONSYS-valmiste sisältää vaarallisen määrän fentanyyliä punaisessa hydrogeelisäiliössä. Käsineitä on käytettävä, kun IONSYS-valmiste poistetaan potilaan iholta ja valmisteeseen hävittämisen yhteydessä. Käytettyä valmistetta on käsiteltävä varovaisesti pitämällä siitä kiinni sivuista ja yläosasta. Kontaktia hydrogeeliin on vältettävä.

Valmisteeseen rakenne tekee mahdolliseksi hydrogeelisäiliön ja säätimen erillisen hävittämisen.

IONSYS-valmisteeseen hävittäminen:

1. Pidä säädintä toisessa kädessä ja vedä punainen liuska toisella kädellä hydrogeelisäiliön ja valmisteeseen erottamiseksi toisistaan.
2. Taita hydrogeelisäiliö kasaan niin, että tahmea puoli jää sisäänpäin.
3. Hävitä taitettu hydrogeelisäiliö opioidilääkevalmisteista säädettyjen paikallisten vaatimusten mukaisesti.
4. Hävitä valmisteeseen muut elektroniikkaa sisältävät osat sairaalan paristojaätteita koskevien menettelytapojen mukaisesti.

Paikalliset olosuhteet tulee järjestää siten, että käytetyt valmisteet palautetaan asianmukaisesti (esim. sairaala-apteekkeihin) hydrogeelisäiliössä jäljellä olevan fentanyylin hävittämistä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Incline Therapeutics Europe Ltd  
21 St. Thomas Street  
Bristol  
BS1 6JS  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1050/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**



19 marraskuu 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.