

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IONSYS 40 mikrogram per dose transdermalt system

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert IONSYS-system inneholder fentanylhydroklorid svarende til 9,7 mg fentanyl og tilfører 40 mikrogram fentanyl per dose, opptil maksimalt 80 doser (3,2 mg/24 timer).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Transdermalt system

IONSYS består av en elektronisk kontrollenhet og en legemiddelenhet med to hydrogeler. Kontrollenheten er hvit, merket "IONSYS[®]" og har et digitalt display, et lysvindu og en innfelt doseaktiveringsknapp. Legemiddelenheten er blå på siden som kobles til kontrollenheten og har et hus med rød bunn, som inneholder hydrogelene. Den ene av disse inneholder fentanyl. Ferdig montert IONSYS-system måler 47 mm x 75 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

IONSYS er indisert til behandling av akutte moderate til alvorlige postoperative smerter hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IONSYS må bare brukes på sykehus. Behandlingen må igangsettes og overvåkes av lege med erfaring fra bruk av opioidterapi. På grunn av det velkjente misbrukspotensialet til fentanyl bør legene evaluere pasientene for tidligere stoffmisbruk (se punkt 4.4).

Dosering

Pasientene bør titreres til et akseptabelt analgesinivå før bruk av IONSYS igangsettes (se pkt. 5.1).

IONSYS bør bare aktiveres av pasienten.

Hver dose IONSYS tilfører 40 mikrogram fentanyl over en periode på 10 minutter, opptil maksimalt 240 mikrogram per time (6 doser hver av 10 minutters varighet). IONSYS er aktiv i 24 timer etter at systemet er påsatt eller til 80 doser er tilført (det som nås først). Deretter deaktiveres det.

Etter 24 timer eller 80 doser må om nødvendig et nytt system tas i bruk. Hvert nye system bør festes til et nytt sted på huden. Ved gjentatt bruk av IONSYS kan pasienten bruke systemet hyppigere i de første timene enn gjennom resten av 24-timersperioden på grunn av lavere absorpsjon av fentanyl fra systemet da (se pkt. 5.2).

Maksimal behandlingsvarighet er 72 timer, selv om hoveddelen av pasientene bare trenger ett system.

Pasientene må ikke bruke mer enn ett system om gangen.

Brukte systemer må ikke settes på pasientene på nytt.

IONSYS bør fjernes før pasienten skrives ut.

Eldre pasienter

Som ved alle fentanylprodukter kan clearance av fentanyl være redusert hos eldre pasienter, med følgelig en økt halveringstid. Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter. Eldre pasienter skal imidlertid observeres nøye for bivirkninger av fentanyl (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

IONSYS bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt til IONSYS hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

IONSYS er kun beregnet til transdermal bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av produktet

Det bør brukes hansker ved håndtering av IONSYS. For å unngå svelging av hydrogel med fentanyl, som kan forårsake livstruende hypoventilering eller dødsfall, må ikke hydrogelen komme i berøring med munnen eller andre slimhinner.

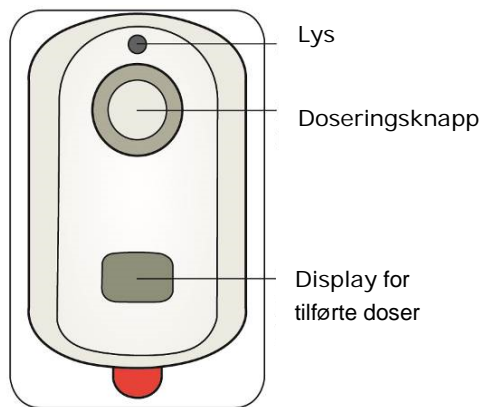
Pasienten må passe på at IONSYS ikke blir våt. Langvarig kontakt med vann kan påvirke systemets ytelse og forårsake at det faller av.

Klargjøring av påføringsstedet

IONSYS bør påføres på intakt, ikke-irritert hud som ikke har vært utsatt for strålebehandling. IONSYS bør ikke plasseres på unormale steder på huden, som arr, brannskader, tatoveringer osv. IONSYS bør heller ikke settes på hud der det er påført topiske legemidler. Hår bør klippes av på påføringsstedet (ikke barberes) før påføring av systemet. IONSYS bør ikke påføres på samme sted to ganger. Påføringsstedet tørkes av med en vanlig alkoholserviett, og huden må få tørke helt før IONSYS påføres. Ved rengjøring av påføringsstedet skal det ikke brukes såpe, olje, kremer eller andre midler som kan irritere huden eller endre absorpsjonsegenskapene.

Montering av IONSYS

IONSYS bør ikke brukes hvis forseglingen til brettet eller doseposen med legemiddelenheten er brutt eller skadet.



Bruk hansker under montering av IONSYS. Brettet åpnes ved å trekke lokket tilbake. Doseposen med legemiddelenheten åpnes fra det forhåndskuttete hakket. Riv så forsiktig langs toppen av doseposen. Legemiddelenheten skal fjernes fra doseposen, og kontrollenheten festes på ved å justere etter form og presse de to delene fast sammen.

Etter montering går det digitale displayet til kontrollenheten gjennom en kort selvtest, der du hører et pip og den røde lampen blinker én gang. På displayet blinker tallet 88. På slutten av selvtesten viser displayet tallet 0, og en sakte blinkende grønn lampe viser at IONSYS er klar til å settes på.

Påsetting av IONSYS

Den klare plastfilmen som dekker limet, skal fjernes og kastes (vær forsiktig for å unngå å berøre hydrogelene). IONSYS presses fast på plass i minst 15 sekunder, med den klebende siden ned på huden på brystet eller overarmen på pasienten. Utøv press med fingrene rundt ytterkantene for å sikre feste til huden. Hvis systemet på et eller annet tidspunkt løsner fra huden, brukes en ikke allergifremkallende tape til å feste kantene, slik at systemet kommer i full kontakt med huden. Utvis forsiktighet ved påsetting av tapen, slik at du ikke taper over lysvinduet, det digitale displayet eller doseringsknappen. Ikke trykk inn doseringsknappen. Ikke trykk inn doseringsknappen.

Se pkt. 6.6 for mer informasjon.

Dosetilførsel

Du finner en innfelt doseringsknapp på kontrollenheten til IONSYS. For å starte administrasjon av en fentanyl dose trykker pasienten kort inn doseringsknappen to ganger i løpet av 3 sekunder. IONSYS bør bare aktiveres av pasienten.

Ved vellykket doseringsstart avgir IONSYS et pipesignal, som angir at tilførselen starter. Den grønne lampen endres fra sakte til rask blinking og det digitale displayet veksler mellom en roterende sirkel og antallet fullførte doser i løpet av hele tilførselsperioden på 10 minutter. Neste dose kan ikke startes før forrige 10-minuttersperiode er fullført. Hvis knappen blir trykket inn under tilførsel av en dose, blir ikke ytterligere fentanyl administrert. Etter at 10-minuttersdosen er tilført, går den grønne lampen tilbake til sakte blinking, det digitale displayet viser antallet tilførte doser og pasienten kan bruke IONSYS igjen.

På slutten av bruksperioden på 24 timer eller etter at 80 doser er administrert, slås den grønne lampen av og antallet tilførte doser blinker på og av. Det blinkende digitale displayet kan slås av hvis du trykker på doseknappen i seks sekunder.

Fjerning

IONSYS fjernes fra pasienten ved å ta tak i den røde klaffen og trekke systemet av huden. Bruk hansker under fjerning av IONSYS fra huden, og vær forsiktig for å unngå å berøre hydrogelene. Hvis

legemidlet kommer i kontakt med huden under fjerning, skal kontaktområdet skylles godt med vann uten bruk av såpe.

IONSYS kan fjernes når som helst. Når systemet er fjernet, må det imidlertid ikke settes på igjen. Hvis pasienten trenger ytterligere smertebehandling, kan et nytt system settes på et nytt sted på huden på utsiden av overarmen eller på brystet.

Følg forholdsreglene for destruksjon (se pkt. 6.6).

Problemløsning

Hvert IONSYS-system er utformet for tilførsel av opptil 80 10-minuttersdoser av fentanyl over en periode på 24 timer. Tabellen nedenfor viser de forskjellige feilmeldingene som kan oppstå, sammen med trolig årsak og nødvendig tiltak.

Feilmelding/problem	Sannsynlig årsak	Nødvendig tiltak
<ul style="list-style-type: none"> • Ikke lys • Ikke lydsignal • Ingen meldinger 	Lavt batterinivå eller defekt system	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ikke bruk systemet 2. Avhend systemet i henhold til instruksjonene i punkt 6.6 3. Plasser et nytt system på et annet sted på huden
<ul style="list-style-type: none"> • Blinkende rødt lys i 15 sekunder • Lydsignal i 15 sekunder • Systemet er ikke godt nok festet 	Dårlig hudkontakt	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fest systemet til pasientens hud ved å presse fast ned i kantene eller sette på ikke allergifremkallende tape 2. Hvis systemet piper igjen, fjerner og kaster du systemet og setter et nytt system på et annet sted på huden.
<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuerlig blinkende rødt lys • Kontinuerlig lydsignal • Nummervisningen endres ikke 	Systemfeil	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fjern systemet fra pasienten 2. Hold doseringsknappen inne til lydsignalet stanser og displayet blir tomt 3. Avhend systemet i henhold til instruksjonene i punkt 6.6 4. Plasser et nytt system på et annet sted på huden
<ul style="list-style-type: none"> • Ikke lys • Ikke lydsignal • Blinkende nummervisning 	Slutt på brukstiden etter 24 timer eller 80 doser	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fjern systemet fra pasienten 2. Hold doseringsknappen inne til displayet blir tomt 3. Avhend systemet i henhold til instruksjonene i punkt 6.6 4. Plasser et nytt system på et annet sted på huden

Hvis helsepersonell mistenker utstyrsvikt eller feilfunksjon, skal IONSYS fjernes fra pasienten umiddelbart. Kontakt The Medicines Company så snart som mulig.

Helsepersonellet må sikre at pasientene forstår at om de mistenker utstyrsvikt eller feilfunksjon, må de kontakte helsepersonellet umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig respirasjonsdepresjon eller cystisk fibrose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før eventuelle operasjoner må helsepersonellet sørge for at pasienten er tilstrekkelig informert om hvordan IONSYS-systemet skal brukes postoperativt.

En potensielt farlig mengde fentanyl er igjen i IONSYS-systemet etter bruk. Se pkt. 6.6 angående instruksjoner for destruksjon.

IONSYS bør fjernes før MRI (nukleær magnetisk resonans), elektrokonvertering, defibrillering, røntgen, CT-skanning eller diatermi.

Kraftig svetting kan redusere tilførselen av fentanyl.

Respirasjonsdepresjon

IONSYS bør bare aktiveres av pasienten, for å unngå potensiell overdosering.

Det kan oppstå signifikant respirasjonsdepresjon med IONSYS. Pasientene må observeres for slike bivirkninger (se pkt. 4.9).

Samtidig bruk av CNS-aktive legemidler kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesykdom

Hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom eller pasienter med lidelser som gjør dem disponert for hypoventilering, kan det forventes mer alvorlige bivirkninger. Hos disse pasientene kan opioider redusere respirasjonsdrivet og øke luftveismotstanden.

Hodeskader og økt intrakranielt trykk

Fentanyl bør ikke gis til pasienter som kan være spesielt mottakelige for de intrakranielle effektene av CO₂-retensjon, som pasienter med tegn på økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma. Opioider kan forhindre det kliniske forløpet til pasienter med hodeskade. Fentanyl bør brukes med forsiktighet til pasienter med hjernetumorer eller andre signifikante plasskrevende lesjoner i hjernen.

Hjertesykdom

Fentanyl kan indusere bradykardi eller hypotensjon og bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med bradyarytmi eller signifikant kardiovaskulær sykdom.

Paralytisk ileus

IONSYS skal brukes med forsiktighet til pasienter med paralytisk ileus.

Misbrukspotensial og avhengighet

Fentanyl har et velkjent misbrukspotensial. Pasienter med tidligere stoffavhengighet/alkoholmisbruk har større risiko for å utvikle avhengighet og misbruk ved opioidbehandling. Legen bør vurdere pasientene for tidligere stoffmisbruk og følge slike pasienter tett.

Toleranse, fysisk avhengighet og psykologisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrasjon av opioider. Iatrogen avhengighet etter opioidadministrasjon er sjelden. Fentanyl kan misbrukes på tilsvarende måte som andre opioidagonister. Misbruk eller tilsiktet feil bruk av IONSYS kan føre til overdose og/eller dødsfall.

Leversykdom

Fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren. Leversykdom kan forsinke elimineringen. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet.

Nyresykdom

Under 10 % av administrert fentanyl skilles ut uendret via nyrene. I motsetning til morfin elimineres ikke aktive fentanylm metabolitter via nyrene. Data fra pasienter med nyresvikt som fikk fentanyl intravenøst, tyder på at distribusjonsvolumet for fentanyl kan endres ved dialyse. Det kan påvirke serumkonsentrasjonen. Hvis pasienter med nedsatt nyrefunksjon får IONSYS, bør de observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet.

Eldre pasienter

Eldre pasienter skal observeres nøye for bivirkninger av fentanyl under administrering av IONSYS (se pkt. 4.2 og 4.8).

Overvektige pasienter

Den generelle bivirkningsprofilen for sykkelig overvektige pasienter (BMI > 40) antyder ingen meningsfull forskjell i sikkerheten sammenlignet med pasienter med BMI ≤ 40. Det anbefales imidlertid å utvise forsiktighet ved forskrivning av IONSYS til sykkelig overvektige pasienter, da det kan være økt risiko for andre komorbide respirasjonsslidelser (dvs. søvnapné) som kan disponere pasientene for hypoventilering eller mer alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Nedsatt hørsel

IONSYS bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt hørsel som kanskje ikke hører lydsignalene fra systemet.

Operasjoner i thorax/bryst og øvre del av magen

Det foreligger kun begrensede data fra pasienter som har gjennomgått operasjoner i thorax/bryst og øvre del av magen. IONSYS bør derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene.

Fysisk status

Sikkerheten til IONSYS er ikke påvist hos pasienter klassifisert til fysisk status IV i henhold til American Society of Anesthesiologists (ASA) (dvs. pasienter med alvorlig systemisk sykdom som er konstant livstruende).

Pasienter med genetiske polymorfismer som påvirker CYP3A4 og CYP3A5

Utgitt litteratur tyder på mulighet for økt fentanyleksponering hos pasienter med genetiske polymorfismer som påvirker CYP3A4 og CYP3A5, med en liten variabilitet i konsentrasjonen ved transdermal administrering. Derfor skal IONSYS brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av andre legemidler som demper sentralnervesystemet, inkludert andre opioider, sedativer eller hypnotika, midler for generell anestesi, fenotiaziner, beroligende midler, muskel- og skjelettavslappende midler, sederende antihistaminer og alkoholholdige drikkevarer kan føre til additiv sedativ effekt. Hypoventilering, hypotensjon og sterk sedasjon eller koma kan oppstå. Derfor krever samtidig bruk med ethvert av disse legemidlene spesiell oppfølging og observasjon.

Fentanyl er et virkestoff med høy clearance, som metaboliseres raskt og i høy grad, hovedsakelig av CYP3A4. Itraconazol, en potent CYP3A4-hemmer, gitt som 200 mg/dag oralt i 4 dager, hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til intravenøs fentanyl. Oral ritonavir, en av de mest potente CYP3A4-hemmerne, reduserte clearance av intravenøst fentanyl med to tredeler. Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, ketokonazol, itraconazol, troleandomycin, klaritromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruktjuice og verapamil) og IONSYS kan føre til økt fentanylkonsentrasjon i plasma, som kan øke eller forlenge både terapeutisk effekt og bivirkningene, og som kan forårsake alvorlig respirasjonsdepresjon. I slike situasjoner må pasienten få spesiell oppfølging og observasjon. Samtidig bruk av ritonavir eller andre potente eller moderate CYP3A4-hemmere og IONSYS anbefales ikke med mindre pasienten overvåkes nøye.

Samtidig bruk av partielle opioidagonister/-antagonister (f.eks. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) anbefales ikke. De har høy affinitet for opioidreseptorer med relativt lav iboende aktivitet og antagoniserer derfor delvis den analgetiske effekten av fentanyl og kan indusere abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter.

Serotonerge legemidler

Samtidig administrasjon av fentanyl og et serotonoergt legemiddel, som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonininorepinefrinreopptakshemmere (SNRI) eller en monoaminoksidasehemmer (MAOI) kan øke risikoen for serotonin syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

IONSYS anbefales ikke til pasienter som har fått monoaminoksidasehemmere (MAO) i løpet av de siste 14 dagene, fordi det er rapportert om kraftig og uforutsigbar potensering av MAO-hemmere ved bruk av opioide analgetika.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

Topiske legemidler

Påsetting av IONSYS-systemet på hud som er påført topiske legemidler, bør unngås. Alternativt påsettingssted bør da velges.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fentanyl hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). IONSYS skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Administrasjon under fødsel anbefales ikke, fordi fentanyl går over i placenta, og fordi fosterets respirasjonssenter er følsomt for opiat. Hvis IONSYS administreres til moren i løpet av denne tiden, bør et antistoff være lett tilgjengelig for barnet. Etter langvarig behandling kan fentanyl forårsake abstinens hos det nyfødte barnet.

Amming

Fentanyl utskilles i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke i 24 timer etter fjerning av IONSYS.

Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data om effekten av fentanyl på fertilitet. Studier med rotter har vist redusert fertilitet og høyere embryodødelighet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Opioide analgetika svekker de mentale og/eller fysiske evnene som er nødvendig for å kunne utføre potensielt farlige oppgaver (f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner). Pasientene bør informeres om at de ikke må kjøre eller betjene maskiner hvis de opplever søvnighet, svimmelhet eller synsforstyrrelser.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene var kvalme, oppkast og reaksjoner på påføringsstedet, som erytem og pruritus. Disse var vanligvis milde eller moderate. De alvorligste bivirkningene som ble rapportert, var hypotensjon og apné, og alle pasienter bør overvåkes nøye for dette.

Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av IONSYS under kliniske studier og etter markedsføring. Bivirkningene er oppført etter organklassesystem og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Rhinitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Redusert appetitt	Hypokalsemi Hypoglykemi Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Unormale drømmer Opphisselse Angst Forvirring Hallusinasjoner Nervøsitet	Depresjon Unormale tanker
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Hodepine	Migrene Parestesi Søvnighet Synkope	Dysgeusi Hypestesi
Øyesykdommer			Uklart syn	
Sykdommer i øre og				Vertigo

labyrint				
Hjertesykdommer			Takykardi	Bradykardi
Karsykdommer		Hypotensjon	Hypertensjon Ortostatisk hypotensjon Vasodilatasjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hypoksi	Apné Hoste Dyspné Hikke Hypoventilasjon	Lungelidelser
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Forstoppelse Magesmerter	Tørr munn Dyspepsi Flatulens Ileus	Oppblåst mage Diaré Eruktaasjon
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus	Utslett Hyperhidrose	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Ryggsmerter Smerter i ekstremitetene	Hypertoni Myalgi
Sykdommer i nyre- og urinveier		Urinretensjon	Oliguri	Dysuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Erytem på påføringsstedet	Ødem på påføringsstedet Pruritus på påføringsstedet Reaksjoner på påføringsstedet Vesikler på påføringsstedet Pyreksi	Smerte på påføringsstedet Tørrhet på påføringsstedet Papler på påføringsstedet Asteni Frysninger Reaksjoner på påføringsstedet Smerter	Brystsmerter Uvelhet Parestesi på påføringsstedet Ødem på injeksjonsstedet Smerte på injeksjonsstedet Ødem
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Sårkomplikasjoner
Kirurgiske og medisinske prosedyrer			Behandling av gastrointestinale lidelser	

Pediatrik populasjon

Data om IONSYS hos pediatriske pasienter er begrenset til informasjon fra en enkelt klinisk studie. Ved denne studien ble 28 pediatriske pasienter mellom 6 og 16 år behandlet med IONSYS fentanyl 40 mikrogram etter at de hadde opplevd utilstrekkelig analgesi med IONSYS fentanyl 25 mikrogram. Blant disse pasientene var forekomsten av kvalme tilsvarende som hos voksne pasienter. Det ble imidlertid rapportert om høyere forekomst av oppkast (32,1 %) og feber (60,7 %) hos pediatriske pasienter enn hos voksne. Den begrensede størrelsen på gruppen av eksponerte pediatriske pasienter er utilstrekkelig som veiledning for sikker og effektiv dosering av IONSYS til pasienter under 18 år.

Eldre populasjon

Eldre pasienter (≥ 65 år) utgjorde 28 % (499/1763) av den totale populasjonen eksponert for IONSYS 40 mikrogram under kliniske studier. Omtrent 10 % (174/1763) av eksponeringene gjaldt pasienter \geq

75 år. Det ble ikke observert generelle forskjeller i sikkerheten av IONSYS fentanyl 40 mikrogram til eldre pasienter (≥ 65 år, inkludert en subpopulasjon ≥ 75 år) og voksne pasienter i noen av de kontrollerte studiene. Derfor tyder ikke bivirkningsprofilen på noen betydningsfull forskjell i sikkerheten sammenlignet med pasienter under 65 år.

Overvektige pasienter

I den kontrollerte kliniske studiepopulasjonen viste bivirkningsprofilen hos pasienter med BMI > 40 (86/1436 eller 6 %) ingen betydningsfull forskjell i forhold til pasienter med BMI ≤ 40 . Forsiktighet anbefales imidlertid for disse pasientene (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via:

Norge

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Manifestasjonene av fentanyloverdose er en utvidelse av dets farmakologiske virkninger. Den alvorligste bivirkningen er respirasjonsdepresjon (se pkt. 5.2).

Behandling

Umiddelbare tiltak for å håndtere respirasjonsdepresjon består i å fjerne IONSYS-systemet og fysisk eller verbalt stimulere pasienten. Disse tiltakene kan følges ved å administrere en spesifikk opioidantagonist, som naloxon, basert på helsepersonellens kliniske vurdering. Respirasjonsdepresjon etter en overdose kan vare lenger enn virkningen av opioidantagonisten. Halveringstiden til antagonisten kan være kort. Derfor kan gjentatt administrasjon eller infusjon av antagonisten være nødvendig. Reversering av den narkotiske effekten kan også føre til akutt igangsetting av smerte og frigjøring av katekolaminer.

Hvis den kliniske situasjonen tilsier det, skal åpne luftveier sikres og opprettholdes, muligens ved hjelp av orofaryngeal luftvei eller endotrakealtube. Det bør administreres oksygen, og respirasjonen bør hjelpes eller kontrolleres, alt etter hva som aktuelt. Egnede kroppstemperatur og væskeinntak bør også opprettholdes.

Hvis det oppstår alvorlig eller vedvarende hypotensjon, skal hypovolemi vurderes, og tilstanden skal om nødvendig håndteres med egnet parenteral væsketerapi eller andre intervensjoner, basert på klinisk vurdering av behandlende helsepersonell.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, fenylpiperinderivater. ATC-kode: N02AB03.

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum, som hovedsakelig interagerer med opioid- μ -reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Den primære terapeutiske virkningen er analgesi og sedasjon. De sekundære farmakologiske effektene er respirasjonsdepresjon, bradykardi, hypotermi, konstipasjon, miøse, fysisk avhengighet og eufori (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av IONSYS til behandling av akutt, moderat til alvorlig postoperativ smerte ble evaluert ved sju kontrollerte studier med 1763 IONSYS-pasienter: tre placebokontrollerte studier og fire aktiv-kontrollerte studier. De placebokontrollerte studiene omfattet 791 pasienter som hovedsakelig var kvinner (72 %), kaukasiske (82 %), med en gjennomsnittsalder på 45–54 år (område 18–90 år). Pasientene hadde hovedsakelig gjennomgått kirurgi som omfattet inngrep i nedre abdominalområde (inkludert bekkenet) og ortopedisk benkirurgi. Pasientene ble registrert kort tid etter større operasjoner hvis de ikke var opioidtolerante, var forventet å ha en ukomplisert tilfriskning og trengte minst 24 timer med parenteral opioidbehandling. Langvarige eller ikke-opioide analgetika var ikke tillatt. Pasientene ble først titrert til komfortabel tilstand med intravenøs fentanyl eller morfin, og ble så randomisert til IONSYS eller et tilsvarende placebosystem. I løpet av de første 3 timene etter registrering kunne pasientene få tilskudd av bolusdoser med intravenøs fentanyl gitt etter behov for å oppnå komfortabel tilstand. Deretter fortsatte 727 pasienter i studiene ved bruk av bare IONSYS- eller kontrollsystem, og disse ble evaluert for effekt.

Det primære endepunktet ved hver placebokontrollerte studie var andelen seponeringer på grunn av utilstrekkelig analgesi i løpet av perioden fra 3 til 24 timer etter IONSYS-påsettingen. Som illustrert i tabell 1 nedenfor, var IONSYS (fentanylhydroklorid) overlegen placebo ved alle studiene. Ytterligere analyser tyder på at den kirurgiske prosedyretypen ikke påvirket trendene i effektendepunkter, og effekten av IONSYS var tilsvarende på tvers av hele området av kroppsmasseindeks som ble studert (< 25 til \geq 40 kg/m² kroppsmasseindeks).

Tabell 1: Placebokontrollerte studier (N=727) pasienter			
Prosent (n) av pasientene som trakk seg på grunn av utilstrekkelig analgesi i time 3–24			
Studie	IONSYS n=454	Placebo n=273	p-verdi
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 ble også evaluert ved fire aktivt kontrollerte studier (med hovedsakelig kvinner (65 %), kaukasiske (85 %) med en gjennomsnittsalder på 55 år (område 18–91 år), som hovedsakelig besto av kirurgi som omfattet nedre abdominalområde og ortopedisk benkirurgi) ved bruk av morfinregime med standard intravenøs pasientkontrollert analgesi (PCA) som komparator. Ved disse studiene ble 1313 pasienter som gjennomgikk større operasjoner, randomisert til PCA med intravenøs morfin (1 mg morfinbolus, 5 minutters låsing, totalt 10 mg/t) tilført per pumpe, og 1288 pasienter ble randomisert til IONSYS. Som i de placebokontrollerte studiene ble pasientene i umiddelbar postoperativ periode titrert til komfortabelt nivå med intravenøs fentanyl eller morfin i henhold til sykehusets protokoll. Når komfortabelt nivå var oppnådd, ble pasientene randomisert til enten IONSYS eller intravenøs PCA-morfinbehandling. Pasientene ble informert i bruk av systemet for smertelindring.

Disse studiene evaluerte IONSYS kontra intravenøs PCA-morfin ved forskjellige kirurgiske prosedyrer som er vanlige ved klinisk praksis. Studie C-2000-007 evaluerte pasientene etter at de hadde gjennomgått abdominal, thorakal eller ortopedisk kirurgi. Studie CAPSS-319 evaluerte pasientene etter at de hadde gjennomgått total hofteladdserstatning. Studie CAPSS-320 vurderte IONSYS hos pasienter etter abdominal- og bekkenkirurgi, og studie FEN-PPA-401 vurderte pasientene etter større abdominalkirurgi eller ortopedisk kirurgi. Pasientene kunne forbli i sin respektive studie i opptil 72 timer hvis de trengte parenterale opioide analgetika i løpet av denne perioden. Et nytt IONSYS-system ble påsatt hver 24. time på forskjellige steder på huden, eller tidligere hvis alle doser var brukt. Tilskudd av intravenøse opioider (fentanyl eller morfin) var bare tillatt i løpet av de første 3 timene av IONSYS- eller PCA-morfinbehandlingen. Samtidig bruk av analgetika var ikke tillatt etter 3 timer i studie C-200-007 og CAPSS-320. I studie CAPSS-319 fikk halvparten av pasientene i hver gruppe rofecoxib preoperativt, og i studie FEN-PPA-401 var det tillatt for pasientene å få ikke-opioide analgetika i løpet av studieperioden. Det primære effektendepunktet var pasientens globale vurdering av smertekontrollmetoden ved 24 timer, som ble brukt til å teste ekvivalens mellom IONSYS og intravenøs PCA-morfin ved bruk av en forhåndsspesifisert $\pm 10\%$ ekvivalensgrense med et tosidig konfidensintervall på 95 %. Hver pasient og undersøker ble bedt om å vurdere pasientens smertekontrollmetode som enten dårlig, middels, bra eller utmerket. Effekteresultatene etter 24 timer vises i tabell 2 nedenfor for pasientpopulasjonen som ble evaluert. Som vist nedenfor, var det primære endepunktet, andelen pasienter som rapporterte om bra eller utmerket effekt for de to smertelindringsmetodene ved alle fire studier, tilsvarende for hvert konfidensintervall på 95 % innenfor de forhåndsspesifiserte ekvivalensgrensene på $\pm 10\%$.

Tabell 2
Studier med aktiv komparator (n=2569), evaluerbare pasienter

Studienr.	IONSYS (fentanyl) n=1271	IV-PCA (morfin) n=1298	95 % CI ^{a, b}
Pasientens generelle vurdering av smertekontrollmetode første 24 timer (% av pasientenes vurdering som var bra eller utmerket)			
C-2000-007	75 % (232/310)	78 % (246/316)	(-9,7 %, 3,7 %) ^{a, b}
CAPSS-319	84 % (326/389)	83 % (331/397)	(-4,7 %, 5,6 %) ^{a, b}
CAPSS-320	86 % (214/250)	85 % (212/251)	(-5,1 %, 7,4 %) ^{a, b}
FEN-PPA-401	87 % (279/322)	88 % (293/334)	(-6,2 %, 4,0 %) ^{a, b}

^a 95 % konfidensintervall for proporsjonsforskjeller

^b Den forhåndsspesifiserte ekvivalensgrensen var $\pm 10\%$

På tvers av de aktivt kontrollerte studiene var doseringen med IONSYS tilsvarende som ved bruk av intravenøs PCA-morfinpumpe. Gjennomsnittlig mengde ekstra opioider som ble brukt i løpet av denne tiden, var også tilsvarende hos pasientene som ble behandlet med IONSYS og PCA-morfin, dvs. et område på tvers av de 4 studiene med en gjennomsnittsdose på 5,0–7,5 mg morfin hos pasientene som ble behandlet med IONSYS sammenlignet med en gjennomsnittsdose på 5,4–7,7 mg morfin hos pasienter som fikk PCA-morfin. Pasientene som fullførte 24 timer med IONSYS-behandling ved de sju kontrollerte studiene, hadde stor variasjon innen området på 80 doser, med et gjennomsnitt på 29,0 doser/pasient (område på 0–93 doser) der hoveddelen av pasientene (56,5 %) brukte mellom 11 og 50 doser. Et enkelt IONSYS-system ga et tilstrekkelig antall doser for 99 % av de studerte pasientene over 24 timer.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med IONSYS i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen til behandling av akutt smerte (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved hver doseinitiering forflytter en elektrisk strøm en forhåndsbestemt mengde fentanyl fra beholderen med virkestoffet gjennom huden og inn i den systemiske sirkulasjonen. IONSYS tilfører en nominell dose på 40 mikrogram fentanyl gjennom hver doseringsperiode på 10 minutter ved steady state. Gjennomsnittlig systemisk biotilgjengelighet er 87 %. Når systemet fjernes etter siste dose, svarer reduksjonen i fentanylkonsentrasjonen i serum til konsentrasjonen av intravenøs fentanyl.

Absorpsjonen av fentanyl fra IONSYS er tilsvarende om systemet påsettes utsiden av overarmen eller brystet. Når systemet settes på innsiden av underarmen, absorberes omtrent 20 % mindre fentanyl enn når det festes på utsiden av overarmen eller brystet. Farmakokinetikken til fentanyl er tilsvarende ved både enkeltvis og flere påsettinger i løpet av 24 timer.

Den systemiske absorpsjonen av fentanyl øker som en funksjon av tid avhengig av doseringsfrekvensen. Den innledende dosen er omtrent 16 mikrogram. Absorpsjon ved steady state av den nominelle dosen på 40 mikrogram oppnås omtrent 12 timer etter påsetting. Det vil si at huden blir mer gjennomtrengelig for fentanyl i løpet av de første 12 timene. Den farmakokinetiske absorpsjonsprofilen vil gjentas ved hver påsetting på et nytt sted på huden. Følgelig blir absorpsjonen innledningsvis lavere ved hver nye påsetting. Pasienten kan derfor aktivere IONSYS oftere for å opprettholde blodnivået av fentanyl.

Da IONSYS ble satt på uten at den elektriske strømmen ble aktivert, var den gjennomsnittlige absorpsjonsfrekvensen av fentanyl over 24 timer 2,3 mikrogram fentanyl/time, noe som antyder minimal passiv tilførsel.

Gjennomsnittlig serumkonsentrasjon observert hos pasienter etter kirurgi var i området 0,4–1,5 ng/ml over en doseringsperiode på 24 timer. Generelt sett oppstår maksimal serumkonsentrasjon av fentanyl omtrent 15 minutter etter doseaktivering.

Etter en dose fentanyl fra IONSYS administrert etter behov, har fentanyl en absorpsjonshalveringstid på omtrent 15 minutter.

Distribusjon

Fentanyl er svært lipofilt og distribueres godt i det vaskulære systemet, med et stort tilsynelatende distribusjonsvolum. Fentanyl utviser tre kompartiment-farmakokinetikk. Ved intravenøs administrasjon er innledende distribusjonshalveringstid omtrent 6 minutter. Den andre distribusjonshalveringstiden er 1 time, og den terminale halveringstiden er 13 timer. Plasmaproteinbindingen til fentanyl er 80 til 85 %. Hovedproteinene for binding er alfa-1-syreglykoprotein, men både albumin og lipoproteiner bidrar i en viss grad. Den frie fraksjonen av fentanyl øker med acidose.

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet for fentanyl ved steady state er 6 l/kg, og gjennomsnittlig clearance er 53 l/t.

Biotransformasjon

Fentanyl metaboliseres hovedsakelig til norfentanyl av CYP3A4-isoform i leveren. Norfentanyl var ikke farmakologisk aktivt ved dyrestudier. Over 90 % av den administrerte fentanyldosen elimineres

ved biotransformasjon til N-dealkylerte og hydroksylerte inaktive metabolitter. Huden ser ikke ut til å metabolisere fentanyl som tilføres transdermalt.

Eliminasjon

Omtrent 75 % av fentanyl-dosen skilles ut i urinen, for det meste som metabolitter, med under 10 % som uendret virkestoff. Omtrent 9 % av dosen gjenvinnes i feces, hovedsakelig som metabolitter. Total plasmaclearance av fentanyl etter intravenøs administrasjon er omtrent 42 l/t.

Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitet er påvist fra 25 til 60 mikrogram per dose. Ingen av de fire demografiske faktorene som ble studert [vekt (tynn/overvektig), alder, rase eller kjønn] hadde noen signifikant effekt på virkestoffeksponeringen (AUC) etter bruk av IONSYS.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Minste effektive smertelindrende serumkonsentrasjon av fentanyl hos opioidnaive pasienter som ble behandlet for akutt postoperativ smerte, var i området 0,2 til 1,2 ng/ml. Bivirkningene øker i frekvens ved serumnivåer over 2 ng/ml.

Pasienter med genetiske polymorfismer som påvirker CYP3A4 og CYP3A5

Publisert litteratur tyder på at enkelt nukleotidpolymorfismene CYP3A4*22 og CYP3A5*3 påvirker fentanyls metabolisme til norfentanyl, med mulighet for økt fentanyleksponering hos pasienter med disse genetiske polymorfismene. Det er vist i litteraturen at de genetiske polymorfismene bare står for en liten andel av variabiliteten i konsentrasjonen av fentanyl ved transdermal administrasjon. En annen publisert artikkel om 52 eldre japanske postoperative pasienter som fikk kontinuerlig intravenøs infusjon (IV) av fentanyl (0,5–1,5 µg/kg/t) viste en økt fentanyleksponering i CYP3A5*3-gruppen i forhold til gruppen som er bærer av 1*. Det er ikke kjent hvorvidt dette er klinisk relevant ut ifra disse publiserte artiklene, men det skal allikevel utvises forsiktighet ved administrasjon av IONSYS hos pasienter med genetiske polymorfismer av CYP3A4 og CYP3A5 (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet.

Standard reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier er utført ved bruk av parenteral administrasjon av fentanyl. I en studie med rotter påvirket ikke fentanyl hannenes fertilitet. Studier med hunnrotter viste redusert fertilitet og økt embryomortalitet.

Effektene på embryoet skyldtes maternal toksisitet og ikke de direkte effektene av stoffet på embryoet som ble utviklet. Det var ingen tegn på teratogene effekter ved studier med to arter (rotter og kaniner). I en studie av pre- og postnatal utvikling var overlevelsesfrekvensen til avkommet signifikant redusert ved doser som reduserte den maternale vekten noe. Denne effekten kan enten skyldes endret maternal omsorg eller en direkte effekt av fentanyl på avkommet. Det ble ikke observert effekter på somatisk utvikling og atferd hos avkommet.

Mutagenitetstesting med bakterier og gnagere gav negative resultater. Fentanyl induserte mutagene effekter i pattedyrceller in vitro, noe som er sammenlignbart med andre opioide analgetika. En mutagen risiko ved bruk av terapeutiske doser virker usannsynlig, siden effektene bare oppsto ved høye konsentrasjoner.

En karsinogenitetsstudie (daglige subkutane injeksjoner av fentanylhydroklorid i to år hos Sprague Dawley-rotter) induserte ingen funn som kunne tyde på onkogen potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Nedre husenhet:

- *Nedre husenhet*: glykolmodifisert polyetylentereftalat
- *anodehydrogel*: polakrilin, sterilt vann, natriumhydroksid, polivinylalkohol
- *katodehydrogel*: sterilt vann, natriumklorid, natriumsitrat, polyvinylalkohol, vannfri sitronsyre, cetylpyridinklorid
- *anodeelektrode*: lag med sølvfolie og elektrisk ledende tape
- *katodeelektrode*: lag med polyisobutylene/sølvklorid/kjønærø-komposittmateriale, sølvfolie og elektrisk ledende tape
- *klebemiddel for hud*: polybuten, polyisobutylene og harpiksester
- *dekkfolie*: silikonisert polyesterfilm.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Brukes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert IONSYS-system er emballert i et forseglett termoforbrett. Brettet inneholder én kontrollenhet og én dosepose med en legemiddelenhet. Folien i doseposen består av en laminering av nylon, aluminiumsfolie og et varmeforseglingslag av en kopolymer av polyetylen og polymetakrylsyre.

Hvert Brett er emballert i en sammenleggbar pappeske. Hver eske inneholder 6 systemer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kontakt med hydrogel kan være skadelig for mennesker. Hvis fentanylhydrogel kommer i kontakt med huden under påføring eller fjerning, skal området vaskes med rikelige mengder vann. Såpe, alkohol eller andre løsemidler bør ikke brukes til å fjerne hydrogelen, fordi de kan forsterke virkestoffets hudgjennomtrengningsevne.

Avhending

Brukte IONSYS-systemer inneholder farlige mengder fentanyl i det røde hydrogelhuset. Bruk hansker ved fjerning av IONSYS fra pasientens hud og under avhending. Det brukte systemet bør håndteres forsiktig. Hold i sidene og øverst. Unngå kontakt med hydrogelen.

Utformingen av systemet gjør det mulig å kaste hydrogelhuset og kontrollenheten separat.

Avhende et brukt IONSYS-system:

1. Hold kontrollenheten i den ene hånden og trekk i den røde klaffen med den andre hånden for å skille hydrogelhuset fra systemet.
2. Fold hydrogelhuset på midten, med den klebende siden inn.
3. Avhend det sammenfoldede hydrogelhuset i samsvar med lokale krav for opioidholdige legemidler.
4. Avhend resten av systemet, med elektronikken, i henhold til sykehusets prosedyrer for avhending av batterier.

Det bør finnes lokale ordninger som sikrer at brukte systemer returneres på egnet måte (f.eks. til sykehusapoteket) for avhending av restfentanyl i hydrogelen. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1050/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

19 november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.