

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IONSYS 40 mikrogram per dos, transdermalt system

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje IONSYS-system innehåller fentanylhydroklorid motsvarande 9,7 mg fentanyl och avger 40 mikrogram fentanyl per dos, upp till maximalt 80 doser (3,2 mg/24 timmar).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Transdermalt system

IONSYS består av en elektronisk kontrollenhet och en läkemedelsenhet med två hydrogeler. Kontrollenheten är vit med texten ”IONSYS<sup>®</sup>” och har en digital display, ett lampfönster och en nedsänkt dosaktiveringsknapp. Läkemedelsenheten är blå på den sida som ansluter till kontrollenheten och har en röd underdel som innehåller hydrogelerna, varav en innehåller fentanyl. Den monterade IONSYS-produkten har måtten 47 mm x 75 mm.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

IONSYS är avsett för behandling av akut, måttlig till svår postoperativ smärta hos vuxna patienter.

#### **4.2 Dosering och administreringsätt**

IONSYS är endast för sjukhusbruk. Behandlingen bör initieras av och fortsätta under vägledning av läkare med erfarenhet av opioidbehandling. På grund av den välkända risken för missbruk av fentanyl ska läkare utvärdera patienter med avseende på historik för drogmissbruk (se avsnitt 4.4).

##### Dosering

Patienterna ska titreras till en tillfredsställande analgesinivå innan IONSYS börjar användas (se avsnitt 5.1).

IONSYS ska endast aktiveras av patienten.

Varje dos av IONSYS tillför 40 mikrogram fentanyl under en 10-minutersperiod, upp till maximalt 240 mikrogram per timme (6 doser med vardera 10 minuters duration) IONSYS kommer att fungera i 24 timmar efter att systemet monterats eller tills 80 doser har tillförts, beroende på vilket som inträffar först, och blir därefter funktionsodugligt.

Efter 24 timmar eller 80 doser bör vid behov ett nytt system appliceras. Varje nytt system ska placeras på en ny hudyta. Vid varje ny IONSYS-applicering kan patienten komma att använda IONSYS oftare än under den återstående doseringsperioden på 24 timmar, beroende på lägre absorption av fentanyl från systemet under de första timmarna (se avsnitt 5.2).

Maximal behandlingstid är 72 timmar, även om majoriteten av patienter bara behöver ett system.

Patienterna ska inte använda mer än ett system åt gången.

Redan använda system ska inte återanvändas till en ny patient.

IONSYS ska avlägsnas innan patienten skrivs ut.

#### *Äldre patienter*

Liksom med alla fentanylprodukter kan clearance av fentanyl reduceras hos äldre patienter med åtföljande förlängning av halveringstiden. Ingen specifik dosjustering är nödvändig hos äldre patienter. Äldre patienter bör dock övervakas noga med avseende på biverkningar av fentanyl (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

IONSYS ska ges med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för IONSYS för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### Administreringssätt

IONSYS är endast avsett för transdermal användning.

#### *Försiktighetsåtgärder att vidta före hantering eller administrering av produkten*

Handskar ska användas vid hantering av IONSYS. För att undvika oralt intag av fentanylinnehållande hydrogel, vilket kan orsaka livshotande andningsdepression eller dödsfall, får hydrogelen inte vidröra munnen eller andra slemhinnor.

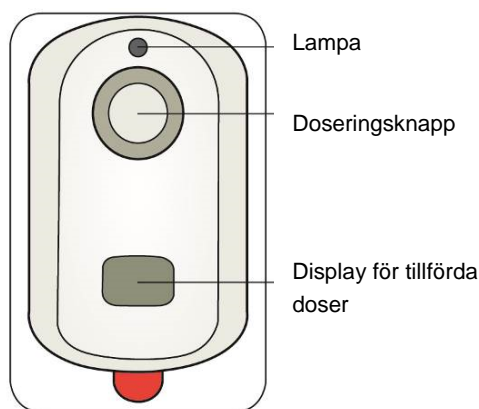
Patienter ska inte utsätta IONSYS för väta. Långvarig kontakt med vatten kan påverka systemets funktion och leda till att systemet lossnar.

#### *Förberedelse av appliceringsställe*

IONSYS ska appliceras på oskadad hud, som inte är irriterad eller bestrålad. IONSYS ska inte placeras på onormala hudytor, såsom ärr, brännskador, tatueringar etc. IONSYS ska inte heller placeras på hud där topikala läkemedel har applicerats. Hår på appliceringsstället ska klippas bort (inte rakas) innan systemet appliceras. IONSYS ska inte appliceras på tidigare använd hudyta. Appliceringsstället ska torkas av med en vanlig spritkompress och huden ska få torka helt innan IONSYS appliceras. Inga tvålar, oljor, lotioner eller andra medel som kan irritera huden eller förändra dess absorptionsegenskaper ska användas för att rengöra appliceringsstället.

#### *Montering av IONSYS*

IONSYS ska inte användas om förseglingen av lådan eller dospåsen som innehåller läkemedelsenheten är bruten eller skadad.



Handskar ska användas vid montering av IONSYS. Lådan öppnas genom att dra lådans lock bakåt. Dospåsen innehållande läkemedelsenheten ska börja öppnas vid den förstansade skåran och sedan genom att försiktigt riva längs dospåsens överdel. Läkemedelsenheten ska tas ut ur dospåsen och kontrollenheten knäppas fast genom att rikta in den efter formen på den andra enheten och trycka ihop de två delarna hårt.

När systemet monterats kommer kontrollenhetens digitala display att utföra ett kort självtest då det hörs ett pip, det röda ljuset blinkar en gång och siffran ”88” blinkar på den digitala displayen. I slutet av självtestet visar displayen siffran ”0” och ett grönt ljus blinkar långsamt för att visa att IONSYS är klart för applicering.

#### *Applicering av IONSYS*

Den genomskinliga plastfilmen som täcker den självhäftande ytan ska avlägsnas och kasseras med försiktighet så att hydrogelerna inte vidrörs. IONSYS ska tryckas fast hårt i minst 15 sekunder med den självhäftande sidan nedåt på bröstkorgens eller överarmens hud hos patienten. Tryck med fingrarna längs ytterkanterna för att säkerställa att systemet sitter fast ordentligt på hudytan. Om systemet lossnar från huden vid något tillfälle under användning kan en icke allergiframkallande tejp användas för att fästa kanterna så att full kontakt med huden säkerställs. Vid applicering av tejp ska försiktighet iaktas så att inte lampfönstret, den digitala displayen eller doseringsknappen tejpas över. Doseringsknappen får inte tryckas ner.

För ytterligare information, se avsnitt 6.6.

#### *Dostillförel*

Det finns en nedsänkt knapp på IONSYS kontrollenhet. För att påbörja administrering av en fentanyl dos ska patienten trycka ner och släppa upp doseringsknappen två gånger inom 3 sekunder. IONSYS ska endast aktiveras av patienten.

När dosering påbörjats kommer IONSYS att pipa för att indikera att tillförelsen har börjat. Det gröna ljuset ändras från långsamt blinkande till snabbt blinkande och den digitala displayen växlar mellan en roterande cirkel och antalet avslutade doser under hela dostillförelseperioden på 10 minuter. Nästa dos kan inte påbörjas förrän den föregående tillförelseperioden på 10 minuter är avslutad. Om knappen trycks ner under tillförelse av en dos resulterar detta inte i att ytterligare fentanyl tillförelse. När hela 10-minutersdosen har tillförts, återgår det gröna ljuset till ett långsamt blinkande, den digitala displayen visar antalet doser som har tillförts och IONSYS är klart att användas på nytt av patienten.

I slutet av 24 timmars användning eller när 80 doser har tillförts, släcks det gröna ljuset och antalet tillförda doser blinkar. Den blinkande digitala displayen kan stängas av genom att trycka på doseringsknappen i sex sekunder.

#### *Avlägsnande*

IONSYS avlägsnas från patienten genom att lyfta systemet vid den röda fliken och dra av det från huden. Handskar måste användas när IONSYS avlägsnas från huden och försiktighet ska iaktas så att

hydrogelerna inte vidrörs. Om läkemedlet kommer i kontakt med huden under avlägsnande, ska kontaktområdet noggrant sköljas med vatten utan att använda tvål.

IONSYS kan avlägsnas när som helst. När ett system har avlägsnats ska samma system dock inte återanvändas. Om patienten behöver ytterligare smärtbehandling kan ett nytt system appliceras på ett nytt ställe på huden på överarmens utsida eller bröstkorgen.

Särskilda anvisningar för destruktion ska följas (se avsnitt 6.6).

#### *Felsökning*

Varje IONSYS-system är utformat för att avge upp till 80 st. 10-minutersdoser av fentanyl under en 24-timmarsperiod. Tabellen nedan visar de olika felmeddelanden som kan förekomma, tillsammans med den troliga orsaken och vilken åtgärd som ska vidtas.

<b>Felmeddelande/feedback</b>	<b>Trolig orsak</b>	<b>Åtgärd som krävs</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inget ljus</li> <li>• Inga pip</li> <li>• Ingen display</li> </ul>	Låg batterinivå eller defekt system	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Använd inte systemet.</li> <li>2. Kassera systemet enligt instruktioner i avsnitt 6.6.</li> <li>3. Placera ett nytt system på ett annat ställe på huden.</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinkande rött ljus i 15 sekunder</li> <li>• Piper i 15 sekunder</li> <li>• Systemet sitter inte ordentligt fast</li> </ul>	Dålig hudkontakt	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fäst systemet på patientens hud genom att trycka fast kanterna ordentligt eller genom att applicera en icke allergiframkallande tejp.</li> <li>2. Om systemet piper igen, avlägsna och kassera då systemet och placera ett nytt system på ett annat ställe på huden.</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oavbrutet blinkande rött ljus</li> <li>• Piper oavbrutet</li> <li>• Konstant lysande siffra på displayen</li> </ul>	Systemfel	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avlägsna systemet från patienten.</li> <li>2. Håll ner doseringsknappen tills pipandet upphör och displayen blir tom.</li> <li>3. Kassera systemet enligt instruktioner i avsnitt 6.6.</li> <li>4. Placera ett nytt system på ett annat ställe på huden.</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inget ljus</li> <li>• Inga pip</li> <li>• Blinkande siffra på displayen</li> </ul>	Slut på användning efter 24 timmar eller 80 doser	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avlägsna systemet från patienten.</li> <li>2. Håll ner doseringsknappen tills displayen blir tom.</li> <li>3. Kassera systemet enligt instruktioner i avsnitt 6.6.</li> <li>4. Placera ett nytt system på ett annat ställe på huden.</li> </ol>

Om sjukvårdspersonal misstänker fel eller funktionsoduglighet hos systemet ska IONSYS omedelbart avlägsnas från patienten och läkemedelsföretaget Incline Therapeutics Europe Ltd genast kontaktas.

Sjukvårdspersonalen måste säkerställa att patienterna förstår att de omedelbart måste informera sjukvårdspersonalen om de misstänker fel eller funktionsoduglighet hos ett system.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår andningsdepression eller cystisk fibros.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Före operation ska sjukvårdspersonalen säkerställa att patienten har blivit ordentligt informerad om hur IONSYS används efter operation.

En potentiellt farlig mängd fentanyl finns kvar i IONSYS-systemet efter användning. Anvisningar om destruktion finns i avsnitt 6.6.

IONSYS ska avlägsnas före undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT), elkonvertering, defibrillering, röntgen, datortomografi (DT) eller diatermi.

Kraftig svettning kan minska tillförseln av fentanyl.

#### Andningsdepression

IONSYS ska endast aktiveras av patienten för att undvika eventuell överdosering.

Betydande andningsdepression kan förekomma med IONSYS. Patienterna måste observeras med avseende på dessa effekter (se avsnitt 4.9).

Samtidig användning av läkemedel som påverkar CNS kan öka risken för andningsdepression (se avsnitt 4.5).

#### Kronisk lungsjukdom

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller patienter med tillstånd som gör dem predisponerade för andningsdepression kan allvarigare biverkningar förekomma. Hos sådana patienter kan opioider minska andningsdriften och öka luftvägsmotståndet.

#### Skallskador och ökat intrakraniellt tryck

Fentanyl ska inte användas hos patienter som kan vara särskilt känsliga för de intrakraniella effekterna av CO<sub>2</sub>-retention, såsom patienter med tecken på ökat intrakraniellt tryck, nedsatt medvetandegrad eller koma. Opioider kan maskera det kliniska förloppet hos patienter med skallskada. Fentanyl ska användas med försiktighet hos patienter med hjärntumörer eller andra signifikant utrymmeskrävande lesioner i hjärnan.

#### Hjärtsjukdom

Fentanyl kan framkalla bradykardi eller hypotoni och ska därför ges med försiktighet till patienter med bradyarytmier eller signifikant kardiovaskulär sjukdom.

#### Paralytisk ileus

IONSYS ska användas med försiktighet hos patienter med paralytisk ileus.

#### Risk för missbruk och beroende

Fentanyl har en välkänd missbruksrisk. Patienter med anamnes med tidigare drogberoende/alkoholmissbruk löper större risk att utveckla beroende och missbruk vid

opioidbehandling. Läkare ska utvärdera patienterna med avseende på anamnes med drogmissbruk och följa sådana patienter noga.

Tolerans, fysiskt beroende och psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Iatrogen missbruk efter opioidadministrering är sällsynt. Fentanyl kan missbrukas på samma sätt som andra opioidagonister. Missbruk eller avsiktligt felaktig användning av IONSYS kan resultera i överdosering och/eller död.

### Leversjukdom

Fentanyl metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern. Leversjukdom kan fördröja elimineringen. Patienter med nedsatt leverfunktion ska observeras noggrant med avseende på tecken på fentanyltoxicitet.

### Njursjukdom

Mindre än 10 % av administrerat fentanyl utsöndras i oförändrad form via njurarna. Till skillnad från morfin elimineras inga aktiva fentanylmetaboliter via njurarna. Data från behandling med intravenöst fentanyl hos patienter med njursvikt tyder på att distributionsvolymen kan förändras av dialys. Detta kan påverka koncentrationerna i serum. Om patienter med nedsatt njurfunktion får IONSYS ska de observeras noggrant med avseende på tecken på fentanyltoxicitet.

### Äldre patienter

Äldre patienter ska observeras noga med avseende på biverkningar av fentanyl under administrering av IONSYS (se avsnitt 4.2 och 4.8).

### Överviktiga patienter

Den totala biverkningsprofilen för sjukligt överviktiga patienter (BMI > 40) tyder inte på någon betydelsefull skillnad i säkerhet jämfört med patienter med BMI ≤ 40. Försiktighet rekommenderas dock vid förskrivning av IONSYS till sjukligt överviktiga patienter, eftersom de kan ha ökad risk för andra samtidiga respiratoriska tillstånd (dvs. sömnapné) som eventuellt gör dem predisponerade för andningsdepression eller allvarligare biverkningar (se avsnitt 4.8).

### Hörselnedsättning

IONSYS ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt hörsel som kanske inte hör ljudsignalerna från systemet.

### Kirurgiska ingrepp i thorax/bröstorg och övre delen av buken

Endast begränsade data finns tillgängliga från patienter som opererats i thorax/bröstorg och övre delen av buken. IONSYS ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

### Fysisk status

Säkerheten för IONSYS har inte fastställts hos patienter med fysisk statusklassificering IV enligt ASA (American Society of Anesthesiologists) (dvs. patienter med en svår systemisk sjukdom som är konstant livshotande).

### Patienter med genetiska polymorfismer som påverkar CYP3A4 och CYP3A5

Publicerad litteratur tyder på risk för ökad fentanylexponering hos patienter med genetiska polymorfismer som påverkar CYP3A4 och CYP3A5, med en liten variation i koncentrationer vid transdermal administrering; därför ska IONSYS användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av andra centralnervösa depressorsubstanser, däribland opioider, sedativa eller sömnmiddel, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antihistaminer och alkoholhaltiga drycker, kan ge additiva depressiva effekter. Andningsdepression, hypotoni och djup sedering eller koma kan förekomma. Därför kräver användning av något av dessa läkemedel tillsammans med IONSYS särskild patientvård och observation.

Fentanyl, en aktiv substans med hög clearance, metaboliseras snabbt och i hög grad, främst av CYP3A4. Itrakonazol, en potent CYP3A4-hämmare, vid doser på 200 mg/dygn peroralt i 4 dagar, hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för intravenöst fentanyl. Oralt ritonavir, en av de mest potenta CYP3A4-hämmarna, reducerade clearance av intravenöst fentanyl med två tredjedelar. Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin, klaritromycin och nelfinavir) eller måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruktjuice och verapamil) tillsammans med IONSYS kan resultera i en ökning av fentanylkoncentrationerna i plasma, vilket kan öka eller förlänga både den terapeutiska effekten och biverkningarna, och kan orsaka allvarlig andningsdepression. I denna situation är särskild patientvård och observation lämpligt. Samtidig användning av ritonavir, eller andra potenta eller måttliga CYP3A4-hämmare, och IONSYS rekommenderas inte, såvida inte patienten övervakas noga.

Samtidig användning av partiella opioidagonister/opioidantagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) rekommenderas inte. De har hög affinitet för opioidreceptorer med relativt låg inre aktivitet och motverkar därför delvis den analgetiska effekten av fentanyl och kan inducera abstinenssymtom hos opioidberoende patienter.

### Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl tillsammans med ett serotonergt medel, såsom en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller en serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

IONSYS rekommenderas inte för användning hos patienter som har fått monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) under de närmast föregående 14 dagarna, eftersom allvarlig och oförutsägbar potentiering av MAO-hämmare har rapporterats med opioidanalgetika.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### Topikala läkemedel

Applicering av IONSYS-systemet på hud där något topikalt läkemedel har applicerats ska undvikas. Ett alternativt appliceringsställe ska väljas.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fentanyl saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). IONSYS skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Administrering under förlossning rekommenderas inte, eftersom fentanyl passerar placenta och fostrets andningscentrum är känsligt för opiater. Om IONSYS administreras till en moder under denna tid ska en antidot för barnet finnas lättillgänglig. Efter långtidsbehandling kan fentanyl orsaka abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

## Amning

Fentanyl utsöndras i bröstmjolk. Amning rekommenderas inte under 24 timmar efter att IONSYS avlägsnats.

## Fertilitet

Det finns inga kliniska data på effekterna av fentanyl på fertilitet. Studier på råttor har visat minskad fertilitet och ökad embryonal dödlighet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Opioidanalgetika försämrar den mentala och/eller fysiska förmåga som krävs för att utföra potentiellt farliga uppgifter (t.ex. köra bil eller använda maskiner). Patienter ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de upplever somnolens, yrsel eller synstörningar.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var illamående, kräkningar och reaktioner på appliceringsstället såsom erytem och klåda. Dessa var i de flesta fall av lindrig till måttlig svårighetsgrad. De allvarligaste biverkningarna som rapporterades var hypotoni och apné och alla patienter ska övervakas noga med avseende på dessa.

#### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med IONSYS under kliniska studier och vid erfarenhet efter marknadsföring. Alla biverkningar anges efter organsystem och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>				Rinit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi	
<b>Metabolism och nutrition</b>			Minskad aptit	Hypokalcemi Hypoglykemi Hypokalemi
<b>Psykiska störningar</b>		Sömlöshet	Onormala drömmar Agitation Ångest Förvirringstillstånd Hallucinationer Nervositet	Depression Onormala tankar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Yrsel Huvudvärk	Migrän Parestesi Somnolens Synkope	Dysgeusi Hypestesi
<b>Ögon</b>			Dimsyn	
<b>Öron och balansorgan</b>				Svindel
<b>Hjärtat</b>			Takykardi	Bradykardi
<b>Blodkär</b>		Hypotoni	Hypertoni Ortostatisk hypotoni	



			Vasodilatation	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Hypoxi	Apné Hosta Dyspné Hicka Andningsdepression	Lungsjukdom
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående Kräkningar	Förstoppning Buksmärta	Muntorrhet Dyspepsi Flatulens Ileus	Utspänd buk Diarré Eruktion
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Klåda	Utslag, Hyperhidros	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Ryggsmärta Extremitetsmärta	Hypertoni Myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>		Urinretention	Oliguri	Dysuri
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Erytem på appliceringsstället	Ödem på appliceringsstället Klåda på appliceringsstället Reaktion på appliceringsstället Blåsor på appliceringsstället Feber	Smärta på appliceringsstället Torrhet på appliceringsstället Papler på appliceringsstället Asteni Frossbrytningar Reaktion på appliceringsstället Smärta	Bröstmärta Sjukdomskänsla Parestesi på appliceringsstället Ödem på injektionsstället Smärta på injektionsstället Ödem
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>				Sårkomplikationer
<b>Kirurgiska och medicinska åtgärder</b>			Behandling av gastrointestinal sjukdom	

### Pediatrik population

Data på IONSYS hos pediatrika patienter är begränsade till information från en enda klinisk prövning. I denna studie behandlades 28 pediatrika patienter i åldern 6 till 16 år med IONSYS fentanyl 40 mikrogram efter att ha fått otillräcklig analgesi med IONSYS fentanyl 25 mikrogram. Hos dessa patienter liknade incidensen av illamående den hos vuxna patienter. Kräkningar (32,1 %) och feber (60,7 %) rapporterades dock med högre frekvens hos pediatrika patienter jämfört med hos vuxna. Sammanfattningsvis är den begränsade storleken av den totala pediatrika exponeringen otillräcklig för att vara vägledande för säker och effektiv dosering av IONSYS hos patienter som är yngre än 18 år.

### Äldre population

Äldre patienter ( $\geq 65$  år) utgjorde 28 % (499/1 763) av den totala, kontrollerade kliniska prövningsexponeringen för IONSYS 40 mikrogram, där cirka 10 % (174/1 763) av exponeringarna var hos patienter  $\geq 75$  år. Inga generella skillnader i säkerhet observerades för IONSYS fentanyl 40 mikrogram hos äldre patienter ( $\geq 65$  år inklusive en subpopulation på  $\geq 75$  år) jämfört med vuxna patienter i alla kontrollerade studier. Biverkningsprofilen tyder alltså inte på någon betydelsefull skillnad i säkerhet jämfört med patienter som är yngre än 65 år.

### Överviktiga patienter

I den kontrollerade kliniska prövningspopulationen visade biverkningsprofilen hos patienter med BMI  $> 40$  (86/1 436 eller 6 %) ingen betydelsefull skillnad jämfört med patienter med BMI  $\leq 40$ . Försiktighet rekommenderas dock hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

#### **Sverige**

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Symtomen på överdosering av fentanyl är en förstärkning av dess farmakologiska effekter, där andningsdepression är den allvarligaste effekten (se avsnitt 5.2).

### Behandling

Vid behandling av andningsdepression omfattar de omedelbara motåtgärderna avlägsnande av IONSYS-systemet och fysisk eller verbal stimulering av patienten. Dessa åtgärder kan följas av administrering av en specifik opioidantagonist, såsom naloxon, baserat på den behandlande läkarens kliniska bedömning. Andningsdepression efter en överdos kan kvarstå under längre tid än opioidantagonistens effekt. Antagonistens halveringstid kan vara kort och upprepad administrering eller infusion av antagonisten kan därför vara nödvändig. Reversering av den narkotiska effekten kan också leda till akut smärtdebut och frisättning av katekolaminer.

Om den kliniska situationen så kräver, ska fria luftvägar etableras och upprätthållas, eventuellt med hjälp av svalgtub eller endotrakealtub. Syre ska ges och andningen assisteras eller kontrolleras efter behov. Tillfredsställande kroppstemperatur och vätskeintag ska också upprätthållas.

Om svår eller kvarstående hypotoni uppträder ska hypovolemi övervägas och tillståndet vid behov behandlas med lämplig parenteral vätsketerapi eller andra åtgärder, baserat på den behandlande läkarens kliniska bedömning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; fenylnpiperidinerivat; ATC-kod: N02AB03.

### Verkningsmekanism

Fentanyl är ett opioidanalgetikum, som främst interagerar med den opioida  $\mu$ -receptorn.

### Farmakodynamisk effekt

Fentanyls primära terapeutiska effekter är analgesi och sedering. Dess sekundära farmakologiska effekter är andningsdepression, bradykardi, hypotermi, förstoppning, mios, fysiskt beroende och eufori (se avsnitt 5.2).

## Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för IONSYS vid behandling av akut, måttlig till svår postoperativ smärta utvärderades i sju kontrollerade studier på 1 763 patienter som behandlades med IONSYS: tre placebokontrollerade studier och fyra aktivt kontrollerade studier. De placebokontrollerade prövningarna omfattade 791 patienter som till övervägande del var kvinnor (72 %), kaukasier (82 %), med en genomsnittlig ålder på 45-54 år (spridning 18-90 år) och bestod främst av kirurgiska ingrepp i nedre delen av buken (inklusive bäckenet) och ortopediska ingrepp. Patienterna rekryterades strax efter en större operation om de inte var opioidtoleranta, förväntades få en okomplicerad återhämtning och krävde minst 24 timmars parenteral opioidbehandling. Långtidsverkande eller icke-opioidanalgetika tilläts inte. Patienterna titrerades initialt tills smärtlindring uppnåddes med intravenöst fentanyl eller morfin, varefter de randomiserades till att få IONSYS eller ett matchande placebo-system. Under de första 3 timmarna efter rekrytering kunde patienterna få tillägg med en intravenös bolusdos av fentanyl som gavs vid behov för att uppnå smärtlindring. Efter denna tidpunkt var 727 patienter kvar i studierna. Dessa patienter använde endast IONSYS eller kontrollsystemet och utvärderades med avseende på effekt.

Det primära effektmåttet i varje placebokontrollerad studie var andelen som upphörde med behandlingen på grund av otillräcklig analgesi under perioden från 3 till 24 timmar efter applicering av IONSYS. Som visas i tabell 1 nedan var IONSYS (fentanylhydroklorid) överlägset placebo i alla studier. Ytterligare analyser tyder på att typen av kirurgiskt ingrepp inte påverkade trenderna hos effektmåtten, och effekten av IONSYS var likartad i de kroppsmasseindexintervall som studerades (BMI < 25 till  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

<b>Tabell 1: Patienter i placebokontrollerade prövningar (n=727)</b>			
<b>Procentandel (n) patienter som upphörde med behandlingen på grund av otillräcklig analgesi 3-24 timmar</b>			
<b>Studie</b>	<b>IONSYS n=454</b>	<b>Placebo n=273</b>	<b>p-värde</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 utvärderades också i fyra aktivt kontrollerade prövningar (övervägande kvinnor [65 %], kaukasier [85 %], med en genomsnittlig ålder på 55 år [spridning 18-91 år] och omfattade främst kirurgiska ingrepp i nedre delen av buken och ortopediska ingrepp) som använde intravenös patientkontrollerad standardanalgesi med morfin som jämförelseläkemedel. I dessa studier randomiserades 1 313 patienter som genomgick större kirurgi till att få patientkontrollerad analgesi med intravenöst morfin (1 mg morfin som bolusdos, 5 minuters stopp, totalt 10 mg/timme) som gavs med en pump och 1 288 patienter randomiserades till att få IONSYS. På samma sätt som i de placebokontrollerade studierna titrerades patienterna tills smärtlindring uppnåddes med intravenöst fentanyl eller morfin enligt sjukhusets protokoll under perioden omedelbart efter operation. När patienterna hade uppnått smärtlindring randomiserades de till att få behandling med antingen IONSYS eller intravenös patientkontrollerad analgesi med morfin. Patienterna instruerades att använda systemet för smärtlindring.

Dessa studier utvärderade IONSYS mot intravenös patientkontrollerad analgesi med morfin vid olika kirurgiska ingrepp som ofta förekommer i klinisk praxis. Studie C-2000-007 utvärderade patienter efter att de hade genomgått bukoperationer, thoraxoperationer eller ortopediska operationer, studie CAPSS-319 utvärderade patienter efter att de hade genomgått total höftledsplastik, studie CAPSS-320 utvärderade IONSYS hos patienter efter buk- och bäckenoperationer och studie FEN-PPA-401 utvärderade patienter efter större bukoperationer eller ortopediska operationer. Patienterna kunde vara kvar i sin respektive studie i upp till 72 timmar om de behövde parenteral opioidanalgesi under denna tid. Ett nytt IONSYS-system applicerades var 24:e timme på olika ställen på huden eller tidigare om alla doser hade använts. Tillägg av intravenöst opioidläkemedel (fentanyl eller morfin) tilläts endast

under de första tre timmarnas behandling med IONSYS eller patientkontrollerad analgesi med morfin. Samtidig användning av analgetika var inte tillåtet efter tre timmar i studierna C-2000-007 och CAPSS-320. I studie CAPSS-319 fick hälften av patienterna i varje grupp rofecoxib peroperativt och i studie FEN-PPA-401 fick patienterna använda icke-opioidanalgetika under hela studieperioden. Det primära effektmåttet var patientens helhetsbedömning av den metod för smärtskontroll vid 24 timmar som användes för att testa ekvivalens mellan IONSYS och intravenös patientkontrollerad analgesi med morfin med hjälp av en förspecificerad  $\pm 10\%$  ekvivalensgräns med ett tvåsidigt 95 % konfidensintervall. Varje patient och prövare ombads att skatta patientens metod för smärtskontroll som antingen dålig, ganska god, god eller utmärkt. Effektsresultaten vid slutet av 24 timmar visas i tabell 2 nedan för den utvärderingsbara patientpopulationen. Som visas nedan uppvisade det primära effektmåttet, andel patienter som rapporterade skattningarna ”god eller utmärkt” för de två smärtlindringsmetoderna, i alla fyra studierna ekvivalens med vardera 95 % konfidensintervall inom de förspecificerade  $\pm 10\%$  ekvivalensgränserna.

**Tabell 2**  
**Utvärderingsbara patienter i prövningar med aktivt jämförelseläkemedel**

Studienr	IONSYS (fentanyl) n=1 271	IV-PCA (morfin) n=1 298	95 % KI:
<b>Patientens helhetsbedömning av metoden för smärtskontroll – de första 24 timmarna (% patienter som gav skattningen god eller utmärkt)</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 % konfidensintervall för skillnad i andelar

<sup>b</sup> Den förspecificerade ekvivalensgränsen var  $\pm 10\%$

I de aktivt kontrollerade studierna var doseringen med IONSYS likartad den vid användning av intravenös patientkontrollerad analgesi med morfinpump. Den genomsnittliga tillagda mängden opioid som användes under denna tid var också likartad hos patienter som behandlades med IONSYS eller patientkontrollerad analgesi med morfin, dvs. en spridning i de fyra studierna med en genomsnittlig dos på 5,0-7,5 mg morfin hos patienter som behandlades med IONSYS jämfört med en genomsnittlig dos på 5,4-7,7 mg morfin hos patienter som fick patientkontrollerad analgesi med morfin. De patienter som fullföljde 24 timmars behandling med IONSYS i de sju kontrollerade studierna använde ett brett intervall av de tillgängliga 80 doserna med ett genomsnitt på 29,0 doser/patient (spridning 0-93 doser) där majoriteten av patienter (56,5 %) använde mellan 11 och 50 doser. Ett enda IONSYS-system gav tillräckligt antal doser för 99 % av de studerade patienterna under 24 timmar.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för IONSYS för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av akut smärta. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

När varje dos påbörjas överförs en elektrisk ström en förbestämmd mängd fentanyl från reservoaren som innehåller den aktiva substansen genom huden till den systemiska cirkulationen. IONSYS ger en

nominell dos på 40 mikrogram fentanyl under varje doseringsperiod på 10 minuter vid jämvikt. Den genomsnittliga biotillgängligheten är 87 %. När systemet avlägsnas efter den sista dosen sjunker fentanylkoncentrationen i serum på liknande sätt som efter intravenös tillförsel av fentanyl.

Absorptionen av fentanyl från IONSYS är likartad oavsett om systemet appliceras på överarmens utsida eller bröstkorgen. När systemet appliceras på underarmens insida är den mängd fentanyl som absorberas cirka 20 % lägre än på överarmens utsida eller bröstkorgen. Farmakokinetiken för fentanyl är likartad vid såväl enstaka som upprepade 24-timmarsappliceringar.

Den systemiska absorptionen av fentanyl ökar som en funktion av tiden, oberoende av doseringsfrekvens, då initialdosen är cirka 16 mikrogram. Jämviktsabsorption av den nominella dosen på 40 mikrogram uppnås omkring 12 timmar efter applicering, vilket indikerar att huden blir mer permeabel för fentanyl under de första 12 timmarna. Den farmakokinetiska absorptionsprofilen kommer att upprepas vid varje applicering på ett nytt ställe på huden och absorptionen blir därför lägre i början av varje ny appliceringsperiod. Följaktligen kan patienten aktivera IONSYS oftare för att upprätthålla nivåerna av fentanyl i blodet.

När IONSYS appliceras utan att strömmen aktiveras är den genomsnittliga absorptionshastigheten av fentanyl under 24 timmar 2,3 mikrogram fentanyl/timme, vilket indikerar minimal passiv tillförsel.

De genomsnittliga serumkoncentrationer som observerats hos postoperativa patienter låg i intervallet 0,4-1,5 ng/ml under en doseringsperiod på 24 timmar. I allmänhet uppnås maximala serumkoncentrationer av fentanyl cirka 15 minuter efter att en dos påbörjats.

Efter att en dos av fentanyl vid behov har tillförts med IONSYS, har fentanyl en absorptionshalveringstid på cirka 15 minuter.

### Distribution

Fentanyl är mycket lipofilt och distribueras väl utanför kärlsystemet, med en stor skenbar distributionsvolym. Fentanyl har en tre-kompartments distributionsfarmakokinetik. Vid intravenös administrering är den initiala distributionshalveringstiden cirka 6 minuter; den andra distributionshalveringstiden är 1 timme och den terminala halveringstiden är 13 timmar. Proteinbindningen av fentanyl i plasma är 80-85 %. Det huvudsakliga bindningsproteinet är alfa-1-syraglykoprotein, men både albumin och lipoproteiner bidrar i viss utsträckning. Den fria fraktionen av fentanyl ökar vid acidosis.

Den genomsnittliga distributionsvolymen för fentanyl vid jämvikt är 6 l/kg och genomsnittlig clearance är 53 l/timme.

### Metabolism

Fentanyl metaboliseras främst i levern till norfentanyl av CYP3A4-isoformen. Norfentanyl är inte farmakologiskt aktivt i djurstudier. Mer än 90 % av den administrerade fentanyldosen elimineras genom metabolism till N-dealkylerade och hydroxylerade inaktiva metaboliter. Hud tycks inte metabolisera fentanyl som tillförs transdermalt.

### Eliminering

Omkring 75 % av tillfört fentanyl utsöndras i urinen, främst som metaboliter och mindre än 10 % som oförändrad aktiv substans. Cirka 9 % av dosen återfinns i feces, främst som metaboliter. Total plasmaclearance av fentanyl efter intravenös administrering är cirka 42 l/timme.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionalitet har visats från 25 till 60 mikrogram per dos.

Ingen av de fyra demografiska faktorer som studerats (vikt [mager, överviktig], ålder, ras eller kön) hade någon signifikant effekt på exponeringen för den aktiva substansen (AUC) efter användning av IONSYS.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Lägsta effektiva analgetiska serumkoncentrationer av fentanyl hos opioidnaiva patienter som behandlades för postoperativ smärta varierade från 0,2 till 1,2 ng/ml. Oönskade effekter ökar i frekvens vid serumnivåer över 2 ng/ml.

#### Patienter med genetiska polymorfismer som påverkar CYP3A4 och CYP3A5

Publicerad litteratur har visat att enbaspolymorfismer i CYP3A4\*22 och CYP3A5\*3 påverkar fentanyl till norfentanylmotabolism med risk för ökad fentanylexponering hos patienter med dessa genetiska polymorfer. Litteraturen har visat att de genetiska polymorfismerna endast står för en liten del av variationen i fentanylkoncentrationer vid transdermal administrering. En annan publicerad artikel om 52 äldre japanska postoperativa patienter som fick kontinuerlig intravenös (i.v.) fentanylinfusion (0,5-1,5 µg/kg/tim) visade ökad fentanylexponering i CYP3A5\*3-gruppen (3\*/3\*) jämfört med gruppen med 1\*-bärare. Den kliniska relevansen är inte känd från dessa publicerade artiklar, men försiktighet bör dock iaktas om IONSYS administreras hos patienter med genetiska polymorfismer som påverkar CYP3A4 och CYP3A5 (se avsnitt 4.4).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Gångse studier avseende reproduktionseffekter och effekter på utveckling har utförts med parenteralt administrerat fentanyl. I en studie på råttor påverkade inte fentanyl fertiliteten hos handjuren. Studier på honråttor visade minskad fertilitet och ökad embryonal dödlighet.

Effekter på embryot berodde på toxicitet hos modern och inte på direkta effekter av substansen på det utvecklande embryot. Det fanns ingen indikation på teratogena effekter i studier på två arter (råttor och kanin). I en studie på pre- och postnatal utveckling var överlevnadsfrekvensen hos avkomman signifikant reducerad vid doser som minskade moderns vikt något. Denna effekt kan antingen bero på förändrad omvårdnad från modern eller vara en direkt effekt av fentanyl på avkomman. Effekter på somatisk utveckling och beteende hos avkomman observerades inte.

Mutagenicitetstester på bakterier och gnagare gav negativa resultat. Fentanylinducerade mutagena effekter på mammalieceller *in vitro* var jämförbara med andra opioidanalgetika. En mutagen risk vid användning av terapeutiska doser förefaller osannolik, eftersom effekterna endast inducerades vid höga koncentrationer.

En karcinogenicitetsstudie (dagliga subkutana injektioner av fentanylhydroklorid i två år till Sprague Dawley-råttor) inducerade inte några fynd som tydde på onkogen potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Underdel:

- *underdel*: glykolmodifierat polyetentereftalat
- *anodhydrogel*: polakrilin, renat vatten, natriumhydroxid, polyvinylalkohol
- *katodhydrogel*: renat vatten, natriumklorid, natriumcitrat, polyvinylalkohol, vattenfri citronsyra, cetylpyridinklorid
- *anodelektrod*: skikt av silverfolie och elektriskt ledande tejp
- *katodelektrod*: skikt av kompositmaterial av polyisobutylen/silverklorid/kimrök, silverfolie och elektriskt ledande tejp

- *häftplåster*: polybuten, polyisobutylene och hartsester
- *skyddsfilm*: polyesterfilm på ena sidan belagd med silikon.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

Ska användas omedelbart efter öppnandet.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje IONSYS-system är förpackat i en förseglad varmformad låda. Lådan innehåller en kontrollenhet och en dospåse innehållande en läkemedelsenhet. Dospåsens folie består av ett laminat av nylon, aluminiumfolie och ett värmeförseglingskikt av en sampolymer av polyeten och polymetakrylsyra.

Varje låda är förpackad i en pappkartong. Det finns 6 system per kartong.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontakt med hydrogelen kan vara skadlig för människa. Om fentanylhydrogelen kommer i kontakt med huden under applicering eller avlägsnande ska området tvättas med rikliga mängder vatten. Tvål, alkohol eller andra lösningsmedel ska inte användas för att avlägsna hydrogelen, eftersom de kan öka de aktiva substansernas förmåga att penetrera huden.

### Destruktion

Det använda IONSYS-systemet innehåller en farlig mängd fentanyl i den röda hydrogelinnehållande underdelen. Handskar måste användas när IONSYS avlägsnas från patientens hud och vid kassering. Det använda systemet ska hanteras med försiktighet genom att hålla i systemets sidor och överdel. Kontakt med hydrogelen ska undvikas.

Systemets utformning möjliggör separat kassering av den hydrogelinnehållande underdelen och kontrollenheten.

Kassering av ett använt IONSYS-system:

1. Håll kontrollenheten i ena handen och dra i den röda fliken med den andra handen för att skilja hydrogeldelen från systemet.
2. Vik den hydrogelinnehållande underdelen på mitten med den självhäftande sidan inåt.
3. Kassera den hopvikta hydrogelinnehållande underdelen i enlighet med gällande föreskrifter för opioidläkemedel.
4. Kassera resten av systemet, som innehåller elektronik, enligt gällande föreskrifter för batteriavfall.

Det ska finnas lokala rutiner som säkerställer att använda system returneras på lämpligt sätt (t.ex. till sjukhusapoteket) för destruktion av resterande fentanyl i hydrogelen. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1050/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19 november 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.