

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IONSYS® 40 Mikrogramm pro Dosis transdermales System

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes IONSYS-System enthält Fentanylhydrochlorid entsprechend 9,7 mg Fentanyl und gibt pro Dosis 40 Mikrogramm Fentanyl ab, bis zu einem Maximum von 80 Dosen (3,2 mg/24 Stunden).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales System

IONSYS besteht aus einem elektronischen Steuergerät und einem Arzneimittelreservoir, das zwei Hydrogele enthält. Das Steuergerät ist weiß und trägt die Beschriftung „IONSYS®“. Es ist mit einer digitalen Anzeige, einer Betriebsleuchte und einer versenkten Taste zum Auslösen einer Dosis ausgestattet. Auf der mit dem Steuergerät verbundenen Seite ist das Arzneimittelreservoir blau. Das Unterteil seines Gehäuses ist rot und enthält die Hydrogele, von denen eines Fentanyl enthält. Das zusammengesetzte IONSYS-System hat die Abmessungen 47 mm × 75 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

IONSYS ist zur Behandlung akuter, mäßiger bis starker postoperativer Schmerzen bei erwachsenen Patienten indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

IONSYS ist ausschließlich für den Einsatz im Krankenhaus vorgesehen. Die Einleitung und weitere Beaufsichtigung der Behandlung muss durch einen Arzt erfolgen, der über Erfahrung im Management einer Opioidtherapie verfügt. Aufgrund des bekannten Missbrauchspotentials von Fentanyl müssen die Patienten hinsichtlich eines Drogenmissbrauchs in der Vorgeschichte ärztlich beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Vor Beginn der Anwendung von IONSYS sind die Patienten auf ein akzeptables Analgesie-Niveau einzustellen (siehe Abschnitt 5.1).

IONSYS darf nur vom Patienten ausgelöst werden.

IONSYS gibt pro Dosis 40 Mikrogramm Fentanyl über einen Zeitraum von 10 Minuten ab, bis zu maximal 240 Mikrogramm pro Stunde (6 Dosen von je 10-minütiger Dauer). Die Funktion von IONSYS wird nach dem Zusammensetzen des Systems über 24 Stunden oder 80 Dosisabgaben aufrecht erhalten, je nachdem, was zuerst eintritt. Danach wird das System inaktiviert.

Nach 24 Stunden bzw. 80 Dosisabgaben muss bei Bedarf ein neues System angewendet werden. Jedes neue System muss an einer neuen Hautstelle platziert werden. Da die Resorption von Fentanyl aus dem System während der ersten Stunden gerin-

ger ist, wendet der Patient IONSYS mit jeder neuen Anwendung von IONSYS möglicherweise häufiger an als während der restlichen Stunden des 24-stündigen Dosierungszeitraums (siehe Abschnitt 5.2).

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 72 Stunden; die meisten Patienten dürften allerdings nur ein System benötigen.

Patienten dürfen nicht mehr als ein System gleichzeitig tragen.

Benutzte Systeme dürfen nicht erneut bei Patienten angewendet werden.

IONSYS muss entfernt werden, bevor der Patient entlassen wird.

Ältere Patienten

Wie bei allen Fentanyl-Produkten kann die Clearance von Fentanyl bei älteren Patienten vermindert und die Halbwertszeit demzufolge verlängert sein. Eine spezifische Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich. Jedoch sollten ältere Patienten engmaschig auf unerwünschte Wirkungen von Fentanyl überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung darf IONSYS nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IONSYS bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

IONSYS ist nur zur transdermalen Anwendung bestimmt.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Produkts

Beim Umgang mit IONSYS müssen Handschuhe getragen werden. Eine orale Aufnahme des fentanylhaltigen Hydrogels kann zu lebensbedrohlicher Hypoventilation oder zum Tode führen. Daher darf das Hydrogel nicht mit dem Mund oder anderen Schleimhäuten in Berührung kommen.

Die Patienten dürfen IONSYS nicht nass werden lassen. Durch längeren Kontakt mit Wasser könnte die Leistung des Systems beeinträchtigt werden, oder das System könnte abfallen.

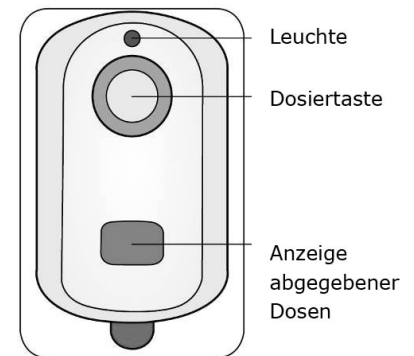
Vorbereitung der Applikationsstelle

IONSYS sollte auf intakter, nicht gereizter und nicht bestrahlter Haut appliziert werden. IONSYS darf nicht auf veränderten Hautstellen wie Narben, Verbrennungen, Tätowierungen usw. angebracht werden. An Hautstellen, auf denen zuvor andere Arzneimittel lokal angewendet wurden, ist die Anwendung von IONSYS ebenfalls zu vermeiden. Haare an der Applikationsstelle sollten vor dem Anbringen des Systems eingekürzt (nicht rasiert) werden. IONSYS darf nicht auf einer zuvor bereits verwendeten Hautstelle appliziert werden.

Die Applikationsstelle muss mit einem Standard-Alkoholtupfer abgerieben werden und die Haut danach vollständig getrock-

net sein, bevor IONSYS appliziert wird. Seifen, Öle, Lotionen oder sonstige Mittel, die die Haut reizen oder ihre Resorptionseigenschaften verändern könnten, dürfen nicht angewendet werden.

Zusammensetzen des IONSYS-Systems
IONSYS darf nicht benutzt werden, wenn der Verschluss der Schale oder des Beutels mit dem Arzneimittelreservoir zerbrochen oder beschädigt ist.



Beim Zusammensetzen des IONSYS-Systems müssen Handschuhe getragen werden. Die Schale wird durch Abziehen des Deckels geöffnet. Der Beutel mit dem Arzneimittelreservoir wird beginnend an der vorgestanzten Einkerbung durch vorsichtiges Aufreißen entlang des oberen Beutelfandes geöffnet. Das Arzneimittelreservoir wird dann aus dem Beutel herausgenommen. Zum Aufsetzen des Steuergerätes werden die beiden Teile gegeneinander ausgerichtet und dann fest zusammengedrückt.

Nach erfolgter Montage führt die Digitalanzeige des Steuergerätes einen kurzen Selbsttest durch. Dabei ertönt ein akustisches Signal, die rote Leuchte blinkt einmal auf und auf der Digitalanzeige ist die blinkende Zahl 88 zu sehen. Am Ende des Selbsttests erscheint in der Anzeige die Zahl 0, und eine grüne Leuchte blinkt in großen Abständen. Das IONSYS-System ist damit gebrauchsfertig.

Applikation des IONSYS-Systems

Die klare Kunststoff-Folie wird von der Klebefläche abgezogen und entsorgt. Dabei ist darauf zu achten, die Hydrogele nicht zu berühren. IONSYS wird mit der Klebefläche nach unten mindestens 15 Sekunden lang fest auf die vorgesehene Hautstelle des Patienten (Brust oder Oberarm) gedrückt. Um eine sichere Haftung auf der Hautstelle zu gewährleisten, sollten die äußeren Ränder mit den Fingern angedrückt werden. Falls sich das System während des Gebrauchs von der Haut lösen sollte, kann ein hypoallergenes Pflaster verwendet werden, um sicherzustellen, dass alle Ränder des Systems vollständigen Kontakt zur Haut haben. Beim Anbringen des Pflasters sollte darauf geachtet werden, die Betriebsleuchte, die Digitalanzeige oder die Dosiertaste nicht zu überkleben. Die Dosiertaste darf dabei nicht gedrückt werden.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6.

Dosisabgabe

Am Steuergerät des IONSYS-Systems befindet sich eine versenkte Dosiertaste. Um die Verabreichung einer Fentanyl-Dosis aus-

zulösen, muss der Patient die Dosiertaste zweimal innerhalb von 3 Sekunden drücken. IONSYS darf nur vom Patienten ausgelöst werden.

Wenn die Dosierung erfolgreich ausgelöst wurde, signalisiert ein Piepton den Beginn der Dosisabgabe. Die grüne Leuchte wechselt von einem langsamen Blinken zu einer schnellen Blinkfrequenz. Während des gesamten 10-minütigen Dosierungszeitraums erscheint auf der Digitalanzeige abwechselnd ein rotierender Kreis bzw. die Anzahl der abgegebenen Dosen. Die nächste Dosis kann nicht vor Abschluss des vorherigen 10-minütigen Dosierungszeitraums ausgelöst werden. Ein Drücken der Taste während der Dosisabgabe hat keine weitere Fentanyl-Abgabe zur Folge. Nach Abschluss der 10-minütigen Dosisabgabe blinkt die grüne Leuchte wieder in großen Abständen. Auf der Digitalanzeige erscheint die Anzahl der abgegebenen Dosen, und IONSYS kann vom Patienten wieder benutzt werden.

Nach 24 Stunden bzw. nach Abgabe von 80 Dosen erlischt die grüne Leuchte, und die Anzahl der abgegebenen Dosen wird abwechselnd ein- und ausgeblendet. Um die blinkende Digitalanzeige auszuschalten, muss die Dosiertaste sechs Sekunden lang gedrückt gehalten werden.

Entfernen

Um IONSYS vom Patienten zu entfernen, muss das System an der roten Lasche angehoben und von der Hautstelle abgezogen werden. Beim Entfernen von IONSYS müssen Handschuhe getragen werden. Es ist darauf zu achten, die Hydrogele nicht zu berühren. Kommt das Arzneimittel beim Entfernen mit der Haut in Kontakt, muss die betroffene Stelle gründlich mit Wasser, aber ohne Seife, abgewaschen werden.

IONSYS kann jederzeit entfernt werden. Einmal entfernte Systeme dürfen jedoch nicht erneut appliziert werden. Wenn der Patient eine weitere Schmerzbehandlung benötigt, kann ein neues System an einer neuen Hautstelle (Außenseite der Oberarme oder Brustbereich) appliziert werden.

Die besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung sind zu beachten (siehe Abschnitt 6.6).

Fehlersuche

Jedes IONSYS-System ist für die Abgabe von maximal 80 jeweils 10-minütigen Fentanyl-Dosen über einen Zeitraum von 24 Stunden vorgesehen. Die untenstehende Tabelle zeigt die unterschiedlichen Fehlermeldungen, die auftreten können, zusammen mit den entsprechenden Korrekturmaßnahmen.

Bei Verdacht auf einen Geräteausfall oder eine Fehlfunktion muss das medizinische Fachpersonal das IONSYS-System unverzüglich vom Patienten entfernen und The Medicines Company über den Fehler informieren.

Das medizinische Fachpersonal muss sicherstellen, dass der Patient verstanden hat, dass bei einem Geräteausfall oder einer Fehlfunktion unverzüglich das medizinische Fachpersonal informiert werden muss.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Atemdepression oder zystische Fibrose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Operationen muss das medizinische Fachpersonal dafür sorgen, dass der Patient hinreichend über die postoperative Anwendung des IONSYS-Systems informiert wird.

Nach dem Gebrauch verbleibt eine potenziell gefährliche Menge Fentanyl im IONSYS-System. Hinweise zur Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

Vor einer Magnetresonanztomografie- (MRT) Untersuchung, einer Kardioversion, Defibrillation, Röntgenuntersuchung, einem CT-Scan oder einer Diathermie-Behandlung muss IONSYS entfernt werden.

Übermäßiges Schwitzen kann die Abgabe von Fentanyl verringern.

Atemdepression

Um eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden, darf IONSYS nur vom Patienten aktiviert werden.

Unter IONSYS kann eine erhebliche Atemdepression auftreten, daher sind die Patienten auf derartige Wirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.9).

Die gleichzeitige Anwendung ZNS-aktiver Arzneimittel kann das Risiko einer Atemdepression erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankung

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder bei Patienten mit Erkrankungen, die zu Hypoventilation prädisponieren, können schwerere Nebenwirkungen auftreten. Bei diesen Patienten können Opioide den Atemantrieb verringern und den Atemwegwiderstand erhöhen.

Kopfverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl darf nicht bei Patienten angewendet werden, die besonders anfällig für die intrakraniellen Wirkungen einer CO₂-Retention sind, wie z. B. Patienten mit Anzeichen für erhöhten intrakraniellen Druck, Bewusstseinseinschränkung oder Koma. Bei Patienten mit Kopfverletzungen können Opioide den klinischen Verlauf verschleiern. Bei Patienten mit Hirntumoren oder anderen signifikanten raumfordernden Läsionen muss Fentanyl mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankung

Fentanyl kann zu Bradykardie oder Hypotonie führen und sollte daher bei Patienten mit Bradyarrhythmien oder erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Paralytischer Ileus

Bei Patienten mit paralytischem Ileus muss IONSYS mit Vorsicht angewendet werden.

Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Fentanyl hat ein bekanntes Missbrauchspotenzial. Bei Patienten mit Drogenabhängigkeit/Alkoholabusus in der Vorgeschichte besteht bei der Opioidbehandlung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit oder von Missbrauch. Die Pa-

Fehlermeldung/Rückmeldung	Wahrscheinliche Ursache	Erforderliche Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> Keine Leuchte Keine Pieptöne Keine Anzeige 	Niedriger Batterieladestand oder System defekt	<ol style="list-style-type: none"> System nicht verwenden System nach den Anweisungen im Abschnitt 6.6 entsorgen Neues System an einer anderen Hautstelle applizieren
<ul style="list-style-type: none"> Rote Leuchte blinkt 15 Sekunden lang 15 Sekunden lang Piepton System ist nicht sicher befestigt 	Ungenügender Hautkontakt	<ol style="list-style-type: none"> Ränder der Klebefolie fest auf die Haut drücken oder hypoallergenes Pflaster verwenden, um das System sicher auf der Haut des Patienten zu befestigen Falls der Piepton weiterhin auftritt, das System entfernen, entsorgen und ein neues System an einer anderen Hautstelle applizieren.
<ul style="list-style-type: none"> Rote Leuchte blinkt dauerhaft Dauerhafter Piepton Zahl in der Anzeige bleibt unverändert 	Systemfehler	<ol style="list-style-type: none"> System vom Patienten entfernen Dosiertaste solange drücken, bis der Piepton aufhört und die Anzeige verschwindet System nach den Anweisungen im Abschnitt 6.6 entsorgen Neues System an einer anderen Hautstelle applizieren
<ul style="list-style-type: none"> Keine Leuchte Keine Pieptöne Anzeige der Dosisanzahl blinkt 	Ende der Benutzungsdauer nach 24 Stunden bzw. 80 Dosen	<ol style="list-style-type: none"> System vom Patienten entfernen Dosiertaste gedrückt halten, bis die Anzeige verschwindet System nach den Anweisungen im Abschnitt 6.6 entsorgen Neues System an einer anderen Hautstelle applizieren

tienten sollten hinsichtlich eines Drogenmissbrauchs in der Vorgeschichte ärztlich beurteilt und gegebenenfalls engmaschig überwacht werden.

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, körperliche Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit entwickeln. Die Entwicklung einer iatrogenen Sucht infolge einer Opioidanwendung ist selten. Fentanyl kann ähnlich wie andere Opioidagonisten missbraucht werden. Ein Missbrauch oder absichtlicher Fehlgebrauch von IONSYS kann zu einer Überdosis und/oder zum Tode führen.

Lebererkrankung

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Eine Lebererkrankung kann die Elimination verzögern. Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht werden.

Nierenerkrankung

Weniger als 10 % des angewendeten Fentanyls werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Anders als bei Morphin werden keine aktiven Metaboliten von Fentanyl über die Nieren ausgeschieden. Die aus der intravenösen Gabe von Fentanyl an Patienten mit Nierenversagen erhobenen Daten lassen darauf schließen, dass das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch Dialyse möglicherweise verändert wird. Dies kann sich auf die Serumkonzentrationen auswirken. Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion IONSYS erhalten, müssen sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht werden.

Ältere Patienten

Während der Anwendung von IONSYS sollten ältere Patienten sorgfältig auf unerwünschte Wirkungen von Fentanyl überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Adipöse Patienten

Insgesamt deutet das Nebenwirkungsprofil von morbid adipösen Patienten (BMI > 40) im Vergleich zu Patienten mit einem BMI ≤ 40 nicht auf bedeutsame Unterschiede bei der Sicherheit hin. Bei der Verordnung von IONSYS an morbid adipöse Patienten ist jedoch Vorsicht geboten, da bei diesen ein erhöhtes Risiko für andere komorbide Atemwegserkrankungen (d.h. Schlafapnoe) bestehen kann, was die Patienten für Hypoventilation oder schwerere Nebenwirkungen prädisponiert (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränktes Hörvermögen

IONSYS darf bei Patienten mit eingeschränktem Hörvermögen nur mit Vorsicht angewendet werden, da sie möglicherweise nicht in der Lage sind, die akustischen Signale des Systems zu hören.

Chirurgische Eingriffe an Thorax/Brust und Oberbauch

Zu Patienten mit Operationen im Bereich des Thorax/der Brust oder des Oberbauchs stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. Daher sollte IONSYS bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Körperlicher Zustand

Bei Patienten mit einem körperlichen Allgemeinzustand der Klasse IV (d.h. Patienten mit einer schweren, dauerhaft lebensbedrohlichen systemischen Erkrankung) nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) ist die Sicherheit von IONSYS nicht erwiesen.

Patienten mit genetischen Polymorphismen in Bezug auf CYP3A4 und CYP3A5

In der veröffentlichten Literatur wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit genetischen Polymorphismen der Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 eine potenziell erhöhte Fentanylexposition bei einer geringen Variabilität der Konzentration unter transdermaler Anwendung aufweisen. Daher muss IONSYS bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer Substanzen, die das Zentralnervensystem dämpfen, einschließlich anderer Opiode, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Beruhigungsmittel, Muskelrelaxanzien, sedierende Antihistaminika und alkoholische Getränke, kann zu additiven dämpfenden Wirkungen führen. Hypoventilation, Hypotonie und tiefe Sedierung oder Koma können eintreten. Deshalb erfordert die gleichzeitige Anwendung jedes dieser Arzneimittel zusammen mit IONSYS eine besondere Betreuung und Beobachtung der Patienten.

Fentanyl, ein Wirkstoff mit hoher Clearance, wird hauptsächlich von CYP3A4 rasch und intensiv metabolisiert. Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, zeigte bei oraler Gabe von 200 mg/Tag über einen Zeitraum von 4 Tagen keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von intravenös angewendetem Fentanyl. Ritonavir, einer der potentesten CYP3A4-Inhibitoren, verringerte bei oraler Anwendung die Clearance von intravenös angewendetem Fentanyl um zwei Drittel. Die gleichzeitige Anwendung potenter CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mäßiger CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) zusammen mit IONSYS kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen führen, der sowohl die therapeutischen Wirkungen als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern sowie eine schwerwiegende Atemdepression verursachen könnte. In solchen Fällen ist eine spezielle Betreuung und Überwachung der Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir oder anderen potenten oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren zusammen mit IONSYS wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht.

Die gleichzeitige Anwendung von partiellen Opioidagonisten/-Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioidrezeptoren bei relativ geringer in-

trinsischer Aktivität. Deshalb wirken sie dem analgetischen Effekt von Fentanyl entgegen und können zudem bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen.

Serotonerge Arzneimittel

Die Anwendung von Fentanyl zusammen mit serotonergen Substanzen, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder Monoaminoxidasehemmern (MAOI), kann das Risiko für ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, erhöhen.

Bei Patienten, die in den 14 Tagen vor der Anwendung Monoaminoxidase-(MAO) Hemmer erhalten haben, wird IONSYS nicht empfohlen, da eine starke und unvorhersehbare Wirkpotenzierung der Opioidanalgetika durch die MAO-Hemmer berichtet worden ist.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Topisch angewendete Arzneimittel

Das IONSYS-System sollte nicht auf Hautstellen appliziert werden, an denen zuvor andere topische Arzneimittel angewendet wurden. In solchen Fällen sollte eine andere Applikationsstelle gesucht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). IONSYS sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die Anwendung während der Geburt wird nicht empfohlen, da Fentanyl plazentagängig ist und das fetale Atemzentrum sensitiv für Opiate ist. Wenn IONSYS in dieser Situation bei der Mutter angewendet wird, sollte für das Kind ein Antidot jederzeit verfügbar sein. Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen zu Entzugssymptomen führen.

Stillzeit

Fentanyl wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wird empfohlen, nach dem Entfernen des IONSYS-Systems 24 Stunden lang nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Wirkungen von Fentanyl auf die Fertilität vor. Studien an Ratten ergaben eine verringerte Fertilität und eine erhöhte embryonale Mortalität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Opioidanalgetika schränken die geistige und/oder körperliche Fähigkeit zur Durchführung von potenziell gefährlichen Aufgaben (z.B. das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen) ein. Daher sollten die Patienten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschi-

nen zu bedienen, wenn sie Somnolenz, Schwindel oder Sehstörungen bei sich feststellen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Reaktionen an der Applikationsstelle, wie Erythem und Pruritus. Diese waren meist von leichter bis mäßiger Ausprägung. Die schwerwiegendsten berichteten Nebenwirkungen waren Hypotonie und Apnoe. Alle Patienten müssen engmaschig auf diese Nebenwirkungen überwacht werden.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der klinischen Studien mit IONSYS und nach der Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Siehe unten stehende Tabelle

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von IONSYS bei Kindern und Jugendlichen sind lediglich Daten aus einer einzelnen klinischen Studie verfügbar. In dieser Studie wurden 28 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren mit IONSYS Fentanyl 40 Mikrogramm behandelt, nachdem unter der Anwendung von IONSYS Fentanyl 25 Mikrogramm keine hinreichende Analgesie erreicht worden war. Übelkeit trat bei dieser Patientengruppe mit der gleichen Häufigkeit wie bei erwachsenen Patienten auf, wohingegen Erbrechen (32,1 %) und Fieber (60,7 %) jeweils häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der begrenzten Exposition von Kindern und Jugendlichen keine Anleitung zur sicheren und wirksamen Dosierung von IONSYS bei Patienten unter 18 Jahren gegeben werden kann.

Ältere Patienten

28 % (499/1.763) der in den gesamten kontrollierten klinischen Studien mit IONSYS 40 Mikrogramm behandelten Population waren ältere Patienten (≥ 65 Jahre), wobei

etwa 10 % (174/1.763) der Expositionen auf Patienten ≥ 75 Jahre entfallen. In allen kontrollierten Studien wurden hinsichtlich der Sicherheit von IONSYS Fentanyl 40 Mikrogramm insgesamt keine Unterschiede zwischen älteren Patienten (≥ 65 Jahre, einschließlich einer Untergruppe ≥ 75 Jahre) und den erwachsenen Patienten insgesamt beobachtet. Dementsprechend deutet das Nebenwirkungsprofil in Bezug auf die Sicherheit auf keine bedeutsamen Unterschiede zu Patienten unter 65 Jahren hin.

Adipöse Patienten

In der Population der kontrollierten klinischen Studien unterschied sich das Nebenwirkungsprofil der Patienten mit einem BMI > 40 (86/1.436 bzw. 6 %) nicht signifikant von dem der Patienten mit einem BMI ≤ 40 . Bei dieser Patientengruppe ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			verminderter Appetit	Hypokalziämie, Hypoglykämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Abnorme Träume, Agitiertheit, Angst, Verwirrheitszustand, Halluzination, Nervosität	Depression, anomales Denken
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Migräne, Parästhesie, Somnolenz, Synkope	Geschmacksstörung, Hypoästhesie
Augenerkrankungen			Sehen verschwommen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Herzerkrankungen			Tachykardie	Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	Hypertonie, Orthostasesyndrom, Vasodilatation	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoxie	Apnoe, Husten, Dyspnoe, Schluckauf, Hypoventilation	Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Abdominalschmerz	Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Ileus	aufgetriebener Bauch, Diarrhö, Ruktation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	Ausschlag, Hyperhidrosis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität	erhöhter Muskeltonus, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention	Oligurie	Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Applikationsstelle	Ödem an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle, Reaktion an der Applikationsstelle, Bläschen an der Applikationsstelle, Fieber	Schmerzen an der Applikationsstelle, Trockenheit an der Applikationsstelle, Papeln an der Applikationsstelle, Asthenie, Schüttelfrost, Reaktion an der Applikationsstelle, Schmerz	Brustschmerzen, Unwohlsein, Parästhesie an der Applikationsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ödem
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Wundkomplikation
Chirurgische und medizinische Eingriffe			Therapie bei gastrointestinaler Erkrankung	

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Fentanyl manifestiert sich durch eine Erweiterung seiner pharmakologischen Wirkungen, wobei die schwerwiegendste Wirkung eine Atemdepression ist (siehe Abschnitt 5.2).

Behandlung

Sofortige Gegenmaßnahmen zur Behandlung einer Atemdepression sind das Entfernen des IONSYS-Systems und eine physische oder verbale Stimulation des Patienten. Je nach klinischer Beurteilung durch das behandelnde medizinische Fachpersonal kann diesen Maßnahmen die Verabreichung eines spezifischen Opioidantagonisten wie Naloxon folgen. Eine Atemdepression infolge einer Überdosierung kann die Wirkungsdauer des Opioidantagonisten überdauern. Die Halbwertszeit des Antagonisten kann kurz sein; daher ist möglicherweise eine wiederholte Gabe oder Infusion erforderlich. Durch die Aufhebung der narкотischen Wirkung kann es zu einem akuten Auftreten von Schmerzen und zur Freisetzung von Katecholaminen kommen.

Wenn die klinische Situation es verlangt, sollten die Atemwege freigemacht und freigehalten werden, gegebenenfalls mit Hilfe eines Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus. Es sollte Sauerstoff verabreicht werden und bei Bedarf eine assistierte bzw. kontrollierte Beatmung erfolgen. Zudem ist darauf zu achten, dass eine angemessene Körpertemperatur aufrechterhalten und die Flüssigkeitszufuhr fortgesetzt wird.

Wenn eine schwere oder anhaltende Hypotonie auftritt, sollte eine Hypovolämie in Betracht gezogen und der Zustand mit einer angemessenen parenteralen Flüssigkeitstherapie oder – je nach klinischer Beurteilung durch das behandelnde medizinische Fachpersonal – mithilfe anderer Interventionen behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Phenylpiperidin-Derivate; ATC-Code: N02AB03.

Wirkmechanismus

Fentanyl ist ein Opioidanalgetikum, das in erster Linie mit dem μ -Opioidrezeptor interagiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Seine primären therapeutischen Wirkungen sind Analgesie und Sedierung. Seine sekundären pharmakologischen Wirkungen

sind Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Obstipation, Miosis, körperliche Abhängigkeit und Euphorie (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von IONSYS bei der Behandlung akuter mäßiger bis starker postoperativer Schmerzen wurde in sieben kontrollierten Studien mit 1.763 IONSYS-Patienten beurteilt: drei placebokontrollierten Studien und vier wirkstoffkontrollierten Studien. In die placebokontrollierten Studien wurden 791 Patienten eingeschlossen, die überwiegend weiblich (72 %), europäisch (82 %), im Durchschnitt 45–54 Jahre alt (Bereich 18–90 Jahre) waren und sich überwiegend chirurgischen Eingriffen im Bereich des unteren Abdomens (einschließlich Becken) und orthopädischen Eingriffen an den Knochen unterzogen hatten. Die Aufnahme der Patienten erfolgte kurz nach einer größeren Operation, falls sie nicht opioidtolerant waren, mit einer Erholung ohne Komplikationen zu rechnen war und sie mindestens 24 Stunden lang eine parenterale Opioidtherapie benötigten. Der Einsatz von Langzeitanalgetika oder Nicht-Opioid-Analgetika war nicht erlaubt. Die Patienten wurden eingangs mit intravenös verabreichtem Fentanyl oder Morphin auf ein akzeptables Analgesie-Niveau eingestellt und anschließend randomisiert dem IONSYS-Arm oder dem entsprechenden Placebo-System zugewiesen. Während der ersten 3 Stunden nach der Aufnahme waren bei Bedarf ergänzende intravenöse Bolusgaben von Fentanyl möglich, um eine hinreichende Analgesie zu erreichen. Danach verblieben in den Studien 727 Patienten, die ausschließlich das IONSYS-System oder ein Kontrollsystem erhielten und hinsichtlich der Wirksamkeit beurteilt wurden.

Der primäre Endpunkt in den einzelnen placebokontrollierten Studien war der Anteil der Abbrüche wegen nicht hinreichender Analgesie im Zeitraum von 3 bis 24 Stunden nach der Applikation des IONSYS-Systems. Wie in Tabelle 1 unten dargestellt, war IONSYS (Fentanylhydrochlorid) in allen Studien dem Placebo überlegen. Weitere Analysen deuten darauf hin, dass der Typ des chirurgischen Verfahrens die Tendenzen in den Wirksamkeitsempunkten nicht beeinflusste und die Wirksamkeit von IONSYS bei allen untersuchten BMIs gleich war (Body-Mass-Index < 25 bis \geq 40 kg/m²).

IONSYS wurde außerdem in vier wirkstoffkontrollierten Studien beurteilt (überwiegend weibliche (65 %), europäisch (85 %), im Durchschnitt 55 Jahre alte (Bereich 18–91 Jahre) Patienten, die sich überwiegend chirurgi-

schen Eingriffen im Bereich des unteren Abdomens und orthopädischen Eingriffen an den Knochen unterzogen hatten), in denen ein intravenös angewendetes Morphintherapieschema für patientengesteuerte Analgesie (PCA) als Vergleichspräparat verwendet wurde. In diesen Studien wurden 1.313 Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen randomisiert auf PCA mit Morphin i.v. (1 mg Morphin-Bolus, 5-minütige Zeitsperre, insgesamt 10 mg/h) über eine Pumpe und 1.288 Patienten randomisiert dem IONSYS-System zugewiesen. Ähnlich wie bei den placebokontrollierten Studien wurden die Patienten in der unmittelbar postoperativen Phase dem klinischen Protokoll entsprechend mit intravenös verabreichtem Fentanyl oder Morphin auf ein akzeptables Analgesie-Niveau eingestellt. Sobald dies erreicht war, wurden die Patienten randomisiert dem Therapiearm mit IONSYS oder mit PCA-Morphinbehandlung zugewiesen. Die Patienten erhielten eine Anleitung zur Anwendung des Systems zur Schmerzlinderung.

In diesen Studien wurde IONSYS gegen PCA-Morphin i.v. bei verschiedenen, in der klinischen Praxis häufig vorkommenden chirurgischen Verfahren beurteilt. In der Studie C-2000-007 wurden Patienten nach Operationen im Bereich des Abdomens, des Thorax oder nach orthopädischen Operationen beurteilt. In der Studie CAPSS-319 wurden Patienten nach totaler Hüftendoprothetik beurteilt. In der Studie CAPSS-320 wurde IONSYS bei Patienten nach abdominalen und Beckenoperationen beurteilt, und in der Studie FEN-PPA-401 wurden Patienten nach größeren abdominalen Operationen oder orthopädischen Eingriffen beurteilt. Die Patienten konnten bis zu 72 Stunden lang in den jeweiligen Studien bleiben, falls sie eine parenterale Opioidanalgesie über diesen Zeitraum benötigten. Alle 24 Stunden – oder früher, falls alle Dosen angewendet worden waren – wurde ein neues IONSYS-System an einer neuen Hautstelle appliziert. Eine ergänzende intravenöse Opioidmedikation (Fentanyl oder Morphin) war nur in den ersten 3 Stunden der IONSYS- oder PCA-Morphinbehandlung erlaubt. In den Studien C-2000-007 und CAPSS-320 war nach 3 Stunden die gleichzeitige Anwendung von Analgetika nicht erlaubt. In der Studie CAPSS-319 erhielt die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe perioperativ Rofecoxib, und in der Studie FEN-PPA-401 durften die Patienten während des gesamten Studienzeitraums Nicht-Opioid-Analgetika anwenden. Der primäre Wirksamkeitsempunkt war die Gesamtbeurteilung der Methode zur Schmerzkontrolle

Tabelle 1: Patienten aus den placebokontrollierten Studien (N = 727)

Prozentsatz (n) der Patienten, die aufgrund unzureichender Analgesie in den Stunden 3–24 die Therapie abbrachen			
Studie	IONSYS n = 454	Placebo n = 273	p-Wert
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

durch den Patienten nach 24 Stunden. Dieser Endpunkt wurde zur Prüfung der Gleichwertigkeit von IONSYS und PCA-Morphin i. v. mithilfe einer vorab spezifizierten Gleichwertigkeitsgrenze von $\pm 10\%$ mit zweiseitigem 95 %igen Konfidenzintervall verwendet. Jeder Patient und Prüfer wurde aufgefordert, die Schmerzkontrollmethode des Patienten jeweils als „schlecht“, „angemessen“, „gut“ oder „hervorragend“ zu beurteilen. In Tabelle 2 unten sind die Wirksamkeitsergebnisse nach 24 Stunden für die evaluierbare Patientenpopulation dargestellt. Wie unten zu sehen, zeigte der primäre Endpunkt – der Anteil der Patienten, die in allen vier Studien die zwei Schmerzlinde- rungsmethoden mit „gut“ oder „hervorragend“ bewertet hatten – eine Gleichwertigkeit der Methoden, wobei die jeweiligen 95 %igen Konfidenzintervalle innerhalb der vorab spezifizierten Gleichwertigkeitsgrenzen von $\pm 10\%$ lagen.

In den wirkstoffkontrollierten Studien war die Größenordnung der Dosierung mit IONSYS mit der Anwendung der intravenösen PCA-Morphinpumpe vergleichbar. Die durchschnittliche Menge der in dieser Zeit ergänzend erfolgten Opioidgaben war ebenfalls bei den mit IONSYS behandelten Patienten und den mit PCA-Morphin behandelten vergleichbar, d. h. sie lag in den 4 Studien bei den mit IONSYS behandelten Patienten im Bereich von durchschnittlich 5,0–7,5 mg Morphin pro Dosis, verglichen mit einer durchschnittlichen Dosis von 5,4–7,7 mg Morphin bei den Patienten, die PCA-Morphin erhalten hatten. Bei den Patienten, die in den sieben kontrollierten Studien die 24-stündige IONSYS-Behandlung abschlossen, variierte die Anzahl der von den verfügbaren 80 Dosen angewendeten Dosen stark; durchschnittlich wurden 29,0 Dosen/Patient angewendet (Bereich 0–93 Dosen), wobei die Mehrzahl der Patienten (56,5 %) zwischen 11 und 50 Dosen anwendete. Für 99 % der beurteilten Patienten gab ein einziges IONSYS-System eine hinreichende Anzahl von Dosen über den 24-Stunden-Zeitraum ab.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IONSYS eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädi-

atrischen Altersklassen in der Behandlung akuter Schmerzen gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Auslösen jeder einzelnen Dosis bewegt ein elektrischer Strom eine vorbestimmte Menge Fentanyl aus dem Wirkstoffreservoir durch die Haut in den Körperkreislauf. IONSYS gibt im Fließgleichgewicht eine Nominaldosis von 40 Mikrogramm Fentanyl über jeden 10-minütigen Dosierungszeitraum ab. Die durchschnittliche systemische Bioverfügbarkeit beträgt 87 %. Nach dem Entfernen des Systems nach der letzten Dosis sinkt die Serumkonzentration von Fentanyl ähnlich wie nach intravenöser Anwendung.

Die Resorption von Fentanyl aus IONSYS ist bei Anwendung an der Außenseite des Oberarms und an der Brust ähnlich. Wenn das System an den Innenseite des Unterarms appliziert wird, ist die resorbierte Menge von Fentanyl etwa 20 % geringer als an der Außenseite des Oberarms oder auf der Brust. Die Pharmakokinetik von Fentanyl ist sowohl bei einmaliger als auch bei mehrmaliger Anwendung über 24 Stunden gleich.

Unabhängig von der Dosisfrequenz stieg die systemische Resorption von Fentanyl abhängig von der Zeit an, wobei die initiale Dosis etwa 16 Mikrogramm betrug. Im Fließgleichgewicht ist die Resorption der Nominaldosis von 40 Mikrogramm etwa 12 Stunden nach der Anwendung erreicht, was darauf hinweist, dass die Haut in den ersten 12 Stunden durchlässiger für Fentanyl wird. Bei jeder Anwendung an einer neuen Hautstelle wird sich das gleiche pharmakokinetische Resorptionsprofil zeigen, daher wird bei jeder neuen Applikation die Resorption anfangs geringer sein. Infolgedessen aktiviert der Patient das IONSYS-System möglicherweise häufiger, um den Fentanylspiegel im Blut aufrecht zu erhalten.

Wenn IONSYS ohne Aktivierung des elektrischen Stroms appliziert wird, liegt die durchschnittliche Resorptionsrate von Fentanyl über 24 Stunden bei 2,3 Mikrogramm

Fentanyl/Stunde, was auf eine minimale passive Abgabe hindeutet.

Die bei postoperativen Patienten beobachteten durchschnittlichen Serumkonzentrationen lagen im Bereich von 0,4–1,5 ng/ml über einen 24-stündigen Dosierungszeitraum. Im Allgemeinen wird die maximale Serumkonzentration von Fentanyl etwa 15 Minuten nach dem Auslösen einer Dosis erreicht.

Nach Abgabe einer Bedarfsdosis Fentanyl durch IONSYS hat Fentanyl eine Resorptionshalbwertszeit von etwa 15 Minuten.

Verteilung

Fentanyl ist stark lipophil und wird bei einem hohen scheinbaren Verteilungsvolumen gut über das Gefäßsystem hinaus verteilt. Die Verteilungs-Pharmakokinetik von Fentanyl entspricht einem Drei-Kompartiment-Modell. Bei intravenöser Anwendung beträgt die initiale Verteilungshalbwertszeit etwa 6 Minuten, die zweite Verteilungshalbwertszeit 1 Stunde und die terminale Halbwertszeit 13 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 80–85 %. Das wichtigste Bindungsprotein ist das saure Alpha-1-Glykoprotein, aber auch Albumin und Lipoproteine tragen in gewissem Maß dazu bei. Der freie Anteil von Fentanyl steigt bei Azidose.

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen für Fentanyl im Fließgleichgewicht beträgt 6 l/kg, die durchschnittliche Clearance liegt bei 53 l/h.

Biotransformation

Fentanyl wird hauptsächlich in der Leber durch die CYP3A4-Isoform zu Norfentanyl metabolisiert. In tiereperimentellen Studien ist Norfentanyl pharmakologisch nicht aktiv. Über 90 % der verabreichten Fentanyldosis werden durch Biotransformation zu N-desalkylierten und hydroxylierten inaktiven Metaboliten eliminiert. Transdermal abgegebenes Fentanyl scheint von der Haut nicht metabolisiert zu werden.

Elimination

Fentanyl wird zu etwa 75 % über den Urin ausgeschieden, zumeist in Form von Metaboliten. Weniger als 10 % werden als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Etwa 9 % einer Dosis finden sich in den Fäzes wieder, vorwiegend in Form von Metaboliten. Nach intravenöser Anwendung liegt die Gesamt-Plasma-Clearance von Fentanyl bei etwa 42 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität wurde über den Bereich von 25 bis 60 Mikrogramm pro Dosis nachgewiesen.

Keiner der vier untersuchten demographischen Faktoren [Körpergewicht (schlank/adipös), Alter, ethnische Zugehörigkeit oder Geschlecht] zeigte signifikante Auswirkungen auf die Wirkstoffexposition (AUC) nach der Anwendung von IONSYS.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei nicht mit Opioiden vorbehandelten Patienten liegt die niedrigste analgetisch wirksame Serumkonzentration von Fentanyl zur Behandlung akuter postoperativer Schmer-

Tabelle 2: Evaluierbare Patienten der wirkstoffkontrollierten Studien (n = 2.569)

Studien-Nr.	IONSYS (Fentanyl) n = 1.271	IV-PCA (Morphin) n = 1.298	95 % CI ^{a,b}
Patienten-Gesamtbeurteilung der Schmerzkontrollmethode in den ersten 24 Stunden (% der Patienten mit den Beurteilungen „gut“ oder „hervorragend“)			
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 % Konfidenzintervall für Unterschiede bei den Anteilen

^b Die vorab spezifizierte Gleichwertigkeitsgrenze betrug $\pm 10\%$

zen im Bereich zwischen 0,2 und 1,2 ng/ml; bei Serumkonzentrationen oberhalb von 2 ng/ml nimmt die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu.

Patienten mit genetischen Polymorphismen in Bezug auf CYP3A4 und CYP3A5

In der veröffentlichten Literatur wird darauf hingewiesen, dass Einzelnukleotid-Polymorphismen in den Allelen CYP3A4*22 und CYP3A5*3 die Verstoffwechselung von Fentanyl zu Norfentanyl beeinflussen. Bei Patienten mit diesen genetischen Polymorphismen ist die Fentanyl-Exposition potenziell erhöht. Wie die Literatur gezeigt hat, erklären die genetischen Polymorphismen nur einen kleinen Teil der Variabilität in den Konzentrationen von Fentanyl bei transdermaler Anwendung. In einem weiteren veröffentlichten Artikel über 52 ältere japanische Patienten, die Fentanyl durchgängig als intravenöse (i. v.) Infusion (0,5–1,5 µg/kg/h) erhalten hatten, wurde über eine höhere Fentanyl-Exposition in der Gruppe der CYP3A5*3-Träger (3*/3*) als in der Gruppe der 1*-Träger berichtet. Die klinische Relevanz der Informationen aus diesen veröffentlichten Artikeln ist nicht bekannt. Die Anwendung von IONSYS sollte jedoch bei Patienten mit genetischen CYP3A4- und CYP3A5-Polymorphismen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Standardstudien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden unter parenteraler Verabreichung von Fentanyl durchgeführt. In einer an Ratten durchgeführten Studie hatte Fentanyl keinen Einfluss auf die Fertilität der männlichen Tiere. In Studien an weiblichen Ratten zeigten sich eine verminderte Fertilität und eine erhöhte embryonale Mortalität.

Wirkungen auf den Embryo waren auf eine maternale Toxizität zurückzuführen und nicht auf eine unmittelbare Wirkung der Substanz auf den sich entwickelnden Embryo. In Studien an zwei Spezies (Ratten und Kaninchen) ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung war die Überlebensrate der Nachkommen bei Dosierungen, die das Körpergewicht der Mutter geringfügig verringerten, signifikant erniedrigt. Dieser Effekt könnte entweder auf ein verändertes Pflegeverhalten der Mutter oder auf eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere zurückzuführen sein. Auswirkungen auf die somatische Entwicklung und das Verhalten der Nachkommen wurden nicht beobachtet.

Untersuchungen zur Mutagenität bei Bakterien und bei Nagern führten zu negativen Ergebnissen. Fentanyl führte bei Säugetierzellen in vitro zu mutagenen Effekten, die mit denen anderer Opioidanalgetika vergleichbar sind. Bei therapeutischen Dosierungen erscheint ein mutagenes Risiko unwahrscheinlich zu sein, da diese Effekte nur bei hohen Konzentrationen auftraten.

Eine Studie zur Karzinogenität (tägliche subkutane Injektionen von Fentanylhydrochlorid über zwei Jahre an Sprague-Dawley-Ratten) ergab keine Befunde, die auf ein onkogenes Potenzial hinweisen würden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydrogel-Gehäuse:

- *Gehäuse*: Poly[[cyclohexan-1,4-diylbis(methylen)]terephthalat-co-ethylenterephthalat]
- *Anoden-Hydrogel*: Polacrilin, gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid, Poly(vinylalkohol)
- *Kathoden-Hydrogel*: gereinigtes Wasser, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Poly(vinylalkohol), Citronensäure, Cetylpyridiniumchlorid
- *Anodenelektrode*: Schichten aus Silberfolie und elektrisch leitendem Klebeband
- *Kathodenelektrode*: Schichten aus Polyisobutyl/Silberchlorid/Kohlenschwarz-Verbundstoff, Silberfolie und elektrisch leitendem Klebeband
- *Klebefläche*: Polybuten, Polyisobutyl und Harzester
- *Schutzfolie*: auf einer Seite mit Silikon beschichteter Polyesterfilm.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Sofort nach dem Öffnen anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes IONSYS-System ist in einer versiegelten Thermoform-Schale verpackt. Die Schale enthält ein Steuergerät und einen Beutel, der ein Arzneimittelreservoir enthält. Die Folie des Beutels besteht aus einem Verbund aus Nylon, Aluminiumfolie und einer Heißsiegelbeschichtung aus einem Copolymer aus Polyethylen und Polymethacrylsäure.

Jede Schale ist in einer Faltschachtel aus Pappe verpackt. In einer Schachtel sind 6 transdermale Systeme enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kontakt mit dem Hydrogel kann für Menschen schädlich sein. Falls das Fentanyl-Hydrogel beim Applizieren oder Abnehmen des Systems mit der Haut in Kontakt kommt, sollte die betreffende Stelle mit reichlich Wasser abgewaschen werden. Seife, Alkohol oder sonstige Lösungsmittel dürfen nicht zum Entfernen des Hydrogels verwendet werden, da sie das Eindringvermögen des Wirkstoffs in die Haut erhöhen können.

Entsorgung

Bei gebrauchten IONSYS-Systemen verbleibt eine gefährliche Menge Fentanyl im roten Hydrogel-Gehäuse. Beim Entfernen des IONSYS-Systems von der Haut des Patienten und bei der Entsorgung müssen Handschuhe getragen werden. Gebrauchte Systeme vorsichtig an den Seiten und am Oberteil anfassen. Ein Kontakt mit dem Hydrogel ist zu vermeiden.

Das System ist so konstruiert, dass das Gehäuse für das Hydrogel und das Steuergerät getrennt entsorgt werden können.

So wird ein gebrauchtes IONSYS-System entsorgt:

1. Das Steuergerät in eine Hand nehmen und mit der anderen Hand an der roten Lasche ziehen, um das Hydrogel-Gehäuse vom System zu trennen.
2. Das Hydrogel-Gehäuse mit der Klebseite nach innen auf die Hälfte zusammenfalten.
3. Das zusammengefaltete Gehäuse entsprechend den nationalen Anforderungen für Opioidarzneimittel entsorgen.
4. Die Elektronik enthaltenden restlichen Teile des Systems nach den für Alt Batterien geltenden Standardverfahren der Klinik entsorgen.

Es müssen lokale Bestimmungen vorhanden sein, die sicherstellen, dass gebrauchte Systeme zur Entsorgung der in dem Hydrogel verbliebenen Restmenge Fentanyl zurückgegeben werden (z. B. an die Krankenhausapotheken).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1050/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19/11/2015

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig. Betäubungsmittel.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

The Medicines Company UK Ltd
Tel: +49 (0) 8007238819
oder +49 (0) 69299571318
E-Mail: medical.information@themedco.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.