

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IONSYS 40 microgram per dosis, systeem voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk IONSYS-systeem bevat fentanylhydrochloride overeenkomend met 9,7 mg fentanyl en levert 40 microgram fentanyl af per dosis, tot een maximum van 80 doses (3,2 mg/24 uur).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Systeem voor transdermaal gebruik

IONSYS bestaat uit een elektronische bedieningseenheid en een geneesmiddeleenheid met twee hydrogels. De bedieningseenheid is wit met het opschrift 'IONSYS®' en heeft een digitaal scherm, een lichtvenster en een verzonken drukknop voor dosisactivering. De geneesmiddeleenheid is blauw aan de kant die op de bedieningseenheid wordt aangesloten en heeft een rode onderkant waarin de hydrogels zich bevinden, waarvan er één fentanyl bevat. Het gemonteerde IONSYS-product meet 47 mm x 75 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IONSYS is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige acute postoperatieve pijn bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

IONSYS is uitsluitend voor gebruik in ziekenhuizen. De behandeling moet ingesteld worden door en onder begeleiding blijven van een arts die ervaren is in de toediening van opioïdentherapie. Wegens het bekende risico op misbruik van fentanyl, moeten artsen nagaan of hun patiënten een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik/drugsgebruik hebben (zie rubriek 4.4).

Dosering

Patiënten moeten getitreerd worden tot een aanvaardbaar niveau van pijnstilling voordat met het gebruik van IONSYS wordt gestart (zie rubriek 5.1).

IONSYS mag alleen door de patiënt worden geactiveerd.

Elke dosis IONSYS levert 40 microgram fentanyl af in een tijdsduur van 10 minuten, tot een maximum van 240 microgram per uur (6 doses, elk met een duur van 10 minuten). Na de montage van het systeem werkt IONSYS gedurende 24 uur of gedurende 80 doses, afhankelijk van wat eerst plaatsvindt, waarna het automatisch uitschakelt.

Na 24 uur of 80 doses moet, indien nodig, een nieuw systeem worden gebruikt. Elk nieuw systeem moet op een nieuwe plaats op de huid worden bevestigd. Bij elk gebruik van een nieuw IONSYS-systeem bestaat de mogelijkheid dat de patiënt IONSYS in het begin vaker gebruikt dan tijdens de resterende doseerperiode van 24 uur, omdat er minder fentanyl uit het systeem wordt opgenomen in de eerste uren (zie rubriek 5.2).

De maximale behandelingsduur is 72 uur, hoewel voor de meeste patiënten slechts één systeem zou moeten volstaan.

Patiënten mogen niet meer dan één systeem tegelijkertijd dragen.

Gebruikte systemen mogen niet opnieuw bij een patiënt worden aangebracht.

IONSYS moet verwijderd worden voordat de patiënt wordt ontslagen.

Oudere patiënten

Zoals voor alle producten met fentanyl geldt, kan de klaring van fentanyl bij oudere patiënten verlaagd zijn, wat tot een verhoging van de halfwaardetijd leidt. Voor oudere patiënten is er geen specifieke dosisaanpassing nodig. Zij moeten echter zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van fentanyl (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Verminderde lever- of nierfunctie

IONSYS moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig of ernstig verminderde lever- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IONSYS bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

IONSYS is uitsluitend voor transdermaal gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Bij het gebruik van IONSYS moeten steeds handschoenen worden gedragen. Om orale inname van fentanylbevattende hydrogel te vermijden, wat levensbedreigende hypoventilatie of overlijden kan veroorzaken, mag de hydrogel niet in aanraking komen met de mond of andere gebieden met een slijmvlieslaag.

Patiënten moeten ervoor zorgen dat IONSYS niet nat wordt. Langdurig contact met water kan de werking van het systeem beïnvloeden en kan ertoe leiden dat het systeem loskomt.

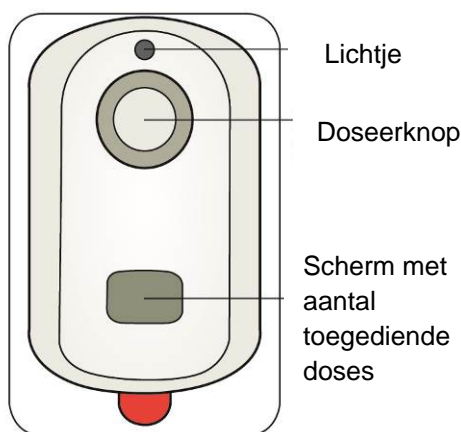
Vorbereiding van de toepassingsplaats

IONSYS moet worden aangebracht op intacte, niet-geïrriteerde en niet-bestraalde huid. IONSYS mag niet worden aangebracht op abnormale huidoppervlakken, zoals littekens, brandwonden, tatoeages, enz. IONSYS mag ook niet worden aangebracht op huid waarop geneesmiddelen voor lokaal gebruik zijn aangebracht. Voordat het systeem wordt aangebracht, moet het haar op de toepassingsplaats worden afgeknipt (niet geschoren). IONSYS mag niet worden aangebracht op een eerder gebruikt huidoppervlak.

De toepassingsplaats moet worden schoongeveegd met een standaard alcoholdoekje en de huid moet volledig droog zijn voordat IONSYS wordt aangebracht. Zepen, oliën, lotions of andere middelen die de huid kunnen irriteren of de absorptiekenmerken ervan kunnen wijzigen, mogen niet worden gebruikt om de toedieningsplaats te reinigen.

IONSYS monteren

IONSYS mag niet worden gebruikt als het sluitzegel op de gevormde verpakking of het sachet met de geneesmiddeleenheid verbroken of beschadigd is.



Tijdens het monteren van IONSYS moeten handschoenen worden gedragen. De voorgevormde verpakking wordt geopend door de folie eraf te trekken. Het sachet met de geneesmiddeleenheid moet geopend worden door de bovenkant van het sachet voorzichtig open te scheuren beginnend bij de voorgesneden inkeping. De geneesmiddeleenheid moet uit het sachet worden verwijderd en de bedieningseenheid moet erop geklemd worden door de overeenkomende vormen in elkaar te passen en beide delen stevig tegen elkaar aan te drukken.

Na de montage voert het digitale scherm van de bedieningseenheid een korte zelftest uit waarbij er een hoorbare pieptoon gaat, het rode lichtje eenmaal oplicht en het nummer 88 op het digitale scherm verschijnt. Aan het einde van de zelftest verschijnt het nummer 0 op het scherm en knippert er langzaam een groen lichtje om aan te geven dat IONSYS klaar is voor gebruik.

IONSYS aanbrengen

De transparante plastic beschermlaag die de kleeflaag bedekt, moet voorzichtig verwijderd en afgevoerd worden zonder dat de hydrogels worden aangeraakt. IONSYS moet minstens 15 seconden stevig worden aangedrukt met de kleeflaag tegen de huid van de borstkas of bovenarm van de patiënt. Om ervoor te zorgen dat het systeem goed vastkleeft aan het huidoppervlak, moet met de vingers druk worden uitgeoefend langs de randen. Als het systeem tijdens het gebruik van de huid loskomt, kan een niet-allergene tape worden gebruikt om de randen vast te maken zodat het systeem weer volledig in contact komt met de huid. Bij het aanbrengen van de tape moet erop worden gelet dat de tape niet over het lichtvenster, het digitale scherm of de doseerknop wordt geplakt. De doseerknop mag niet worden ingedrukt.

Voor meer informatie, zie rubriek 6.6.

Een dosis toedienen

Op de bedieningseenheid van IONSYS bevindt zich een verzonken doseerknop. Om de toediening van een dosis fentanyl te starten, moet de patiënt de doseerknop tweemaal in 3 seconden indrukken en weer loslaten. IONSYS mag alleen door de patiënt worden geactiveerd.

Wanneer de toediening is gestart, geeft IONSYS een pieptoon om het begin van de toediening aan te geven. Tijdens de volledige 10 minuten waarin de dosis wordt toegediend, verandert het groene lichtje van een langzaam naar een snel knipperend lichtje en toont het digitale scherm afwisselend een draaiende cirkel en het aantal toegediende doses. De volgende dosis kan pas worden gestart wanneer de voorgaande toedieningsperiode van 10 minuten is afgelopen. Wanneer de knop tijdens de toediening van een dosis wordt ingedrukt, wordt er geen bijkomende fentanyl toegediend. Wanneer de dosis van 10 minuten volledig is toegediend, gaat het groene lichtje weer langzaam knipperen en toont het digitale scherm het aantal toegediende doses. IONSYS kan nu opnieuw door de patiënt worden gebruikt.

Nadat het systeem 24 uur is gebruikt of nadat 80 doses zijn toegediend, dooft het groene lichtje en blijft het scherm met het aantal toegediende doses flikkeren. Het flikkerende digitale scherm kan worden uitgeschakeld door de doseerknop gedurende zes seconden ingedrukt te houden.

IONSYS verwijderen

IONSYS wordt bij de patiënt verwijderd door het systeem bij het rode lipje omhoog te tillen en het voorzichtig van het huidoppervlak weg te trekken. Wanneer IONSYS van de huid wordt verwijderd, moeten handschoenen worden gedragen en moet aanraking van de hydrogels worden vermeden. Als het geneesmiddel tijdens het verwijderen in contact komt met de huid, moet het contactoppervlak grondig gespoeld worden met water zonder gebruik van zeep.

IONSYS kan op elk moment worden verwijderd. Wanneer een systeem is verwijderd, mag hetzelfde systeem echter niet opnieuw worden aangebracht. Als de patiënt verdere pijnbehandeling nodig heeft, kan een nieuw systeem worden aangebracht op een nieuw huidoppervlak op de buitenzijde van de bovenarm of op de borstkas.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen moeten worden nageleefd (zie rubriek 6.6).

Probleemoplossing

Elk IONSYS-systeem is ontworpen om maximaal 80 doses fentanyl met een tijdsduur van 10 minuten toe te dienen gedurende een periode van 24 uur. De tabel hieronder toont de verschillende foutmeldingen die kunnen verschijnen, samen met de mogelijke oorzaak en de uit te voeren handeling.

Foutmelding/feedback	Mogelijke oorzaak	Vereiste handeling
<ul style="list-style-type: none">• Geen lichtje• Geen pieptoon• Het scherm werkt niet	Batterij bijna leeg of defect systeem	<ol style="list-style-type: none">1. Gebruik het systeem niet2. Verwijder het systeem volgens de instructies in rubriek 6.63. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid
<ul style="list-style-type: none">• Rood knipperlichtje gedurende 15 seconden• Pieptoon gedurende 15 seconden• Het systeem is niet stevig bevestigd	Slecht contact met de huid	<ol style="list-style-type: none">1. Bevestig het systeem op de huid van de patiënt door de randen stevig aan te drukken of door niet-allergene tape aan te brengen2. Als het systeem opnieuw een pieptoon geeft, verwijder het dan en voer het af. Plaats vervolgens een nieuw systeem op een andere plaats op de huid.
<ul style="list-style-type: none">• Voortdurend knipperend rood lichtje• Voortdurende pieptoon• Nummer op het scherm	Systeemfout	<ol style="list-style-type: none">1. Verwijder het systeem bij de patiënt2. Houd de doseerknop ingedrukt totdat de pieptoon stopt en het scherm wordt uitgeschakeld3. Verwijder het systeem volgens de instructies in rubriek 6.64. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid
<ul style="list-style-type: none">• Geen lichtje• Geen pieptoon• Knipperend nummer op het scherm	Einde van het gebruik na 24 uur of 80 doses	<ol style="list-style-type: none">1. Verwijder het systeem bij de patiënt2. Houd de doseerknop ingedrukt totdat het scherm wordt uitgeschakeld3. Verwijder het systeem volgens de instructies in rubriek 6.64. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid

Als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg een defect of storing vermoedt, moet IONSYS onmiddellijk bij de patiënt worden verwijderd en moet onmiddellijk contact worden opgenomen met The Medicines Company.

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet ervoor zorgen dat de patiënt begrijpt dat hij/zij onmiddellijk een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet inlichten bij een vermoeden van een defect of storing.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige ademhalingsdepressie of cystische fibrose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vóór de operatie moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg ervoor zorgen dat de patiënt goed is ingelicht over hoe IONSYS na de operatie moet worden gebruikt.

Na gebruik blijft er een mogelijk gevaarlijke hoeveelheid fentanyl achter in het IONSYS-systeem. Voor instructies voor verwijdering, zie rubriek 6.6.

IONSYS moet verwijderd worden voordat een onderzoek met beeldvorming met magnetische resonantie (MRI), cardioversie, defibrillatie, röntgenonderzoek, CT-scan of diathermie wordt uitgevoerd.

Overmatig zweten kan ertoe leiden dat minder fentanyl wordt afgeleverd.

Ademhalingsdepressie

IONSYS mag alleen door de patiënt worden geactiveerd om mogelijke overdosering te vermijden.

Bij gebruik van IONSYS kan ernstige ademhalingsdepressie optreden en patiënten moeten geobserveerd worden op deze effecten (zie rubriek 4.9).

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel werken, kan het risico op ademhalingsdepressie verhogen (zie rubriek 4.5).

Chronische longziekte

Bij patiënten met een chronisch specifieke respiratoire aandoening (COPD) of patiënten met aandoeningen die hen gevoelig maken voor hypoventilatie kunnen ernstigere bijwerkingen optreden. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel verminderen en de weerstand in de luchtwegen verhogen.

Hoofddletsels en verhoogde intracraniale druk

Fentanyl mag niet gebruikt worden bij patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de intracraniale effecten van CO₂-retentie, zoals patiënten bij wie een verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma is aangetoond. Opioïden kunnen het klinisch verloop van patiënten met een hoofddletsel maskeren. Fentanyl moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of andere significante ruimte-innemende letsels in de hersenen.

Hartaandoeningen

Fentanyl kan bradycardie of hypotensie veroorzaken en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bradyaritmie of een andere significante cardiovasculaire aandoening.

Paralytische ileus

IONSYS moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met paralytische ileus.

Mogelijkheid van misbruik en afhankelijkheid

Het is bekend dat fentanyl een mogelijkheid van misbruik inhoudt. Patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenafhankelijkheid/afhankelijkheid van drugs/alcoholmisbruik lopen een groter risico op het ontwikkelen van afhankelijkheid en misbruik bij een behandeling met opioïden. Artsen moeten nagaan of patiënten een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik/drugsgebruik hebben en moeten dergelijke patiënten zorgvuldig opvolgen.

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen tolerantie, fysieke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontstaan. Iatrogene verslaving komt zelden voor na toediening van opioïden. Fentanyl kan misbruikt worden zoals dat bij andere opioïde agonisten het geval kan zijn. Misbruik of opzettelijk foutief gebruik van IONSYS kan tot overdosering en/of de dood leiden.

Leveraandoeningen

Fentanyl wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Een leveraandoening kan de eliminatie vertragen. Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit.

Nieraandoeningen

Minder dan 10% van de toegediende fentanyl wordt door de nieren in onveranderde vorm uitgescheiden. In tegenstelling tot morfine, worden er geen actieve metabolieten van fentanyl door de nieren geëlimineerd. Gegevens afkomstig van intraveneuze fentanyl bij patiënten met nierfalen geven aan dat het distributievolume van fentanyl door dialyse kan worden gewijzigd. Dit kan een effect hebben op de serumconcentratie. Als patiënten met een verminderde nierfunctie IONSYS toegediend krijgen, moeten zij zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van fentanyltoxiciteit.

Oudere patiënten

Tijdens de toediening van IONSYS moeten oudere patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van fentanyl (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Obese patiënten

Het algemene bijwerkingenprofiel voor patiënten met morbide obesitas (BMI > 40) duidt niet op een betekenisvol verschil in veiligheid vergeleken met patiënten met een BMI ≤ 40. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer IONSYS wordt voorgeschreven aan patiënten met morbide obesitas, aangezien zij een verhoogd risico kunnen lopen op andere comorbide ademhalingsstoornissen (bijv. slaapapneu) waardoor zij gevoeliger kunnen zijn voor hypoventilatie of ernstigere bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Gehoorverlies

IONSYS moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gehoorverlies, aangezien de kans bestaat dat zij de hoorbare signalen van het systeem niet kunnen horen.

Operaties aan de thorax/borstkas en bovenbuik

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten die een operatie aan de thorax/borstkas of bovenbuik ondergingen. IONSYS moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Fysieke toestand

De veiligheid van IONSYS is niet vastgesteld bij patiënten met een fysieke conditie van klasse IV volgens de classificatie van de 'American Society of Anesthesiologists' (ASA) (d.w.z. patiënten met een ernstige systemische aandoening die voortdurend levensbedreigend is).

Patiënten met genetische polymorfismen die CYP3A4 en CYP3A5 aantasten

Gepubliceerde literatuur toont aan dat er een kans bestaat op een verhoogde blootstelling aan fentanyl bij patiënten met genetische polymorfismen die CYP3A4 en CYP3A5 aantasten, waarbij een gering verschil in concentratie bestaat bij transdermale toediening. Daarom moet IONSYS bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïden, sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, tranquilizers, skeletspierrelaxantia, sederende antihistaminica en alcoholische drank, kan bijkomende onderdrukkende effecten veroorzaken. Hypoventilatie, hypotensie en diepe sedatie of coma kunnen optreden. Bij gelijktijdig gebruik van elk van deze geneesmiddelen met IONSYS is daarom bijzondere patiëntenzorg en -observatie vereist.

Fentanyl is een werkzame stof met een hoge klaring en wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4. Itraconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, had na orale toediening van 200 mg/dag gedurende 4 dagen geen significant effect op de farmacokinetiek van intraveneuze fentanyl. Orale ritonavir, een van de krachtigste CYP3A4-remmers, verminderde de klaring van intraveneuze fentanyl met twee derde. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matige CYP3A4-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, grapefruitsap en verapamil) met IONSYS kan tot een verhoging van de plasmaspiegel van fentanyl leiden, wat zowel het therapeutisch effect als bijwerkingen kan doen toenemen of verlengen en waardoor ernstige ademhalingsdepressie kan ontstaan. In deze situatie zijn bijzondere patiëntenzorg en -observatie passend. Gelijktijdig gebruik van ritonavir of andere krachtige of matige CYP3A4-remmers met IONSYS wordt niet aanbevolen tenzij de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van partiële opioïde agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt niet aanbevolen. Deze middelen hebben een sterke affiniteit voor opioïde receptoren met een relatief lage intrinsieke werking, waardoor zij het analgetisch effect van fentanyl partieel neutraliseren en onthoudingsverschijnselen kunnen opwekken bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden.

Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van fentanyl met een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAOI), kan het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen.

IONSYS wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die in de voorgaande 14 dagen een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) hebben toegediend gekregen, aangezien met opioïde analgetica een ernstige en onvoorspelbare potentiëring is gemeld, veroorzaakt door MAO-remmers.

Onderzoek naar interacties is enkel bij volwassenen uitgevoerd.

Geneesmiddelen voor lokaal gebruik

Er moet worden vermeden dat het IONSYS-systeem wordt aangebracht op een huidoppervlak waarop een geneesmiddel voor lokaal gebruik is aangebracht. In dat geval moet er een andere toepassingsplaats worden gekozen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). IONSYS mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met fentanyl noodzakelijk maakt.

Toediening tijdens de bevalling wordt niet aanbevolen aangezien fentanyl de placenta passeert en het ademhalingscentrum van de foetus gevoelig is voor opiaten. Als IONSYS tijdens de bevalling bij de moeder wordt toegediend, moet een antidotum voor het kind onmiddellijk beschikbaar zijn. Na langdurige behandeling kan fentanyl bij de pasgeborene onthoudingsverschijnselen veroorzaken.

Borstvoeding

Fentanyl wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding wordt niet aanbevolen gedurende 24 uur na verwijdering van IONSYS.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van fentanyl op de vruchtbaarheid. Uit onderzoek bij ratten is een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde mortaliteit bij de embryo's gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Opioïde analgetica tasten de mentale en/of lichamelijke vaardigheid aan die vereist is om mogelijk gevaarlijke handelingen uit te voeren (bijv. een voertuig besturen of machines bedienen). Patiënten moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen als zij slaperigheid, duizeligheid of visusstoornissen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren nausea, braken en toedieningsplaatsreacties zoals erytheem en pruritus. Deze bijwerkingen hadden meestal een lichte tot matige ernstgraad. De meest ernstige bijwerkingen die gemeld werden, waren hypotensie en apneu. Alle patiënten moeten hierop zorgvuldig worden gecontroleerd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinisch onderzoek en postmarketingervaring met IONSYS gemeld. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen				Rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust	Hypocalciëmie Hypoglykemie Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Insomnia	Abnormale dromen Agitatie Angst Verwarde toestand Hallucinatie Zenuwachtigheid	Depressie Abnormale gedachten
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn	Migraine Paresthesie Slaperigheid Syncope	Dysgeusie Hypo-esthesie
Oogaandoeningen			Wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo
Hartaandoeningen			Tachycardie	Bradycardie
Bloedvataandoeningen		Hypotensie	Hypertensie Orthostatische hypotensie Vasodilatatie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hypoxie	Apneu Hoesten Dyspneu De hik Hypoventilatie	Longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea Braken	Constipatie Abdominale pijn	Droge mond Dyspepsie Flatulentie Ileus	Abdominale distensie Diarree Eructatie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	Rash Hyperhidrose	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Rugpijn Pijn in de ledematen	Hypertonie Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie	Oligurie	Dysurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op de toedieningsplaats	Oedeem op de toedieningsplaats Pruritus op de toedieningsplaats Toedieningsplaatsreactie Blaasjes op de toedieningsplaats Pyrexie	Pijn op de toedieningsplaats Droge huid op de toedieningsplaats Papels op de toedieningsplaats Asthenie Koude rillingen Toedieningsplaatsreactie Pijn	Pijn op de borst Malaise Paresthesie op de toedieningsplaats Oedeem op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats Oedeem
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Wondcomplicatie

Chirurgische en medische verrichtingen			Behandeling voor maag-darmstelsel-aandoeningen	
---	--	--	--	--

Pediatrische patiënten

De gegevens over IONSYS bij pediatrische patiënten zijn beperkt tot informatie afkomstig van een enkel klinisch onderzoek. In dit onderzoek werden 28 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar behandeld met IONSYS fentanyl 40 microgram nadat zij onvoldoende analgetisch effect hadden ervaren met IONSYS fentanyl 25 microgram. Bij deze patiënten was de incidentie van nausea vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten, terwijl braken (32,1%) en koorts (60,7%) bij de pediatrische patiënten met een hogere incidentie werden gemeld dan bij volwassenen. Samengevat, volstaat de beperkte omvang van de algemene pediatrische blootstelling niet om advies te geven met betrekking tot een veilige en doeltreffende dosering van IONSYS bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Ouderen

28% (499/1.763) van de patiënten met een totale blootstelling aan IONSYS 40 microgram in gecontroleerd klinisch onderzoek waren oudere patiënten (≥ 65 jaar) en ongeveer 10% (174/1.763) waren patiënten ≥ 75 jaar. Globaal gezien werden er in alle gecontroleerde onderzoeken geen verschillen waargenomen in de veiligheid van IONSYS fentanyl 40 microgram tussen oudere patiënten (≥ 65 jaar, waaronder een subpopulatie van ≥ 75 jaar) en volwassen patiënten. Het bijwerkingenprofiel geeft bijgevolg geen belangrijk verschil in veiligheid aan vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar.

Obese patiënten

Bij de populatie in gecontroleerd klinisch onderzoek toonde het bijwerkingenprofiel van patiënten met een BMI > 40 (86/1.436 of 6%) geen belangrijk verschil ten opzichte van patiënten met een BMI ≤ 40 . Bij deze patiënten is echter voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met fentanyl manifesteert zich als een uitbreiding van de farmacologische werking met ademhalingsdepressie als het meest ernstige effect (zie rubriek 5.2).

Behandeling

Directe tegenmaatregelen ter behandeling van ademhalingsdepressie bestaan uit verwijdering van het IONSYS-systeem en lichamelijke of verbale stimulatie van de patiënt. Deze handelingen kunnen gevolgd worden door toediening van een specifieke opioïde antagonist zoals naloxon, op geleide van het klinisch oordeel van de behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Ademhalingsdepressie als gevolg van een overdosering kan langer aanhouden dan de werking van de opioïde antagonist. De antagonist heeft mogelijk een korte halfwaardetijd en daarom kan herhaalde toediening of infusie van de antagonist nodig zijn. Een omkering van het narcotisch effect kan ook leiden tot het ontstaan van acute pijn en het vrijkomen van catecholaminen.

Als de klinische situatie dit toelaat, moet er een open luchtweg worden verkregen en behouden, mogelijk met behulp van een orofaryngeale of endotracheale tube. Zo nodig moet zuurstof worden toegediend en de ademhaling worden ondersteund of gecontroleerd. Een adequate lichaamstemperatuur en vochttoevoer moeten eveneens worden gehandhaafd.

Bij ernstige of aanhoudende hypotensie moet hypovolemie worden overwogen en moet de aandoening behandeld worden met gepaste parenterale vochttherapie of, indien nodig, andere interventies op geleide van het klinisch oordeel van de behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, fenylpiperidinederivaten; ATC-code: N02AB03.

Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde analgeticum dat voornamelijk interageert met de opioïde μ -receptor.

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste therapeutische werking bestaat uit pijnstilling en sedatie. De secundaire farmacologische effecten zijn ademhalingsdepressie, bradycardie, hypothermie, constipatie, miose, fysieke afhankelijkheid en euforie (zie rubriek 5.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van IONSYS voor de behandeling van matige tot ernstige acute postoperatieve pijn werden beoordeeld in zeven gecontroleerde onderzoeken bij 1.763 patiënten die IONSYS toegediend kregen: drie placebogecontroleerde onderzoeken en vier actief-gecontroleerde onderzoeken. Aan de placebogecontroleerde onderzoeken namen 791 patiënten deel die hoofdzakelijk vrouwen (72%) en blank (82%) waren, met een gemiddelde leeftijd van 45-54 jaar (tussen 18-90 jaar) en die voornamelijk een operatie, waaronder onderbuik- (en bekken-) of een orthopedische botingreep hadden ondergaan. De patiënten werden kort na hun grote operatie in het onderzoek opgenomen als zij niet opioïden-tolerant waren, als er een ongecompliceerd herstel werd verwacht en als zij gedurende minstens 24 uur behandeling nodig hadden met een parenteraal opioïd. Analgetica met een langdurige werking of niet-opioïde analgetica werden niet toegestaan. De patiënten werden in eerste instantie met intraveneuze fentanyl of morfine tot een comfortabel niveau van pijnstilling getitreerd, waarna zij naar IONSYS of een overeenkomstig placebosysteem werden gerandomiseerd. Tijdens de eerste 3 uur in het onderzoek konden de patiënten, indien nodig, een bijkomende intraveneuze bolus van fentanyl krijgen om een comfortabel niveau van pijnstilling te bereiken. Na dit punt bleven 727 patiënten in de onderzoeken geïncludeerd. Zij gebruikten uitsluitend IONSYS of het controlesysteem en werden beoordeeld op de werkzaamheid.

Het primaire eindpunt in elk placebogecontroleerd onderzoek bestond uit het aantal patiënten dat het onderzoek omwille van onvoldoende pijnstilling vroegtijdig verliet in de periode van 3 tot 24 uur nadat IONSYS was aangebracht. Tabel 1 hieronder toont aan dat IONSYS (fentanylhydrochloride) in alle onderzoeken superieur was aan placebo. Bijkomende analyses geven aan dat het type operatie geen invloed had op de trends in de eindpunten voor werkzaamheid, en de werkzaamheid van IONSYS was vergelijkbaar voor de verschillende BMI's die werden onderzocht (< 25 tot ≥ 40 kg/m² BMI).

Tabel 1: Patiënten in placebogecontroleerde onderzoeken (N=727)			
Percentage (n) patiënten die het onderzoek omwille van onvoldoende pijnstilling vroegtijdig verlieten Periode 3 - 24 uur			
Onderzoek	IONSYS n = 454	Placebo n = 273	p-waarde
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 werd ook beoordeeld in vier actief-gecontroleerde onderzoeken (hoofdzakelijk vrouwen (65%), blank (85%) met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar (tussen 18-91 jaar), die voornamelijk operaties, waaronder onderbuikoperaties, en orthopedische botingrepen hadden ondergaan) waarbij als comparator een standaardregime van intraveneuze morfine via patiënt-gecontroleerde analgesie (PCA) werd gebruikt. In deze onderzoeken werden 1.313 patiënten die een grote operatie ondergingen, gerandomiseerd naar PCA met intraveneuze morfine (1 mg morfinebolus, intervaltijd van 5 minuten, in totaal 10 mg/uur) via een pomp toegediend en 1.288 patiënten werden naar IONSYS gerandomiseerd. Net zoals in de placebogecontroleerde onderzoeken werden de patiënten onmiddellijk na de operatie volgens het ziekenhuisprotocol met intraveneuze fentanyl of morfine tot een comfortabel niveau van pijnstilling getitreerd. Zodra zij comfortabel waren, werden de patiënten ofwel naar IONSYS ofwel naar behandeling met intraveneuze morfine via PCA gerandomiseerd. De patiënten kregen de instructie om het systeem voor pijnstilling te gebruiken.

In deze onderzoeken werd IONSYS vergeleken met intraveneuze morfine via PCA bij verschillende heelkundige ingrepen die vaak voorkomen in de klinische praktijk. In onderzoek C-2000-007 werden patiënten beoordeeld nadat zij een abdominale, thoracale of orthopedische operatie hadden ondergaan; in onderzoek CAPSS-319 werden patiënten beoordeeld nadat zij een totale heupartroplastiek hadden ondergaan; in onderzoek CAPSS-320 werd IONSYS geëvalueerd bij patiënten na een buik- of bekkenoperatie en in onderzoek FEN-PPA-401 werden patiënten beoordeeld na een grote abdominale of orthopedische operatie. De patiënten konden gedurende maximaal 72 uur in hun respectievelijk onderzoek blijven, als zij gedurende deze periode nood hadden aan parenterale pijnstilling met opioïden. Om de 24 uur, of eerder als alle doses waren opgebruikt, werd een nieuw IONSYS-systeem op een andere plaats op de huid aangebracht. Bijkomende intraveneuze opioïde medicatie (fentanyl of morfine) werd enkel toegestaan tijdens de eerste 3 uur van de behandeling met IONSYS of morfine via PCA. In onderzoeken C-2000-007 en CAPSS-320 werd gelijktijdig gebruik van analgetica niet toegestaan na de eerste 3 uur. In onderzoek CAPSS-319, kreeg de helft van de patiënten in elke groep rofecoxib perioperatief toegediend en in onderzoek FEN-PPA-401 mochten de patiënten niet-opioïde analgetica gebruiken tijdens de volledige duur van het onderzoek. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de globale beoordeling van de methode voor pijncontrole door de patiënt na 24 uur. Dit werd gebruikt om de equivalentie tussen IONSYS en intraveneuze morfine via PCA na te gaan met behulp van een vooraf bepaalde equivalentiegrens van $\pm 10\%$ en een tweezijdig betrouwbaarheidsinterval van 95%. Elke patiënt en onderzoeker werd gevraagd om de methode voor pijncontrole bij de patiënt als slecht, redelijk, goed of uitstekend te beoordelen. De resultaten voor de werkzaamheid na 24 uur worden hieronder weergegeven in Tabel 2 voor de beoordeelbare patiëntenpopulatie. Zoals hieronder blijkt, toonde het primaire eindpunt, het aantal patiënten dat “Goed of uitstekend” aangaf voor de twee methoden van pijnverlichting in de vier onderzoeken, een equivalentie aan, waarbij elk betrouwbaarheidsinterval van 95% binnen het bereik van de vooraf bepaalde 10%-equivalentiegrens lag.

Tabel 2
Beoordeelbare patiënten in de onderzoeken met actieve comparator (n=2.569)

Onderzoeksnr.	IONSYS (fentanyl) n = 1.271	IV-PCA (morphine) n = 1.298	95%-BI ^{a, b}
Globale beoordeling van de methode voor pijncontrole door de patiënt -1^{ste} 24 uur (% patiënten met als score goed of uitstekend)			
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% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in aantal

^b De vooraf bepaalde equivalentiegrens was $\pm 10\%$

Bij de actief-gecontroleerde onderzoeken was de dosering van IONSYS vergelijkbaar met het gebruik van de intraveneuze PCA-morfinepomp. De gemiddelde hoeveelheid bijkomende opioïden die in deze periode werd gebruikt, was ook vergelijkbaar bij de patiënten die met IONSYS of morphine via PCA werden behandeld. Zo varieerde de gemiddelde dosis morphine in de 4 onderzoeken tussen 5,0-7,5 mg bij de patiënten die met IONSYS werden behandeld, vergeleken met een gemiddelde dosis morphine van 5,4-7,7 mg bij patiënten die morphine via PCA kregen toegediend. De patiënten die de behandeling met IONSYS in de zeven gecontroleerde onderzoeken gedurende 24 uur voltooiden, gebruikten een uiteenlopend aantal van de 80 beschikbare doses, met een gemiddelde van 29,0 doses/patiënt (tussen 0-93 doses). De meeste patiënten (56,5%) gebruikten tussen 11 en 50 doses. Voor 99% van de patiënten die aan de onderzoeken deelnamen, volstond één IONSYS-systeem om hen gedurende 24 uur voldoende doses te geven.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IONSYS in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van acute pijn. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij het starten van elke dosis verplaatst een elektrische stroomstoot een vooraf bepaalde hoeveelheid fentanyl van het reservoir met de werkzame stof door de huid en in de systemische circulatie. Gedurende elke doseringsperiode van 10 minuten levert IONSYS bij *steady state* een nominale dosis van 40 microgram fentanyl af. De gemiddelde systemische biologische beschikbaarheid is 87%. Zodra het systeem na de laatste dosis wordt verwijderd, is de daling in de serumconcentratie van fentanyl vergelijkbaar met die bij intraveneuze fentanyl.

De absorptie van fentanyl afkomstig uit het IONSYS-systeem is vergelijkbaar bij aanbrenging op de buitenzijde van de bovenarm of op de borstkas. Wanneer het systeem op de binnenzijde van de onderarm wordt aangebracht, is de hoeveelheid fentanyl die wordt opgenomen ongeveer 20% lager dan bij toepassing op de buitenzijde van de bovenarm of op de borstkas. De farmacokinetiek van fentanyl is vergelijkbaar bij eenmalige en veelvuldige toepassingen van 24 uur.

De systemische absorptie van fentanyl stijgt in functie van de tijd en is niet afhankelijk van de doseringsfrequentie wanneer de initiële dosis ongeveer 16 microgram bedraagt. Bij *steady state* wordt de absorptie van de nominale dosis van 40 microgram ongeveer 12 uur na het aanbrengen bereikt, wat erop wijst dat fentanyl gemakkelijker in de huid dringt tijdens de eerste 12 uur. Het farmacokinetisch absorptieprofiel herhaalt zich bij elke toepassing op een nieuw huidoppervlak. Bijgevolg is de absorptie initieel lager bij elke nieuwe toepassing. Daardoor kan het zijn dat de patiënt IONSYS vaker activeert om de bloedspiegel van fentanyl te behouden.

Wanneer IONSYS zonder activatie van de elektrische stroom werd gebruikt, bedroeg de gemiddelde absorptiesnelheid van fentanyl gedurende 24 uur 2,3 microgram fentanyl/uur, wat op een minimale, passieve dosislevering wijst.

De gemiddelde serumspiegels die bij patiënten na hun operatie werden waargenomen, varieerden tussen 0,4-1,5 ng/ml gedurende een doseringsperiode van 24 uur. Over het algemeen treedt de maximale serumconcentratie van fentanyl ongeveer 15 minuten na activering van een dosis op.

Na een 'on-demand'-dosis fentanyl toegediend met het IONSYS-systeem heeft fentanyl een absorptiehalfwaardetijd van ongeveer 15 minuten.

Distributie

Fentanyl is zeer lipofiel en wordt goed verdeeld voorbij het vasculaire stelsel, met een groot schijnbaar distributievolume. Fentanyl vertoont een farmacokinetiek met een driecompartimentele distributie. Bij intraveneuze toediening bedraagt de initiële distributiehalfwaardetijd ongeveer 6 minuten. De tweede distributiehalfwaardetijd bedraagt 1 uur en de terminale halfwaardetijd 13 uur. De plasma-eiwitbinding van fentanyl bedraagt 80% tot 85%. Het belangrijkste bindend eiwit is alfa-1-zuur-glycoproteïne, maar zowel albumine als lipoproteïnen leveren een bijdrage. De vrije fractie van fentanyl neemt toe met acidose.

Het gemiddelde distributievolume van fentanyl bij *steady state* is 6 l/kg en de gemiddelde klaring is 53 l/uur.

Biotransformatie

Fentanyl wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd tot norfentanyl door de isovorm van CYP3A4. In dieronderzoek is norfentanyl niet farmacologisch werkzaam. Meer dan 90% van de toegediende dosis fentanyl wordt door middel van biotransformatie geëlimineerd tot N-gedealkyleerde en gehydroxyleerde inactieve metabolieten. De huid lijkt transdermaal toegediende fentanyl niet te metaboliseren.

Eliminatie

Ongeveer 75% van fentanyl wordt, voornamelijk als metabolieten, in de urine uitgescheiden waarvan minder dan 10% als onveranderde werkzame stof. Ongeveer 9% van de dosis wordt in de feces teruggevonden, hoofdzakelijk als metabolieten. De totale plasmaklaring van fentanyl na intraveneuze toediening is ongeveer 42 l/uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De dosisproportionaliteit is aangetoond van 25 tot 60 microgram per dosis. Geen enkele van de vier demografische factoren die onderzocht zijn [gewicht (mager/obees), leeftijd, ras of geslacht] had een significant effect op de blootstelling aan de werkzame stof (AUC) na gebruik van IONSYS.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De minimale effectieve analgetische serumconcentraties van fentanyl bij opioïd-naïeve patiënten die

voor acute postoperatieve pijn werden behandeld, variëren van 0,2 tot 1,2 ng/ml. De frequentie van bijwerkingen neemt toe bij serumconcentraties boven 2 ng/ml.

Patiënten met genetische polymorfismen die CYP3A4 en CYP3A5 aantasten

Gepubliceerde literatuur heeft aangetoond dat 'single-nucleotide'-polymorfismen van CYP3A4*22 en CYP3A5*3 een invloed hebben op de omzetting van fentanyl naar norfentanyl, waardoor er een kans bestaat op een verhoogde blootstelling aan fentanyl bij patiënten met deze genetische polymorfismen. De literatuur heeft aangetoond dat genetische polymorfismen slechts een gering verschil in de fentanylconcentratie veroorzaken bij transdermale toediening. Een ander gepubliceerd artikel over 52 oudere Japanse postoperatieve patiënten die continue intraveneuze (i.v.) fentanylinfusies kregen (0,5 – 1,5 µg/kg/u), toonde een verhoogde blootstelling aan fentanyl in de CYP3A5*3-groep (3*/3*) vergeleken met de 1*-dragergroep. De klinische relevantie van deze gepubliceerde artikelen is niet bekend. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer IONSYS wordt toegediend bij patiënten met genetische polymorfismen van CYP3A4 en CYP3A5 (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Er is standaardonderzoek verricht naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met parenterale toediening van fentanyl. In een onderzoek met ratten had fentanyl geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid. Onderzoek met vrouwelijke ratten toonde een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde mortaliteit bij de embryo's.

De effecten op het embryo werden veroorzaakt door maternale toxiciteit en niet door directe effecten van de stof op de ontwikkeling van het embryo. Onderzoeken met twee diersoorten (ratten en konijnen) wezen niet op teratogene effecten. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling was het overlevingspercentage van de nakomelingen significant verlaagd bij doses die tot een lichte daling van het maternale gewicht leidden. Dit effect kan toegeschreven worden aan een verandering in de maternale zorg of aan een direct effect van fentanyl op de jongen. Er werden geen effecten op de somatische ontwikkeling en het gedrag van de nakomelingen waargenomen.

Mutageniteitstesten met bacteriën en knaagdieren leverden negatieve resultaten op. *In vitro* induceerde fentanyl mutagene effecten bij zoogdiercellen, wat vergelijkbaar is met andere opioïde analgetica. Een mutageen risico bij het gebruik van therapeutische doses lijkt onwaarschijnlijk aangezien de effecten alleen bij hoge concentraties optraden.

Een onderzoek naar carcinogeniteit (dagelijkse subcutane injecties met fentanylhydrochloride gedurende twee jaar bij Sprague-Dawley-ratten) toonde geen bevindingen die op een oncogeen potentieel wijzen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Onderkant van het apparaat:

- *eenheid onderkant*: glycol-gemodificeerd polyethyleentereftalaat
- *anode hydrogel*: polacriline, gezuiverd water, natriumhydroxide, polyvinylalcohol
- *kathode hydrogel*: gezuiverd water, natriumchloride, natriumcitraat, polyvinylalcohol, watervrij citroenzuur, cetylpyridiniumchloride
- *anode elektrode*: lagen van zilverfolie en elektrisch geleidende kleefband
- *kathode elektrode*: samengesteld materiaal bestaande uit lagen van polyisobutyleen/zilverchloride/zwarte koolstof, zilverfolie en elektrisch geleidende kleefband
- *huidkleefband*: polybuteen, polyisobutyleen en harsester
- *beschermlaag*: polyester, aan een kant filmomhuld met siliconen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Onmiddellijk na opening gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elk IONSYS-systeem is verpakt in een met sluitzegel afgesloten, door hitte voorgevormde verpakking. De voorgevormde verpakking bevat een bedieningseenheid en een sachet met een geneesmiddeleenheid. De folie van het sachet is vervaardigd uit een gelaagde structuur van nylon, aluminiumfolie en een door hitte afgesloten laag bestaande uit een copolymeer van polyethyleen en polymethacrylzuur.

Elke voorgevormde verpakking is verpakt in een doos van vouwkarton. Elke doos bevat 6 systemen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Contact met de hydrogel kan schadelijk zijn voor mensen. Als de hydrogel met fentanyl tijdens het aanbrengen of verwijderen in aanraking komt met de huid, moet het huidoppervlak met veel water worden gereinigd. Om de hydrogel te verwijderen mag geen zeep, alcohol of andere oplosmiddelen gebruikt worden, aangezien dit ertoe kan leiden dat de werkzame stof gemakkelijker in de huid dringt.

Het systeem verwijderen

Het gebruikte IONSYS-systeem bevat een gevaarlijke hoeveelheid fentanyl in het rode omhulsel met de hydrogel. Wanneer het IONSYS-systeem van de huid van de patiënt wordt verwijderd en afgevoerd, moeten handschoenen worden gedragen. Het gebruikte systeem moet voorzichtig aan de zijkanten en bovenkant worden vastgenomen. Elk contact met de hydrogel moet worden vermeden.

Het systeem is zo ontworpen dat het omhulsel van de hydrogel en de bedieningseenheid apart kunnen worden afgevoerd.

Hoe een gebruikt IONSYS-systeem verwijderen:

1. Houd de bedieningseenheid in een hand vast en til met de andere hand het rode lipje omhoog om het omhulsel met de hydrogel van het systeem los te maken.
2. Vouw het omhulsel met de hydrogel in twee met de kleeflaag aan de binnenkant.
3. Voer het dichtgevouwen omhulsel met de hydrogel af overeenkomstig de lokale voorschriften voor opioïde geneesmiddelen.
4. Voer het andere onderdeel van het systeem, dat elektronica bevat, af overeenkomstig de ziekenhuisprocedures voor gebruikte batterijen.

Er moeten lokale regelingen getroffen worden om ervoor te zorgen dat de gebruikte systemen op gepaste wijze worden ingeleverd (bijv. bij ziekenhuisapotheken) voor verwijdering van de resterende

fentanyl in de hydrogel. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1050/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent, South Wales
NP22 3AA
Verenigd Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat IONSYS in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder (VH) samen met de nationale bevoegde instantie tot een overeenkomst komen over de inhoud en vormgeving van het educatief programma, met inbegrip van communicatiemediën, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Na besprekingen en overeenkomst met de nationale bevoegde instanties zal de vergunninghouder ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar IONSYS op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg waarvan verwacht wordt dat zij IONSYS zullen voorschrijven, verstrekken of toedienen, via een informatiebrief worden ingelicht over waar zij de volgende documenten kunnen verkrijgen / worden voorzien van de volgende documenten:

- Samenvatting van de productkenmerken (SPC) en bijsluiter
- Instructies voor gebruik en verwijdering van IONSYS
- Educatief materiaal (waaronder controlelijst voor de voorschrijver) voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het educatief programma voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende kernboodschappen bevatten:

- Informatie over het correcte gebruik van het systeem met betrekking tot medicatiefouten (waaronder accidentele blootstelling), storingen of defecten van het systeem, het verwijderen en afvoeren van het systeem en foutief gebruik/misbruik/het doorgeven van voorgeschreven geneesmiddelen/verslaving en afhankelijkheid.
- Informatie die benadrukt dat IONSYS een door de patiënt gecontroleerd instrument is dat uitsluitend in een ziekenhuisomgeving mag worden gebruikt en het feit dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de standaard praktijk moeten hanteren om patiënten die zulke instrumenten gebruiken, op te volgen.
- Informatie die beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg helpt bij het selecteren van patiënten die geschikt zijn voor behandeling met IONSYS.
- Het belang van het feit dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ervoor moeten zorgen dat de patiënt begrijpt hoe het IONSYS-systeem moet worden bediend en dat alleen de patiënt op de doseringsknop mag drukken tijdens het gebruik.
- Het belang van het lezen van de “Instructies voor gebruik en verwijdering van IONSYS”, inclusief de gids voor probleemoplossing en ervoor te zorgen dat de patiënt begrijpt wat hij/zij moet doen bij een storing/defect van het systeem.
- Controlelijst voor het monitoren van niet correcte verwijdering van het product om ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren de gevaren begrijpen van foutieve hantering en accidentele blootstelling aan het IONSYS-systeem.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IONSYS 40 microgram per dosis, systeem voor transdermaal gebruik
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 systeem bevat fentanylhydrochloride overeenkomend met 9,7 mg fentanyl.
1 systeem levert 40 microgram fentanyl af per dosis, tot een maximum van 80 doses (3,2 mg/24 uur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: glycol-gemodificeerd polyethyleentereftalaat, gezuiverd water, natriumhydroxide, polacriline, polyvinylalcohol, trinatriumcitraat-dihydraat, watervrij citroenzuur, cetylpyridiniumchloride-monohydraat, natriumchloride, zilverfolie, elektrisch geleidende kleefband (ECAT), polyisobutyleen/zilverchloride/zwarte koolstof, polyisobuteen, polyisobutyleen, harsester, gesiliconiseerde polyester.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

6 systemen voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik
Niet gebruiken als het sluitzegel op de gevormde verpakking of het sachet met de geneesmiddeleenheid verbroken of beschadigd is.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Onmiddellijk na opening gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na gebruik blijft er een mogelijk gevaarlijke hoeveelheid fentanyl achter in het systeem.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1050/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVORMDE VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IONSYS 40 microgram per dosis, systeem voor transdermaal gebruik
Fentanyl
Transdermaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

80 doses

Deze voorgevormde verpakking bevat:

1 geneesmiddeleenheid,
1 bedieningseenheid.

6. OVERIGE

Niet gebruiken als het sluitzegel van de voorgevormde verpakking of het sachet met de geneesmiddeleenheid verbroken of beschadigd is.

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Zie bijsluiter voor informatie over het verwijderen.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IONSYS 40 microgram per dosis, systeem voor transdermaal gebruik
Fentanyl
Transdermaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Onmiddellijk na opening gebruiken.

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

80 doses

6. OVERIGE

Zie bijsluiter voor informatie over het verwijderen.
Scheuren bij inkeping

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

IONSYS-APPARAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IONSYS
Fentanyl

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

IONSYS 40 microgram per dosis, systeem voor transdermaal gebruik fentanyl

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geeft dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IONSYS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IONSYS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is IONSYS?

IONSYS is een systeem voor transdermaal gebruik (aan te brengen op intacte huid) dat een sterk analgetisch (pijnstillend) geneesmiddel bevat, fentanyl genaamd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IONSYS wordt gebruikt voor de behandeling van kortdurende, matige tot ernstige pijn bij volwassenen na een operatie. Het wordt alleen in ziekenhuizen gebruikt.

Hoe werkt IONSYS?

IONSYS is een klein apparaat dat op de huid van uw bovenarm of borstkas wordt bevestigd. Het werkt door fentanyl af te geven via uw huid om uw pijn te verlichten.

Neem contact op met uw arts als u zich niet beter voelt of als u zich slechter voelt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige ademhalingsproblemen of cystische fibrose (taaislijmziekte).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u een ernstige of aanhoudende longziekte of ademhalingsproblemen heeft
- u een zeer trage hartslag, lage bloeddruk of een ander ernstig hartprobleem heeft
- u problemen met uw lever of nieren heeft

- u ernstige hoofdpijn heeft, een ernstig hoofdletsel heeft gehad of een hersentumor heeft
- u problemen met uw gehoor heeft, aangezien u de pieptonen van het apparaat moet kunnen horen om te weten of het goed werkt en of er een probleem is
- u een abnormaal trage stoelgang of ernstige verstopping heeft
- u een operatie aan uw borstkas of bovenbuik heeft gehad
- u ernstig overgewicht of een aandoening, bekend als slaapapneu, heeft waardoor uw ademhaling tijdens uw slaap wordt onderbroken. Deze aandoening kan voorkomen bij personen met ernstig overgewicht.

Belangrijke zaken die u moet weten

IONSYS moet verwijderd worden voorafgaand aan bepaalde ingrepen, zoals cardioversie (elektrische stroom die gebruikt wordt om het normale hartritme te herstellen), defibrillatie (elektrische schok die aan het hart wordt toegediend) of diathermie (elektrische stroom die gebruikt wordt bij fysiotherapie of operaties). IONSYS moet ook verwijderd worden voorafgaand aan een onderzoek met beeldvorming met magnetische resonantie (MRI), een röntgenonderzoek of CT-scan.

Als u een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik/drugsgebruik heeft, moet u uw arts hierover inlichten.

Als u een genetische aandoening (polymorfisme) heeft die bepaalde enzymen in uw lichaam (CYP3A4 en CYP3A5) aantast, moet u uw arts hierover inlichten.

Als u een oudere patiënt bent, zal uw arts u nog zorgvuldiger opvolgen aangezien IONSYS bij u meer invloed kan hebben dan bij jongere patiënten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IONSYS wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omwille van een gebrek aan gegevens bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IONSYS nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Sommige geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de manier waarop IONSYS werkt, of kunnen de kans vergroten dat u bijwerkingen krijgt. Vertel het uw arts of verpleegkundige als:

- u geneesmiddelen gebruikt die u slaperig kunnen maken, zoals slaappillen, kalmerende middelen, geneesmiddelen voor angst of geneesmiddelen voor allergieën (antihistaminica);
- u spierverslappers gebruikt (voorgeschreven voor rugpijn), of als u onder algemene verdoving moet;
- u geneesmiddelen voor hiv-infectie gebruikt (zoals ritonavir, nelfinavir, amprenavir of fosamprenavir);
- u geneesmiddelen voor schimmelinfecties gebruikt (zoals ketoconazol, itraconazol of fluconazol);
- u geneesmiddelen voor bacteriële infecties gebruikt (zoals troleandomycine, claritromycine of erytromycine);
- u geneesmiddelen voor de behandeling van misselijkheid en braken gebruikt (zoals aprepitant);
- u geneesmiddelen voor hoge bloeddruk of hartproblemen gebruikt (zoals diltiazem en verapamil);
- u pijnstillers bekend als partiële agonisten gebruikt (zoals buprenorfine, nalbufine en pentazocine);
- u geneesmiddelen voor depressie gebruikt, bekend als monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van deze geneesmiddelen in de 14 dagen voorafgaand aan het gebruik van IONSYS heeft gebruikt;
- u geneesmiddelen voor lokale toepassing gebruikt (bijv. geneesmiddelen die op de huid worden aangebracht).

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Drink geen alcohol of grapefruitsap terwijl u IONSYS draagt, want dit kan het risico op gevaarlijke bijwerkingen vergroten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's en voordelen zijn van het gebruik van dit middel tijdens uw zwangerschap.

Dit middel mag niet worden toegediend tijdens de bevalling. Als u dit middel tijdens de bevalling krijgt toegediend, kan het nodig zijn om uw baby na de geboorte een tegengif te geven. Langdurige behandeling met fentanyl, de werkzame stof in dit middel, kan ontweningsverschijnselen veroorzaken bij de pasgeboren baby.

IONSYS mag niet worden gebruikt terwijl u borstvoeding geeft. Fentanyl kan in de moedermelk overgaan en kan bijwerkingen veroorzaken bij het zogende kind. U mag pas met borstvoeding beginnen 24 uur nadat het IONSYS-systeem is verwijderd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan u slaperig of duizelig doen voelen of kan wazig zicht veroorzaken. Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines of machinaal gereedschap wanneer u het ziekenhuis verlaat als u een van deze bijwerkingen ervaart.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik of bent u uw instructies vergeten? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

De aanbevolen dosis

Elke dosis IONSYS levert 40 microgram fentanyl af.

U heeft controle over uw eigen behandeling onder begeleiding van uw arts of verpleegkundige in het ziekenhuis. IONSYS levert het geneesmiddel alleen af wanneer u het systeem activeert, zodat u zelf bepaalt hoeveel van het geneesmiddel u krijgt. U kunt een dosis toedienen telkens wanneer u die nodig heeft voor uw pijn, of net vóór een activiteit waardoor uw pijn kan toenemen (bijvoorbeeld fysiotherapie, uit bed stappen, enz.). Telkens wanneer u een nieuw IONSYS-apparaat krijgt, is het mogelijk dat u in het begin meer doses nodig heeft om uw pijn te verlichten dan later in de behandeling.

Duur van de behandeling

Elk IONSYS-systeem werkt gedurende een dag (24 uur) en bevat 80 doses. Het apparaat stopt met werken na een dag (24 uur) of nadat 80 doses zijn toegediend, afhankelijk van wat eerst plaatsvindt. Het groene lichtje wordt dan gedoofd en het aantal toegediende doses begint te flikkeren. Er kunnen nu geen doses meer toegediend worden en het IONSYS-systeem wordt verwijderd door uw arts of verpleegkundige.

Uw arts of verpleegkundige verwijdert het IONSYS-systeem voordat u het ziekenhuis verlaat. Nadat het IONSYS-systeem is verwijderd, kunnen er kleine, roodachtige vlekken op de huid achterblijven. Dit is normaal en u hoeft zich geen zorgen te maken. De rode vlekken zullen geleidelijk aan verdwijnen in de volgende dagen tot een week.

IONSYS gebruiken

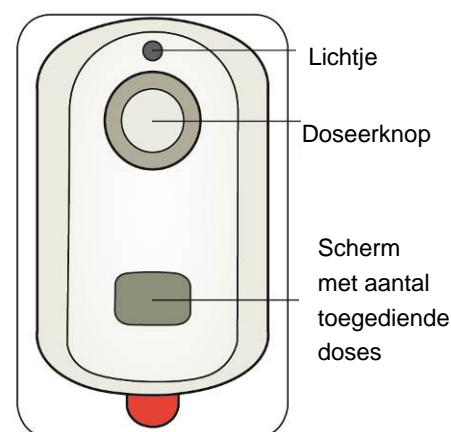
- **Laat uw familie of vrienden IONSYS niet starten voor u.** Alleen u weet hoeveel pijn u heeft en alleen u mag IONSYS bedienen om een dosis geneesmiddel te starten. Om ervoor te

zorgen dat u de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel toegediend krijgt, drukt u op IONSYS zodra u pijn begint te voelen.

- **Raak de kleeflaag van IONSYS niet aan.** Deze kant van het systeem bevat materiaal, gels genaamd, waarmee u normaal gezien niet in contact mag komen. **Wanneer deze gels worden ingeslikt of aangeraakt, kan dit levensbedreigende ademhalingsproblemen veroorzaken of tot de dood leiden,** zelfs nadat u het systeem niet meer gebruikt en het verwijderd is. **Zorg ervoor dat de gels niet in aanraking komen met uw mond of ogen.**
- **Als u per ongeluk toch in aanraking komt met de gels** aan de onderkant van het systeem:
 - **Waarschuw onmiddellijk een verpleegkundige of arts**
 - **Spoel uw handen met veel water**
 - **Gebruik geen zeep, alcohol of andere oplosmiddelen** om de gels te verwijderen want dit kan ertoe leiden dat het geneesmiddel nog meer door de huid dringt.
- De arts of verpleegkundige bevestigt het IONSYS-systeem op uw huid en verwijdert of vervangt het indien nodig. **Laat alleen de arts of verpleegkundige IONSYS aanbrengen of verwijderen.**
 - **Maak het systeem niet los en probeer het niet zelf opnieuw vast te maken.**
 - **Zorg ervoor dat het IONSYS-systeem niet nat wordt** want dan kan het stoppen met werken of loskomen.

Hoe IONSYS gebruiken?

- De arts of verpleegkundige maakt het IONSYS-systeem klaar voor gebruik en bevestigt het aan de buitenzijde van uw bovenarm of op uw borstkas.
- **Wanneer het groene lichtje langzaam knippert,** betekent dit dat het systeem klaar is om een dosis toe te dienen.
- Om een dosis met IONSYS toe te dienen, **drukt u de doseerknop in 3 seconden tweemaal in en laat u hem weer los.** Wanneer u één pieptoon hoort, weet u dat u bent gestart met de toediening van een dosis.
 - Wanneer het **groene lichtje sneller gaat knipperen,** weet u dat de dosis wordt toegediend.
- Elke dosis duurt 10 minuten. Tijdens de doseerperiode van 10 minuten negeert het systeem elk gebruik van de doseerknop.
- Wanneer het **snel knipperende groene lichtje weer langzaam gaat knipperen,** weet u dat de doseerperiode van 10 minuten is afgelopen. Het digitale scherm toont nu het aantal doses dat is toegediend.
- IONSYS is nu weer klaar voor gebruik. Wanneer het nodig is, kunt u een volgende dosis starten. Druk de knop alleen in wanneer u pijnverlichting nodig heeft.



Telkens wanneer u een dosis start, hoort u één pieptoon. Als het systeem op een ander moment piept, of als het meer dan één keer piept, moet u onmiddellijk uw arts of verpleegkundige inlichten. Zij zullen nagaan of het systeem nog goed werkt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

IONSYS is zo ontworpen dat u niet te veel kunt gebruiken, op voorwaarde dat alleen u het systeem bedient en dat u het alleen gebruikt wanneer u pijnverlichting nodig heeft.

Als u toch te veel van dit middel heeft gebruikt, kunt u last krijgen van kortademigheid, moeilijk ademen, snelle en oppervlakkige ademhaling of een flauwte. Als u een van deze verschijnselen opmerkt, **vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u tijdens uw behandeling met IONSYS een flauwte krijgt of als u moeilijk kunt ademen, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

De volgende bijwerkingen kunnen tijdens het gebruik van IONSYS optreden:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- misselijkheid of braken
- rood worden van de huid op de toepassingsplaats

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- duizeligheid
- hoofdpijn
- jeukende huid
- lage bloeddruk
- slaapproblemen
- verstopping, maagpijn
- blauwe verkleuring van de huid (lippen en vingertoppen)
- zwelling, jeuk, irritatie of blaarvorming van de huid op de toepassingsplaats
- niet kunnen plassen
- koorts

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- overmatig blozen
- anemie (bloedarmoede)
- verminderde eetlust
- angst
- abnormale dromen of hallucinaties (dingen zien of horen die er niet zijn)
- gevoel van verwardheid of agitatie
- zware hoofdpijn (migraine)
- zenuwachtigheid
- gevoel van spelden- en naaldenprikken
- slaperigheid
- wazig zien
- bleek voorkomen, weinig energie of vermoeidheid
- snelle of onregelmatige hartslag
- kortademigheid of onderbreking van de ademhaling
- hoesten, de hik
- huiduitslag
- overmatig zweten
- flauwvallen
- droge mond
- minder vaak dan normaal plassen
- stoornis in de spijsvertering
- winderigheid, problemen met de stoelgang
- koude rillingen
- rugpijn, pijn in armen of benen
- pijn, bulten of droge huid op de toepassingsplaats
- hoge bloeddruk
- plotselinge daling van de bloeddruk bij opstaan
- verminderde darmactiviteit
- trage ademhaling

- lichaamspijn

Zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- niezen, jeuk en verstopte neus of loopneus
- laag gehalte aan calcium/glucose/kalium in het bloedserum
- depressie, abnormale gedachten
- abnormale smaakzin
- verminderde tastzin of gewaarwording
- draaiierigheid
- trage hartslag
- longziekte
- zwelling van de buik, diarree, boeren/oprispingen
- strakke/gespannen spieren, spierpijn
- pijn bij het plassen
- pijn op de borst, algemeen gevoel van onbehagen of ongemak
- tinteling, gekriebel, zwelling of pijn op de toepassingsplaats
- complicaties bij wondheling
- vasthouden van vocht/zwelling in het lichaam

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos of op het etiket van de voorgevormde verpakking of het sachet na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

IONSYS wordt bewaard door het ziekenhuispersoneel. Gebruikte IONSYS-systemen worden verwijderd door het ziekenhuispersoneel.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is fentanylhydrochloride. Elk IONSYS-systeem bevat fentanylhydrochloride overeenkomend met 9,7 mg fentanyl en levert 40 microgram fentanyl per dosis af, tot een maximum van 80 doses (3,2 mg/24 uur).

De andere stoffen in dit middel zijn:

onderkant van het apparaat: glycol-gemodificeerd polyethyleentereftalaat

anode hydrogel: polacriline, gezuiverd water, natriumhydroxide, polyvinylalcohol

kathode hydrogel: gezuiverd water, natriumchloride, natriumcitraat, polyvinylalcohol, watervrij citroenzuur, cetylpyridiniumchloride

anode elektrode: lagen van zilverfolie en elektrisch geleidende kleefband

kathode elektrode: samengesteld materiaal bestaande uit lagen van polyisobutyleen/zilverchloride/zwarte koolstof, zilverfolie en elektrisch geleidende kleefband
kleeflaag voor op de huid: polybuteen, polyisobutyleen en harsester
beschermlaag: polyester, aan een kant filmomhuld met siliconen.

Hoe ziet IONSYS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IONSYS is een systeem voor transdermaal gebruik en bestaat uit een elektronische bedieningseenheid (bovenkant van het apparaat) en een geneesmiddeleenheid (rode onderkant van het apparaat). De bedieningseenheid bestaat uit wit plastic met het opschrift "IONSYS" en heeft een digitaal scherm, een lichtvenster en een doseerknop. De geneesmiddeleenheid is blauw aan de kant die met op de bedieningseenheid wordt aangesloten en heeft een rode onderkant waarin de hydrogels zich bevinden, waarvan er één fentanylhydrochloride bevat.

Elke doos van IONSYS bevat 6 systemen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Tel: +44 (0)800 587 4149 of +44 (0)203 684 6344
E-mail: medical.information@themedco.com

Fabrikant

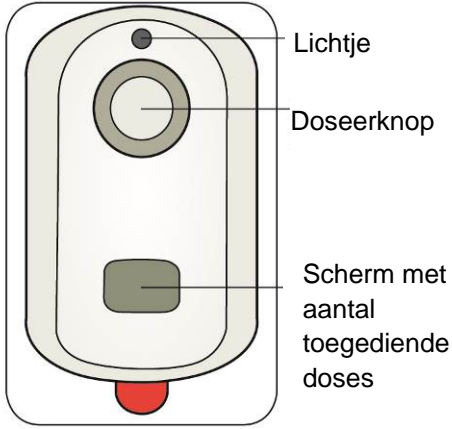
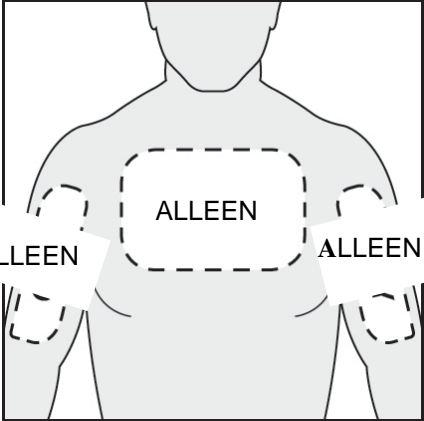
Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent, South Wales
NP22 3AA
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

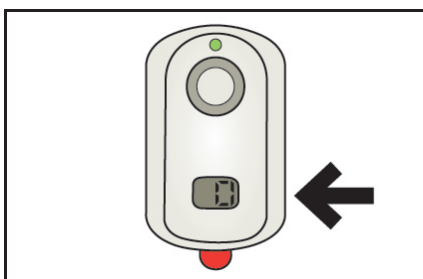
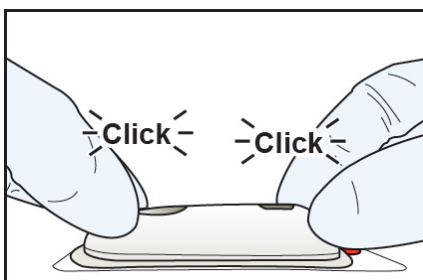
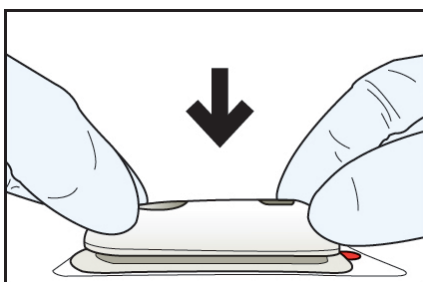
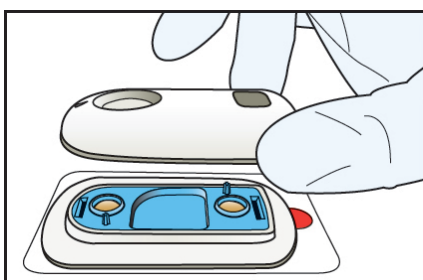
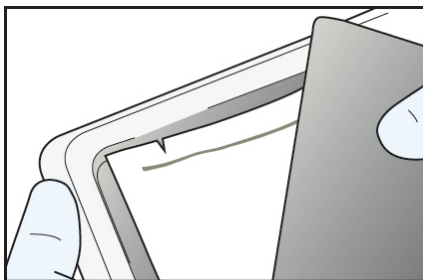
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Instructies voor gebruik en verwijdering**

 <p>Lichtje</p> <p>Doseerknop</p> <p>Scherm met aantal toegediende doses</p>	<p>IONSYS (fentanyl 40 microgram per dosis, systeem voor transdermaal gebruik, maximaal 80 doses (3,2 mg/24 uur)).</p> <p>Uitsluitend voor eenmalig gebruik.</p> <p>IONSYS mag niet gebruikt worden als het sluitzegel op de voorgevormde verpakking of het sachet met de geneesmiddeleenheid verbroken of beschadigd is.</p> <p>Nadat IONSYS is aangebracht, werkt het gedurende 24 uur of 80 doses, afhankelijk van wat eerst plaatsvindt. Daarna stopt het met werken.</p> <p>Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor meer informatie over IONSYS.</p>
 <p>ALLEEN</p> <p>ALLEEN</p> <p>ALLEEN</p>	<p>1. Voorbereiding van de toepassingsplaats</p> <ul style="list-style-type: none">• Er mag slechts 1 IONSYS-systeem worden aangebracht.• Kies een plek met gezonde, ongeschonden huid (niet-geïrriteerde en niet-bestraalde huid) ENKEL op de borstkas of buitenzijde van de bovenarm. IONSYS mag niet op abnormale huidoppervlakken worden aangebracht, zoals littekens, brandwonden en tatoeages of op huid waarop geneesmiddelen voor lokaal gebruik zijn aangebracht.• Vóór het aanbrengen moet een teveel aan haar op de toedieningsplaats worden afgeknipt (niet geschoren want dit kan huidirritatie veroorzaken). IONSYS mag niet worden aangebracht op een eerder gebruikt huidoppervlak.• De toepassingsplaats moet worden gereinigd met een standaard alcoholdoekje en de huid moet volledig droog zijn voordat IONSYS wordt aangebracht. Zepen, oliën, lotions of andere middelen die de huid kunnen irriteren of de absorptiekenmerken ervan kunnen wijzigen, mogen niet worden gebruikt om de toepassingsplaats te reinigen.• Wanneer het IONSYS-systeem wordt vervangen, moet het nieuwe systeem op een andere plaats op de borstkas of buitenzijde van de bovenarm worden aangebracht.

2. IONSYS monteren

Voordat u IONSYS bij de patiënt aanbrengt, voert u de volgende stappen uit:



- Het dragen van handschoenen is verplicht tijdens de montage/hantering van IONSYS. Open de voorgevormde verpakking door de afdekfolie weg te trekken. Neem het sachet en de bedieningseenheid eruit. Open het sachet met de geneesmiddeleenheid door de bovenzijde van het sachet open te scheuren, beginnend bij de inkeping.

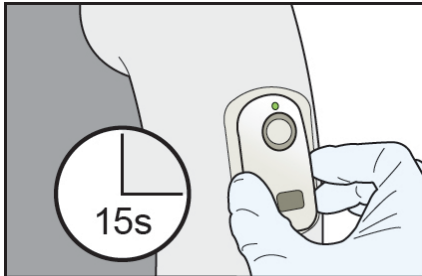
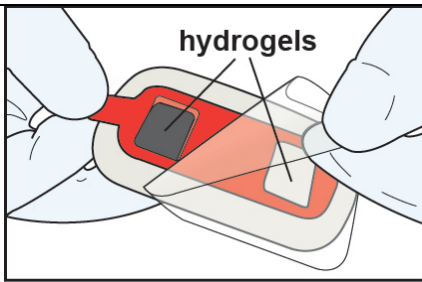
- Verwijder de geneesmiddeleenheid uit het sachet en plaats het op een hard, vlak oppervlak.

- Pas de overeenkomende vormen van de bedieningseenheid en de geneesmiddeleenheid in elkaar en druk beide delen langs weerszijden stevig tegen elkaar.

- Na de montage voert het digitale scherm van de bedieningseenheid een korte zelftest uit waarbij er een hoorbare pieptoon gaat, het rode lichtje eenmaal oplicht en het nummer 88 op het digitale scherm knippert. Aan het einde van de zelftest verschijnt het nummer 0 op het scherm en begint langzaam een groen lichtje te knipperen om aan te geven dat IONSYS klaar is voor gebruik.

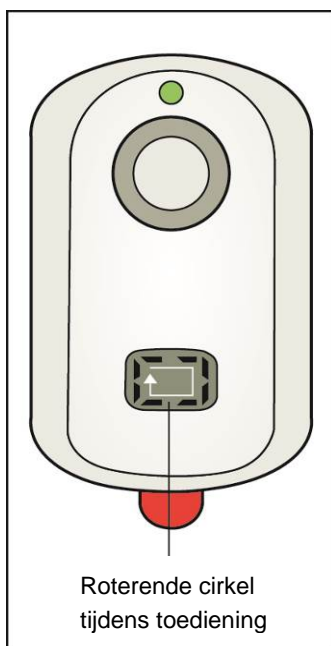
3. IONSYS aanbrengen

- Verwijder de transparante plastic bescherm laag van de kleeflaag en voer deze af. Zorg ervoor dat u de hydrogels



niet aanraakt.

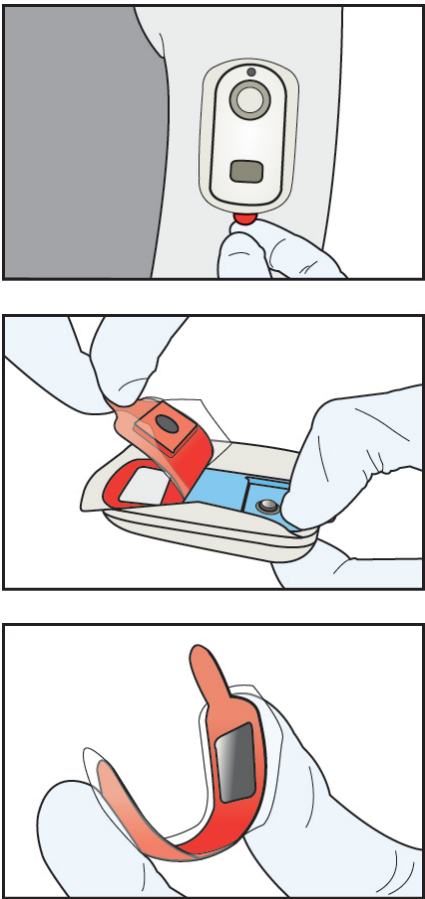
- Druk het IONSYS-systeem gedurende 15 seconden stevig op zijn plaats met de kleefzijde tegen de huid van de borstkas of bovenarm van de patiënt. Om ervoor te zorgen dat het systeem goed aan het huidoppervlak vastkleeft, moet met de vingers druk worden uitgeoefend langs de randen. **Druk de doseerknop niet in.**
- Als het systeem op enig moment tijdens het gebruik van de huid loskomt, kan een niet-allergene tape worden gebruikt om de randen weer vast te maken zodat het systeem volledig in contact komt met de huid. Bij het aanbrengen van de tape moet erop worden gelet dat de tape niet over het lichtvenster, het digitale scherm of de doseerknop wordt geplakt.
- Elk IONSYS-systeem kan vanaf het tijdstip van montage gedurende 24 uur gebruikt worden of totdat 80 doses zijn toegediend, afhankelijk van wat eerst plaatsvindt. Het systeem schakelt vervolgens uit waarna er geen doses meer kunnen worden toegediend. Als verdere opioïde analgesie nodig is nadat een IONSYS-systeem is verwijderd en afgevoerd, moet er een nieuw IONSYS-systeem op een andere plaats op de huid worden aangebracht.
- Patiënten mogen niet meer dan één IONSYS-systeem dragen. Een gebruikt IONSYS-systeem mag niet opnieuw worden aangebracht bij een patiënt.



4. De patiënt aanleren hoe IONSYS moet worden gebruikt

Denk eraan dat **alleen** de patiënt de doseerknop mag aanraken. Vertel uw patiënt het volgende:

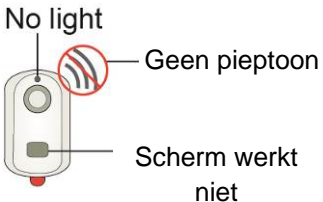
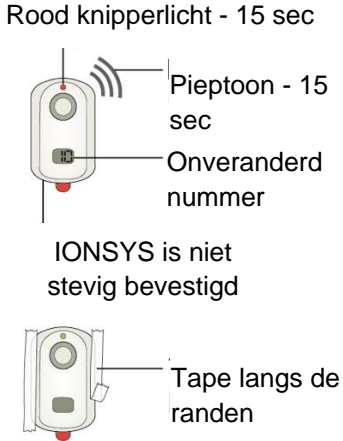
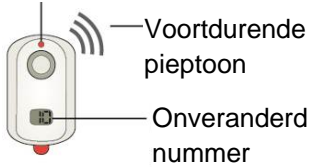
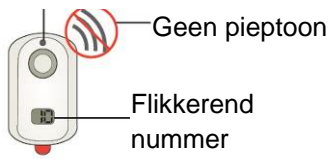
- Het langzaam knipperende groene lichtje betekent dat IONSYS klaar is om een dosis toe te dienen.
- Om een dosis te starten, drukt u 2 maal binnen 3 seconden op de doseerknop en laat u de knop los. Wanneer een dosis correct is gestart, hoort u een piepton.
- Wanneer u het snel knipperende groene lichtje ziet, weet u dat de dosis wordt toegediend.
- Als u tijdens de 10 minuten waarin de dosis wordt toegediend op de doseerknop drukt, reageert het IONSYS-systeem niet.
- Wanneer het snel knipperende groene lichtje weer verandert in een traag knipperend groen lichtje weet u dat de doseerperiode van 10 minuten is afgelopen.

	<ul style="list-style-type: none"> • Roep uw arts of verpleegkundige als u meer dan één pieptoon hoort.
	<p>5. IONSYS verwijderen en afvoeren</p> <p>Zie ook de instructies in de SPC, rubriek 6.6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wanneer IONSYS van de huid wordt verwijderd, moeten handschoenen worden gedragen en moet aanraking met de hydrogels worden vermeden. Als het geneesmiddel tijdens het verwijderen in contact komt met de huid, moet de plek van het contact grondig gespoeld worden met water zonder gebruik van zeep. • IONSYS kan op elk moment worden verwijderd. Zodra een systeem is verwijderd, mag hetzelfde systeem echter niet opnieuw worden aangebracht. • Na afloop van de gebruiksperiode van 24 uur, of nadat 80 doses zijn toegediend, verwijdert u het IONSYS-systeem door het rode lipje voorzichtig omhoog te tillen en het van de huid weg te trekken. Als de patiënt bijkomende of verdere pijnverlichting nodig heeft kan een nieuw IONSYS-systeem worden aangebracht op een nieuw huidoppervlak op de buitenzijde van de bovenarm of op de borstkas. <ul style="list-style-type: none"> • Houd de bedieningseenheid in een hand vast en til met de andere hand het rode lipje omhoog om het omhulsel met de hydrogel van het systeem los te maken. • Vouw het omhulsel met de hydrogel in twee met de kleeflaag aan de binnenkant. • Voer het dichtgevouwen omhulsel met de hydrogel af overeenkomstig de lokale voorschriften voor opioïde geneesmiddelen. • Voer het andere onderdeel van het systeem, dat elektronica bevat, af overeenkomstig de ziekenhuisprocedures voor gebruikte batterijen.

IONSYS probleemoplossing

Elk IONSYS-systeem is ontworpen om maximaal 80 doses fentanyl van 10 minuten af te leveren gedurende een periode van 24 uur. De tabel hieronder toont de verschillende foutmeldingen die kunnen verschijnen, samen met de mogelijke oorzaak en de te ondernemen handelingen.

Foutmelding/feedback	Mogelijke oorzaak	Vereiste handeling
Geen lichtje	Batterij bijna leeg of defect systeem	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gebruik het systeem niet 2. Voer het systeem af zoals hierboven wordt aangegeven in Stap 5 - IONSYS verwijderen en afvoeren. 3. Plaats een nieuw systeem op een andere

 <p>No light Geen pieptoon Scherm werkt niet</p>		<p>plaats op de huid</p>
 <p>Rood knipperlicht - 15 sec Pieptoon - 15 sec Onveranderd nummer IONSYS is niet stevig bevestigd Tape langs de randen</p>	<p>Slecht contact met de huid</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Als het IONSYS-systeem los lijkt te komen of de huid niet voldoende raakt, bevestig het dan tegen de huid van de patiënt door de randen stevig aan te drukken of door een niet-allergene tape te gebruiken. 2. Als u tape gebruikt, bevestigt u die langs de randen van het IONSYS-systeem en mag u de doseerknop of het scherm niet afdekken. 3. Als het systeem opnieuw een pieptoon geeft, verwijder het systeem en voer het af en plaats een nieuw systeem op een andere plek van de huid
 <p>Rood knipperlichtje Voortdurende pieptoon Onveranderd nummer</p>	<p>Systeemfout</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verwijder het systeem bij de patiënt 2. Houd de doseerknop ingedrukt totdat het piepen stopt en het scherm wordt uitgeschakeld 3. Voer het systeem af zoals hierboven wordt aangegeven in Stap 5 - IONSYS verwijderen en afvoeren. 4. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid
 <p>Geen lichtje Geen pieptoon Flikkerend nummer</p>	<p>Einde van het gebruik na 24 uur of 80 doses</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verwijder het systeem bij de patiënt 2. Houd de doseerknop ingedrukt totdat het scherm wordt uitgeschakeld 3. Voer het systeem af zoals hierboven wordt aangegeven in Stap 5 - IONSYS verwijderen en afvoeren. 4. Plaats een nieuw systeem op een andere plaats op de huid

Als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg een defect of storing vermoedt, moet IONSYS onmiddellijk bij de patiënt worden verwijderd en moet onmiddellijk contact worden opgenomen met The Medicines Company.

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet ervoor zorgen dat de patiënt begrijpt dat hij/zij onmiddellijk een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet inlichten bij een vermoeden van storing of defect.