

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IONSYS 40 microgrammi per dose, sistema transdermico

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni sistema IONSYS contiene fentanil cloridrato equivalente a 9,7 mg di fentanil e rilascia 40 microgrammi di fentanil per dose, fino a un massimo di 80 dosi (3,2 mg/24 ore).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sistema transdermico

IONSYS è costituito da un dispositivo di controllo elettronico e da un'unità di rilascio del farmaco con due idrogel. Il dispositivo di controllo, di colore bianco, reca l'identificativo 'IONSYS®' e ha un display digitale, una finestrella dotata di spia luminosa e un pulsante incassato per il rilascio delle dosi. L'unità di rilascio del farmaco è di colore blu sul lato che aderisce al dispositivo di controllo e ha una base di colore rosso contenente gli idrogel, uno dei quali contiene fentanil. Il sistema IONSYS assemblato misura 47 mm x 75 mm.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

IONSYS è indicato per la gestione del dolore acuto post-operatorio da moderato a grave in pazienti adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

IONSYS è solo per uso ospedaliero. Il trattamento deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi. A causa del ben noto potenziale di abuso di fentanil, i medici devono effettuare una valutazione dei pazienti per eventuali precedenti di abuso di sostanze (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Prima di iniziare a usare IONSYS, i pazienti devono essere titolati a un livello accettabile di analgesia (vedere paragrafo 5.1).

IONSYS deve essere attivato esclusivamente dal paziente.

Ogni dose di IONSYS rilascia 40 microgrammi di fentanil nell'arco di 10 minuti fino a un massimo di 240 microgrammi/ora (6 dosi, ciascuna della durata di 10 minuti). IONSYS funziona per 24 ore dopo l'assemblaggio del sistema o per 80 dosi, a seconda di quale evento si verifichi per primo, quindi cessa di funzionare.

Dopo 24 ore o 80 dosi occorre applicare un nuovo sistema, se necessario. Ogni nuovo sistema deve essere applicato in una differente sede cutanea. Subito dopo ogni nuova applicazione, il paziente può avere bisogno di usare IONSYS con maggiore frequenza che nelle restanti ore del periodo di somministrazione di 24 ore, in quanto il fentanil contenuto nel sistema viene assorbito in misura minore durante le prime ore (vedere paragrafo 5.2).

La durata massima del trattamento è di 72 ore, benché la maggior parte dei pazienti necessiti soltanto di un sistema.

I pazienti non devono applicare più di un sistema alla volta.

I sistemi usati non devono essere riapplicati.

IONSYS deve essere rimosso prima della dimissione del paziente.

#### *Pazienti anziani*

Come con tutti i prodotti a base di fentanil, nei pazienti anziani la clearance di fentanil può essere ridotta, con un conseguente aumento dell'emivita. Nei pazienti anziani non sono necessari specifici aggiustamenti della dose. Tuttavia, i pazienti anziani devono essere tenuti sotto attenta osservazione per l'insorgenza di eventi avversi di fentanil (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Insufficienza renale o epatica*

IONSYS deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza renale o epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di IONSYS nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non può essere formulata alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

IONSYS è solo per uso transdermico.

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*  
Per manipolare IONSYS occorre indossare un paio di guanti. Per evitare l'ingestione orale dell'idrogel contenente fentanil, che può provocare ipoventilazione potenzialmente fatale o morte, l'idrogel non deve entrare a contatto con la bocca o altre aree mucose.

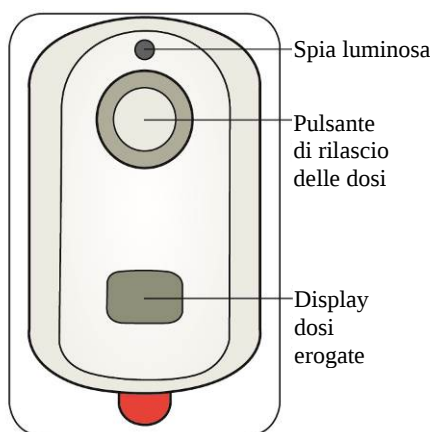
I pazienti devono evitare di bagnare IONSYS. Il contatto prolungato con l'acqua potrebbe compromettere le prestazioni del sistema e provocarne il distacco.

#### *Preparazione della sede di applicazione*

IONSYS deve essere applicato su pelle intatta, non irritata e non irradiata. IONSYS non deve essere applicato su zone cutanee anormali come cicatrici, ustioni, tatuaggi, ecc. né su zone trattate con medicinali per uso topico. Prima di applicare il sistema, occorre tagliare (non radere) eventuali peli presenti nella sede di applicazione. IONSYS non deve essere applicato in una sede cutanea già utilizzata. Prima di applicare IONSYS, la sede d'applicazione deve essere pulita con un normale batuffolo di cotone imbevuto di alcol lasciandola asciugare completamente. Per la pulizia della sede d'applicazione non devono essere usati saponi, oli, lozioni o eventuali altri agenti che potrebbero irritare la pelle o alterarne le caratteristiche di assorbimento.

#### *Assemblaggio di IONSYS*

IONSYS non deve essere utilizzato se il sigillo dell'astuccio o la bustina contenente l'unità di rilascio del farmaco sono rotti o danneggiati.



Durante l'assemblaggio di IONSYS è necessario indossare un paio di guanti. Aprire l'astuccio tirando via il coperchio. Aprire la bustina contenente l'unità di rilascio del farmaco a partire dall'incisione pre-tagliata, continuando a strappare attentamente lungo la parte alta della bustina. Estrarre l'unità di rilascio del farmaco dalla bustina e applicarvi sopra il dispositivo di controllo allineando le due parti in base alla forma e premendole saldamente insieme.

Una volta assemblato, il display digitale del dispositivo di controllo completa un breve autotest durante il quale viene emesso un segnale acustico udibile, la spia rossa lampeggia una volta e sul display digitale lampeggia il numero "88". Al termine dell'autotest, sul display viene visualizzato il numero "0" e la spia verde lampeggia lentamente a indicare che IONSYS è pronto per l'applicazione.

#### *Applicazione di IONSYS*

Rimuovere ed eliminare la pellicola di plastica trasparente che ricopre la parte adesiva, facendo attenzione a non toccare gli idrogel. Tenere IONSYS premuto saldamente in sede per almeno 15 secondi, con la parte adesiva rivolta verso il basso, sulla pelle del torace o della parte superiore del braccio del paziente. La pressione deve essere esercitata con le dita sui bordi esterni per garantire l'aderenza alla sede di applicazione. Se in qualsiasi momento durante l'uso il sistema inizia a distaccarsi dalla pelle, è possibile usare un cerotto non allergenico per far aderire i bordi e garantire il contatto totale con la pelle. Nell'applicare il cerotto occorre prestare attenzione a non coprire la finestrella con la spia luminosa, il display digitale o il pulsante di rilascio delle dosi. Non premere il pulsante di rilascio delle dosi.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 6.6.

#### *Rilascio delle dosi*

Sul dispositivo di controllo di IONSYS si trova un pulsante incassato per il rilascio delle dosi. Per avviare la somministrazione di una dose di fentanyl, il paziente deve premere e rilasciare questo pulsante due volte entro 3 secondi. IONSYS deve essere attivato esclusivamente dal paziente.

Una volta premuto correttamente il pulsante, un segnale acustico indica l'inizio della somministrazione di una dose. La spia verde passa da una frequenza di lampeggio lenta a una rapida e sul display digitale si alterna la visualizzazione di un cerchio che gira e del numero di dosi completate durante l'intero periodo di somministrazione di 10 minuti. La dose successiva non può essere rilasciata fino al completamento del precedente periodo di somministrazione di 10 minuti. Premendo il pulsante durante il rilascio di una dose non verranno somministrate quantità aggiuntive di fentanyl. Una volta concluso il periodo di somministrazione di 10 minuti, la spia verde riprende a lampeggiare lentamente, il display digitale mostra il numero di dosi erogate e IONSYS può essere nuovamente utilizzato dal paziente.

Al termine delle 24 ore di utilizzo o una volta somministrate 80 dosi, la spia verde si spegne e il display lampeggia mostrando il numero delle dosi erogate. È possibile spegnere il display digitale lampeggiante tenendo premuto il pulsante di rilascio delle dosi per sei secondi.

#### *Rimozione*

IONSYS viene rimosso dal paziente sollevandolo a partire dalla linguetta rossa e staccandolo dalla sede di applicazione. Durante la rimozione di IONSYS dalla pelle è necessario indossare un paio di guanti e prestare attenzione a evitare di toccare gli idrogel. Se durante la rimozione il medicinale entra a contatto con la pelle, occorre risciacquare l'area con abbondante acqua senza usare sapone.

IONSYS può essere rimosso in qualunque momento. Tuttavia, una volta rimosso, lo stesso sistema non può più essere riapplicato. Qualora il paziente necessiti di ulteriore analgesia, è possibile applicare un nuovo sistema in un'altra sede cutanea sulla parte superiore esterna del braccio o sul torace.

Occorre osservare le precauzioni particolari per lo smaltimento (vedere paragrafo 6.6).

#### *Risoluzione dei problemi*

Ogni sistema IONSYS è concepito per rilasciare fino a 80 dosi da 10 minuti di fentanil nell'arco di 24 ore. La tabella sottostante riporta i differenti messaggi di errore che possono essere generati dal sistema, unitamente alla probabile causa e alla relativa azione da intraprendere.

| <b>Messaggio di errore/feedback</b>                                                                                                                                          | <b>Probabile causa</b>                           | <b>Azione necessaria</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna spia luminosa</li> <li>• Nessun segnale acustico</li> <li>• Display vuoto</li> </ul>                                        | Livello basso delle batterie o sistema difettoso | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non usare il sistema</li> <li>2. Smaltire il sistema conformemente alle istruzioni riportate nel paragrafo 6.6</li> <li>3. Applicare un nuovo sistema in una differente sede cutanea</li> </ol>                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spia rossa lampeggiante per 15 secondi</li> <li>• Segnale acustico per 15 secondi</li> <li>• Scarsa aderenza del sistema</li> </ul> | Contatto cutaneo inadeguato                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fissare il sistema alla cute del paziente premendo saldamente i bordi o ricorrendo all'uso di un cerotto non allergenico</li> <li>2. Se il sistema emette nuovamente un segnale acustico, rimuoverlo e smaltirlo e applicare un nuovo sistema in una differente sede cutanea</li> </ol>                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spia rossa lampeggiante continua</li> <li>• Segnale acustico continuo</li> <li>• Numero fisso sul display</li> </ul>                | Errore di sistema                                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rimuovere il sistema dal paziente</li> <li>2. Tenere premuto il pulsante di rilascio delle dosi fino a far cessare il segnale acustico e ripristinare il display</li> <li>3. Smaltire il sistema conformemente alle istruzioni riportate nel paragrafo 6.6</li> <li>4. Applicare un nuovo sistema in una differente sede cutanea</li> </ol> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna spia luminosa</li> <li>• Nessun segnale acustico</li> <li>• Numero lampeggiante sul display</li> </ul>                      | Fine uso a 24 ore o dopo 80 dosi                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rimuovere il sistema dal paziente</li> <li>2. Tenere premuto il pulsante di rilascio delle dosi fino a far spegnere il display</li> <li>3. Smaltire il sistema conformemente alle istruzioni riportate nel paragrafo 6.6</li> <li>4. Applicare un nuovo sistema in una differente sede cutanea</li> </ol>                                   |

Qualora l'operatore sanitario sospetti un guasto o il malfunzionamento del dispositivo, occorre immediatamente rimuovere IONSYS dal paziente e contattare The Medicines Company.

L'operatore sanitario deve assicurarsi che il paziente abbia compreso che, in caso di sospetto guasto o malfunzionamento del sistema, deve avvisare immediatamente un operatore sanitario.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave depressione respiratoria o fibrosi cistica.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Prima di qualsiasi intervento chirurgico l'operatore sanitario deve assicurarsi che il paziente sia stato correttamente informato sulla modalità d'uso di IONSYS nel post-operatorio.

Dopo l'uso, nel sistema IONSYS resta un quantitativo potenzialmente pericoloso di fentanil. Per le istruzioni per lo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

IONSYS deve essere rimosso prima di procedure quali risonanza magnetica (RM), cardioversione, defibrillazione, esami radiografici, TC o diatermia.

Una sudorazione eccessiva può ridurre il rilascio di fentanil.

##### Depressione respiratoria

IONSYS deve essere attivato esclusivamente dal paziente per evitare un potenziale sovradosaggio.

Con IONSYS potrebbe verificarsi significativa depressione respiratoria. È necessario monitorare i pazienti per questi effetti (vedere paragrafo 4.9).

L'uso concomitante di medicinali attivi sul sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

##### Malattia polmonare cronica

Nei pazienti affetti da malattia polmonare cronica ostruttiva o nei pazienti che presentano condizioni in grado di predisporre all'ipoventilazione possono insorgere reazioni avverse più gravi. In questi pazienti gli oppioidi possono determinare una riduzione dello stimolo respiratorio e un aumento della resistenza delle vie respiratorie.

##### Traumi cranici e aumento della pressione intracranica

Fentanil non deve essere usato nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti intracranici della ritenzione di CO<sub>2</sub> come quelli che presentano evidenze di aumentata pressione intracranica, compromissione dello stato di coscienza o coma. Gli oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti colpiti da trauma cranico. Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con tumori cerebrali o altre significative lesioni cerebrali occupanti spazio.

##### Patologie cardiache

Fentanil può provocare bradicardia o ipotensione e deve pertanto essere somministrato con cautela ai pazienti con bradiaritmie o significativa malattia cardiovascolare.

##### Ileo paralitico

IONSYS deve essere usato con cautela nei pazienti con ileo paralitico.

##### Potenziale di abuso e dipendenza

Fentanil presenta un ben noto potenziale di abuso. I pazienti con precedente storia di dipendenza da sostanze/abuso di alcol sono più a rischio di sviluppare dipendenza e abuso nel trattamento con oppioidi. I medici devono valutare i pazienti per eventuali precedenti di abuso di sostanze e monitorare attentamente tali pazienti.

La somministrazione ripetuta di oppioidi può provocare tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica. Lo sviluppo di dipendenza iatrogena in seguito a somministrazione di oppioidi è un evento raro. L'abuso di fentanil può essere simile a quello di altri agonisti oppioidi. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di IONSYS può provocare sovradosaggio e/o morte.

#### Malattia epatica

Fentanil è metabolizzato in metaboliti inattivi nel fegato. Una malattia epatica può ritardarne l'eliminazione. I pazienti con disfunzione epatica devono essere monitorati attentamente per segni di tossicità da fentanil.

#### Malattia renale

Fentanil è escreto immodificato per via renale in percentuale inferiore al 10%. A differenza della morfina, nessun metabolita attivo del fentanil viene eliminato per via renale. I dati relativi alla somministrazione endovenosa di fentanil in pazienti con insufficienza renale indicano che il suo volume di distribuzione può cambiare con la dialisi. Ciò può incidere sulle concentrazioni sieriche. I pazienti con disfunzione renale che ricevono IONSYS devono essere monitorati attentamente per segni di tossicità da fentanil.

#### Pazienti anziani

Durante la somministrazione di IONSYS i pazienti anziani devono essere tenuti sotto attenta osservazione per l'insorgenza di effetti avversi di fentanil (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Pazienti obesi

Il profilo globale delle reazioni avverse per i pazienti con obesità patologica (IMC >40) non è indicativo di una differenza significativa in termini di sicurezza rispetto ai pazienti con IMC ≤40. Tuttavia, si consiglia cautela nel prescrivere IONSYS a pazienti con obesità patologica poiché potrebbero essere ad aumentato rischio di altre comorbidità respiratorie (p. es. apnea del sonno) potenzialmente in grado di predisporli a ipoventilazione o reazioni avverse più gravi (vedere paragrafo 4.8).

#### Compromissione dell'udito

IONSYS deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione dell'udito, i quali potrebbero non essere in grado di percepire i segnali acustici emessi dal sistema.

#### Chirurgia toracica e addominale superiore

Essendo disponibili solo dati limitati nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia toracica e addominale superiore, IONSYS deve essere usato con cautela in questi pazienti.

#### Stato fisico

La sicurezza di IONSYS in pazienti con stato fisico equivalente al grado IV della classificazione ASA (American Society of Anesthesiologists) (ovvero pazienti con malattia sistemica grave che costituisce un pericolo costante per la vita) non è stata stabilita.

#### Pazienti con polimorfismi genetici del CYP3A4 e CYP3A5

La letteratura pubblicata indica un potenziale aumento dell'esposizione a fentanil nei pazienti con polimorfismi genetici che possono influenzare il CYP3A4 e il CYP3A5, con una minima variabilità nelle concentrazioni associata alla somministrazione transdermica; pertanto, IONSYS deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2)

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'uso concomitante di altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale, compresi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, miorilassanti, antistaminici con effetto sedativo e bevande alcoliche, può indurre effetti depressivi additivi. Possono verificarsi ipoventilazione, ipotensione e sedazione profonda o coma. Pertanto, l'uso di uno di questi medicinali in concomitanza con IONSYS richiede particolare attenzione nei confronti del paziente e un attento monitoraggio.

Fentanil, un principio attivo con clearance elevata, è metabolizzato in modo rapido e ampio principalmente dal CYP3A4. Itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, somministrato per via orale alla dose di 200 mg/die per 4 giorni non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di fentanil per via endovenosa. Ritonavir orale, uno dei più potenti inibitori del CYP3A4, ha ridotto di due terzi la clearance di fentanil somministrato per via endovenosa. L'uso concomitante di IONSYS con potenti inibitori del CYP3A4 (p. es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) o di moderati inibitori del CYP3A4 (p. es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, succo di pompelmo e verapamil) può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil con potenziale aumento o prolungamento sia degli effetti terapeutici che delle reazioni avverse e conseguente sviluppo di depressione respiratoria grave. In questa situazione occorre prestare particolare attenzione al paziente e tenerlo sotto osservazione. L'uso concomitante di IONSYS con ritonavir o altri inibitori potenti o moderati del CYP3A4 non è raccomandato salvo il paziente venga tenuto sotto attento monitoraggio.

L'uso concomitante di agonisti/antagonisti oppioidi parziali (p. es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) non è raccomandato. Queste sostanze presentano elevata affinità per i recettori oppioidi con attività intrinseca relativamente bassa e pertanto antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi.

#### Medicinali serotoninergici

La co-somministrazione di fentanil con un agente serotoninergico come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) o un inibitore della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI) o un inibitore delle monoammino-ossidasi (iMAO) può aumentare il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente fatale.

L'uso di IONSYS non è raccomandato nei pazienti trattati con inibitori delle monoammino-ossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto è stato segnalato un effetto di grave e imprevedibile potenziamento da parte degli inibitori MAO assunti in concomitanza con analgesici oppioidi.

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### Medicinali topici

Occorre evitare di applicare IONSYS su aree cutanee trattate con medicinali per uso topico. È necessario scegliere una sede di applicazione alternativa.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di fentanil in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). IONSYS non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

La somministrazione durante il parto non è raccomandata in quanto fentanil attraversa la placenta e il centro respiratorio del feto è sensibile agli oppiacei. Qualora IONSYS venga somministrato alla madre durante il parto, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il bambino. In seguito a trattamento prolungato, fentanil può provocare sintomi da astinenza nel neonato.

#### Allattamento

Fentanil è escreto nel latte materno. Si consiglia di non allattare nelle 24 ore successive alla rimozione di IONSYS.

### Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti di fentanil sulla fertilità. Studi su ratti hanno mostrato un calo della fertilità e una maggiore mortalità embrionale (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Gli analgesici oppioidi compromettono le capacità fisiche e/o mentali necessarie per l'esecuzione di attività potenzialmente pericolose (come guidare veicoli o usare macchinari). I pazienti devono essere avvisati che, in presenza di sonnolenza, capogiri o disturbi della vista, non devono guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono nausea, vomito e reazioni nella sede di applicazione come eritema e prurito. Sono state perlopiù di intensità da lieve a moderata. Le reazioni avverse più gravi comprendono ipotensione e apnea e tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per la loro insorgenza.

#### Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate con IONSYS nel corso di studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Tutte le reazioni avverse sono elencate per classe sistemica organica e frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>        | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b>       | <b>Non comune</b>                                                                          | <b>Raro</b>                               |
|----------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Infezioni e infestazioni</b>                    |                     |                     |                                                                                            | Rinite                                    |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>      |                     |                     | Anemia                                                                                     |                                           |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                     |                     | Appetito ridotto                                                                           | Ipocalcemia<br>Ipoglicemia<br>Ipokaliemia |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                     | Insonnia            | Sogni anormali<br>Agitazione<br>Ansia<br>Stato confusionale<br>Allucinazione<br>Nervosismo | Depressione<br>Pensieri anormali          |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               |                     | Capogiri<br>Cefalea | Emicrania<br>Parestesia<br>Sonnolenza<br>Sincope                                           | Disgeusia<br>Ipoestesia                   |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                       |                     |                     | Visione offuscata                                                                          |                                           |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>     |                     |                     |                                                                                            | Vertigini                                 |
| <b>Patologie cardiache</b>                         |                     |                     | Tachicardia                                                                                | Bradicardia                               |
| <b>Patologie vascolari</b>                         |                     | Ipotensione         | Ipertensione,<br>ipotensione                                                               |                                           |

|                                                                                 |                                 |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 |                                 |                                                                                                                                                       | ortostatica,<br>vasodilatazione                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |                                 | Ipossia                                                                                                                                               | Apnea<br>Tosse<br>Dispnea<br>Singhiozzo<br>Ipoventilazione                                                                                                                | Disturbo polmonare                                                                                                                       |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              | Nausea<br>Vomito                | Stitichezza<br>Dolore addominale                                                                                                                      | Bocca secca<br>Dispepsia<br>Flatulenza<br>Ileo                                                                                                                            | Distensione addominale<br>Diarrea<br>Eruttazione                                                                                         |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                 | Prurito                                                                                                                                               | Eruzione cutanea<br>Iperidrosi                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                 |                                                                                                                                                       | Dolore dorsale<br>Dolore agli arti                                                                                                                                        | Ipertonia<br>Mialgia                                                                                                                     |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                                              |                                 | Ritenzione urinaria                                                                                                                                   | Oliguria                                                                                                                                                                  | Disuria                                                                                                                                  |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | Eritema in sede di applicazione | Edema in sede di applicazione<br>Prurito in sede di applicazione<br>Reazione in sede di applicazione<br>Vescicole in sede di applicazione<br>Piressia | Dolore in sede di applicazione<br>Secchezza in sede di applicazione<br>Papule in sede di applicazione<br>Astenia<br>Brividi<br>Reazione in sede di applicazione<br>Dolore | Dolore toracico<br>Malessere<br>Parestesia in sede di applicazione<br>Edema in sede di iniezione<br>Dolore in sede di iniezione<br>Edema |
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>                  |                                 |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                           | Complicazione di ferita                                                                                                                  |
| <b>Procedure mediche e chirurgiche</b>                                          |                                 |                                                                                                                                                       | Terapia di patologia gastrointestinale                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |

#### Popolazione pediatrica

I dati sull'uso di IONSYS nella popolazione pediatrica si limitano alle informazioni emerse da un unico studio clinico, nell'ambito del quale 28 pazienti pediatrici, di età compresa tra 6 e 16 anni, sono stati trattati con IONSYS fentanil 40 microgrammi dopo insufficiente analgesia con IONSYS fentanil 25 microgrammi. Tra questi pazienti l'incidenza di nausea è risultata simile a quella dei pazienti adulti; tuttavia, vomito (32,1%) e febbre (60,7%) sono stati individualmente segnalati con frequenza maggiore rispetto agli adulti. In conclusione, la dimensione limitata dell'esposizione pediatrica globale è insufficiente per determinare la dose sicura ed efficace di IONSYS in pazienti di età inferiore a 18 anni.

#### Popolazione anziana

I pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) hanno costituito il 28% (499/1.763) dell'esposizione totale a IONSYS 40 microgrammi nell'ambito di studi clinici controllati, con circa il 10% (174/1.763) delle esposizioni relative a pazienti di età  $\geq 75$  anni. In tutti gli studi clinici controllati non sono emerse differenze generali nella sicurezza di IONSYS fentanil 40 microgrammi nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni, inclusa una sottopopolazione di età  $\geq 75$  anni) e nei pazienti adulti. Pertanto, il profilo delle reazioni avverse non è indicativo di una differenza significativa in termini di sicurezza rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni.

#### Pazienti obesi

Nella popolazione degli studi clinici controllati, il profilo delle reazioni avverse in pazienti con IMC >40 (86/1.436, pari al 6%) non è risultato significativamente differente rispetto ai pazienti con IMC ≤40. Tuttavia, si consiglia prudenza in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Le manifestazioni da sovradosaggio di fentanil sono un'estensione delle sue azioni farmacologiche; l'effetto più grave è la depressione respiratoria (vedere paragrafo 5.2).

#### Trattamento

Per la gestione della depressione respiratoria, le contromisure da intraprendere nell'immediato comprendono la rimozione del sistema IONSYS e la stimolazione fisica o verbale del paziente. A questi interventi può seguire la somministrazione di uno specifico antagonista oppioide come il naloxone, in base al giudizio clinico del medico curante. La depressione respiratoria a seguito di sovradosaggio può eccedere la durata d'azione dell'antagonista oppioide. L'emivita dell'antagonista può essere breve, pertanto può essere necessaria la sua somministrazione o infusione ripetuta. L'inversione dell'effetto narcotico può comportare l'insorgenza acuta di dolore e il rilascio di catecolamine.

Qualora la situazione clinica lo richieda, occorre liberare e mantenere pervie le vie aeree, possibilmente con una cannula orofaringea o endotracheale, prevedendo la somministrazione di ossigeno e la respirazione assistita o controllata, se opportuno. Occorre inoltre mantenere adeguate la temperatura corporea e l'assunzione di liquidi.

In caso di ipotensione grave o persistente, occorre prendere in considerazione un quadro di ipovolemia e gestire la condizione con un'adeguata somministrazione di liquidi per via parenterale o altri interventi necessari, in base al giudizio clinico del medico curante.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; derivati della fenilpiperidina; codice ATC: N02AB03.

#### Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide, che interagisce principalmente con il recettore  $\mu$  per gli oppioidi.

#### Effetti farmacodinamici

Le sue azioni terapeutiche primarie sono l'analgesia e la sedazione. I suoi effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stitichezza, miosi, dipendenza fisica ed euforia (vedere paragrafo 5.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di IONSYS nel trattamento del dolore acuto post-operatorio da moderato a grave sono state valutate in sette studi controllati su 1.763 pazienti, tre dei quali erano studi controllati con placebo e quattro erano studi con controllo attivo. Gli studi controllati con placebo hanno incluso 791 pazienti prevalentemente di sesso femminile (72%), di razza caucasica (82%), con età media di 45-54 anni (range 18-90 anni) e principalmente sottoposti a interventi di chirurgia addominale del basso ventre (inclusa chirurgia pelvica) e procedure ortopediche sulle ossa. I pazienti venivano arruolati subito dopo l'intervento di chirurgia maggiore se non erano risultati tolleranti agli oppioidi, si riteneva che avrebbero avuto un recupero privo di complicanze e necessitavano di almeno 24 ore di trattamento parenterale con oppioidi. L'uso prolungato di analgesici o l'uso di analgesici non oppioidi non era consentito. I pazienti sono stati inizialmente titolati a una dose di fentanil o morfina per via endovenosa che ha consentito loro di raggiungere una condizione di comfort, quindi sono stati randomizzati a IONSYS o a un sistema corrispondente con placebo. Durante le prime 3 ore post-arruolamento i pazienti potevano integrare con fentanil in bolo endovenoso al bisogno per raggiungere una condizione di comfort. Successivamente 727 pazienti hanno continuato gli studi usando solo il sistema IONSYS o il sistema di controllo e sono stati valutati per l'efficacia.

L'endpoint primario in ogni studio controllato con placebo era rappresentato dalla percentuale di ritiri a causa di insufficiente analgesia durante il periodo da 3 a 24 ore dopo l'applicazione di IONSYS. Come mostrato nella tabella 1 sottostante, IONSYS (fentanil cloridrato) è risultato superiore a placebo in tutti gli studi. Analisi aggiuntive indicano che il tipo di procedura chirurgica non ha influenzato i trend relativi agli endpoint di efficacia e l'efficacia di IONSYS è risultata simile nel range degli indici di massa corporea presi in considerazione (indice di massa corporea da  $<25$  a  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

| <b>Tabella 1: Pazienti degli studi controllati con placebo (N=727)</b> |                         |                          |                        |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| <b>Percentuale (n) di ritiri a causa di insufficiente analgesia</b>    |                         |                          |                        |
| <b>Ore 3-24</b>                                                        |                         |                          |                        |
| <b>Studio</b>                                                          | <b>IONSYS<br/>n=454</b> | <b>Placebo<br/>n=273</b> | <b>Valore di<br/>p</b> |
| C-2001-011                                                             | 27% (64/235)            | 57% (116/204)            | <0,0001                |
| C-2000-008                                                             | 25% (36/142)            | 40% (19/47)              | 0,049                  |
| C-95-016                                                               | 8% (6/77)               | 41% (9/22)               | 0,0001                 |

IONSYS è stato valutato anche in quattro studi con controllo attivo (partecipanti prevalentemente di sesso femminile (65%), di razza caucasica (85%), con età media di 55 anni (range 18-91 anni), principalmente sottoposti a interventi di chirurgia addominale del basso ventre e procedure ortopediche sulle ossa) nell'ambito dei quali è stato usato come comparatore un regime standard a base di morfina per via endovenosa con analgesia controllata dal paziente (ACP). In questi studi 1.313 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore sono stati randomizzati ad ACP con morfina endovenosa (1 mg di morfina in bolo, 5 minuti di *lock-out*, totale di 10 mg/h) erogata mediante pompa e 1.288 pazienti sono stati randomizzati a IONSYS. Come negli studi controllati con placebo, nell'immediato post-operatorio i pazienti sono stati titolati a fentanil o morfina per via endovenosa, in base al protocollo ospedaliero, fino a raggiungere una condizione di comfort, quindi sono stati randomizzati a IONSYS o ad ACP con morfina endovenosa. Ai pazienti è stato spiegato come utilizzare il sistema di analgesia.

Questi studi hanno confrontato IONSYS e ACP con morfina endovenosa in varie procedure chirurgiche comunemente effettuate nella pratica clinica. Nello studio C-2000-007 sono stati valutati pazienti sottoposti a interventi di chirurgia addominale, toracica o ortopedica; nello studio CAPSS-319 sono stati valutati pazienti sottoposti a interventi di chirurgia di sostituzione totale dell'anca; lo studio CAPSS-320 ha valutato IONSYS in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia addominale e pelvica e lo studio FEN-PPA-401 ha valutato pazienti sottoposti a interventi maggiori di chirurgia addominale o ortopedica. I pazienti potevano restare nel rispettivo studio fino a 72 ore se necessitavano di analgesia parenterale con oppioidi per questo intervallo di tempo. Ogni 24 ore, o prima, se erano state utilizzate tutte le dosi, veniva applicato un nuovo sistema IONSYS in una differente sede cutanea. La terapia aggiuntiva con oppioidi (fentanil o morfina) per via endovenosa era consentita solo durante le prime 3 ore di trattamento con IONSYS o ACP con morfina. Negli studi C-2000-007 e CAPSS-320, dopo 3 ore l'uso concomitante di analgesici non era consentito. Nello studio CAPSS-319, metà dei pazienti di ciascun gruppo ha ricevuto rofecoxib come trattamento perioperatorio e

nello studio FEN-PPA-401 i pazienti non potevano assumere analgesici non oppioidi per l'intero periodo di studio. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla valutazione globale dei pazienti del metodo utilizzato per il controllo del dolore a 24 ore al fine di verificare l'equivalenza tra IONSYS e ACP con morfina endovenosa mediante un limite di equivalenza specificato a priori pari a  $\pm 10\%$  con intervallo di confidenza bilaterale al 95%. Tutti i pazienti e gli sperimentatori dovevano valutare il metodo di controllo del dolore del paziente in base ai seguenti criteri: scarso, discreto, buono o eccellente. La tabella 2 sottostante riporta i dati di efficacia al termine delle 24 ore per la popolazione di pazienti valutabili. Come mostrato sotto, l'endpoint primario ovvero la percentuale di pazienti con valutazioni "buono" o "eccellente" per i due metodi di analgesia utilizzati in tutti i quattro studi ha dimostrato l'equivalenza, con ciascun intervallo di confidenza al 95% contenuto nei limiti di equivalenza specificati a priori pari a  $\pm 10\%$ .

**Tabella 2**  
**Studi con comparatore attivo (n=2.569) Pazienti valutabili**

| Studio                                                                                                                                    | IONSYS<br>(fentanil)<br>n=1.271 | ACP EV<br>(morfina)<br>n=1.298 | IC 95% <sup>a, b</sup>        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>Valutazione globale del paziente del metodo di analgesia –<br/>prime 24 ore (% di pazienti con valutazione buona o<br/>eccellente)</b> |                                 |                                |                               |
| C-2000-007                                                                                                                                | 75%<br>(232/310)                | 78%<br>(246/316)               | (-9,7%, 3,7%) <sup>a, b</sup> |
| CAPSS-319                                                                                                                                 | 84%<br>(326/389)                | 83%<br>(331/397)               | (-4,7%, 5,6%) <sup>a, b</sup> |
| CAPSS-320                                                                                                                                 | 86%<br>(214/250)                | 85%<br>(212/251)               | (-5,1%, 7,4%) <sup>a, b</sup> |
| FEN-PPA-401                                                                                                                               | 87%<br>(279/322)                | 88%<br>(293/334)               | (-6,2%, 4,0%) <sup>a, b</sup> |

<sup>a</sup> Intervallo di confidenza al 95% per la differenza nelle percentuali

<sup>b</sup> Il limite di equivalenza specificato a priori è  $\pm 10\%$

Negli studi con controllo attivo l'utilizzo di IONSYS è risultato simile a quello di morfina somministrata tramite pompa endovenosa con ACP. Anche la quantità media di oppioidi aggiuntivi utilizzati in questo intervallo di tempo è risultata simile nei pazienti trattati con IONSYS e ACP con morfina (ovvero nei quattro studi la dose media di morfina è stata di 5,0-7,5 mg nei pazienti trattati con IONSYS rispetto a 5,4-7,7 mg nei pazienti in ACP con morfina). I pazienti che hanno completato 24 ore di trattamento con IONSYS nei sette studi controllati hanno usato un numero variabile di dosi rispetto alle 80 disponibili, con una media di 29,0 dosi/paziente (range 0-93 dosi); la maggioranza dei pazienti (56,5%) ha usato tra le 11 e le 50 dosi. Un unico sistema IONSYS ha rilasciato un numero di dosi sufficiente per il 99% dei pazienti nell'arco delle 24 ore.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con IONSYS in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del dolore acuto. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Quando viene azionata una dose, una corrente elettrica sposta una quantità prestabilita di fentanil dal contenitore del principio attivo attraverso la pelle facendola entrare nella circolazione sistemica. IONSYS rilascia una dose nominale di 40 microgrammi di fentanil nell'arco di ciascun periodo di somministrazione di 10 minuti allo stato stazionario. La biodisponibilità sistemica media è dell'87%. Quando il sistema viene

rimosso dopo l'ultima dose, la riduzione della concentrazione sierica di fentanil è simile a quella di fentanil per via endovenosa.

L'assorbimento di fentanil da IONSYS è simile se applicato sulla parte superiore esterna del braccio o sul torace. Quando il sistema è applicato sulla parte inferiore interna del braccio, la quantità di fentanil assorbita è inferiore del 20% circa rispetto all'applicazione sulla parte superiore esterna del braccio o sul torace. La farmacocinetica di fentanil è simile, sia in singola applicazione che in applicazioni multiple nelle 24 ore.

L'assorbimento sistemico di fentanil aumenta in funzione del tempo, indipendentemente dalla frequenza di somministrazione, e la dose iniziale è di circa 16 microgrammi. L'assorbimento allo stato stazionario della dose nominale da 40 microgrammi viene raggiunto circa 12 ore dopo l'applicazione, a indicare un aumento della permeabilità cutanea a fentanil nel corso delle prime 12 ore. Il profilo di assorbimento farmacocinetico si ripete ad ogni applicazione in una nuova sede, pertanto ad ogni nuova applicazione l'assorbimento è inizialmente più basso. Di conseguenza, per mantenere i livelli ematici di fentanil, il paziente potrebbe aver bisogno di attivare IONSYS con maggiore frequenza.

Quando IONSYS viene applicato senza l'attivazione di corrente elettrica, il tasso di assorbimento medio di fentanil nell'arco delle 24 ore è di 2,3 microgrammi di fentanil/ora, a indicare un rilascio passivo minimo.

Le concentrazioni sieriche medie osservate in pazienti nel post-operatorio sono risultate comprese nel range di 0,4-1,5 ng/ml in un periodo di somministrazione di 24 ore. In generale, la massima concentrazione sierica di fentanil viene raggiunta circa 15 minuti dopo l'attivazione di una dose.

Dopo il rilascio di una dose al bisogno con IONSYS, fentanil ha un'emivita di assorbimento di circa 15 minuti.

### Distribuzione

Fentanil è altamente lipofilico e ben distribuito oltre il sistema vascolare, con un volume di distribuzione apparente elevato. Fentanil presenta un profilo farmacocinetico di distribuzione tricompartimentale. In somministrazione endovenosa, l'emivita di distribuzione iniziale è di circa 6 minuti; la seconda emivita di distribuzione è di 1 ora e l'emivita terminale è di 13 ore. Fentanil ha una capacità di legame con le proteine plasmatiche dell'80-85%. La principale proteina di legame è la alfa-1-glicoproteina acida ma sia l'albumina che le lipoproteine contribuiscono in una certa misura. La frazione libera di fentanil aumenta con l'acidosi.

Il volume medio di distribuzione di fentanil allo stato stazionario è di 6 L/kg, la clearance media è di 53 L/h.

### Biotrasformazione

Fentanil è metabolizzato principalmente nel fegato in norfentanil da parte dell'isoforma CYP3A4. Negli studi condotti sugli animali norfentanil non è risultato farmacologicamente attivo. Oltre il 90% della dose di fentanil somministrata viene eliminata per biotrasformazione in metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati. La pelle non risulta metabolizzare il fentanil somministrato per via transdermica.

### Eliminazione

Circa il 75% di fentanil è escreto nelle urine, la maggior parte sotto forma di metaboliti, e meno del 10% è escreto immodificato come principio attivo. Il 9% circa della dose è recuperato nelle feci, principalmente sotto forma di metaboliti. La clearance plasmatica totale di fentanil in seguito a somministrazione endovenosa è di circa 42 L/h.

### Linearità/non linearità

Nel range di 25-60 microgrammi per dose è stata dimostrata proporzionalità della dose. Nessuno dei quattro fattori demografici presi in considerazione [peso (pazienti magri/obesi), età, razza o sesso] ha avuto un effetto significativo sull'esposizione al principio attivo (AUC) dopo l'utilizzo di IONSYS.

## Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le concentrazioni sieriche minime di fentanil efficaci come analgesico in pazienti naïve agli oppioidi trattati per il dolore acuto post-operatorio variano da 0,2 a 1,2 ng/mL; la frequenza degli effetti indesiderati aumenta a livelli sierici superiori a 2 ng/mL.

### Pazienti con polimorfismi genetici del CYP3A4 e del CYP3A5

La letteratura pubblicata indica che i polimorfismi a singolo nucleotide CYP3A4\*22 e CYP3A5\*3 influenzano il metabolismo fentanil-norfentanil con un potenziale aumento dell'esposizione a fentanil in pazienti che presentano questi polimorfismi genetici. È stato dimostrato in letteratura che i polimorfismi genetici sono responsabili solo di una minima variabilità nelle concentrazioni di fentanil associata alla somministrazione transdermica. Un altro articolo pubblicato su 52 pazienti anziani di nazionalità giapponese post-operatori trattati con un'infusione endovenosa (EV) continua di fentanil (0,5-1,5 µg/kg/h) ha evidenziato un aumento dell'esposizione a fentanil nel gruppo con polimorfismo CYP3A5\*3 (3\*/3\*) rispetto al gruppo con polimorfismo 1\*. La rilevanza clinica del dato emerso da queste pubblicazioni non è nota; tuttavia, occorre cautela nella somministrazione di IONSYS a pazienti con polimorfismi genetici del CYP3A4 e del CYP3A5 (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Studi standard di tossicità della riproduzione e dello sviluppo sono stati condotti con fentanil somministrato per via parenterale. In uno studio condotto sui ratti fentanil non ha alterato la fertilità maschile. Studi effettuati su esemplari femmina di ratto hanno evidenziato un calo della fertilità e un aumento della mortalità embrionale.

Gli effetti embrionali sono risultati dovuti a tossicità materna e non agli effetti diretti del principio attivo sullo sviluppo embrionale. Negli studi condotti su due specie (ratti e conigli) non sono emerse indicazioni di effetti teratogeni. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, il tasso di sopravvivenza della progenie è risultato significativamente ridotto a dosi che determinavano una leggera riduzione del peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto ad alterate cure materne o potrebbe essere un effetto diretto di fentanil sulla progenie. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della progenie.

I test di mutagenicità su batteri e roditori hanno prodotto risultati negativi. Fentanil ha indotto effetti mutageni nelle cellule di mammifero in vitro, in maniera comparabile ad altri analgesici oppioidi. Un rischio di mutagenicità per l'uso di dosi terapeutiche appare improbabile, poiché gli effetti si sono manifestati solo a concentrazioni elevate.

Da uno studio di cancerogenicità (iniezioni sottocutanee giornaliere di fentanil cloridrato per 2 anni a ratti Sprague-Dawley) non sono emersi dati indicativi di potenziale oncogenico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Base del sistema:

- *base*: polietilentereftalato modificato con glicole
- *idrogel anodico*: poliacrilina, acqua depurata, idrossido di sodio, alcol polivinilico
- *idrogel catodico*: acqua depurata, cloruro di sodio, sodio citrato, acido polivinilico, acido citrico anidro, cetilpiridinio cloruro
- *elettrodo anodico*: strati di lamina d'argento e nastro adesivo elettricamente conduttivo
- *elettrodo catodico*: strati di materiale composito a base di poliisobutilene/cloruro d'argento/nero di carbonio, lamina d'argento e nastro adesivo elettricamente conduttivo

- *adesivo cutaneo*: polibutene, poliisobutilene ed estere di colofonia
- *pellicola di protezione*: film di poliestere rivestito con silicone su un lato.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Usare immediatamente dopo l'apertura.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni sistema IONSYS è confezionato in un astuccio termoformato sigillato. L'astuccio contiene un dispositivo di controllo e una bustina con l'unità di rilascio del farmaco. La lamina della bustina è formata da uno strato di nylon, da un foglio di alluminio e da uno strato termoadesivo di un copolimero di polietilene e di acido polimetacrilico.

Ogni astuccio è confezionato in una scatola di cartone pieghevole. Ogni scatola contiene 6 sistemi.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il contatto con l'idrogel può essere dannoso per l'uomo. Qualora l'idrogel di fentanil entri a contatto con la pelle durante l'applicazione o la rimozione, l'area deve essere lavata con abbondante acqua. Non usare sapone, alcol o altri solventi per eliminare l'idrogel in quanto possono aumentare la capacità di penetrazione cutanea del principio attivo.

### Smaltimento

All'interno dell'alloggiamento rosso dell'idrogel, il sistema IONSYS già utilizzato contiene ancora una quantità di fentanil pericolosa. Durante la rimozione di IONSYS dalla pelle del paziente e lo smaltimento occorre indossare un paio di guanti. Il sistema utilizzato deve essere maneggiato con cura ai lati e in alto, evitando il contatto con l'idrogel.

Il sistema è progettato in modo da smaltire separatamente l'alloggiamento dell'idrogel e l'unità di controllo.

Per smaltire un sistema IONSYS utilizzato:

1. Tenere il dispositivo di controllo in una mano e con l'altra tirare la linguetta rossa per separare l'alloggiamento dell'idrogel dal sistema.
2. Piegare a metà l'alloggiamento dell'idrogel, con il lato adesivo rivolto verso l'interno.
3. Smaltire l'alloggiamento così piegato in conformità alla normativa locale vigente per i medicinali oppioidi.
4. Smaltire il resto del sistema, inclusi i componenti elettronici, in conformità con le procedure ospedaliere per le batterie usate.

È necessario prevedere disposizioni locali per garantire la corretta restituzione dei sistemi utilizzati (p. es. alle farmacie ospedaliere) per lo smaltimento della quantità residua di fentanil presente nell'idrogel. Il

medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1050/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.     PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C.     ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di IONSYS in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve convenire con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

A seguito di discussioni e concertazioni con le Autorità nazionali competenti di ciascuno Stato membro dove IONSYS sarà lanciato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi

che tutti gli operatori sanitari che prevedibilmente prescriveranno, dispenseranno o somministreranno IONSYS siano informati, a mezzo di una lettera informativa, sulla possibilità di accedere / abbiano accesso a quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e Foglio illustrativo
- istruzioni per l'uso e lo smaltimento di IONSYS
- materiale educativo (inclusa la checklist per i medici prescrittori) per gli operatori sanitari

**Il Programma educativo per i professionisti sanitari** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- informazioni sull'uso adeguato del prodotto riguardo a errori terapeutici (inclusa l'esposizione accidentale), malfunzionamento/guasto del dispositivo, smaltimento del prodotto e misuse/abuso/diversione/assuefazione e dipendenza;
- informazioni in cui sia ribadito che IONSYS è un dispositivo controllato dal paziente da usare solo in ambito ospedaliero e che gli operatori sanitari devono attenersi alle prassi standard per il monitoraggio dei pazienti che utilizzano tali dispositivi;
- informazioni per aiutare gli operatori sanitari a selezionare i pazienti adatti al trattamento con IONSYS;
- l'importanza dell'operatore sanitario, in quanto deve assicurarsi che il paziente comprenda il funzionamento del sistema IONSYS e che solo il paziente può azionare il pulsante di rilascio delle dosi durante l'uso;
- l'importanza di leggere le "Istruzioni per l'uso e lo smaltimento di IONSYS", inclusa la guida alla risoluzione dei problemi, e di assicurarsi che il paziente sappia come agire in caso di malfunzionamento/guasto del dispositivo;
- una checklist per monitorare lo smaltimento incorretto del prodotto al fine di garantire che gli operatori sanitari comprendano i pericoli di una manipolazione non appropriata e di un'esposizione accidentale al sistema IONSYS.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA IN CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IONSYS 40 microgrammi per dose, sistema transdermico  
Fentanil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 sistema contiene fentanil cloridrato equivalente a 9,7 mg di fentanil.  
1 sistema rilascia 40 microgrammi di fentanil per dose, per un massimo di 80 dosi (3,2 mg/24 ore).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche: polietilentereftalato modificato con glicole, acqua depurata, idrossido di sodio, poliacrilina, alcol polivinilico, trisodio citrato diidrato, acido citrico anidro, cetilpiridinio cloruro monoidrato, cloruro di sodio, lamina d'argento, nastro adesivo elettricamente conduttivo (ECAT), poliisobutilene/cloruro d'argento/nero di carbonio, poliisobutene, poliisobutilene, estere di colofonia, poliestere siliconizzato.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

6 sistemi transdermici

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso transdermico  
Non usare se il sigillo dell'astuccio o la bustina contenente l'unità di rilascio del farmaco sono rotti o danneggiati.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Usare immediatamente dopo l'apertura.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Dopo l'uso, nel sistema resta un quantitativo potenzialmente pericoloso di fentanil.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1/15/1050/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELL'ASTUCCIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

IONSYS 40 microgrammi per dose, sistema transdermico  
Fentanil  
Uso transdermico

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

80 dosi

Questo astuccio contiene:  
1 unità di rilascio del farmaco  
1 dispositivo di controllo.

**6. ALTRO**

Non usare se il sigillo dell'astuccio o la bustina contenente l'unità di rilascio del farmaco sono rotti o danneggiati.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Non refrigerare o congelare.  
Per le informazioni sullo smaltimento consultare il foglio illustrativo.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA BUSTINA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

IONSYS 40 microgrammi per dose, sistema transdermico  
Fentanil  
Uso transdermico

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP  
Usare immediatamente dopo l'apertura.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

80 dosi

**6. ALTRO**

Per le informazioni sullo smaltimento consultare il foglio illustrativo.  
Strappare in corrispondenza dell'incisione

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE  
DIMENSIONI**

**DISPOSITIVO IONSYS**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

IONSYS  
Fentanil

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **IONSYS 40 microgrammi per dose, sistema transdermico fentanil**

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è IONSYS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare IONSYS
3. Come usare IONSYS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IONSYS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è IONSYS e a cosa serve**

##### Che cos'è IONSYS

IONSYS è un sistema transdermico (da applicare su pelle intatta) che contiene un forte analgesico (antidolorifico) chiamato fentanil.

##### A cosa serve IONSYS

IONSYS è usato nel trattamento di breve durata del dolore da moderato a grave in adulti a seguito di un intervento chirurgico. IONSYS è usato esclusivamente in ospedale.

##### Come agisce IONSYS

IONSYS è un piccolo dispositivo applicato sulla pelle del torace o della parte superiore del braccio. Agisce rilasciando fentanil attraverso la pelle per alleviare il dolore.

Si rivolga al medico se non si sente meglio o se si sente peggio.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare IONSYS**

##### **Non usi IONSYS:**

- se è allergico a fentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di gravi problemi respiratori o di fibrosi cistica.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare IONSYS se:

- ha una malattia polmonare grave o persistente o problemi respiratori
- ha una battito cardiaco molto rallentato, una bassa pressione arteriosa o un altro problema cardiaco serio
- ha problemi al fegato o ai reni
- ha forti mal di testa, ha avuto un trauma cranico significativo o ha un tumore cerebrale

- ha difficoltà di udito, in quanto dovrà essere in grado di sentire i segnali acustici ('beep') emessi dal dispositivo per sapere se funziona correttamente o se ha un problema
- ha movimenti intestinali atipicamente lenti o soffre di grave stitichezza
- ha subito un intervento di chirurgia toracica o addominale superiore
- è gravemente obeso o soffre di un disturbo chiamato apnea del sonno che causa interruzioni della respirazione durante il sonno e può manifestarsi in individui gravemente obesi.

### **Aspetti importanti da tenere presenti**

IONSYS deve essere rimosso prima di determinate procedure quali cardioversione (corrente elettrica usata per ripristinare il normale ritmo cardiaco), defibrillazione (shock elettrico somministrato al cuore) o diatermia (corrente elettrica usata in fisioterapia o chirurgia). IONSYS deve essere rimosso anche prima di una risonanza magnetica (RM), un esame radiografico o una tomografia (TC).

Informi il medico se ha precedenti di abuso di sostanze.

Informi il medico se ha una condizione genetica (polimorfismo) che influenza determinati enzimi nel suo organismo (CYP3A4 e CYP3A5).

Se lei è in età avanzata, il medico la terrà sotto più attenta osservazione in quanto IONSYS potrebbe avere un effetto più forte su di lei rispetto a un paziente giovane.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di IONSYS non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati in questi pazienti.

### **Altri medicinali e IONSYS**

Informi il medico o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono interferire con il modo in cui IONSYS agisce o aumentare la probabilità di effetti indesiderati. Informi il medico o l'infermiere se:

- sta assumendo medicinali che potrebbero provocare sonnolenza come sonniferi, tranquillanti, medicinali per combattere l'ansia o medicinali per le allergie (antistaminici);
- sta assumendo miorilassanti (prescritti per il mal di schiena) o se deve sottoporsi ad anestesia generale;
- sta assumendo medicinali per l'infezione da HIV (come ritonavir, nelfinavir, amprenavir o fosamprenavir);
- sta assumendo medicinali per infezioni fungine (come ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo);
- sta assumendo medicinali per le infezioni batteriche (come troleandomicina, claritromicina o eritromicina);
- sta assumendo medicinali usati per il trattamento della nausea e del vomito (come aprepitant);
- sta assumendo medicinali usati per l'ipertensione arteriosa o i problemi cardiaci (come diltazem e verapamil);
- sta assumendo antidolorifici detti agonisti parziali come buprenorfina, nalbufina, pentazocina;
- sta assumendo medicinali per la depressione detti inibitori delle monoammino-ossidasi (MAO). Informi il medico o l'infermiere se li ha assunti negli ultimi 14 giorni prima di usare IONSYS;
- sta usando medicinali per uso topico (ovvero che vengono applicati sulla pelle).

### **IONSYS con cibi, bevande e alcol**

Non beva alcol o succo di pompelmo mentre indossa IONSYS perché ciò può aumentare il rischio di pericolosi effetti indesiderati.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico prima di usare IONSYS se è in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Il medico le illustrerà i possibili rischi e i potenziali benefici di IONSYS durante la gravidanza.

IONSYS non deve essere somministrato durante il parto. Se le viene somministrato IONSYS durante il parto, il suo bambino potrebbe avere bisogno di un antidoto alla nascita. Il trattamento prolungato con fentanil, il principio attivo di IONSYS, può provocare sintomi da astinenza nel neonato.

Non usi IONSYS se sta allattando. Fentanil può passare nel latte materno e causare effetti indesiderati al neonato allattato al seno. Lei non deve iniziare l'allattamento fino a quando non siano trascorse 24 ore dalla rimozione del sistema IONSYS.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

IONSYS può provocare sonnolenza, capogiri o offuscamento della vista. Non si metta alla guida né usi macchinari o utensili elettrici dopo la dimissione dall'ospedale se avverte questi effetti indesiderati.

## **3. Come usare IONSYS**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o dell'infermiere. Se ha dubbi su come usare IONSYS o se dimentica le istruzioni ricevute consulti il medico o l'infermiere.

### **Dose raccomandata**

Ogni dose di IONSYS rilascia 40 microgrammi di fentanil.

Lei controlla la sua terapia sotto la guida del medico o dell'infermiere in ospedale. IONSYS eroga il medicinale solo quando viene attivato, pertanto lei controlla la quantità di farmaco che riceve. Lei può assumere una dose ogni qualvolta ne abbia bisogno per alleviare il dolore o appena prima di un'attività che può intensificare il dolore (come fisioterapia, alzarsi dal letto, ecc.). Ogni volta che le viene applicato un nuovo IONSYS, è possibile che inizialmente lei debba assumere più dosi per attenuare il dolore rispetto a più avanti durante il trattamento.

### **Durata del trattamento**

Ogni IONSYS dura un giorno (24 ore) e contiene 80 dosi. IONSYS cessa di funzionare dopo un giorno (24 ore) o una volta erogate 80 dosi, a seconda di quale evento si verifichi per primo. La spia verde si spegne e il display lampeggia mostrando il numero delle dosi erogate. A questo punto il sistema non eroga altre dosi e IONSYS deve essere rimosso dal medico o dall'infermiere.

Il medico o l'infermiere rimuoverà il sistema IONSYS prima che lei lasci l'ospedale. Una volta rimosso IONSYS, lei potrà notare piccoli segni rossastri sulla pelle nel punto in cui era applicato. È un fenomeno comune e non è nulla di cui preoccuparsi. I segni rossi scompariranno nell'arco di pochi giorni o al massimo una settimana.

### **Utilizzo di IONSYS**

- **Non lasci che la sua famiglia o i suoi amici azionino IONSYS per lei.** Solo lei conosce l'intensità del dolore che avverte e solo lei deve azionare IONSYS per rilasciare una dose di farmaco. Per assicurarsi di ricevere la corretta quantità di farmaco, azioni IONSYS non appena il dolore inizia a farsi sentire.
- **Non tocchi il lato adesivo di IONSYS.** Questo lato del sistema contiene materiali chiamati "gel" con i quali non dovrebbe normalmente entrare a contatto. **L'ingestione o il contatto con questi gel può causare difficoltà respiratorie potenzialmente fatali o la morte**, anche dopo che ha smesso di usare il sistema e il sistema è stato rimosso. **Eviti il contatto dei gel con la bocca o gli occhi.**
- **In caso di contatto accidentale con i gel** che si trovano sulla parte inferiore del sistema:
  - **avvisi immediatamente un infermiere o un medico**
  - **si risciacqui le mani con abbondante acqua**
  - **non usi sapone, alcol o altri solventi** per eliminare i gel in quanto possono aumentare la capacità del medicinale di penetrare nella pelle.
- Il medico o l'infermiere le applicherà IONSYS sulla pelle e lo rimuoverà o sostituirà quando necessario. **Solo il medico o l'infermiere può applicare o rimuovere IONSYS.**
  - **Non lo tolga né tenti di riapplicarlo da sé.**
  - **Eviti che IONSYS si bagni** perché potrebbe smettere di funzionare o staccarsi.

## Come usare IONSYS

- Il medico o l'infermiere prepara IONSYS per l'uso e glielo applica sulla parte superiore esterna del braccio o sul torace.
- **Quando la spia verde inizia a lampeggiare lentamente**, IONSYS è pronto per l'erogazione di una dose.
- Per erogare una dose da IONSYS, **premere e rilasciare il pulsante di rilascio delle dosi due volte entro 3 secondi**. Un segnale acustico segnala l'inizio della somministrazione della dose.
  - Quando **la spia verde inizia a lampeggiare più rapidamente** lei saprà che il sistema sta rilasciando la dose.
- L'erogazione di ogni dose dura 10 minuti. In questo intervallo di tempo di 10 minuti IONSYS ignora eventuali altri azionamenti.
- L'erogazione della dose è completa quando **la spia verde riprende a lampeggiare lentamente**. Sul display digitale viene visualizzato il numero di dosi erogate.
- IONSYS è nuovamente pronto per l'uso e lei può somministrarsi una nuova dose in qualsiasi momento ne abbia bisogno. Tuttavia, prema il pulsante solo quando ha bisogno di alleviare il dolore.



**IONSYS emette un segnale acustico ogni volta che viene azionata una nuova dose.** Se il segnale acustico viene emesso in qualsiasi altro momento o più di una volta, avvisi immediatamente il medico o l'infermiere, il quale verificherà il corretto funzionamento di IONSYS.

### Se usa più IONSYS di quanto deve

IONSYS è stato concepito in modo da non poterne usare troppo purché sia solo lei a utilizzarlo e lo faccia solo quando ha bisogno di alleviare il dolore.

Se usa più IONSYS di quanto deve, può sviluppare respiro corto, difficoltà di respirazione, respirazione rapida e superficiale o avere una sensazione di svenimento. Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, **avvisi immediatamente il medico o l'infermiere**.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Se avverte una sensazione di svenimento o se ha difficoltà di respirazione durante il trattamento con IONSYS, avvisi immediatamente il medico o l'infermiere.**

Durante l'uso di IONSYS possono verificarsi gli effetti indesiderati descritti di seguito.

### Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- nausea o vomito
- arrossamento cutaneo nella sede di applicazione

### Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- capogiri
- mal di testa
- prurito cutaneo
- ipotensione arteriosa

- problemi di sonno
- stitichezza, mal di stomaco
- colorazione blu della pelle (labbra e polpastrelli)
- gonfiore, prurito, irritazione o formazione di vescicole cutanee nella sede di applicazione
- incapacità di urinare
- febbre

**Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)**

- vampate
- anemia (bassa conta ematica)
- calo dell'appetito
- ansia
- sogni anomali o allucinazioni (vedere o sentire cose che non ci sono)
- sensazione di confusione o di agitazione
- grave mal di testa (emicrania)
- nervosismo
- sensazione di "punture d'aghi e spilli"
- sonnolenza
- visione offuscata
- pallore, sensazione di stanchezza o mancanza di energia
- battito cardiaco accelerato o irregolare
- respiro corto o interruzioni della respirazione
- tosse, singhiozzo
- eruzione cutanea
- sudorazione eccessiva
- svenimento
- bocca secca
- frequenza di minzione (passaggio di urina) ridotta rispetto alla norma
- indigestione
- flatulenza, difficoltà di evacuazione
- brividi
- mal di schiena, dolore a braccia o gambe
- dolore, pustole o secchezza cutanea nella sede di applicazione
- ipertensione arteriosa
- crollo della pressione arteriosa quando ci si alza in piedi
- attività intestinale ridotta
- frequenza di respirazione lenta
- dolore in tutto il corpo

**Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)**

- starnuti, prurito e congestione o secrezione nasale
- bassi livelli sierici di calcio/glucosio/potassio
- depressione, pensieri anomali
- alterazione del senso del gusto
- diminuzione del senso del tatto o della sensibilità
- vertigini
- battito cardiaco lento
- malattia polmonare
- gonfiore addominale, diarrea, eruttazione
- tensione muscolare, dolore muscolare
- dolore durante la minzione
- dolore toracico, sensazione di disagio o fastidio generale
- formicolio, pizzicore, gonfiore o dolore nella sede di applicazione di IONSYS
- complicazioni nella guarigione delle ferite

- ritenzione idrica/gonfiore del corpo

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare IONSYS**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sull'etichetta dell'astuccio o della bustina dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

È il personale ospedaliero a conservare IONSYS. Il sistema IONSYS utilizzato viene smaltito dal personale medico.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene IONSYS**

Il principio attivo contenuto in IONSYS è fentanil cloridrato. Ogni sistema IONSYS contiene fentanil cloridrato equivalente a 9,7 mg di fentanil ed eroga 40 microgrammi di fentanil per dose fino a un massimo di 80 dosi (3,2 mg/24 ore).

Gli altri componenti sono:

*base del sistema:* polietilentereftalato modificato con glicole

*idrogel anodico:* poliacrilina, acqua depurata, idrossido di sodio, alcol polivinilico

*idrogel catodico:* acqua depurata, cloruro di sodio, citrato di sodio, alcol polivinilico, acido citrico anidro, cetilpiridinio cloruro

*elettrodo anodico:* strati di lamina d'argento e nastro adesivo elettricamente conduttivo

*elettrodo catodico:* strati di materiale composito a base di poliisobutilene/cloruro d'argento/nero di carbonio, lamina d'argento e nastro adesivo elettricamente conduttivo

*adesivo cutaneo:* polibutene, poliisobutilene ed estere di colofonia

*pellicola di protezione:* film di poliestere rivestito con silicone su un lato.

### **Descrizione dell'aspetto di IONSYS e contenuto della confezione**

IONSYS è un sistema transdermico formato da un dispositivo di controllo elettronico (parte superiore) e da un'unità di rilascio del farmaco (base di colore rosso). Il dispositivo di controllo, in plastica bianca, con l'identificativo 'IONSYS', ha un display digitale, una finestrella con una spia luminosa e un pulsante di rilascio delle dosi. L'unità di rilascio del farmaco è di colore blu sul lato che la collega al dispositivo di controllo e ha una base di colore rosso contenente gli idrogel, uno dei quali contiene fentanil cloridrato.

Ogni scatola di IONSYS contiene 6 sistemi.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Incline Therapeutics Europe Ltd

21 St. Thomas Street

Bristol

BS1 6JS

Regno Unito

Tel: +44 (0)800 587 4149 o +44 (0)203 684 6344

Email: [medical.information@themedco.com](mailto:medical.information@themedco.com)

### Produttore

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA**

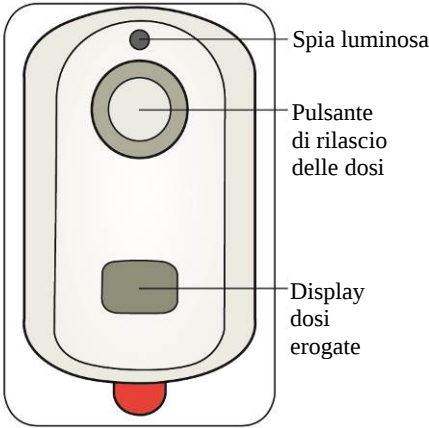
### Altre fonti d'informazioni

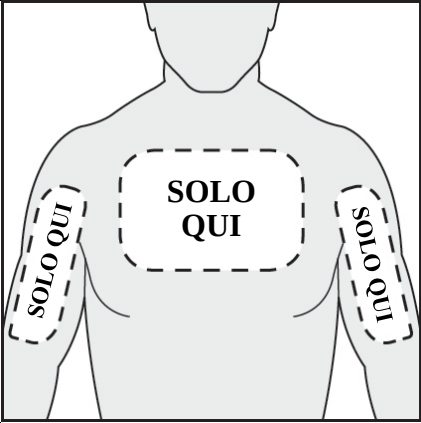
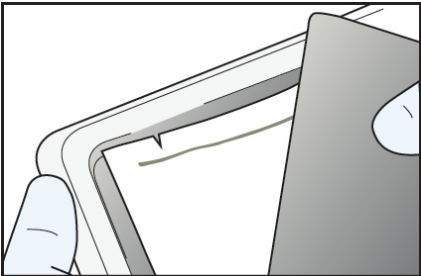
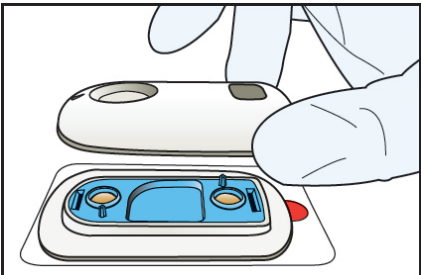
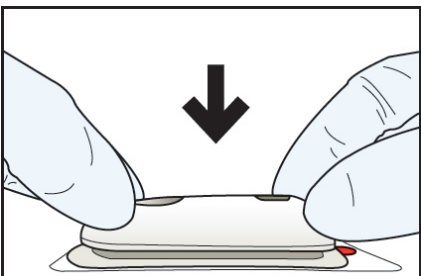
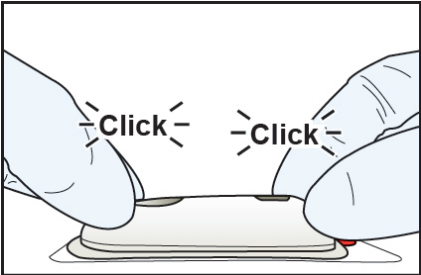
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

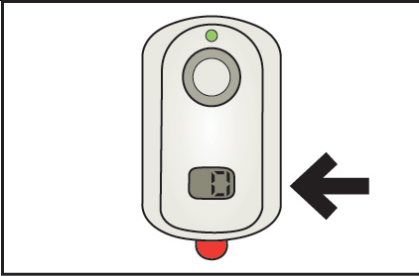
-----

### Informazioni per l'operatore sanitario:

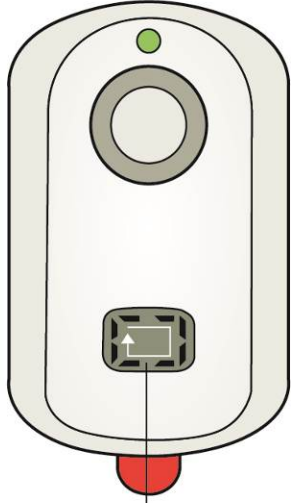
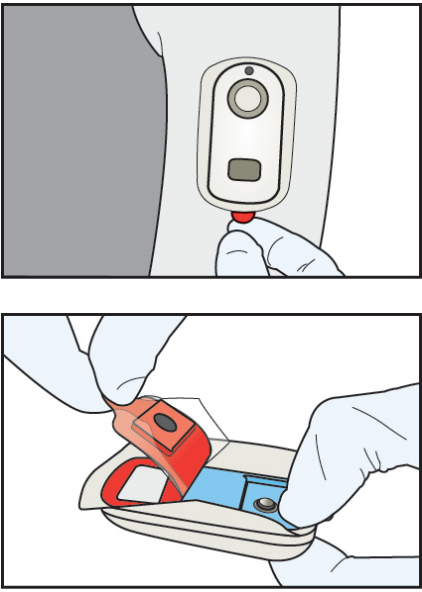
#### Istruzioni per l'uso e lo smaltimento

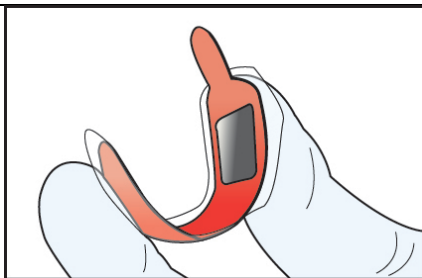
|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>IONSYS (fentanil 40 microgrammi per dose, sistema transdermico, con un massimo di 80 dosi (3,2 mg/24 ore)).</p> <p>Monouso.</p> <p>IONSYS non deve essere usato se il sigillo dell'astuccio o la bustina contenente l'unità di rilascio del farmaco sono rotti o danneggiati.</p> <p>Una volta applicato, IONSYS funziona per 24 ore o per 80 dosi, a seconda di quale evento si verifichi per primo, quindi cessa di funzionare.</p> <p>Per ulteriori informazioni su IONSYS, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).</p>                                                                                                                                  |
|                                                                                    | <p><b>1. Preparazione della sede di applicazione</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Usare solo 1 sistema IONSYS alla volta.</li><li>• Per l'applicazione scegliere un'area con pelle sana e intatta (non irritata e non irradiata) <b>SOLO</b> sul torace o sulla parte superiore esterna del braccio. IONSYS non deve essere applicato su aree con pelle anormale, come cicatrici, ustioni, tatuaggi o trattate con medicinali per uso topico.</li><li>• Prima di applicare il sistema occorre tagliare (non radere, per evitare di irritare la pelle) i peli in eccesso nella sede di applicazione. IONSYS non deve essere applicato in un'area già utilizzata.</li></ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prima di applicare IONSYS, la sede d'applicazione deve essere pulita con un normale batuffolo di cotone imbevuto di alcol lasciandola asciugare completamente. Per pulire la sede d'applicazione, non devono essere usati saponi, oli, lozioni o qualunque altro agente che potrebbe irritare la pelle o alterarne le caratteristiche di assorbimento.</li> <li>• Quando si sostituisce un sistema IONSYS, il nuovo sistema deve essere applicato in una differente sede cutanea sul torace o sulla parte superiore esterna del braccio.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <br><br><br> | <h2 data-bbox="676 577 1034 609">2. Assemblaggio di IONSYS</h2> <p data-bbox="676 645 1401 712">Prima di applicare IONSYS al paziente, occorre completare i seguenti passaggi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante l'assemblaggio/la manipolazione di IONSYS è necessario indossare un paio di guanti. Aprire l'astuccio tirando via il coperchio. Estrarre la bustina e il dispositivo di controllo. Aprire la bustina contenente l'unità di rilascio del farmaco a partire dall'incisione pre-tagliata e continuare strappando attentamente lungo la parte alta della bustina.</li> <li>• Estrarre l'unità di rilascio del farmaco dalla bustina e posizionarla su una superficie rigida e piana.</li> <li>• Allineare le forme corrispondenti del dispositivo di controllo e dell'unità di rilascio del farmaco e premere saldamente le due parti ai due estremi.</li> </ul> |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Una volta assemblato, il display digitale del dispositivo di controllo completa un breve autotest durante il quale viene emesso un segnale acustico udibile, la spia rossa lampeggia una volta e sul display digitale lampeggia il numero “88”. Al termine dell’autotest, sul display viene visualizzato il numero “0” e la spia verde lampeggia lentamente a indicare che IONSYS è pronto per l’applicazione.</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <h3>3. Applicazione di IONSYS</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rimuovere ed eliminare la pellicola di protezione in plastica trasparente che copre l’adesivo. Prestare attenzione a non toccare gli idrogel.</li> <li>Tenere premuto saldamente in sede IONSYS per almeno 15 secondi, con la parte adesiva a contatto con la pelle del torace o della parte superiore del braccio del paziente. Esercitare pressione con le dita attorno ai bordi esterni per garantire l’aderenza alla sede di applicazione. <b>Non premere il pulsante di rilascio delle dosi.</b></li> <li>Se in qualsiasi momento durante l’uso IONSYS inizia a distaccarsi dalla pelle, è possibile usare un cerotto non allergenico per far aderire i bordi e garantire il contatto totale con la pelle. Nell’applicare il cerotto occorre prestare attenzione a non coprire la finestrella con la spia luminosa, il display digitale o il pulsante di rilascio delle dosi.</li> <li>Ogni IONSYS può essere utilizzato per 24 ore a partire dall’assemblaggio o fino alla somministrazione di 80 dosi, a seconda di quale evento si verifichi per primo. A quel punto IONSYS si spegne e non eroga più altre dosi. Se è necessaria un’analgesia aggiuntiva con oppioidi, occorre applicare un nuovo IONSYS in una differente sede cutanea dopo aver rimosso ed eliminato il sistema IONSYS precedente.</li> <li>I pazienti non devono indossare più di un sistema IONSYS alla volta. Un sistema IONSYS usato non deve essere riapplicato su un paziente.</li> </ul> |
|                                                                                    | <h3>4. Dimostrare al paziente come usare IONSYS</h3> <p>Tenere presente che <b>solo</b> il paziente può toccare il pulsante di rilascio delle dosi. Spiegare al paziente quanto segue.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quando <u>la spia verde lampeggia lentamente</u>, IONSYS è pronto per l’erogazione di una dose.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Cerchio che gira durante l'erogazione</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per erogare una dose, premere e rilasciare il pulsante di rilascio delle dosi <u>2 volte</u> entro 3 secondi. Quando il sistema inizia a erogare una dose, emette un singolo segnale acustico.</li> <li>• Quando <u>la spia verde lampeggia rapidamente</u>, il sistema sta rilasciando la dose.</li> <li>• Nell'intervallo di erogazione della dose di 10 minuti IONSYS ignora eventuali altri azionamenti del pulsante.</li> <li>• L'erogazione della dose è terminata quando <u>la frequenza di lampeggio della spia verde passa da veloce a lenta</u>.</li> <li>• Se il sistema emette ulteriori segnali acustici, occorre informare il medico o l'infermiere.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                             | <h3>5. Rimozione ed eliminazione di IONSYS</h3> <p>Vedere anche le istruzioni riportate al paragrafo 6.6 del RCP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante la rimozione di IONSYS dalla pelle è necessario indossare un paio di guanti e occorre prestare attenzione a evitare di toccare gli idrogel. Se durante la rimozione l'idrogel contenente fentanil entra a contatto con la pelle, occorre risciacquare l'area con abbondante acqua senza usare sapone.</li> <li>• IONSYS può essere rimosso in qualunque momento. Tuttavia, una volta rimosso, lo stesso IONSYS non può più essere riapplicato.</li> <li>• Al termine delle 24 ore di utilizzo o una volta erogate 80 dosi, rimuovere IONSYS sollevando delicatamente la linguetta rossa e staccandolo dalla sede di applicazione cutanea. Qualora il paziente necessiti di analgesia aggiuntiva o di proseguire l'analgesia, è possibile applicare un nuovo IONSYS in un'altra sede cutanea sulla parte superiore esterna del braccio o sul torace. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenere il dispositivo di controllo in una mano e con l'altra tirare la linguetta rossa per separare l'alloggiamento dell'idrogel dal sistema.</li> <li>• Piegare a metà l'alloggiamento dell'idrogel, con il lato adesivo rivolto verso l'interno.</li> <li>• Smaltire l'alloggiamento così piegato in conformità alla normativa locale vigente per i medicinali oppioidi.</li> </ul> </li> <li>• Smaltire il resto del sistema, inclusi i componenti elettronici, in conformità con le procedure ospedaliere per le batterie usate.</li> </ul> |



### IONSYS – Risoluzione dei problemi

Ogni IONSYS è concepito per rilasciare fino a 80 dosi da 10 minuti di fentanil nell'arco di 24 ore. La tabella sottostante riporta i differenti messaggi di errore che possono essere generati dal sistema, unitamente alla probabile causa e alla possibile soluzione.

| Messaggio di errore/feedback                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Probabile causa                                         | Azione necessaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Nessuna spia luminosa</p>  <p>Nessun segnale acustico</p> <p>Display vuoto</p>                                                                                                                                                                                                  | <p>Livello basso delle batterie o sistema difettoso</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non usare il sistema.</li> <li>2. Smaltire il sistema conformemente al Punto 5 sopra – Rimozione ed eliminazione di IONSYS.</li> <li>3. Applicare un nuovo sistema in una differente sede cutanea.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Spia rossa lampeggiante per 15 secondi</p>  <p>Segnale acustico per 15 secondi</p> <p>Numero fisso</p> <p>Scarsa aderenza di IONSYS</p>  <p>Fissare con nastro lungo i bordi verticali</p> | <p>Contatto cutaneo inadeguato</p>                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se IONSYS si allenta o inizia a distaccarsi dalle pelle, fissarlo alla cute del paziente premendo saldamente i bordi o ricorrendo all'uso di un cerotto non allergenico.</li> <li>2. Il nastro deve essere applicato lungo i bordi del sistema IONSYS senza coprire il display o il pulsante di rilascio delle dosi.</li> <li>3. Se il sistema emette nuovamente un segnale acustico, rimuoverlo e smaltirlo e applicare un nuovo sistema in una differente sede cutanea.</li> </ol> |
| <p>Spia rossa lampeggiante</p>  <p>Segnale acustico continuo</p> <p>Numero fisso</p>                                                                                                                                                                                             | <p>Errore di sistema</p>                                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rimuovere il sistema dal paziente.</li> <li>2. Tenere premuto il pulsante di rilascio delle dosi fino a far cessare il segnale acustico e ripristinare il display.</li> <li>3. Smaltire il sistema conformemente al Punto 5 sopra – Rimozione ed eliminazione di IONSYS.</li> <li>4. Applicare un nuovo sistema in una differente sede cutanea.</li> </ol>                                                                                                                           |
| <p>Nessuna spia luminosa</p>  <p>Nessun segnale acustico</p> <p>Numero lampeggiante</p>                                                                                                                                                                                          | <p>Fine uso a 24 ore o dopo 80 dosi</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rimuovere il sistema dal paziente.</li> <li>2. Tenere premuto il pulsante di rilascio delle dosi fino a ripristinare il display.</li> <li>3. Smaltire il sistema conformemente al Punto 5 sopra – Rimozione ed eliminazione di IONSYS.</li> <li>4. Applicare un nuovo sistema in una</li> </ol>                                                                                                                                                                                      |

|  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
|  |  | differente sede cutanea. |
|--|--|--------------------------|

Qualora l'operatore sanitario sospetti un guasto o il malfunzionamento del dispositivo, occorre rimuovere immediatamente IONSYS dal paziente e contattare The Medicines Company.

L'operatore sanitario deve assicurarsi che il paziente abbia compreso che, in caso di sospetto guasto o malfunzionamento del sistema, deve avvisare immediatamente l'operatore sanitario.