

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Instanyl 50 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór
Instanyl 100 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór
Instanyl 200 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Instanyl 50 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór

Każdy ml roztworu zawiera fentanylu cytrynian w ilości odpowiadającej 500 mikrogramom fentanylu.
1 dawka (100 mikrolitrów) zawiera 50 mikrogramów fentanylu.

Instanyl 100 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór

Każdy ml roztworu zawiera fentanylu cytrynian w ilości odpowiadającej 1 000 mikrogramów fentanylu.
1 dawka (100 mikrolitrów) zawiera 100 mikrogramów fentanylu.

Instanyl 200 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór

Każdy ml roztworu zawiera fentanylu cytrynian w ilości odpowiadającej 2 000 mikrogramów fentanylu.
1 dawka (100 mikrolitrów) zawiera 200 mikrogramów fentanylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, roztwór (aerozol do nosa).
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Instanyl wskazany jest w leczeniu bólu przebijającego u dorosłych, u których stosowane jest leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym. Ból przebijający jest przejściowym nasileniem bólu, pojawiającym się na tle kontrolowanego w inny sposób bólu przewlekłego.

Pacjenci otrzymujący leczenie podtrzymujące opioidami, to pacjenci, którzy przyjmują co najmniej: 60 mg morfiny doustnie na dobę, 25 mikrogramów/godz. fentanylu przezskórnie, 30 mg oksykodonu na dobę, 8 mg hydromorfonu doustnie na dobę lub odpowiadającą dawkę innego opioidu przez tydzień lub dłużej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i stosować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii opioidowej u pacjentów z chorobą nowotworową. Lekarz musi pamiętać o możliwości nadużywania, niewłaściwego stosowania, uzależnienia i przedawkowania fentanylu (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawkowanie produktu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta tak, aby podawana dawka zapewniała odpowiednią kontrolę bólu, przy tolerowanym poziomie działań niepożądanych. Należy uważnie obserwować pacjentów podczas ustalania dawkowania.

Zwiększenie dawki wymaga kontaktu z lekarzem prowadzącym.

W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych, dawka produktu Instanyl stosowana w leczeniu bólu przebijającego była niezależna od dobowej dawki podtrzymującej opioidów (patrz punkt 5.1).

Maksymalna dawka dobową: Leczenie do czterech epizodów bólu przebijającego, w każdym nie więcej niż dwie dawki, w odstępie co najmniej 10 minut.

Przed kolejnym zastosowaniem produktu Instanyl w następnym napadzie bólu przebijającego pacjenci powinni odczekać 4 godziny, zarówno w trakcie ustalania dawki, jak i leczenia podtrzymującego. W wyjątkowych przypadkach, kiedy kolejny napad bólu wystąpi wcześniej, pacjenci mogą użyć produktu Instanyl do leczenia tego napadu, ale muszą odczekać co najmniej 2 godziny. Jeżeli u pacjenta systematycznie występują napady bólu przebijającego w odstępach krótszych niż 4 godziny lub gdy występują więcej niż cztery epizody bólu przebijającego na dobę, należy rozważyć zmianę dawkowania opioidu podstawowego poprzedzoną ponowną oceną bólu.

Ustalenie dawki

Stosowanie produktu Instanyl można rozpocząć u pacjentów, u których oczekuje się kontroli przewlekłego bólu podstawowego za pomocą długotrwałej terapii opioidowej, oraz którzy mają nie więcej niż cztery epizody bólu przebijającego na dobę.

Sposób ustalania dawki

Początkowa dawka powinna wynosić jednorazowo 50 mikrogramów do jednego nozdrza, w razie konieczności dawkowanie można zwiększać, korzystając z dostępnych dawek produktu (50, 100, i 200 mikrogramów). Jeżeli nie osiągnięto odpowiedniego zniesienia bólu, powtórne zastosowanie tej samej wielkości dawki może odbyć się najwcześniej po 10 minutach. Każdy etap dawkowania (ustalania dawki) należy ocenić w kilku napadach bólu przebijającego.



Leczenie podtrzymujące

W leczeniu podtrzymującym należy stosować dawkę produktu Instanyl ustaloną zgodnie z powyższym opisem. Jeżeli uśmierzenie bólu jest niewystarczające, powtórne zastosowanie tej samej wielkości dawki może nastąpić najwcześniej po 10 minutach.

Dostosowanie dawki

Zazwyczaj, dawka podtrzymująca produktu Instanyl powinna zostać zwiększona, jeżeli pacjent w ciągu kilku następujących po sobie epizodów bólu przebijającego wymaga zastosowania więcej niż jednej dawki leku.

Jeżeli u pacjenta systematycznie występują napady bólu przebijającego w odstępach krótszych niż 4 godziny lub gdy występują więcej niż cztery epizody bólu przebijającego na dobę, należy rozważyć zmianę dawkowania opioиду podstawowego poprzedzoną ponowną oceną bólu.

Jeżeli działania niepożądane nie są tolerowane lub utrzymują się, należy zmniejszyć dawkę lub leczenie produktem Instanyl zastąpić innym produktem przeciwbólowym.

Przerwanie leczenia

Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Instanyl, jeżeli u pacjenta nie występują już epizody bólu przebijającego. Leczenie przewlekłego bólu podstawowego powinno odbywać się zgodnie z zaleceniami lekarza.

Gdy wymagane jest zaprzestanie wszystkich terapii opioidami, pacjent musi pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, gdyż w celu uniknięcia wystąpienia ostrych objawów z odstawienia konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki opioidów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku i wyniszczeni chorobą

Dostępne są ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu Instanyl u pacjentów powyżej 65 lat. Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zmniejszony klirens, wydłużony okres półtrwania oraz większą wrażliwość na fentanyl niż pacjenci w młodszym wieku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania fentanylu u pacjentów wyniszczonych chorobą (bardzo osłabionych). Pacjenci wyniszczeni chorobą mogą mieć zmniejszony klirens fentanylu. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów wyniszczonych lub osłabionych.

W badaniach klinicznych, u pacjentów w podeszłym wieku skuteczne okazywały się dawki mniejsze, niż u pacjentów poniżej 65 lat. W trakcie ustalania dawki produktu Instanyl u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Instanyl u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Instanyl u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Instanyl u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Instanyl przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego.

Zaleca się, aby w trakcie stosowania produktu Instanyl pacjent siedział lub stał, trzymając głowę w pozycji pionowej.

Po każdym użyciu należy oczyścić końcówkę inhalatora.

Środki ostrożności do zastosowania przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Instanyl po raz pierwszy należy przygotować aerozol do nosa naciskając go kilkakrotnie do momentu pojawienia się drobnej mgiełki; zwykle konieczne są 3 lub 4 naciśnięcia aerozolu do nosa.

Jeśli produkt leczniczy nie był stosowany przez co najmniej 7 dni, należy ponownie przygotować aerozol do nosa przed podaniem kolejnej dawki.

Podczas przygotowania roztwór wydostanie się na zewnątrz. Z tego względu należy poinformować pacjenta o konieczności przeprowadzania procesu przygotowania w dobrze wentylowanym pomieszczeniu, z końcówką rozpylającą skierowaną w kierunku przeciwnym do pacjenta i innych osób, a także powierzchni i przedmiotów, z którymi mogą mieć styczność inne osoby, w szczególności dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia podtrzymującego opioidami, ze względu na podwyższone ryzyko depresji oddechowej.

Leczenie ostrego bólu innego niż ból przebijający.

Pacjenci leczeni produktami leczniczymi zawierającymi oksybat sodu.

Ciężka depresja oddechowa lub ciężka obturacyjna choroba płuc.

Wcześniejsza radioterapia twarzy.

Powtarzające się przypadki krwawienia z nosa (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Depresja oddechowa

Po zastosowaniu fentanylu może wystąpić klinicznie istotna depresja oddechowa, dlatego pacjenci powinni być obserwowani czy występuje u nich to działanie. U pacjentów z bólem leczonych długotrwale opioidami rozwija się tolerancja na depresję oddechową, dlatego ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u tych pacjentów może być zmniejszone. Jednoczesne stosowanie produktów działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Przewlekła choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, fentanyl może wywoływać więcej ciężkich działań niepożądanych. U tych pacjentów opioidy mogą zmniejszyć napęd oddechowy.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Fentanyl należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek lub wątroby. Nie oceniono wpływu niewydolności wątroby i nerek na

farmakokinetykę produktu Instanyl; jednakże wykazano, że przy podaniu dożylnym klirens fentanylu był zmieniony w przypadku niewydolności nerek i wątroby na skutek zmian klirensu ogólnoustrojowego oraz białek osocza.

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Fentanyl należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzeniami świadomości lub w śpiączce.

Instanyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z guzem mózgu lub urazem głowy.

Choroby serca

Stosowanie fentanylu może wiązać się z występowaniem bradykardii. U pacjentów z uprzednimi lub zdiagnozowanymi wcześniej bradyarytmiami fentanyl powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności. Opioidy mogą powodować niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Dlatego Instanyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym i (lub) hipowolemią.

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu Instanyl z produktami leczniczymi wpływającymi na serotoninergiczne układy neuroprzekaźnikowe.

Potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotonininy i noradrenaliny (SNRI), i z produktami leczniczymi, które zaburzają metabolizm serotonininy (w tym inhibitorami monoaminooksydazy [IMAO]). Może to wystąpić przy zalecanych dawkach.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, zaburzenia koordynacji, sztywność), i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

W razie podejrzenia zespołu serotoninowego należy przerwać leczenie produktem Instanyl.

Hiperalgezia

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, w razie niewystarczającej kontroli bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę fentanylu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidem. Wskazane może być zmniejszenie dawki fentanylu, przerwanie leczenia fentanylem lub weryfikacja metody leczenia.

Stan jamy nosowej

Jeśli podczas stosowania produktu Instanyl u pacjenta występują nawracające krwawienia z nosa lub uczucie dyskomfortu w nosie, należy rozważyć inną drogę podania produktów stosowanych w leczeniu bólu przebijającego.

Przeziębienie

Całkowity zakres ekspozycji na fentanyl u osób z częstymi przeziębieniami, nieleczonych wcześniej produktami obkurczającymi naczynia jamy nosowej, jest porównywalny do tego u osób zdrowych. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów obkurczających naczynia jamy nosowej, patrz punkt 4.5.

Uzależnienie opioidowe (ang. Opioid Use Disorder, OUD; nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak fentanyl, może rozwinąć się tolerancja na produkt oraz fizyczne i (lub) psychiczne uzależnienie. Jednakże znane są przypadki uzależnienia jatrogennego w wyniku stosowania opioidów w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego.

Wielokrotne stosowanie produktu Instanyl może doprowadzić do uzależnienia opioidowego (OUD). Nadużywanie lub celowe nieprawidłowe stosowanie produktu Instanyl może doprowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko wystąpienia OUD jest podwyższone u pacjentów z uzależnieniem (w tym alkoholizmem) w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym (u rodziców lub rodzeństwa), u osób palących obecnie tytoń lub u pacjentów z innymi zaburzeniami zdrowia psychicznego w wywiadzie (np. dużą depresją, zaburzeniami lękowymi i zaburzeniami osobowości).

Pacjenci będą wymagać kontroli pod kątem objawów poszukiwania leku (np. zbyt wczesnych próśb o ponowienie recepty). Obejmuje ona przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (np. benzodiazepin). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą leczenia uzależnień.

Objawy z odstawienia

Pojawienie się objawów odstawiennych może zostać przyspieszone w wyniku podania substancji będących antagonistami opioidów (np. nalokson) lub mieszaniny agonisty/antagonisty przeciwbólowego (np. pentazocyna, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym centralny bezdech senny (ang. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemię podczas snu. Używanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających oksybat sodu i fentanyl jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie fentanylu z lekiem serotoninergicznym, takim jak selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitor monoaminooksydazy (IMAO), może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, który potencjalnie zagraża życiu.

Instanyl nie jest zalecany w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali w ciągu ostatnich 14 dni inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), ponieważ donoszono o ciężkim i nieprzewidywalnym nasileniu działania opioidowych leków przeciwbólowych przez inhibitory MAO.

Fentanyl metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 ludzkiego cytochromu P450 (CYP3A4), zatem potencjalne interakcje mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania produktu Instanyl z produktami leczniczymi wpływającymi na aktywność CYP3A4. Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi indukującymi aktywność 3A4 może zmniejszać skuteczność produktu Instanyl. Jednoczesne stosowanie produktu Instanyl z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna i nelfinawir) lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir i werapamil) może spowodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu, potencjalnie prowadzący do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym depresji oddechowej prowadzącej do śmierci. Pacjenci otrzymujący jednocześnie Instanyl w skojarzeniu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 powinni być uważnie obserwowani przez dłuższy czas. Zwiększenie dawek należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

W badaniu interakcji farmakokinetycznych wykazano, że maksymalne stężenie podawanego donosowo fentanylu w osoczu zostało zmniejszone o około 50% przez jednoczesne stosowanie oksymetazoliny, podczas gdy czas uzyskania $C_{\max}$ ($T_{\max}$) podwoił się. Może to zmniejszać skuteczność działania produktu Instanyl. Należy unikać równoczesnego stosowania z produktami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (w tym z opioidami, substancjami uspokajającymi, nasennymi, znieczulającymi ogólnie, pochodnymi fenotiazyny, lekami trankwilizującymi, lekami przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym oraz alkoholem) i zwiótczającymi mięśnie szkieletowe może prowadzić do addytywnego działania hamującego: hipowentylacji, obniżenia ciśnienia tętniczego, głębokiego uspokojenia polekowego, śpiączki lub zgonu. Z tego względu stosowanie dowolnego z tych produktów leczniczych równocześnie z produktem Instanyl wymaga specjalnej opieki nad pacjentem i jego obserwacji.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie częściowych agonistów/antagonistów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny). Charakteryzują się one dużym powinowactwem do receptorów opioidowych i stosunkowo niską aktywnością wewnętrzną, dlatego częściowo hamują przeciwbólowe działanie fentanylu oraz w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów mogą spowodować objawy z odstawienia.

W badaniach klinicznych nie oceniono jednoczesnego stosowania produktu Instanyl z innymi produktami leczniczymi podawanymi donosowo (innymi niż oksymetazolina). Należy rozważyć inne drogi podania leków stosowanych w równoczesnym leczeniu współistniejących chorób, które mogą być leczone poprzez podanie donosowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Instanyl nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne, a korzyści nie są większe niż ryzyko.

W wyniku długotrwałego leczenia, fentanyl może wywołać objawy z odstawienia u niemowlęcia. Nie należy stosować fentanylu podczas porodu (włącznie z cesarskim cięciem), ponieważ przenika on przez łożysko i może powodować depresję oddechową u noworodka. Jeśli podawany był Instanyl, należy zapewnić łatwy dostęp do antidotum odpowiedniego dla dziecka.

Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka matki i może powodować uspokojenie polekowe i depresję oddechową u dziecka karmionego piersią. Fentanyl nie powinien być stosowany u kobiet karmiących i nie należy zaczynać ponownego karmienia piersią przynajmniej przez 5 dni po ostatnim podaniu fentanylu.

Płodność

Brak dostępnych danych o wpływie na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach płodność samców i samic była upośledzona przy zastosowaniu dawek o działaniu uspokajającym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże opioidowe substancje przeciwbólowe mogą wpływać na psychiczną i (lub) fizyczną zdolność niezbędną do prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów leczonych produktem Instanyl, aby nie prowadzili pojazdów lub nie obsługiwali maszyn. Instanyl może wywoływać senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub inne działania niepożądane, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie stosowania produktu Instanyl można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych typowych dla opioidów. Często, większość z nich ustępuje lub zmniejsza się ich nasilenie podczas ciągłego stosowania produktu leczniczego. Do najcięższych działań niepożądanych należy depresja oddechowa (mogąca prowadzić do bezdechu lub zatrzymania czynności oddychania), depresja układu krążenia, hipotonia oraz wstrząs, dlatego wszystkich pacjentów należy ściśle obserwować, czy występują u nich te objawy.

Określone w trakcie badań klinicznych działania niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem produktem Instanyl wymienione są w poniższej tabeli.

Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

W klasyfikacji działań niepożądanych ze względu na częstość występowania wykorzystywane są następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie można być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaobserwowano następujące działania niepożądane w czasie stosowania produktu Instanyl i (lub) innych związków zawierających fentanyl w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu:

Klasyfikacja układ/narząd	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Omamy, uzależnienie od leków, nadużywanie leków
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zawroty głowy, ból głowy	Uspokojenie polekowe, drgawki kloniczne mięśni, parestezje, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku	Drgawki, utrata przytomności
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Kinetoza	
Zaburzenia serca		Niedociśnienie	
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła	Depresja oddechowa, krwawienie z nosa, owrzodzenie jamy nosowej, wodnisty wyciek z nosa	Perforacja przegrody nosowej, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się	Ból skóry, świąd	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	Zmęczenie, apatia, obrzęk obwodowy, zespół odstawienia*, zespół odstawienia u noworodków
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Upadki

* Objawy odstawienia opioidów, takie jak nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie mięśni i nadmierna potliwość obserwowano w odniesieniu do fentanylu podawanego przezśluzówkowo

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Oznaki i objawy przedawkowania fentanylu są wynikiem nadmiernego działania farmakologicznego, np. letarg, śpiączka oraz ciężka depresja oddechowa. Inne możliwe oznaki to: hipotermia, zmniejszone napięcie mięśniowe, bradykardia oraz niedociśnienie tętnicze. Objawami działania toksycznego są: głębokie uspokojenie, ataksja, zwężenie źrenic, drgawki oraz depresja oddechowa, która jest głównym objawem.

W przypadku przedawkowania fentanylu obserwowano przypadki oddechu Cheyne-Stoke'sa, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie.

Leczenie

W leczeniu depresji oddechowej należy natychmiast zastosować środki zaradcze, w tym fizyczną lub werbalną stymulację pacjenta. Następnie należy podać lek z grupy specyficznych antagonistów opioidowych, taki jak nalokson. Depresja oddechowa będąca wynikiem przedawkowania może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty opioidowego. Okres półtrwania antagonisty może być krótki, dlatego konieczne może być wielokrotne jego podawanie lub zastosowanie ciągłego wlewu dożylnego. Odwrócenie działania narkotycznego leku może spowodować nawrót ostrego bólu oraz wyrzut amin katecholowych.

Jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna, należy zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych pacjenta, jeśli konieczne założyć rurkę ustno-gardłową lub dotchawiczą, podawać tlen oraz w razie konieczności wspomagać lub kontrolować oddychanie. Należy utrzymywać odpowiednią temperaturę ciała oraz ilość dostarczanych płynów.

W przypadku wystąpienia ciężkiego lub przewlekłego niedociśnienia tętniczego, należy wziąć pod uwagę ryzyko hipowolemii, która wymaga zapewnienia odpowiedniego pozajelitowego podawania płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, kod ATC: N02AB03

Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, oddziałującym z receptorem opioidowym μ jako czysty agonista, wykazującym niskie powinowactwo do δ - i κ -receptorów opioidowych. Podstawowym działaniem terapeutycznym jest zniesienie czucia bólu. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi są depresja oddechowa, bradykardia, hipotermia, zaparcia, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Instanyl (50, 100 i 200 mikrogramów) oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, krzyżowych, kontrolowanych placebo badaniach kluczowych, u 279 leczonych uprzednio opioidami, dorosłych z chorobą nowotworową (w wieku 32-86 lat), z bólami przebijającymi (ang. BTP). Pacjenci, u których stosowano leczenie podtrzymujące opioidami, odczuwali średnio od 1 do 4 epizodów bólu przebijającego na dobę. Pacjenci włączeni do

drugiego kluczowego badania uczestniczyli wcześniej w badaniu oceniającym farmakokinetykę produktu Instanyl lub w pierwszym badaniu kluczowym.

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Instanyl. Nie ustalono wyraźnej korelacji pomiędzy dawką podtrzymującą opioidów a dawką produktu Instanyl, jednakże w drugim badaniu kluczowym pacjenci przyjmujący małą dawkę opioidów w leczeniu podtrzymującym osiągnęli skuteczne uśmierzenie bólu przy mniejszej dawce produktu Instanyl w porównaniu do pacjentów przyjmujących większe dawki opioidów w leczeniu podtrzymującym. Ta obserwacja była najwyraźniejsza w przypadku pacjentów przyjmujących Instanyl w dawce 50 mikrogramów.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą nowotworową najczęściej stosowanymi dawkami były 100 i 200 mikrogramów, jednakże w celu leczenia bólu przebiegającego w chorobie nowotworowej dawkę produktu Instanyl należy dostosować do dawki optymalnej dla pacjenta (patrz punkt 4.2).

W przypadku wszystkich trzech dawek produktu Instanyl wykazano istotną statystycznie ($p < 0,001$) różnicę w zmniejszaniu nasilenia bólu w 10 minucie (ang. PID_{10}) w porównaniu z placebo. Ponadto produkt Instanyl był znacznie skuteczniejszy od placebo w łagodzeniu BTP w 10, 20, 40 i 60 minucie po podaniu. Łączne PID z 60 minut (ang. $SPID_{0-60}$) wykazało, że wszystkie dawki produktu Instanyl miały znacząco wyższe średnie wartości $SPID_{0-60}$ w porównaniu z placebo ($p < 0,001$), wykazując lepsze uśmierzenie bólu w przypadku produktu Instanyl w porównaniu z placebo w ciągu 60 minut.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Instanyl oceniono u pacjentów przyjmujących lek na początku epizodu bólu przebiegającego. Produktu Instanyl nie należy stosować zapobiegawczo.

Doświadczenie kliniczne odnośnie stosowania produktu Instanyl u pacjentów z podstawowym leczeniem opioidami, odpowiadającym ≥ 500 mg/dobę morfiny lub ≥ 200 mikrogramów/godzinę fentanylu przezskórnie, jest ograniczone.

W badaniach klinicznych nie oceniano produktu Instanyl w dawkach większych niż 400 mikrogramów.

Opioidy mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub oś podwzgórze-przysadka-gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zwiększenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wynikać z tych zmian hormonalnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fentanyl jest substancją wysoce lipofilną. Charakteryzuje się dystrybucją trójkompartментową. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że po wchłonięciu fentanyl jest szybko dystrybuowany do mózgu, serca, płuc, nerek i śledziony, a następnie podlega wolniejszej redystrybucji do mięśni i tkanki tłuszczowej. Około 80% fentanylu wiązane jest przez białka osocza. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu Instanyl wynosi około 89%.

Z danych klinicznych wynika, że fentanyl jest bardzo szybko wchłaniany przez błonę śluzową nosa. W przypadku pacjentów chorych na raka poddanych wcześniej leczeniu opioidami, podawanie produktu Instanyl w pojedynczych dawkach w zakresie 50-200 mikrogramów fentanylu/dawkę prowadziło do szybkiego osiągnięcia C_{max} 0,35 do 1,2 ng/ml. Odpowiadająca mediana T_{max} wynosi 12-15 minut. Jednakże, większe wartości T_{max} obserwowano w badaniu proporcjonalności dawki u zdrowych ochotników.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym fentanylu początkowy okres półtrwania wynosi około 6 minut i jest zbliżony do okresu półtrwania obserwowanego po donosowym podaniu produktu Instanyl. Okres półtrwania w fazie eliminacji produktu Instanyl u pacjentów z chorobą nowotworową wynosi około 3-4 godzin.

Metabolizm

Fentanyl jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie przez CYP3A4. Główny metabolit, norfentanyl, jest nieaktywny.

Eliminacja

Około 75% fentanylu wydalone jest z moczem, głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, w tym mniej niż 10% w postaci niezmienionej substancji czynnej. Około 9% dawki wydalone jest z kałem, przede wszystkim w postaci metabolitów.

Liniowość

Instanyl wykazuje kinetykę liniową. W przypadku osób zdrowych wykazano liniowość w zakresie dawek od 50 mikrogramów do 400 mikrogramów produktu Instanyl.

Przeprowadzono badanie interakcji lek-lek z donosowym produktem obkurczającym naczynia (oksymetazolina). Osoby z alergicznym nieżytem nosa otrzymywały oksymetazolinę w postaci aerozolu do nosa na jedną godzinę przed podaniem produktu Instanyl. Fentanyl osiągnął porównywalną biodostępność (ang. AUC) przy podaniu z oksymetazoliną, jak i bez oksymetazoliny, podczas gdy jego C_{max} zmniejszało się, a T_{max} wzrósł dwukrotnie w przypadku zastosowania oksymetazoliny. Całkowity zakres ekspozycji na fentanyl u osób z alergicznym nieżytem nosa, u których nie stosowano wcześniej donosowo produktów obkurczających naczynia, jest porównywalny do tego u osób zdrowych. Należy unikać jednoczesnego korzystania z donosowych produktów obkurczających naczynia (patrz punkt 4.5).

Biorównoważność

W badaniu farmakokinetycznym wykazano, że Instanyl aerozol do nosa w pojemniku jednodawkowym i pojemniku wielodawkowym są biorównoważne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu wpływu na płodność i wczesny rozwój embrionalny u szczurów zaobserwowano wpływ na samce w przypadku podawania dużych dawek (300 $\mu\text{g/kg/dzień}$, sc.), co odpowiada dawce fentanylu o działaniu uspokajającym zastosowanej w badaniach na zwierzętach. Ponadto, badania na samicach szczurów wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków. Nowsze badania wykazały, że oddziaływanie na zarodek spowodowane było działaniem toksycznym na organizm matki, a nie bezpośrednim wpływem substancji na rozwijający się zarodek. W badaniu nad rozwojem przed-i poporodowym wskaźnik przeżywalności potomstwa był istotnie zmniejszony w przypadku dawek nieznacznie redukujących masę ciała matek. Skutek ten może być spowodowany albo zmienioną opieką ze strony matki, albo bezpośrednim działaniem fentanylu na potomstwo. Nie zaobserwowano wpływu na rozwój somatyczny oraz zachowanie potomstwa. Nie wykazano działania teratogennego.

W badaniach tolerancji miejscowej przeprowadzonych na świnkach miniaturowych wykazano, że podawanie produktu Instanyl było dobrze tolerowane.

Badania dotyczące rakotwórczości (26-tygodniowy alternatywny skórny test biologiczny na transgenicznym mysz Tg.AC; dwuletnie badanie podskórnej rakotwórczości u szczurów) fentanylu nie ujawniły żadnych wyników wskazujących na potencjał onkogenny. Ocena preparatów histologicznych mózgu z badania rakotwórczości u szczurów wykazała zmiany w mózgu u zwierząt, którym podawano duże dawki cytrynianu fentanylu. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.
Nie zamrażać.
Butelkę przechowywać w pozycji pionowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (szkło brązowe typu 1) z pompką dozującą i nasadką ochronną, w opakowaniu zewnętrznym zabezpieczonym przed dostępem dzieci.

Produkt dostępny jest w następujących opakowaniach:

Instanyl 50 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór

1,8 ml zawierające 0,90 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 10 dawek po 50 mikrogramów
2,9 ml zawierające 1,45 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 20 dawek po 50 mikrogramów
5,0 ml zawierające 2,50 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 40 dawek po 50 mikrogramów

Instanyl 100 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór

1,8 ml zawierające 1,80 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 10 dawek po 100 mikrogramów
2,9 ml zawierające 2,90 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 20 dawek po 100 mikrogramów
5,0 ml zawierające 5,00 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 40 dawek po 100 mikrogramów

Instanyl 200 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór

1,8 ml zawierające 3,60 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 10 dawek po 200 mikrogramów
2,9 ml zawierające 5,80 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 20 dawek po 200 mikrogramów
5,0 ml zawierające 10,00 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 40 dawek po 200 mikrogramów

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ze względu na możliwość niewłaściwego zastosowania fentanylu oraz pozostawiania pewnych ilości roztworu po użyciu, wszelkie wykorzystane oraz niewykorzystane aerozole w zewnętrznych opakowaniach zabezpieczających przed dostępem dzieci, należy systematycznie i w odpowiedni sposób usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwracać do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Instanyl 50 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 mikrogramów/dawkę aerozol do nosa, roztwór
EU/1/09/531/007-009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 lipca 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06 maja 2021 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.