

Fentanil spray nasale



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 500 microgrammi di fentanil.

1 dose (100 microlitri) contiene 50 microgrammi di fentanil.

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 1.000 microgrammi di fentanil.

1 dose (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil.

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 2.000 microgrammi di fentanil.

1 dose (100 microlitri) contiene 200 microgrammi di fentanil.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione (spray nasale) DoseGuard
Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Instanyl è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore che avviene in aggiunta al dolore cronico di base già controllato da altra terapia. I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso, uso errato, dipendenza e sovradosaggio di fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

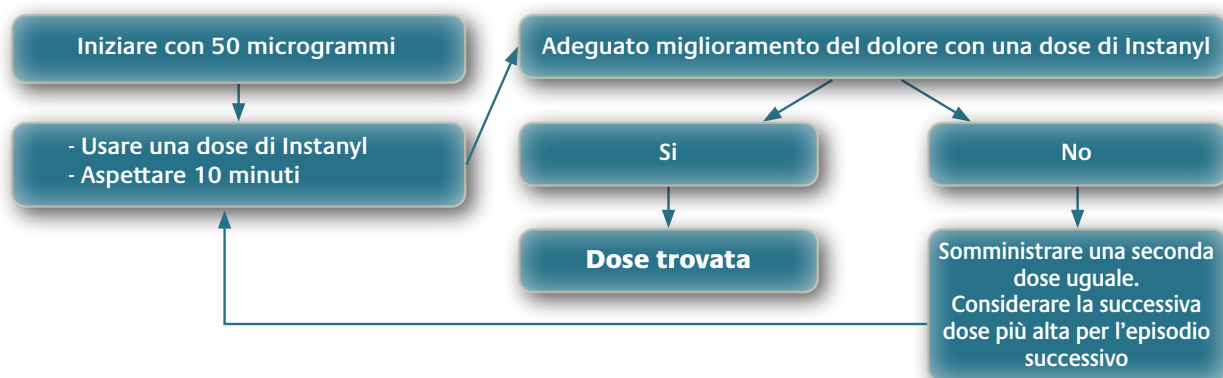
Nei pazienti deve essere individualmente determinata una dose che permette di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al medicinale tollerabili. I pazienti devono essere attentamente controllati durante il processo di titolazione della dose. Una titolazione ad una dose più alta rende necessario il contatto con l'operatore sanitario. In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici, la dose di Instanyl per il trattamento del dolore episodico intenso era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioide (vedere paragrafo 5.1). Dose massima giornaliera: Trattamento fino a quattro eventi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza. I pazienti devono aspettare 4 ore prima di trattare un altro evento di dolore episodico intenso con Instanyl sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento. In casi eccezionali, quando un nuovo evento si verifica prima, i pazienti possono usare Instanyl per trattarlo ma devono attendere almeno 2 ore prima di effettuare il trattamento. Un aggiustamento posologico della terapia di base con oppioidi, dopo la rivalutazione del dolore, dovrebbe essere preso in considerazione se il paziente presenta frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore l'uno dall'altro o se presenta più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Titolazione della dose

Prima che nei pazienti venga determinata la dose di Instanyl, si presuppone che il loro dolore cronico di base sia controllato da una terapia cronica con oppioidi e che essi non abbiano manifestato più di quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Metodo di titolazione

La concentrazione iniziale deve essere pari a 50 microgrammi in una narice, aumentando secondo necessità seguendo la scala di concentrazioni disponibili (50, 100 e 200 microgrammi). Se non si raggiunge un'adeguata analgesia si può somministrare una seconda dose di uguale concentrazione dopo almeno 10 minuti. Ogni fase di titolazione (concentrazione della dose) deve essere valutata in diversi episodi.





Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose in accordo con le fasi descritte sopra, il paziente deve essere mantenuto con questa concentrazione di Instanyl. Se il paziente ha una insufficiente riduzione del dolore, può essere somministrata una dose addizionale uguale dopo almeno 10 minuti.

Aggiustamento della dose

Generalmente, la concentrazione di mantenimento di Instanyl deve essere aumentata quando il paziente richiede più di una dose per ogni evento di dolore episodico intenso consecutivo.

Può essere richiesto l'aggiustamento della terapia con oppioidi per il trattamento cronico di base, dopo la rivalutazione del dolore, se il paziente riferisce frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore o più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta o si deve sostituire il trattamento con Instanyl con altri analgesici.

Durata e obiettivi del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con Instanyl deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, e un piano per la conclusione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). Instanyl non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

Interruzione della terapia

L'uso di Instanyl deve essere immediatamente interrotto se il paziente non ha più eventi di dolore episodico intenso. Il trattamento per il dolore di base persistente deve essere mantenuto come da prescrizione.

Se è necessario sospendere tutta la terapia con oppioidi, il paziente deve essere seguito attentamente dal medico, dato che è necessario effettuare una riduzione graduale della dose di oppioidi per evitare la possibilità di effetti legati ad una brusca interruzione.

Popolazioni speciali

Anziani e popolazione cachettica

Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica, efficacia e sicurezza relativi all'uso di Instanyl in pazienti di età > 65 anni. I pazienti anziani possono presentare una ridotta clearance, un'emivita prolungata e una maggiore sensibilità a fentanyl rispetto ai pazienti più giovani. Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica relativi all'uso di fentanyl in pazienti cachettici (debilitati). I pazienti cachettici possono presentare una ridotta clearance di fentanyl. Quindi è necessaria cautela nel trattamento di pazienti anziani, cachettici o debilitati.

Negli studi clinici, i pazienti anziani tendevano ad aggiustare la dose ad una concentrazione efficace più bassa rispetto ai pazienti con meno di 65 anni. Deve essere usata particolare cautela in fase di determinazione della dose di Instanyl in pazienti anziani.

Compromissione epatica

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Instanyl è destinato solo alla somministrazione per via nasale.

Si raccomanda che il paziente sia seduto o in piedi in posizione dritta durante la somministrazione di Instanyl.

È necessario pulire l'erogatore dello spray nasale dopo ciascun utilizzo.

Instanyl è dotato di un contadosi elettronico incorporato e di un meccanismo che blocca l'erogazione tra una dose e l'altra per minimizzare il rischio di sovradosaggio accidentale, abuso o uso errato e come garanzia di protezione da tali rischi per il paziente. In caso di somministrazione di due dosi di Instanyl nell'arco di 60 minuti, l'erogatore si blocca, impedendo la somministrazione di altre dosi per un periodo di 2 ore a partire dalla prima dose assunta.

Precauzioni da adottare prima di manipolare o somministrare il medicinale

Prima di usare Instanyl per la prima volta, lo spray nasale deve essere caricato premendo il contenitore per 5 volte consecutive, che saranno indicate sul display da "P5", "P4", "P3", "P2" e "P1".

Se il prodotto non viene usato per un periodo superiore a sette giorni, premere una volta a vuoto lo spray nasale prima di assumere la dose, che sarà indicata sul display da "P".

Durante la fase di carica è prevista la fuoriuscita di prodotto dall'erogatore. Pertanto, è necessario informare il paziente che la fase di carica dovrà avvenire in un ambiente ben ventilato, indirizzando l'erogatore lontano dalla propria persona e da altre persone presenti, nonché lontano da qualsiasi oggetto o superficie che potrebbe entrare in contatto con altre persone, in particolar modo bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria. Trattamento del dolore acuto diverso dal Dolore Episodico Intenso (DEI). Pazienti trattati con medicinali contenenti sodio oxibato. Severa depressione respiratoria o severe condizioni di ostruzione polmonare. Precedente radioterapia facciale. Episodi ricorrenti di epistassi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa dei rischi, inclusi gli esiti fatali, associati all'esposizione accidentale, all'uso improprio e all'abuso, è necessario raccomandare ai pazienti e alle persone che li assistono di conservare Instanyl in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altri.

Depressione respiratoria

Con fentanyl si può verificare una depressione respiratoria clinicamente significativa e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per l'insorgenza di tali effetti. I pazienti con dolore in terapia cronica con oppioidi sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria e di conseguenza il rischio di una depressione respiratoria in questi pazienti potrebbe essere ridotto. L'uso concomitante di sedativi del sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare cronica

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive, fentanil può provocare reazioni avverse più severe. In questi pazienti, gli oppioidi possono diminuire la frequenza respiratoria.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di Instanyl con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può indurre sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative. Qualora si decida di prescrivere Instanyl in concomitanza con medicinali sedativi, occorre utilizzare la minima dose efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che li assistono di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale o epatica compromessa

Fentanil deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica o renale da moderata a severa. L'influenza della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di Instanyl non è stata valutata; tuttavia, quando somministrato per via endovenosa, la clearance di fentanil si è dimostrata essere alterata a causa della compromissione epatica e renale causata da alterazioni nella clearance metabolica e nelle proteine plasmatiche.

Pressione endocranica aumentata

Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con evidente aumento della pressione intracranica, compromissione di coscienza o coma. Instanyl deve essere usato con cautela nei pazienti con tumore cerebrale o traumi cranici.

Malattie cardiache

L'utilizzo di fentanil può essere associato a bradicardia. Fentanil deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o pre esistenti. Gli oppioidi possono causare ipotensione, soprattutto nei pazienti con ipovolemia. Pertanto, Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipotensione e/o con ipovolemia.

Sindrome da serotonina

Si raccomanda cautela quando Instanyl viene somministrato congiuntamente a medicinali che agiscono sul sistema dei neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninergica, potenzialmente fatale, può svilupparsi in caso di uso concomitante con medicinali serotoninergici come gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (*Selective Serotonin Re uptake Inhibitors, SSRI*) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina Norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re uptake Inhibitors, SNRI*) oltre che con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino ossidasi [*Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI*]). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per esempio agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per esempio tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per esempio iperreflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (per esempio nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninergica, il trattamento con Instanyl deve essere interrotto.

Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicato ridurre la dose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

Condizioni del naso

Se il paziente ha ricorrenti episodi di epistassi o disturbi nasali durante l'assunzione di Instanyl, si deve prendere in considerazione una forma di somministrazione alternativa per il trattamento del dolore episodico intenso.

Raffreddore comune

L'entità globale dell'esposizione a fentanil in soggetti affetti da raffreddore comune senza preventivo trattamento con vasocostrittore nasale è paragonabile a quello in soggetti sani. Per l'uso concomitante di vasocostrittori nasali vedere paragrafo 4.5.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. L'uso ripetuto di Instanyl può portare a disturbo da uso di oppioidi (Opioid Use Disorder, OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso errato intenzionale di Instanyl può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (inclusi i disturbi da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o in pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità). Prima di iniziare il trattamento con Instanyl e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per rilevare eventuali segni di un comportamento di ricerca dei farmaci (ad es., richieste troppo ravvicinate di una nuova fornitura). Ciò include il riesame degli oppioidi concomitanti e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si consiglia di prendere in considerazione il consulto con un esperto di problemi di assuefazione.

Sintomi da astinenza

I sintomi da astinenza possono essere indotti dalla somministrazione di medicinali con attività antagonista degli oppioidi, es. naloxone, o analgesici ad azione mista agonista/antagonista (es. pentazocina, butorfanolo, buprenorfina, nalbupina).



Disturbi respiratori correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno, come apnea centrale del sonno (CSA) e ipossiemia sonno correlata. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in maniera dose dipendente. Bisogna valutare l'opportunità di ridurre il dosaggio totale di oppioidi nei pazienti che presentano CSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di medicinali contenenti sodio oxibato e fentanil è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente fatale.

Instanyl non è consigliato nei pazienti che hanno ricevuto IMAO entro gli ultimi 14 giorni perché è stato riportato un severo ed imprevedibile potenziamento con analgesici oppioidi da parte degli IMAO.

Fentanil è metabolizzato principalmente attraverso il sistema isoenzimatico umano del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quindi è possibile avere potenziali interazioni quando Instanyl viene somministrato insieme a medicinali che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co somministrazione di medicinali che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di Instanyl. L'uso concomitante di Instanyl con forti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, e verapamil) può portare ad un aumento delle concentrazioni di fentanil nel plasma, causando potenzialmente reazioni avverse serie compresa la depressione respiratoria fatale.

I pazienti che ricevono Instanyl contemporaneamente ad inibitori moderati o forti del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente per un lungo periodo di tempo. Un aumento di dosaggio deve essere apportato con cautela.

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche, è stato rilevato che la massima concentrazione plasmatica di fentanil somministrato per via nasale veniva ridotta del 50% circa dall'impiego concomitante di ossimetazolina, mentre il tempo per raggiungere la C_{max} (T_{max}) era raddoppiato. Ciò può ridurre l'efficacia di Instanyl. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di decongestionanti nasali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di Instanyl con altri depressivi del sistema nervoso centrale (compresi oppioidi, sedativi, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi e alcool), miorilassanti scheletrici e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può produrre ulteriori effetti depressivi: si possono verificare ipoventilazione, ipotensione, sedazione profonda, depressione respiratoria, coma o morte. Pertanto, l'uso concomitante di uno qualsiasi dei suddetti medicinali con Instanyl richiede un'assistenza specifica e il monitoraggio del paziente.

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Non è consigliabile l'uso concomitante con oppioidi parziali agonisti/antagonisti (es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Essi hanno un'alta affinità con i recettori oppioidi con una attività intrinseca relativamente bassa e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi.

Negli studi clinici, non è stato valutato l'uso concomitante di Instanyl con altri medicinali (oltre alla ossimetazolina) somministrati per via nasale. Si raccomanda di considerare forme di somministrazione alternative per trattamenti contemporanei relativi a malattie concomitanti che possono essere trattate per via nasale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fentanil in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Instanyl non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità e se i benefici prevalgono sui rischi.

Dopo terapie a lungo termine, fentanil può causare astinenza nel neonato.

Si raccomanda di non usare fentanil durante il travaglio o il parto (incluso il parto cesareo) perché fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel neonato. Se è stato somministrato fentanil, bisogna avere subito disponibile un antidoto per il neonato.

Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato con latte materno. Fentanil non deve essere usato nelle donne che allattano con latte materno e l'allattamento non va ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. In studi sugli animali, la fertilità maschile e femminile è risultata diminuita a dosi sedative (vedere paragrafo 5.3).

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

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, opioid analgesics are known to impair the mental and/or physical ability required for driving or operating machinery. Patients undergoing treatment with Instanyl should be advised not to drive or operate machinery. Instanyl can cause somnolence, dizziness, visual disturbances or other adverse reactions which may affect their ability to drive or operate machinery.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati tipici degli oppioidi sono da attendersi con Instanyl. Spesso, la maggior parte di questi cessano o diminuiscono di intensità con l'uso continuato del medicinale. Le reazioni avverse più gravi sono la depressione respiratoria (che può potenzialmente condurre all'apnea o all'arresto respiratorio), disturbi circolatori, ipotensione e shock e tutti i pazienti devono essere strettamente monitorati per queste reazioni.

Nella tabella sottoriportata sono incluse le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento occorse negli studi clinici di Instanyl.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti categorie sono utilizzate per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza di insorgenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Instanyl e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e durante l'esperienza post marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Shock anafilattico, reazione anafilattica, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Allucinazione, delirium, dipendenza da sostanze d'abuso (tossicodipendenza), abuso di farmaco
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Sedazione, mioclono, parestesia, disestesia, disgeusia	Convulsioni, perdita di coscienza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Cinetosi	
Patologie cardiache		Ipotensione	
Patologie vascolari	Rossore, vampata di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione della gola	Depressione respiratoria, epistassi, ulcera nasale, rinorrea	Perforazione del setto nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, stomatite, bocca secca	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Dolore cutaneo, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia	Stanchezza, malessere, edema periferico, sindrome da astinenza*, sindrome da astinenza neonatale, tolleranza al farmaco
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Caduta

*sintomi di astinenza da oppioidi tra cui nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione sono stati osservati in seguito ad assunzione di fentanil transmucosale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tolleranza

Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di Instanyl può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (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

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Ci si attende che i segni e i sintomi da sovradosaggio di fentanil consistano in un potenziamento delle sue azioni farmacologiche, es. letargia, coma e severa depressione respiratoria. Altri segni possono essere ipotermia, ridotto tono muscolare, bradicardia e ipotensione. Segni di tossicità sono sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria che è il sintomo principale. Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

In caso di sovradosaggio di fentanil sono stati osservati episodi di respiro di Cheynes Stokes, particolarmente nei pazienti con storia di scompenso cardiaco.

Trattamento

Devono essere poste in atto immediate contromisure per il trattamento della depressione respiratoria incluse la stimolazione fisica o verbale del paziente. Queste azioni possono essere seguite dalla somministrazione di uno specifico antagonista degli oppioidi come il naloxone. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto dell'antagonista degli oppioidi. L'emivita dell'antagonista può essere breve, quindi può essere necessaria la somministrazione ripetuta o un'infusione continua. L'abolizione dell'effetto narcotico può innescare dolore acuto e rilascio di catecolamine.

Se la situazione clinica lo giustifica, si deve instaurare e mantenere la pervietà delle vie aeree, possibilmente per via orofaringea o con una cannula endotracheale e si deve procedere alla somministrazione di ossigeno e alla respirazione assistita o controllata, a seconda delle esigenze. Deve essere mantenuta un'adeguata temperatura corporea ed un appropriato bilancio idrico.

In caso di una severa o persistente ipotensione, deve essere considerata l'ipovolemia e la condizione deve essere trattata con un'appropriata terapia parenterale con liquidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; oppiacei. Codice ATC: N02AB03

Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore μ come un agonista puro con una bassa affinità per i recettori oppioidi Δ e κ . La principale azione terapeutica è l'analgesia. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Instanyl (50, 100 e 200 microgrammi) sono state valutate in due studi pivotal randomizzati, in doppio cieco, cross over, controllati verso placebo in 279 pazienti oncologici adulti (età 32-86 anni) tolleranti agli oppioidi con dolore episodico intenso (DEI). Durante la terapia oppioide di mantenimento i pazienti avevano in media da 1 a 4 episodi al giorno. I pazienti nel secondo studio pivotal avevano in precedenza partecipato allo studio di farmacocinetica di Instanyl o al primo studio pivotal. Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Instanyl. Non è stata stabilita alcuna netta correlazione tra la dose di oppioide di mantenimento e le dosi di Instanyl, tuttavia nel secondo studio pivotal i pazienti che hanno ricevuto una dose di mantenimento bassa di oppioide tendevano a raggiungere una efficace riduzione del dolore con una dose di Instanyl più bassa rispetto ai pazienti che assumevano livelli più alti di dose di oppioidi di mantenimento. Questa osservazione era più evidente nei pazienti che hanno ricevuto 50 microgrammi di Instanyl.

Negli studi clinici in pazienti oncologici, le concentrazioni più frequentemente utilizzate sono state 100 e 200 microgrammi; comunque, Instanyl deve essere titolato fino alla dose ottimale nel trattamento del DEI nei pazienti oncologici (vedere paragrafo 4.2). Rispetto al placebo, tutte e tre le concentrazioni di Instanyl hanno dimostrato una differenza significativamente maggiore dal punto di vista statistico ($p < 0,001$) dell'intensità del dolore a 10 minuti (Pain Intensity Difference a 10 minuti, PID10). Inoltre, Instanyl era significativamente superiore al placebo nel sollievo del DEI a 10, 20, 40, e 60 minuti dopo la somministrazione. I risultati cumulativi del PID a 60 minuti (summary of PID, SPID0 60) hanno dimostrato che tutte le concentrazioni di Instanyl avevano punteggio SPID0 60 medio significativamente più alto rispetto al placebo ($p < 0,001$) dimostrando un miglior sollievo del dolore con Instanyl rispetto al placebo durante i 60 minuti.

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'insorgenza di eventi di dolore episodico intenso. Instanyl non deve essere impiegato come terapia preventiva.

L'esperienza clinica con Instanyl in pazienti con trattamento del dolore di base con oppioidi a dosi equivalenti a ≥ 500 mg/giorno di morfina o ≥ 200 microgrammi/ora di fentanil transdermico è limitata.

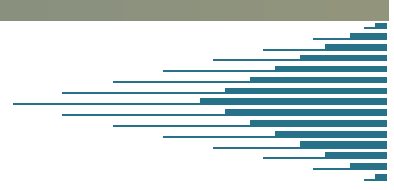
Negli studi clinici non si è valutato l'uso di Instanyl in dosi maggiori di 400 microgrammi.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo ipofisi surrene o gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Fentanil è altamente lipofilo. Fentanil evidenzia una cinetica di distribuzione a tre compartimenti. Dati su animali mostrano che dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza con una successiva più lenta redis-



tribuzione ai muscoli ed al tessuto adiposo. Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è approssimativamente dell'80%. La biodisponibilità assoluta di Instanyl è approssimativamente dell'89%. Dati clinici evidenziano che fentanil è assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale. La somministrazione di Instanyl in dosi singole nell'intervallo da 50 a 200 microgrammi per dose di fentanil in pazienti oncologici con tolleranza agli oppioidi produce rapidamente livelli di C_{max} tra 0,35 e 1,2 ng/mL. La T_{max} mediana corrispondente è di 12-15 minuti. Tuttavia, valori più alti di T_{max} sono stati osservati in uno studio di dose proporzionalità in volontari sani.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa di fentanil l'emivita iniziale di distribuzione è approssimativamente di 6 minuti ed una emivita simile è stata osservata dopo somministrazione nasale di Instanyl. Nei pazienti oncologici, l'emivita di eliminazione di Instanyl è approssimativamente di 3-4 ore.

Biotrasformazione

Fentanil è metabolizzato principalmente nel fegato dal CYP3A4. Il maggior metabolita, norfentanil, è inattivo.

Eliminazione

Circa il 75% di fentanil viene escreto tramite le urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti inattivi, con meno del 10% sotto forma di sostanza attiva immodificata. Circa il 9% della dose è rinvenuta nelle feci soprattutto sotto forma di metaboliti.

Linearità

Instanyl mostra una cinetica lineare. La linearità della dose da 50 microgrammi a 400 microgrammi di Instanyl è stata dimostrata in soggetti sani. È stato effettuato uno studio di interazione farmaco-farmaco con un vasocostrittore nasale (ossimetazolina). I soggetti con rinite allergica hanno ricevuto ossimetazolina spray nasale un'ora prima di Instanyl. È stata raggiunta una biodisponibilità (AUC) di fentanil paragonabile sia con che senza ossimetazolina, mentre la C_{max} di fentanil diminuiva e la T_{max} aumentava del doppio quando veniva somministrata ossimetazolina. Il risultato globale dell'esposizione a fentanil di soggetti con rinite allergica non sottoposti a trattamento preventivo con un vasocostrittore nasale è simile a quello di soggetti sani. L'uso concomitante di vasocostrittori nasali deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Bioequivalenza

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che Instanyl spray nasale monodose e multidose sono bioequivalenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenesi. In uno studio di fertilità e sviluppo embrionale precoce condotto nei ratti, è stato osservato un effetto correlato al sesso maschile ad alte dosi (300 µg/kg/die, s.c.) coerente con gli effetti sedativi di fentanil osservati in studi animali. Inoltre, studi su ratti femmina hanno dimostrato fertilità ridotta ed aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti alla tossicità materna e non ad effetti diretti di fentanil sull'embrione in via di sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che diminuivano leggermente il peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto sia ad una alterata attenzione materna sia ad un effetto diretto di fentanil sui neonati. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni. Studi di tollerabilità locale con Instanyl nelle cavie hanno dimostrato che la somministrazione di Instanyl era ben tollerata. Gli studi di cancerogenicità (studio alternativo a 26 settimane in topi transgenici Tg.AC con somministrazione attraverso il derma a 2 anni in ratti con somministrazione sottocute) condotti con fentanil non hanno messo in evidenza alcun potenziale oncogenico. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico diidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere conservato in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore spray nasale di polipropilene costituito da un flacone di vetro (in vetro marrone Tipo 1) con pompa dosatrice. Il contenitore dello spray nasale è dotato di display elettronico, di un contatore di dosi, di un meccanismo di blocco e di un cappuccio a prova di bambino.

Disponibile nelle seguenti confezioni:

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione DoseGuard

3,2 mL contenenti 1,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 50 microgrammi

4,3 mL contenenti 2,15 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 30 dosi di 50 microgrammi
5,3 mL contenenti 2,65 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 50 microgrammi
Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione DoseGuard
3,2 mL contenenti 3,20 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 100 microgrammi
4,3 mL contenenti 4,30 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 30 dosi di 100 microgrammi
5,3 mL contenenti 5,30 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 100 microgrammi
Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione DoseGuard
3,2 mL contenenti 6,40 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 200 microgrammi
4,3 mL contenenti 8,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 30 dosi di 200 microgrammi
5,3 mL contenenti 10,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 200 microgrammi
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

A causa del possibile uso errato di fentanil e della possibilità che rimanga nello spray una consistente quantità di prodotto, eventuali contenitori per spray nasale usati parzialmente o non usati devono essere sistematicamente resi e smaltiti correttamente secondo le disposizioni locali o restituiti al farmacista. Le batterie all'interno del contenitore per spray nasale non possono essere sostituite

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

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

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/023 025
Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/027 029
Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/031 033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Luglio 2009
Data del rinnovo più recente: 1 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2024

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

Classe A-RNR
Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.
Specialità soggetta alla L. 79/2014

Prezzo al pubblico: € 386,17*

*Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi

