

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing  
Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing  
Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 500 microgram fentanyl.  
1 dosis (100 microliter) bevat 50 microgram fentanyl.

### Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 1000 microgram fentanyl.  
1 dosis (100 microliter) bevat 100 microgram fentanyl.

### Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 2000 microgram fentanyl.  
1 dosis (100 microliter) bevat 200 microgram fentanyl.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Neusspray, oplossing (neusspray).  
Heldere, kleurloze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Instanyl is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, aanhoudende pijn die reeds onder controle is.

Patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen, gebruiken minstens 60 mg orale morfine per dag, minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equianalgetische dosis van een ander opioïd gedurende één week of langer.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. Artsen dienen rekening te houden met de mogelijkheid van misbruik, verkeerd gebruik, verslaving aan en overdosis van fentanyl (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

Patiënten dienen individueel getitreerd te worden naar een dosis die voor adequate analgesie zorgt met aanvaardbare bijwerkingen. Patiënten dienen tijdens het titratieproces zorgvuldig gevolgd te worden. Bij titratie naar een hogere dosis moet contact opgenomen worden met een medisch deskundige. Indien de pijn onvoldoende onder controle is, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van een onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

De dosis Instanyl voor de behandeling van doorbraakpijn was bij de klinische studies onafhankelijk van de dagelijkse opioïde onderhoudsdosis (zie rubriek 5.1).

Maximale dagelijkse dosis: behandeling van maximaal vier doorbraakpijn-episodes, elk met niet meer dan twee doses die minstens tien minuten van elkaar gescheiden zijn.

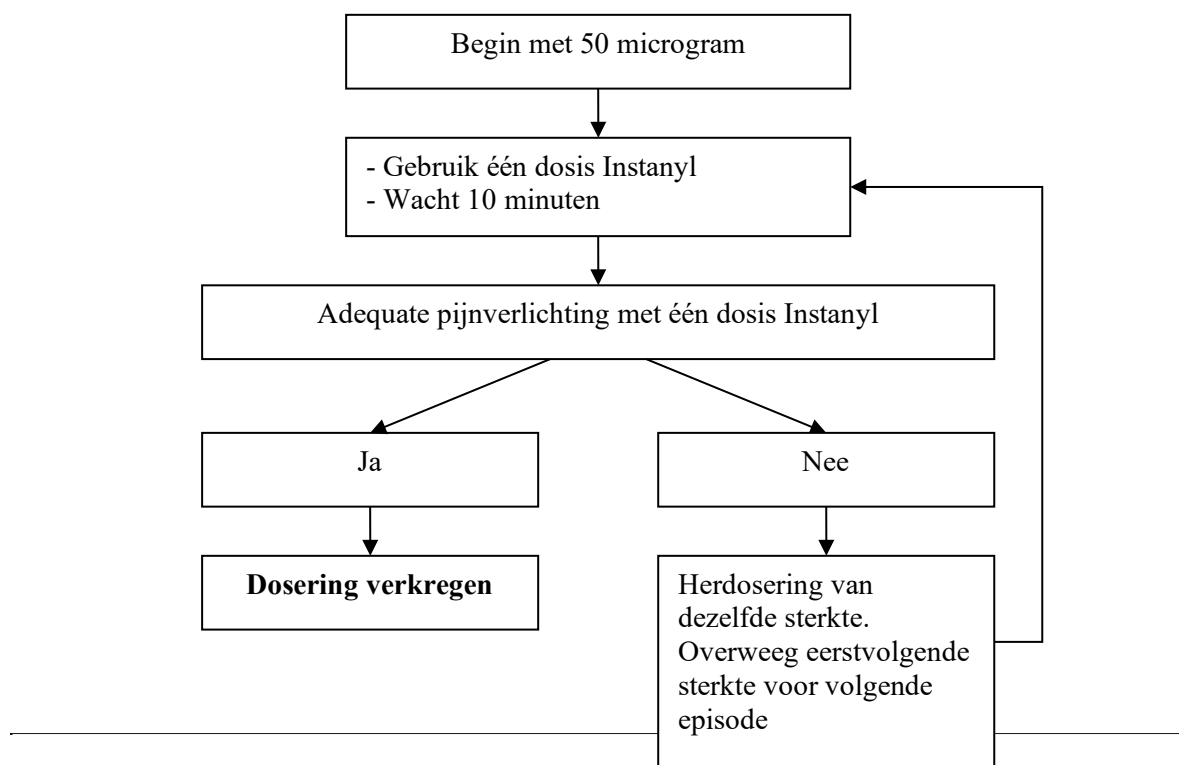
Patiënten dienen 4 uur te wachten voordat een volgende doorbraakpijn-episode met Instanyl behandeld kan worden, zowel tijdens titratie als onderhoudsbehandeling. Bij uitzonderingsgevallen waarbij een nieuwe episode eerder optreedt, kunnen patiënten Instanyl gebruiken om deze te behandelen, maar er moet ten minste 2 uur verstreken zijn. Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart.

#### *Dosistitratie*

Voordat patiënten getitreerd worden met Instanyl, verwacht men dat hun aanhoudende achtergrondpijn onder controle is met behulp van opioïden en dat ze niet meer dan vier doorbraakpijn-episodes per dag ervaren.

#### *Titratiemethode*

De initiële sterkte dient één dosis van 50 microgram in één neusgat te zijn. Indien nodig kan dit opgehoogd worden via de reeks beschikbare sterktes (50, 100 en 200 microgram). Indien geen adequate analgesie bereikt wordt, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend. Elke titratiestap (dosissterkte) dient tijdens meerdere episodes geëvalueerd te worden.



#### *Onderhoudsbehandeling*

Zodra de dosering is verkregen volgens de bovenstaande stappen, dient de patiënt deze sterkte van Instanyl aan te houden. Als de patiënt onvoldoende pijnverlichting heeft, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend.

### *Dosisaanpassing*

Over het algemeen dient de onderhoudssterkte van Instanyl verhoogd te worden wanneer een patiënt bij verschillende opeenvolgende episodes meer dan één dosis per doorbraakpijn-episode nodig heeft. Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart.

Indien bijwerkingen ondraaglijk zijn of aanhouden, dient de sterkte te worden verminderd of de behandeling met Instanyl te worden vervangen door andere analgetica.

### *Stopzetten van de behandeling*

De behandeling met Instanyl dient onmiddellijk te worden stopgezet zodra de patiënt geen doorbraakpijn-episodes meer ervaart. De behandeling van de aanhoudende achtergrondpijn moet worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Indien stopzetting van alle opioïdbehandeling vereist is, moet de patiënt nauwkeurig door de arts gevolgd worden, aangezien geleidelijke afbouw van opioïden noodzakelijk is om mogelijke abrupte ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

### Speciale populaties:

#### *Ouderen en verzwakten*

De beschikbare informatie over de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Instanyl bij patiënten ouder dan 65 jaar, is beperkt. Oudere patiënten kunnen een verminderde klaring, een verlengde halfwaardetijd en een hogere gevoeligheid voor fentanyl hebben dan jongere patiënten. Er zijn beperkte gegevens over de farmacokinetiek beschikbaar voor het gebruik van fentanyl bij verzwakte patiënten. Verzwakte patiënten hebben mogelijk een verminderde klaring van fentanyl. Daarom dienen oudere, cachectische of verzwakte patiënten met zorg behandeld te worden.

Bij klinische studies neigen oudere patiënten bij titratie vaak naar een lagere werkzame sterkte dan patiënten jonger dan 65 jaar. De titratie van Instanyl bij oudere patiënten dient uiterst voorzichtig te gebeuren.

#### *Leverfunctiestoornissen*

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Instanyl is alleen bedoeld voor nasaal gebruik.

Het wordt aanbevolen dat de patiënt rechtop zit of staat tijdens de toediening van Instanyl.

Het schoonmaken van de spraytop is noodzakelijk na elk gebruik.

#### *Te nemen voorzorgsmaatregelen voordat het geneesmiddel gebruikt of toegediend wordt*

Voordat Instanyl voor de eerste maal gebruikt wordt, dient de doseerpomp van de neusspray enkele malen ingedrukt te worden totdat een fijne nevel verschijnt; meestal is 3 tot 4 x indrukken van de neusspray nodig.

Als het product langer dan 7 dagen niet gebruikt werd, moet de neusspray eenmaal ingedrukt worden voordat de volgende dosis wordt gebruikt.

Tijdens het indrukken komt het product vrij. Daarom moet de patiënt geïnstrueerd worden die handeling uit te voeren in een goed geventileerde ruimte. Hierbij mag niet op de patiënt en andere mensen gericht worden, en niet op oppervlakken en voorwerpen waarmee andere mensen, met name kinderen, in contact kunnen komen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.

Behandeling van acute pijn anders dan een doorbraakpijn.

Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die natriumoxybaat bevatten.

Ernstige respiratoire depressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

Eerdere faciale radiotherapie.

Terugkerende epistaxisaanvallen (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Respiratoire depressie

Klinisch significante respiratoire depressie kan optreden bij gebruik van fentanyl en patiënten moeten geobserveerd worden op deze effecten. Patiënten met pijn die een chronische opioïdbehandeling ontvangen, ontwikkelen een tolerantie voor respiratoire depressie en dus kan het risico op respiratoire depressie bij deze patiënten lager zijn. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan het risico op respiratoire depressie verhogen (zie rubriek 4.5).

#### Chronische longaandoeningen

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen kan fentanyl ernstigere bijwerkingen hebben. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel onderdrukken.

#### Nier- of leverfunctiestoornissen

Fentanyl dient met zorg te worden toegediend aan patiënten met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. De invloed van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van Instanyl is niet geëvalueerd; wanneer fentanyl echter intraveneus wordt toegediend, is de klaring gewijzigd als gevolg van lever- en nierfunctiestoornissen, veroorzaakt door veranderingen in metabole klaring en plasma-eiwitten.

#### Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met tekenen van een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Instanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of hoofdletsel.

#### Hartaandoeningen

Gebruik van fentanyl kan in verband worden gebracht met bradycardie. Fentanyl dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaand bradyaritmieën. Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Instanyl dient daarom met zorg te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie en/of hypovolemie.

#### Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

Ontwikkeling van een in potentie levensbedreigend serotoninesyndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), en geneesmiddelen die de metabolisatie van serotonine verstoren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAOI's]). Dit kan optreden binnen de aanbevolen dosering.

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree).

Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met Instanyl te worden gestaakt.

### Hyperalgesie

Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole na een verhoogde dosis fentanyl rekening worden gehouden met de mogelijkheid van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie. Het kan aangewezen zijn om de dosis fentanyl te verlagen of de behandeling met fentanyl stop te zetten of te herzien.

### Neusproblemen

Als de patiënt herhaalde episodes van epistaxis of nasaal ongemak ervaart bij het gebruik van Instanyl, dient een andere toedieningsvorm voor de behandeling van doorbraakpijn overwogen te worden.

### Verkoudheid

De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met een verkoudheid, zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor, is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Voor gelijktijdig gebruik van nasale vasoconstrictoren, zie rubriek 4.5.

### Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid kan optreden na herhaald gebruik van opioïden zoals fentanyl. Er zijn echter voorvallen van iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden bekend bij de behandeling van kankergerelateerde pijn.

Herhaald gebruik van Instanyl kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïdverslaving). Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Instanyl kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van een opioïdverslaving is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (van ouders of broers en zussen) van middelenmisbruik (waaronder alcoholmisbruik), bij rokers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van overige geestelijke gezondheidsproblemen (zoals ernstige depressies, angststoornissen en persoonlijkheidsstoornissen).

Patiënten moeten gemonitord worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroeg vragen om een nieuwe dosis). Dit is ook van toepassing op het beoordelen van gelijktijdig gebruik van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opioïdverslaving moet consultatie met een verslavingspecialist worden overwogen.

### Ontwenningverschijnselen

Ontwenningverschijnselen kunnen optreden door de toediening van stoffen met opioïd-antagonistische activiteit, bijv. naloxon, of door analgetica met een gecombineerde agonistische en antagonistische werking (bijv. pentazocine, butorfanol, buprenorfine, nalbufine).

## Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdgebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen de totale dosis opioïden te verlagen.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met natriumoxybaat en fentanyl is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Instanyl wordt afgeraden voor gebruik bij patiënten die in de voorgaande 14 dagen monoamineoxidaseremmers (MAOI's) hebben ingenomen, omdat gevallen bekend zijn waarbij MAOI's opioïde analgetica ernstig en onvoorspelbaar potentiëren.

Fentanyl wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humaan cytochroom-P450-3A4 iso-enzymstelsel (CYP3A4). Hierdoor kunnen mogelijke interacties ontstaan wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die 3A4-activiteit induceren, kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Gelijktijdig gebruik van Instanyl met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matige CYP3A4-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir en verapamil) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, waaronder fatale respiratoire depressie.

Patiënten die Instanyl gelijktijdig met matige of sterke CYP3A4-remmers gebruiken, dienen gedurende langere tijd zorgvuldig geobserveerd te worden. Verhoging van de dosering dient met zorg te gebeuren.

Uit een farmacokinetische interactiestudie bleek dat de maximale plasmaconcentratie van nasaal toegediende fentanyl was afgenomen met ongeveer 50% door gelijktijdig gebruik van oxymetazoline, terwijl de tijd tot het behalen van C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) was verdubbeld. Dit kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Het wordt aanbevolen het gelijktijdig gebruik van nasale decongestantia te vermijden (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (zoals opioïden, sedatieven, hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmeringsmiddelen, sederende antihistaminica en alcohol) en skeletspierslappers kan een additionele onderdrukkende werking hebben: hypoventilatie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden kunnen voorkomen. Als Instanyl gelijktijdig wordt gebruikt met een van die geneesmiddelen, zijn speciale patiëntenzorg en observatie noodzakelijk.

Gelijktijdig gebruik van partiële opioïd-agonisten/-antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt afgeraden. Zij hebben een hoge affiniteit met opioïdreceptoren met een relatief lage intrinsieke activiteit en daardoor wordt het analgetisch effect van fentanyl deels geneutraliseerd en kunnen ontwenningssymptomen geïnduceerd worden bij opioïd-afhankelijke patiënten.

Gelijktijdig gebruik van Instanyl met andere geneesmiddelen (andere dan oxymetazoline) die via de neus worden toegediend, werd niet geëvalueerd tijdens de klinische studies. Het wordt aanbevolen om andere toedieningsvormen te overwegen bij een gelijktijdige behandeling van samenlopende ziektes die via nasale toediening kunnen worden behandeld.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Instanyl dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk en alleen als de voordelen zwaarder wegen dan de risico's.

Na langdurige behandeling kan fentanyl ontwenning veroorzaken bij het pasgeboren kind. Geadviseerd wordt om fentanyl niet te gebruiken tijdens de weeën en de bevalling (inclusief keizersnede), omdat fentanyl de placenta passeert en respiratoire depressie bij het pasgeboren kind kan veroorzaken. Indien Instanyl is toegediend, moet een tegengif voor het kind voorhanden zijn.

### Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het kind dat borstvoeding krijgt sedatie en een ademhalingsdepressie veroorzaken. Fentanyl mag niet door vrouwen die borstvoeding geven, worden gebruikt en borstvoeding mag niet opnieuw gestart worden tot minimaal 5 dagen na de laatste toediening van fentanyl.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen data over vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. In dierstudies was de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid afgenomen bij sedatieve doses (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Opioïde analgetica kunnen echter het geestelijk en/of lichamelijk vermogen dat vereist is om een voertuig te besturen of machines te bedienen verminderen. Patiënten die een behandeling met Instanyl ondergaan, dient geadviseerd te worden geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen. Instanyl kan slaperigheid, duizeligheid, visuele stoornissen of andere bijwerkingen veroorzaken waardoor ze mogelijk niet meer in staat zijn om een voertuig te besturen of om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Met het gebruik van Instanyl kunnen typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen worden verwacht. Vaak zullen na voortgezet gebruik van het geneesmiddel de meeste van deze bijwerkingen verdwijnen of in intensiteit afnemen. De meest ernstige bijwerkingen zijn respiratoire depressie (mogelijk leidend tot apneu of ademstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op deze bijwerkingen.

De bijwerkingen die beschouwd worden als tenminste mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Instanyl in de klinische studies, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $> 1/100$  en  $< 1/10$ ); soms ( $> 1/1.000$  en  $< 1/100$ ); zelden ( $> 1/10.000$  en  $< 1/1.000$ ); en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.



De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Instanyl en/of andere fentanylbevattende verbindingen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen:

| <b>Systeem/orgaanklassen</b>                              | <b>Vaak</b>                          | <b>Soms</b>   | <b>Niet bekend</b>  |
|---|--------------------------------------|---|---|
| Psychische stoornissen                                    |                                      | Insomnia  | Hallucinatie, geneesmiddel-afhankelijkheid (verslaving), geneesmiddelmisbruik               |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn | Sedatie, myoclonus, paresthesie, dysesthesie, dysgeusie | Convulsie, bewustzijnsverlies   |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen                      | Vertigo                              | Kinetosis   |   |
| Hartaandoeningen  |                                      | Hypotensie  |   |
| Bloedvataandoeningen                                      | Blozen, opvliegers                   |   |   |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Keelirritatie                        | Respiratoire depressie, epistaxis, neuszweer, rhinorhea | Perforatie van het neustussenschot, dyspneu   |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | Misselijkheid, braken                | Constipatie, stomatitis, droge mond                     | Diarree   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Hyperhidrose                         | Pijnlijke huid, pruritus                                |   |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     |                                      | Pyrexie   | Vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem, onttrekkingsyndroom*, neonataal abstinentiesyndroom |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties         |                                      |   | Vallen  |

\*ontwenningssymptomen als gevolg van opioïden, zoals misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten, zijn waargenomen met transmucosaal fentanyl.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

De tekenen en symptomen van overdosering met fentanyl lopen naar verwachting in het verlengde van de farmacologische werking van fentanyl, bijv. lethargie, coma en ernstige respiratoire depressie. Andere mogelijke tekenen zijn hypothermie, verminderde spiertonus, bradycardie en hypotensie. Tekenen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, convulsies en respiratoire depressie, wat het meest voorkomende symptoom is.

Gevalen van Cheynes-Stokes-ademhaling zijn waargenomen bij overdosering van fentanyl, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

### Behandeling

Voor de behandeling van respiratoire depressie dienen onmiddellijk tegenmaatregelen genomen te worden inclusief lichamelijke of verbale stimulatie van de patiënt. Deze acties kunnen gevolgd worden door toediening van een bepaalde opioïd-antagonist zoals naloxon. Respiratoire depressie na een overdosering kan langer duren dan de werking van de opioïd-antagonist. De halfwaardetijd van de antagonist kan kort zijn en daarom kan herhaalde toediening of een continu infuus noodzakelijk zijn. Omkeren van het narcotische effect kan resulteren in acute pijnaanvallen en afgifte van catecholaminen.

Als de klinische situatie het toelaat, moeten de luchtwegen worden vrijgemaakt en vrijgehouden, mogelijk via een orofaryngeale of endotracheale beademingsbuis, en dient zuurstof te worden toegediend en de ademhaling te worden ondersteund of onder controle te worden gehouden, indien aangewezen. Lichaamstemperatuur en vochtinname moeten op peil worden gehouden.

Bij ernstige of aanhoudende hypotensie dient rekening te worden gehouden met hypovolemie en dient deze toestand met een geschikte parenterale vochttherapie te worden behandeld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, ATC-code: N02AB03

#### Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde analgeticum dat voornamelijk interacties aangaat met de  $\mu$ -opioïdreceptor als pure agonist met een lage affiniteit voor de  $\delta$ - en  $\kappa$ -opioïdreceptoren. Het belangrijkste therapeutische effect is analgesie. De secundaire farmacologische effecten zijn respiratoire depressie, bradycardie, hypothermie, constipatie, miose, lichamelijke afhankelijkheid en euforie.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Instanyl (50, 100 en 200 microgram) werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over pivotale studies bij 279 opioïd-tolerante, volwassen kankerpatiënten (leeftijd 32-86 jaar) met doorbraakpijn. De patiënten hadden gemiddeld 1 tot 4 aanvallen per dag bij een onderhoudsbehandeling met opioïden. Patiënten uit de tweede pivotale studie hadden al eerder deelgenomen aan de farmacokinetische studie van Instanyl of aan de eerste pivotale studie.

De klinische studies toonden de werkzaamheid en veiligheid van Instanyl aan. Er werd geen duidelijke correlatie aangetoond tussen de opioïde onderhoudsdosis en de dosis Instanyl. In de tweede pivotale studie bleek echter dat patiënten die een lage opioïde onderhoudsdosis ontvingen, een effectieve pijnverlichting bereikten met een lagere sterkte van Instanyl in vergelijking met patiënten die een hogere opioïde onderhoudsdosis innamen. Deze observatie was het duidelijkst bij patiënten die 50 microgram Instanyl ontvingen.

In klinische studies bij kankerpatiënten waren de meest gebruikte sterktes 100 en 200 microgram; patiënten dienen echter getitreerd te worden naar de optimale dosis Instanyl voor het behandelen van doorbraakpijn bij kanker (zie rubriek 4.2).

Alle drie de sterktes van Instanyl toonden na 10 minuten ( $PID_{10}$ ) een statistisch significant ( $p < 0,001$ ) groter verschil in pijnintensiteit vergeleken met placebo. Bovendien was Instanyl 10, 20, 40 en

60 minuten na toediening significant superieur in het verlichten van doorbraakpijn aan placebo. De resultaten van de samenvatting van PID na 60 minuten (SPID<sub>0-60</sub>) toonden aan dat alle sterktes van Instanyl significant hoger gemiddelde SPID<sub>0-60</sub>-scores haalden vergeleken met placebo ( $p < 0,001$ ), hetgeen aantoont dat Instanyl de pijn gedurende 60 minuten beter verlichtte dan placebo.

De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl werd geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel innamen bij aanvang van een doorbraakpijn-episode. Instanyl dient niet preventief gebruikt te worden.

De klinische ervaring met Instanyl bij patiënten met een opioïde achtergrondbehandeling equivalent aan  $\geq 500$  mg morfine per dag of  $\geq 200$  microgram transdermale fentanyl per uur, is beperkt.

Instanyl in doses van meer dan 400 microgram werd niet onderzocht in klinische studies.

Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of -gonadenas beïnvloeden. Sommige veranderingen die mogelijk zijn een verhoging in serumprolactine en verlagingen in de plasmaspiegel van cortisol en testosteron. Als gevolg van deze hormonale veranderingen kunnen zich klinische klachten en symptomen manifesteren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Fentanyl is sterk lipofiel. Fentanyl vertoont een driecompartimenten-distributiekinetiek. Dierproeven tonen aan dat fentanyl na absorptie snel gedistribueerd wordt naar hersenen, hart, longen, nieren en milt, gevolgd door een tragere redistributie naar spieren en vet. Fentanyl wordt voor ongeveer 80% door plasma-eiwitten gebonden. De absolute biologische beschikbaarheid van Instanyl bedraagt ongeveer 89%.

Klinische gegevens tonen aan dat fentanyl zeer snel geabsorbeerd wordt door het neusslijmvlies. Toediening van Instanyl in enkele dosis van 50 tot 200 microgram fentanyl per dosis bij opioïd-tolerante kankerpatiënten zorgt voor een snelle  $C_{max}$  van 0,35 tot 1,2 ng/ml. De overeenkomstige gemiddelde  $T_{max}$  is 12-15 minuten. Hogere waarden voor  $T_{max}$  werden echter geobserveerd in een dosis-proportionaliteitsstudie bij gezonde vrijwilligers.

### Distributie

Na intraveneuze toediening van fentanyl is de initiële distributiehelfwaardetijd ongeveer 6 minuten en na nasale toediening van Instanyl wordt er een vergelijkbare helfwaardetijd waargenomen. De eliminatie helfwaardetijd van Instanyl bij kankerpatiënten bedraagt ongeveer 3-4 uur.

### Biotransformatie

Fentanyl wordt vooral in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is niet actief.

### Eliminatie

Ongeveer 75% van fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, grotendeels als inactieve metabolieten, waarvan minder dan 10% als onveranderd werkzaam bestanddeel. Ongeveer 9% van de dosis komt in de feces terecht, voornamelijk als metabolieten.

### Lineariteit

Instanyl vertoont een lineaire kinetiek. De dosislineariteit van 50 microgram tot 400 microgram Instanyl werd aangetoond bij gezonde personen.

Een interactiestudie tussen geneesmiddelen werd uitgevoerd met een nasale vasoconstrictor (oxymetazoline). Personen met allergische rhinitis kregen oxymetazoline neusspray één uur voor toediening van Instanyl. Een vergelijkbare biologische beschikbaarheid (AUC) van fentanyl werd

bereikt met en zonder oxymetazoline, terwijl de  $C_{max}$  van fentanyl daalde en  $T_{max}$  toenam met een factor twee wanneer oxymetazoline toegevend werd. De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met allergische rhinitis zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Gelijktijdig gebruik van een nasale vasoconstrictor dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

### Bio-equivalentie

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat de Instanyl neusspray voor éénmalig gebruik bio-equivalent is aan de neusspray voor meervoudig gebruik.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroegembryonale ontwikkeling bij ratten werd een door mannetjes gemedieerd effect waargenomen bij hoge doses (300 mcg/kg/dag, s.c.) en dit is consistent met het sedatieve effect van fentanyl in experimenteel onderzoek bij dieren. Bovendien werden in studies bij vrouwelijke ratten verminderde vruchtbaarheid en toegenomen embryonale mortaliteit waargenomen. Uit recentere studies bleek dat de effecten op het embryo te wijten waren aan maternale toxiciteit en niet aan rechtstreekse effecten van de bestanddelen op het zich ontwikkelende embryo. In een studie over pre- en postnatale ontwikkeling was het overlevingspercentage van nakomelingen significant verminderd bij doseringen die het maternale gewicht lichtelijk deden afnemen. Dit effect kan te wijten zijn aan veranderingen in de maternale zorg of aan een rechtstreeks effect van fentanyl op de jongen. Er zijn geen effecten op de somatische ontwikkeling en het gedrag van de nakomelingen waargenomen. Er deden zich geen teratogene effecten voor.

Lokale tolerantiestudies met Instanyl bij mini-varkens hebben aangetoond dat de toediening van Instanyl goed getolereerd werd.

Carcinogeniciteitsstudies (26 weken dermale alternatieve bioassay in Tg.AC-transgene muizen; 2-jaars studie in ratten naar subcutane carcinogeniciteit) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Evaluatie van coupes van de hersenen uit de carcinogeniciteitsstudie bij ratten bracht hersenlaesies aan het licht bij dieren die hoge doses fentanylcitraat hadden gekregen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Dinatriumfosfaatdihydraat  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaar de fles rechtop.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles (bruin glas Type 1) met doseerpomp en stofdopje in een kindveilige buitenverpakking.

Verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

### Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing

1,8 ml bevat 0,90 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 50 microgram.  
2,9 ml bevat 1,45 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 50 microgram.  
5,0 ml bevat 2,50 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 50 microgram.

### Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing

1,8 ml bevat 1,80 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 100 microgram.  
2,9 ml bevat 2,90 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 100 microgram.  
5,0 ml bevat 5,00 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 100 microgram.

### Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

1,8 ml bevat 3,60 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 200 microgram.  
2,9 ml bevat 5,80 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 200 microgram.  
5,0 ml bevat 10,00 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 200 microgram.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Wegens het mogelijke misbruik van fentanyl en omdat er mogelijk oplossing over is, moet gebruikte en ongebruikte neusspray systematisch en op de juiste manier worden teruggebracht in de kindveilige buitenverpakking en worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of worden teruggebracht naar de apotheker.

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

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

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

### Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing

EU/1/09/531/001-003

### Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing

EU/1/09/531/004-006

### Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

EU/1/09/531/007-009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2009

Datum van laatste verlenging: 01 juli 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

6 mei 2021

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