

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ Složení

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jedno jednodávkové balení obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras odpovídající fentanylum 50 mikrogramů.

Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jedno jednodávkové balení obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras odpovídající fentanylum 100 mikrogramů.

Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jedno jednodávkové balení obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras odpovídající fentanylum 200 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok (nosní sprej)
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Instanyl je určen k léčbě průlomové bolesti u dospělých pacientů, kteří jsou již na udržovací terapii opioidy z důvodu chronické nádorové bolesti. Průlomová bolest je charakterizována jako přechodné zesílení stávající bolesti, které se může objevit na podkladě jinak kontrolovaného perzistujícího bolestivého stavu.

Pacienti na udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu denně perorálně, nebo nejméně 25 mikrogramů fentanylu za hodinu transdermálně, nebo nejméně 30 mg oxykodonu denně nebo 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo equianalgetickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne a déle.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba má být zahájena a vedena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou opioidy u pacientů s karcinomem. Lékař musí mít u fentanylu na paměti možnost zneužití, nesprávného použití, vzniku závislosti a předávkování (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávka přípravku má být individuálně titrována pro každého pacienta, aby bylo úspěšně dosaženo dostatečné analgezie a s výskytem takových nežádoucích účinků, které jsou ještě v toleranci pacienta. Pacient musí být v průběhu titrace dávky pečlivě sledován. Titrace vyšších dávek nutně vyžaduje kontakt s lékařem. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgezie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Dávka přípravku Instanyl pro léčbu průlomové bolesti není podle klinických studií (viz bod 5.1) závislá na denní udržovací dávce opioidů.

Maximální denní dávka: Použití je možné nejvíce pro čtyři epizody průlomové bolesti, pro každou lze použít ne více než dvě dávky přípravku a ne dříve než po 10 minutách od předešlé aplikace.

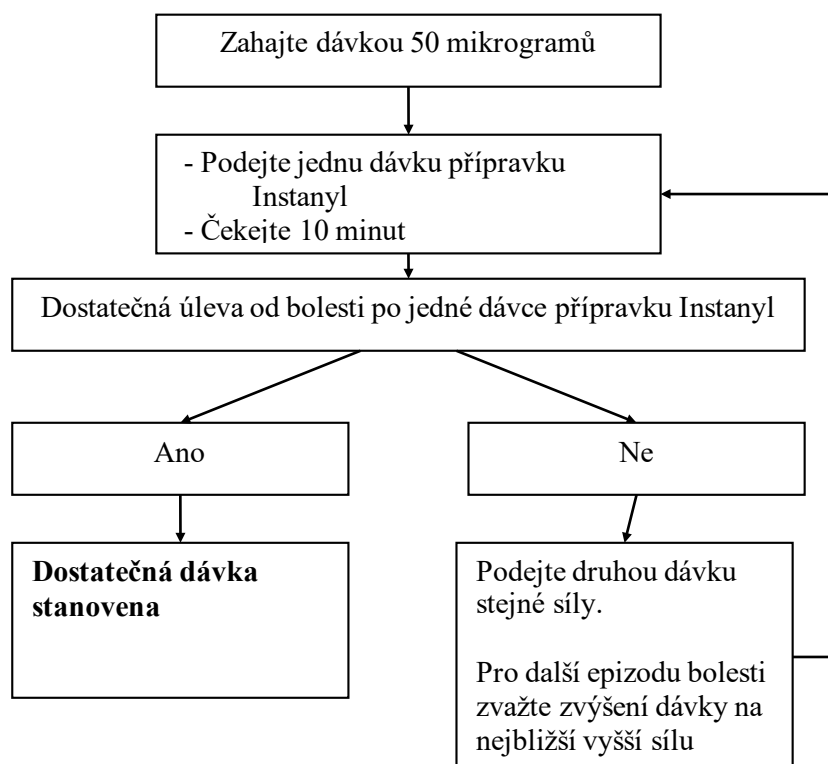
Pacienti mají vyčkat 4 hodiny, než mohou použít Instanyl při další epizodě průlomové bolesti, jak při titraci, tak při udržovací léčbě. Ve výjimečných případech, kdy nová epizoda bolesti nastane dříve, mohou pacienti k potlačení dané epizody použít přípravek Instanyl, ale musí vyčkat nejméně 2 hodiny, než tak učiní. Pokud se u pacienta často objevují epizody průlomové bolesti v intervalech kratších než 4 hodiny nebo pacient udává více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin, má být po opětovném posouzení bolestivosti zvažena úprava dávky základní opioidní terapie.

Titrace dávky

Před započítím titrování dávky přípravku Instanyl je předpokladem, že stávající chronická bolest je kontrolována trvalou medikací opioidy, a epizody průlomové bolesti se nevyskytují častěji než čtyřikrát denně.

Postup titrace dávky

Počáteční dávka by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jednoho nosního průduchu, postupně lze zvyšovat dávku podle potřeby v rozsahu dostupných dávek (50, 100 a 200 mikrogramů). Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od bolesti, stejná dávka může být aplikována nejdříve po 10 minutách od předešlé aplikace. Každý krok titrace (síla dávky) má být zhodnocen v průběhu několika epizod bolesti.



Udržovací léčba

Jestliže dojde ke stanovení dostatečné léčebné dávky podle postupu popsáno výše, pacient užívá tuto udržovací stanovenou dávku přípravku Instanyl. Jestliže pacient cítí nedostatečnou úlevu od bolesti, může být podána dodatečná dávka přípravku ve stejné síle, ne však dříve než po 10 minutách od poslední aplikace.

Upravení dávky

Obecně platí, že udržovací dávka přípravku Instanyl má být zvýšena, jestliže pacient vyžaduje více než jednu dávku k léčbě průlomové bolesti v průběhu několika za sebou následujících epizod bolesti. Po opětovném posouzení bolestivosti má být zvážena úprava dávky základní opioidní léčby, jestliže pacient často udává výskyt epizod průlomové bolesti, ke kterým dochází v intervalech kratších než 4 hodiny nebo více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají nebo jsou nesnesitelné, musí být dávka snížena nebo musí být přípravek Instanyl nahrazen jinými analgetiky.

Přerušeni léčby

Léčba přípravkem Instanyl má být ihned přerušena, jestliže pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti. V základní léčbě chronické bolesti je třeba dále pokračovat podle dosavadního schématu.

Jestliže je nutné přerušeni veškeré opioidní léčby, musí pacienta pečlivě sledovat lékař, protože je nezbytné provést sestupnou titraci dávky opioidů z důvodu prevence vzniku náhlých příznaků z vysazení.

Zvláštní populace

Starší a kachektická populace

Pro použití přípravku Instanyl u pacientů nad 65 let věku jsou dostupné jen omezené údaje o farmakokinetice, účinnosti a bezpečnosti přípravku. Starší pacienti mohou mít sníženou clearance, prodloužený poločas účinku a vyšší citlivost k fentanylů než mladší pacienti. K používání fentanylů u kachektických (oslabených) pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o farmakokinetice.

U kachektických pacientů může být snížena clearance fentanylů. Proto se doporučuje opatrnost při použití u starších, kachektických a oslabených pacientů.

V klinických studiích se u starších pacientů obvykle dávkování vytitrovalo na nižší účinnou dávku než u pacientů mladších 65 let věku. Při titraci dávky přípravku Instanyl u starších pacientů se doporučuje zvláštní opatrnost.

Porucha funkce jater

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce jater (viz bod 4.4.)

Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce ledvin (viz bod 4.4.)

Pediatrická populace

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl u dětí mladších 18 let. Nejsou k dispozici žádná data.

Způsob podání

Instanyl je určen pouze k nosnímu podání.

Doporučuje se, aby pacient při aplikaci přípravku Instanyl seděl nebo stál vzpřímeně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti bez udržovací léčby opioidy, protože zde existuje zvýšené riziko respirační deprese.

Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové.

Pacienti léčení léčivými přípravky obsahujícími natrium-oxybutyrát.

Závažná respirační deprese nebo závažné obstrukční onemocnění plic.

Předchozí radioterapie obličeje.

Opakované epizody epistaxe (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Respirační deprese

U některých pacientů může podání fentanylu vyvolat klinicky významnou respirační depresi, pacient proto musí být sledován z důvodu tohoto rizika. Pacienti s bolestmi, kteří podstupují trvalou terapii pomocí opiátů, jsou schopni si vyvinout toleranci vůči respirační depresi, a tím lze nebezpečí vzniku respirační deprese u těchto pacientů snížit. Současné užívání léčivých přípravků, které tlumí aktivitu centrálního nervového systému, může zvýšit nebezpečí vzniku respirační deprese (viz bod 4.5).

Chronické plicní onemocnění

U pacientů s chronickým obstrukčním bronchopulmonálním onemocněním může fentanyl vyvolat více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opiáty snížit dechovou pohotovost.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Opatrnosti je třeba při podávání fentanylu při středně závažné až závažné poruše funkce jater nebo ledvin. Vliv poruchy funkce jater a ledvin na farmakokinetiku přípravku Instanyl nebyl dosud vyhodnocen; avšak při podávání fentanylu intravenózně se ukazuje, že clearance fentanylu je alterována v důsledku poruchy funkce jater a ledvin, která je způsobená změnami v metabolické clearance a plazmatických proteinech.

Zvýšený nitrolební tlak

Opatrnosti je zapotřebí při použití fentanylu u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem, poruchami vědomí nebo v bezvědomí.

Vyšší pozornost vyžaduje rovněž používání přípravku Instanyl u pacientů s mozkovým nádorem nebo poraněním hlavy.

Srdeční onemocnění

Užívání fentanylu může být spojeno s bradykardií. Fentanyl má být používán s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi. Opioidy mohou způsobit hypotenzi, zejména u pacientů s hypovolémií. Proto je při použití přípravku Instanyl u pacientů s hypotenzí a/nebo s hypovolémií třeba opatrnosti.

Serotoninový syndrom

Při současném podání přípravku Instanyl s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmitterové systémy se doporučuje opatrnost.

K vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu může dojít při současném užití se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a s léčivými přípravky, které ovlivňují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy, IMAO). K tomu může dojít v rámci doporučeného dávkování.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, koma), nestabilitu autonomního systému (např. tachykardii, kolísání krevního tlaku, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita), a/nebo gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjem).

V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno ukončit léčbu přípravkem Instanyl

Hyperalgie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku fentanylu vzít v úvahu možnost hyperalgie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávek fentanylu, ukončení léčby fentanylem nebo přehodnocení léčby.

Nosní onemocnění

Jestliže se při užívání přípravku Instanyl u pacienta vyskytují opakované epizody epistaxe nebo pociťuje diskomfort v nose, je třeba zvážit jinou aplikační formu pro léčbu průlomové bolesti.

Běžné nachlazení

Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s běžným nachlazením, bez předchozího použití nosních slizničních vazokonstriktorů je srovnatelný se zdravými subjekty. Pro současné použití nosních slizničních vazokonstriktorů viz bod 4.5.

Porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Po opakovaném podání opioidů, například fentanylu, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Nicméně je známo, že při terapeutickém použití opioidů při léčbě bolesti spojené s nádorovým onemocněním se může vyskytnout iatrogenní závislost.

Opakované používání přípravku Instanyl může vést k poruše z užívání opioidů (Opioid Use Disorder, OUD). Zneužití nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Instanyl může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s poruchou z užívání návykové látky (včetně poruchy z užívání alkoholu) v osobní nebo rodinné (rodiče nebo sourozenci) anamnéze, u stávajících uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví (např. velká deprese, úzkost a poruchy osobnosti) v osobní anamnéze.

U pacientů bude zapotřebí sledovat příznaky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně požadavky na předpis dalšího balení). Toto sledování má zahrnovat kontrolu souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů vykazujících známky a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na problematiku závislosti.

Příznaky z vysazení

Výskyt příznaků z vysazení může být významně ovlivněn použitím opioidních antagonistů (např. naloxon) nebo smíšených opioidních agonistů/antagonistů (např. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin).

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících natrium-oxybutyrát a fentanylu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání fentanylu se serotonergní látkou, jako je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav.

Instanyl se nedoporučuje používat u pacientů, kteří v průběhu předchozích 14 dnů užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO), jelikož při podávání opioidních analgetik bylo zaznamenáno závažné a nepředvídatelné zesílení účinku inhibitorů MAO.

Fentanyl je metabolizován převážně prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), proto se mohou vyskytnout interakce při souběžném podávání přípravku Instanyl s léčivými přípravky ovlivňujícími aktivitu CYP3A4. Při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují aktivitu 3A4, se může snížit účinnost přípravku Instanyl. Současné používání přípravku Instanyl se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin, klarithromycin a nelfinavir) nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) může vést k zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu, což může potenciálně vyvolat závažné nežádoucí reakce včetně fatální respirační deprese. Pacienti, kteří používají Instanyl současně se středně silnými či silnými inhibitory CYP3A4, mají být dlouhodobě pečlivě sledováni. Zvyšování dávek je třeba provádět s opatrností.

Ve studii farmakokinetických interakcí bylo zjištěno, že při současném používání oxymetazolinu se maximální plazmatické koncentrace intranasálně podávaného fentanylu snížily asi o 50 %, zatímco čas do dosažení C_{max} (T_{max}) se zdvojnásobil. Tím může být snížena účinnost přípravku Instanyl. Současné používání nosních dekonjestantů se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Současné podávání jiných látek tlumících centrální nervový systém (včetně opioidů, sedativ, hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, antihistaminik se sedativním účinkem a alkoholu) a myorelaxancií může vyvolat zesílení těchto účinků: může nastat hypoventilace, hypotenze, hluboká sedace, kóma nebo úmrtí. Proto podávání kteréhokoli z těchto léčivých přípravků současně s přípravkem Instanyl vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta.

Nedoporučuje se současné podávání smíšených agonistů/antagonistů opioidů (např. buprenorfín, nalbufín, pentazocin). Mají totiž vysokou afinitu vůči opioidním receptorům s relativně nízkou vnitřní (intrinsic) aktivitou, a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech.

Současné používání přípravku Instanyl s jinými intranasálními léčivými přípravky (kromě oxymetazolinu) nebylo v klinických studiích hodnoceno. Doporučuje se, aby při souběžné léčbě průvodních onemocnění, která lze léčit intranasální cestou, byly zváženy alternativní způsoby podávání.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o použití fentanylu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Instanyl nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné a pokud přínos nepřeváží rizika.

Po dlouhodobé léčbě může fentanyl vyvolat příznaky z vysazení u novorozence. Nedoporučuje se podávat fentanyl během průběhu porodu a vybavení plodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentou a může u novorozence vyvolat respirační depresi. Pokud byl Instanyl podán, je nutno mít k okamžité dispozici antidotum pro dítě.

Kojení

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat sedaci a respirační depresi u kojeneho dítěte. Kojící ženy nemají fentanyl používat a kojení nemají znovu zahájit dříve než 5 dní po posledním podání fentanylu.

Fertilita

Data pro hodnocení účinku na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech bylo pozorováno zhoršení fertility u samců i samic při sedativních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

O účinku opioidních analgetik je však známo, že snižují duševní a/nebo tělesné schopnosti potřebné k řízení vozidel či obsluze strojů. Pacienti léčení přípravkem Instanyl mají být poučeni, že nemají řídit či obsluhovat stroje. Instanyl může vyvolat ospalost, závrať, poruchy zraku či jiné nežádoucí účinky, které by mohly ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Při použití přípravku Instanyl je třeba očekávat typické nežádoucí účinky charakteristické pro opioidy. Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při kontinuálním používání přípravku. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří respirační deprese (která může vést až k apnoe či zástavě dechu), dekompenzace oběhu, hypotenze a šok. Všichni pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu těchto nežádoucích účinků.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly v klinických studiích pro přípravek Instanyl považovány přinejmenším za možná související s léčbou.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Ke zhodnocení četnosti výskytu nežádoucích účinků byly použity následující kategorie: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Instanyl a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl během klinických studií a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh:

| Třída orgánových systémů | Časté | Méně časté | Není známo |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Psychiatrické poruchy | | Insomnie | Halucinace, závislost na léku (návyk) zneužití léku |
| Poruchy nervového systému | Somnolence, závratě, bolest hlavy | Sedace, myoklonus, parestézie, dysestezie, dysgeuzie | Křeče, ztráta vědomí |
| Poruchy ucha a labyrintu | Závrať (vertigo) | Kinetóza | |
| Srdeční poruchy | | Hypotenze | |
| Cévní poruchy | Zčervenání, návaly horka | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Podráždění v hrdle | Respirační deprese, epistaxe, vřed v nose, rýma | Perforace nosní přepážky, dyspnoe |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea, zvracení | Zácpa, zánět ústní dutiny, sucho v ústech | Průjem |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Hyperhidróza | Bolesti kůže, pruritus | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | Pyrexie | Únava, malátnost, periferní edém, syndrom z vysazení |

| Třída orgánových systémů | Časté | Méně časté | Není známo |
|--------------------------------------------|-------|------------|-----------------------------------------------|
| | | | léku *, syndrom z vysazení léku u novorozenců |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | | Pád |

*po transmukozním podání fentanylu byly pozorovány příznaky z vysazení opioidů, jako je nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování fentanylem budou odpovídat zesíleným farmakologickým účinkům fentanylu, např. letargie, koma a těžká respirační deprese. Dalšími projevy mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie a hypotenze. Mezi projevy toxicity patří hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, která je hlavním symptomem.

V případech předávkování fentanylem byly pozorovány případy Cheyneova-Stokesova dýchání, zejména u pacientů se srdečním selháním v anamnéze.

Léčba

Ke zvládnutí respirační deprese je třeba zahájit okamžitá protipatření včetně tělesné či verbální stimulace pacienta. Poté může následovat podání specifického antagonisty opioidů, např. naloxonu. Respirační deprese po předávkování může trvat déle než účinek antagonisty opioidů. Poločas antagonisty může být krátký, proto může být nutné opakované podání nebo kontinuální infúze. Zrušení narkotického účinku může vyvolat akutní nástup bolesti a uvolnění katecholaminů.

Pokud to vyžaduje klinická situace, je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest, např. za použití ústního vzduchovodu či endotracheální intubace, dle potřeby je nutno podávat kyslík a zavést podpůrnou či řízenou ventilaci. Dále je nutné udržovat adekvátní tělesnou teplotu a zajistit příjem tekutin.

Jestliže dojde k závažné či přetrvávající hypotenzi, je třeba zvážit možnost hypovolémie a tento stav má být léčen adekvátním parenterálním podáním tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidy, ATC kód: N02AB03

Mechanismus účinku

Fentanyl je opioidní analgetikum, které má vazební afinitu primárně k opioidním μ -receptorům, pro které je čistým agonistou, má nízkou vazební afinitu vůči δ - a κ -opioidním receptorům. Jeho základním terapeutickým účinkem je analgezie. Sekundárními farmakologickými účinky jsou respirační deprese, bradykardie, hypotermie, zácpa, mióza, fyzická závislost a euforie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl (50, 100 a 200 mikrogramů) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, zkřížených, placebem kontrolovaných pivotních studiích u 279 dospělých pacientů s rakovinou a tolerancí vůči opioidům (ve věku 32 až 86 let) s průlomovou bolestí (PB). Pacienti měli průměrně 1 až 4 epizody průlomové bolesti denně při nastavené udržovací opioidní terapii. Pacienti ve druhé pivotní studii se předtím již účastnili farmakokinetické studie pro Instanyl nebo první pivotní studie.

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl. Nebyla zjištěna jednoznačná korelace mezi udržovací dávkou opioidů a dávkou přípravku Instanyl, nicméně ve druhé pivotní studii se ukázalo, že pacienti, kteří užívali nízkou udržovací dávku opioidů, obvykle dosahovali efektivní úlevy od bolesti s odpovídající nižší silou přípravku Instanyl ve srovnání s pacienty, kteří užívali vysoké udržovací dávky opioidů. Toto pozorování bylo nejzřetelnější u pacientů, kteří užívali Instanyl 50 mikrogramů.

V klinických studiích u onkologických pacientů byly nejčastěji užívané dávky 100 a 200 mikrogramů; při léčbě PB doprovázející onkologické onemocnění však má být optimální dávka přípravku Instanyl pro daného pacienta dosažena titrací (viz bod 4.2).

Všechny tři síly přípravku Instanyl prokázaly statisticky významně ($p < 0,001$) vyšší rozdíl v intenzitě bolesti po 10 minutách (PID_{10}) ve srovnání s placebem. Navíc dosáhl Instanyl signifikantně lepšího účinku ve srovnání s placebem na zmírnění BP za 10, 20, 40 a 60 minut po podání. Výsledky souhrnného PID po 60 minutách ($SPID_{0-60}$) ukázaly, že všechny síly přípravku Instanyl měly signifikantně vyšší průměrné $SPID_{0-60}$ skóre ve srovnání s placebem ($p < 0,001$), což prokazuje lepší úlevu od bolesti po podání přípravku Instanyl proti placebo v průběhu 60 minut.

Bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl byla hodnocena u pacientů, kteří přípravek užívali při nástupu epizody průlomové bolesti. Instanyl nemá být používán preventivně.

Klinické zkušenosti s přípravkem Instanyl u pacientů již léčených opioidy v dávce odpovídající ≥ 500 mg/den morfinu nebo ≥ 200 mikrogramů/hod transdermálního fentanylu jsou omezené.

Instanyl v dávkách nad 400 mikrogramů nebyl v klinických studiích hodnocen.

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fentanyl je vysoce lipofilní. Fentanyl vykazuje tříkompartmentovou distribuční kinetiku. Údaje získané u zvířat ukazují, že po vstřebání je fentanyl rychle distribuován do mozku, srdce, plic, ledvin a sleziny, a následně pomaleji redistribuován do svalů a tukové tkáně. Vazba fentanylu na proteiny krevní plazmy činí přibližně 80%. Absolutní biologická dostupnost přípravku Instanyl je přibližně 89%.

Klinické údaje ukazují, že fentanyl je velmi rychle absorbován nosní sliznicí. Podávání přípravku Instanyl v jednorázových dávkách v rozmezí od 50 do 200 mikrogramů fentanylu v jedné dávce u onkologických pacientů s tolerancí vůči opioidům vedlo k rychlému dosažení hladiny C_{max} 0,35 až

1,2 ng/ml. Odpovídající střední hodnota T_{max} je 12-15 minut. Ve studii zaměřené na proporcionalitu dávky byly u zdravých dobrovolníků pozorovány vyšší hodnoty T_{max} .

Distribuce

Po intravenózním podání fentanylu je iniciální distribuční poločas asi 6 minut a podobný poločas je pozorován po intranasálním podání přípravku Instanyl. Eliminační poločas pro Instanyl činí u onkologických pacientů přibližně 3 - 4 hodin.

Biotransformace

Fentanyl je metabolizován převážně v játrech prostřednictvím CYP3A4. Jeho hlavní metabolit norfentanyl je neaktivní.

Eliminace

Asi 75 % fentanylu je vyloučeno močí, většinou ve formě neaktivních metabolitů, méně než 10 % je vyloučeno jako nezměněná léčivá látka. Asi 9 % dávky lze prokázat ve stolici, převážně ve formě metabolitů.

Linearita

Instanyl vykazuje lineární kinetiku. U zdravých subjektů byla potvrzena linearita dávky v rozmezí 50 mikrogramů až 400 mikrogramů přípravku Instanyl. Studie lékových interakcí byla provedena s nosním slizničním vazokonstriktorem (oxymetazolin). Pacienti s alergickou rýmou užívali oxymetazolin nosní sprej 1 hodinu před podáním přípravku Instanyl. Po porovnání bylo dosaženo srovnatelné biologické dostupnosti fentanylu (AUC), s použitím i bez použití oxymetazolinu, ale C_{max} fentanylu se snížila a T_{max} se zvýšil na dvojnásobek při podání oxymetazolinu. Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s alergickou rýmou bez předchozí léčby nosním vazokonstriktorem je srovnatelný se zdravými subjekty. Je třeba se vyhnout současnému používání nosních slizničních vazokonstriktorů (viz bod 4.5).

Bioekvivalence

Farmakokinetické studie potvrzují, že Instanyl v jednodávkové formě a Instanyl ve vícedávkové formě nosního spreje jsou bioekvivalentní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje prováděných na potkanech byl při vysokých dávkách (300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ s.c.) pozorován samci přenášený účinek, který odpovídá sedativním účinkům fentanylu ve studiích na zvířatech. Dále studie na samicích potkanů potkanů prokázaly snížení fertility a zvýšení embryonální mortality. Novější studie ukazují, že tyto účinky na embryo byly vyvolány maternální toxicitou, nikoliv přímým účinkem látky na vyvíjející se embryo. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje bylo procento přežití potomků signifikantně sníženo u dávek, které mírně snížily hmotnost matky. Tento účinek by mohl být buď důsledkem změněné mateřské péče, nebo přímým účinkem fentanylu na mláďata. Účinky na tělesný vývoj a chování potomků nebyly pozorovány. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Studie lokální snášenlivosti s přípravkem Instanyl u miniprasat prokázaly, že podávání přípravku Instanyl je dobře tolerováno.

Studie karcinogenity (26týdenní dermální alternativní biologické zkoušky na Tg.AC transgenních myších; dvouletá studie subkutánní karcinogenity na potkanech) s fentanylem neodhalily žádná

zjištění svědčící o onkogenním potenciálu. Hodnocení vzorků mozku ze studie karcinogenity u potkanů odhalilo mozkové léze u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky fentanylu citrátu. Význam těchto nálezů pro člověka není známý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
23 měsíců

Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
3 roky

Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
42 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte blistr v krabičce. Uchovávejte ve svislé poloze.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkové balení se skládá z lahvičky (čiré sklo třídy I) a polypropylenového obalu spreje, a je uloženo v blistru s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení: 2, 6, 8 a 10 jednodávkových balení

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Jedno jednodávkové balení obsahuje pouze jednu dávku. Jednodávkové balení nesmí být zkoušeno před použitím.

Z důvodu možného zneužití fentanylu nepoužitá jednodávková balení nosního spreje musí být vždy znovu uložena v blistru s dětským bezpečnostním uzávěrem a musí být zlikvidována v souladu s místními požadavky, nebo vrácena do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
EU/1/09/531/018-021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. července 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. května 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.