ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Instanyl 50 μικρογραμμάρια/δόση ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει φαιντανύλη κιτρική ισοδύναμη με 500 μικρογραμμάρια φαιντανύλης.
1 δόση (100 μικρόλιτρα) περιέχει 50 μικρογραμμάρια φαιντανύλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα (ρινικό εκνέφωμα).
Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Instanyl ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου σε ενήλικες που ήδη υποβάλλονται σε θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή για χρόνιο καρκινικό πόνο. Ο παροξυσμικός πόνος είναι παροδική παρόξυνση του πόνου που εμφανίζεται επί υποστρώματος επίμονου πόνου κατά τα άλλα ελεγχόμενου.
Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή είναι εκείνοι που λαμβάνουν τουλάχιστον 60 mg από του στόματος μορφίνης ημερησίως, τουλάχιστον 25 μικρογραμμάρια διαδερμικής φαιντανύλης ανά ώρα, τουλάχιστον 30 mg οξυκωδόνης ημερησίως, τουλάχιστον 8 mg από του στόματος υδρομορφόνης ημερησίως ή δόση άλλου οπιοειδούς ισοδύναμης αναλγητικής δραστικότητας για μία εβδομάδα ή περισσότερο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παραμένει υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στο χειρισμό θεραπείας με οπιοειδή σε καρκινοπαθείς. Οι ιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το ενδεχόμενο κατάχρησης της φαιντανύλης.

<u>Δοσολογία</u>
Πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα στους ασθενείς τιτλοποίηση της δόσης που παρέχει επαρκή αναλγησία με ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τιτλοποίησης.
Τιτλοποίηση σε υψηλότερη δόση επιβάλλει επικοινωνία με τον επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

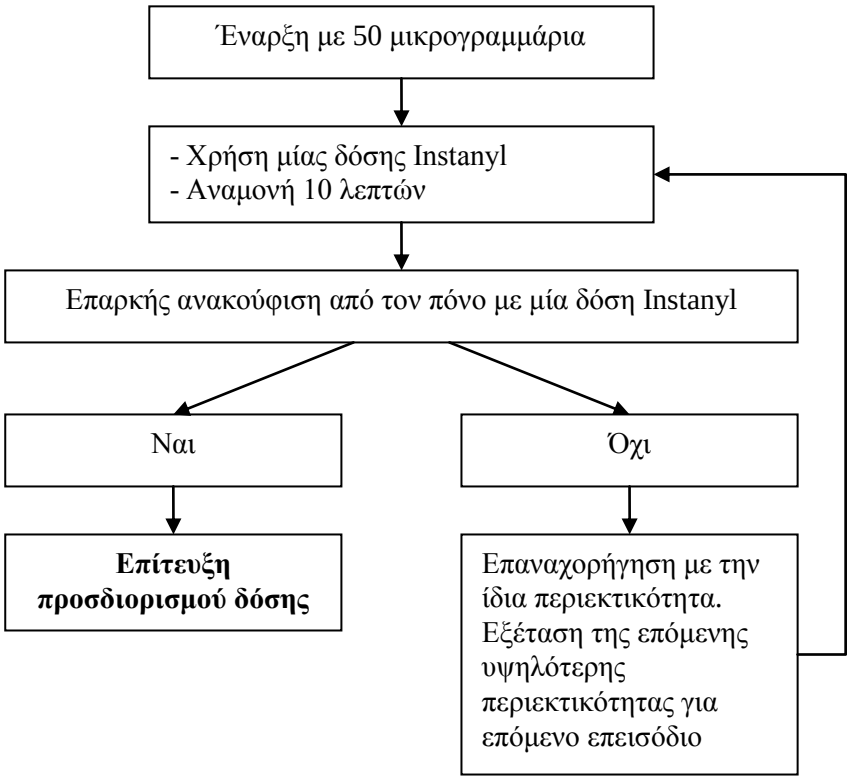
Η δόση του Instanyl για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου ήταν ανεξάρτητη από την ημερήσια δόση συντήρησης οπιοειδών στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Μέγιστη ημερήσια δόση: Αντιμετώπιση μέχρι τεσσάρων επεισοδίων παροξυσμικού πόνου, καθενός με όχι περισσότερες από δύο δόσεις χορηγούμενες με διαφορά τουλάχιστον 10 λεπτών.

Ο ασθενής πρέπει να περιμένει να παρέλθουν τουλάχιστον 4 ώρες πριν την αντιμετώπιση άλλου επεισοδίου παροξυσμικού πόνου με Instanyl κατά τη διάρκεια και της τιτλοποίησης και της θεραπείας συντήρησης.

Τιτλοποίηση της δόσης
Πριν να γίνει τιτλοποίηση του Instanyl στους ασθενείς, αναμένεται ότι το υπόστρωμα επίμονου πόνου τους ελέγχεται με τη χρήση χρόνιας αγωγής με οπιοειδή και ότι οι ασθενείς εμφανίζουν όχι περισσότερα από τέσσερα επεισόδια παροξυσμικού πόνου την ημέρα.

Μέθοδος τιτλοποίησης
Η αρχική περιεκτικότητα πρέπει να είναι μία δόση 50 μικρογραμμαρίων σε ένα ρουθούνι, τιτλοποιώντας ανοδικά ανάλογα με τις ανάγκες με χρήση των διαθέσιμων περιεκτικοτήτων (50, 100 και 200 μικρογραμμαρίων). Εάν δεν επιτευχθεί επαρκής αναλγησία, μπορεί να γίνει επαναχορήγηση με την ίδια περιεκτικότητα μετά από 10 λεπτά το νωρίτερο. Κάθε βήμα τιτλοποίησης (περιεκτικότητα δόσης) πρέπει να αξιολογείται σε αρκετά επεισόδια.



Θεραπεία συντήρησης
Μόλις έχει προσδιορισθεί η δόση σύμφωνα με τα βήματα που περιγράφονται παραπάνω, ο ασθενής πρέπει να συντηρείται με αυτήν την περιεκτικότητα Instanyl. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει ανεπαρκή ανακούφιση από τον πόνο, επαναχορήγηση με την ίδια περιεκτικότητα μπορεί να γίνει μετά από 10 λεπτά το νωρίτερο.

Προσαρμογή της δόσης
Γενικά, η περιεκτικότητα του Instanyl για τη συντήρηση του ασθενούς πρέπει να αυξάνεται όταν ένας ασθενής χρειάζεται περισσότερες από μία δόσεις ανά επεισόδιο παροξυσμικού πόνου για αρκετά διαδοχικά επεισόδια.
Προσαρμογή της δόσης της υπάρχουσας αγωγής με οπιοειδή μπορεί να χρειασθεί εάν ο ασθενής σταθερά παρουσιάζει περισσότερα από τέσσερα επεισόδια παροξυσμικού πόνου ανά 24 ώρες.
Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μη ανεκτές ή επίμονες, η περιεκτικότητα πρέπει να μειωθεί ή η αγωγή με Instanyl να αντικατασταθεί από άλλα αναλγητικά.

Διακοπή της αγωγής

Το Instanyl πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν ο ασθενής δεν εμφανίζει πλέον επεισόδια παροξυσμικού πόνου. Η αγωγή για το υπόστρωμα επίμονου πόνου πρέπει να συνεχισθεί όπως συνταγογραφήθηκε. Εάν απαιτείται διακοπή της αγωγής με όλα τα οπιοειδή, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά από το γιατρό επειδή η σταδιακή καθοδική τιτλοποίηση των οπιοειδών είναι απαραίτητη, για να αποφευχθεί η πιθανότητα επιδράσεων στέρησης λόγω απότομης διακοπής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι
Περιορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι διαθέσιμα για τη χρήση του Instanyl σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη κάθαρση, παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής και υψηλότερη ευαισθησία στη φαιντανύλη απ' ό,τι οι νεότεροι ασθενείς. Για το λόγο αυτό πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων, καχεκτικών ή εξασθενημένων ασθενών.
Σε κλινικές δοκιμές η τιτλοποίηση σε ηλικιωμένους ασθενείς τείνει να γίνεται σε χαμηλότερη αποτελεσματική περιεκτικότητα απ' ό,τι σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το Instanyl τιτλοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία
Το Instanyl πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία
Το Instanyl πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Instanyl σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης
Το Instanyl προορίζεται για ρινική χρήση.
Συνιστάται ο ασθενής να κάθεται ή να στέκεται σε όρθια θέση όταν χορηγείται το Instanyl.
Καθαρισμός του ακροφυσίου του ρινικού εκνεφώματος απαιτείται μετά από κάθε χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
Ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής.
Θεραπεία οξέος πόνου εκτός του παροξυσμικού πόνου.
Σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή σοβαρές αποφρακτικές καταστάσεις πνευμόνων.
Προηγούμενη ακτινοθεραπεία προσώπου.
Υποτροπιάζοντα επεισόδια επίσταξης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναπνευστική καταστολή
Μπορεί να εμφανισθεί κλινικά σημαντική αναπνευστική καταστολή με φαιντανύλη και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυτές τις επιδράσεις. Ασθενείς με πόνο που υποβάλλονται σε χρόνια αγωγή με οπιοειδή αναπτύσσουν ανοχή στην αναπνευστική καταστολή και συνεπώς ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής σε αυτούς τους ασθενείς είναι μειωμένος. Η ταυτόχρονη χρήση

κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρόνια πνευμονοπάθεια
Σε ασθενείς με χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, η φαιντανύλη μπορεί να έχει περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα οπιοειδή μπορούν να μειώσουν τον αναπνευστικό ρυθμό και να αυξήσουν την αντίσταση των αεραγωγών.

Μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία
Η φαιντανύλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του Instanyl δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, όταν η φαιντανύλη χορηγείται ενδοφλεβίως, έχει δειχθεί ότι η κάθαρση αυτής μεταβάλλεται λόγω της ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας που οφείλεται σε μεταβολές μεταβολικής κάθαρσης και των πρωτεϊνών του πλάσματος.

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση
Η φαιντανύλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αποδεδειγμένη αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή κώμα.
Το Instanyl πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με όγκο εγκεφάλου ή κάκωση της κεφαλής.

Καρδιοπάθεια
Η φαιντανύλη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία. Η φαιντανύλη πρέπει για το λόγο αυτό να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες ή προϋπάρχουσες βραδυαρρυθμίες. Τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν υπόταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποογκαιμία. Το Instanyl πρέπει για το λόγο αυτό να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπόταση και/ή υποογκαιμία.

Σύνδρομο σεροτονίνης
Συνιστάται προσοχή όταν το Instanyl συγχορηγείται με φάρμακα που επηρεάζουν τα σεροτονινεργικά νευροδιαβιβαστικά συστήματα.

Η ανάπτυξη ενός δυνητικά απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να συμβεί με την ταυτόχρονη χρήση σεροτονινεργικών φαρμάκων όπως Εκλεκτικών Αναστολέων Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs) και Αναστολέων Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης-Νορεπινεφρίνης (SNRIs), και με φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένων των Αναστολέων της Μονοαμινοξειδάσης [αναστολείς [ΜΑΟ]). Αυτό μπορεί να συμβεί στα πλαίσια της συνιστώμενης δόσης.

Το σύνδρομο σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στη διανοητική κατάσταση (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. υπεραντανακλαστικότητα, έλλειψη συντονισμού, ακαμψία), και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετο, διάρροια).

Σε περίπτωση υποψίας συνδρόμου σεροτονίνης, η θεραπεία με το Instanyl θα πρέπει να διακόπτεται.

Ρινικές καταστάσεις
Εάν ο ασθενής εμφανίζει υποτροπιάζοντα επεισόδια επίσταξης ή ρινικής δυσφορίας ενώ λαμβάνει Instanyl, πρέπει να εξετασθεί εναλλακτική μορφή χορήγησης για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου.

Κοινό κρυολόγημα
Ο συνολικός βαθμός έκθεσης στη φαιντανύλη των υποκειμένων με κοινό κρυολόγημα χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ρινικό αγγειοσυσταλτικό είναι συγκρίσιμος με αυτόν των υγιών υποκειμένων. Για ταυτόχρονη χρήση ρινικού αγγειοσυσταλτικού βλ. παράγραφο 4.5.

Πιθανότητα κατάχρησης και εξάρτηση
Ανοχή και σωματική και/ή ψυχολογική εξάρτηση μπορούν να αναπτυχθούν σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών όπως η φαιντανύλη. Ωστόσο, ιατρογενής εθισμός μετά από θεραπευτική χρήση οπιοειδών είναι σπάνιος στην αντιμετώπιση του πόνου που σχετίζεται με καρκίνο.

Συμπτώματα στέρησης
Τα συμπτώματα στέρησης μπορεί να επιταχύνονται με τη χορήγηση ουσιών με δράση ανταγωνιστών οπιοειδών, π.χ. ναλοξόνης ή αναλγητικού μικτής αγωνιστικής/ανταγωνιστικής δράσης (π.χ. πενταζοκίνης, βουτορφανόλης, βουπρενορφίνης, ναλβουφίνης).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση της φαιντανύλης με ένα σεροτονινεργικό παράγοντα, όπως ένα Εκλεκτικό Αναστολέα Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRI) ή ένα Αναστολέα Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης-Νορεπινεφρίνης (SNRI) ή ένα Αναστολέα της Μονο-Αμινο-Οξειδάσης (αναστολέα ΜΑΟ), μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου σεροτονίνης, μιας κατάστασης δυνητικά απειλητικής για τη ζωή.

Το Instanyl δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που έχουν λάβει Αναστολείς Μονο-Αμινο-Οξειδάσης (ΜΑΟΙ) εντός 14 ημερών επειδή έχει αναφερθεί σοβαρή και απρόβλεπτη ενίσχυση της δράσης των οπιοειδών αναλγητικών από αναστολείς ΜΑΟ.

Η φαιντανύλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ισοενζυμικού συστήματος του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), επομένως μπορεί να εμφανισθούν πιθανές αλληλεπιδράσεις όταν το Instanyl χορηγείται ταυτοχρόνως με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη δράση του CYP3A4. Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του 3A4 μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του Instanyl. Η ταυτόχρονη χρήση του Instanyl με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τρολεανδομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και νελφιναβίρη) ή με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, φοσαμπρεναβίρη και βεραπαμίλη) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις φαιντανύλης στο πλάσμα, ενδεχομένως προκαλώντας σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου αναπνευστικής καταστολής.
Ασθενείς που λαμβάνουν Instanyl ταυτοχρόνως με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για παρατεταμένη χρονική περίοδο. Αύξηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Σε φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης βρέθηκε ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της ρινικώς εφαρμοζόμενης φαιντανύλης μειώθηκε κατά περίπου 50% με την ταυτόχρονη χρήση οξυμεταζολίνης, ενώ ο χρόνος επίτευξης της C_{max} (T_{max}) διπλασιάστηκε. Αυτό μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του Instanyl. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ρινικών αποσυμφορητικών (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση άλλων κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος, περιλαμβανομένων άλλων οπιοειδών, κατασταλτικών ή υπνωτικών, γενικών αναισθητικών, φαινοθειαζινών, ηρεμιστικών, χαλαρωτικών των σκελετικών μυών, κατασταλτικών αντιισταμινικών και οινοπνεύματος μπορεί να προκαλέσει αθροιστικές κατασταλτικές επιδράσεις.

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών που είναι μερικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές (π.χ. βουπρενορφίνης, ναλβουφίνης, πενταζοκίνης) δεν συνιστάται. Έχουν υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς των οπιοειδών με σχετικά χαμηλή ενδογενή δραστικότητα και επομένως ανταγωνίζονται μερικώς την αναλγητική δράση της φαιντανύλης και μπορεί να επάγουν συμπτώματα στέρησης σε ασθενείς με εξάρτηση από οπιοειδή.

Η ταυτόχρονη χρήση του Instanyl και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (εκτός από την οξυμεταζολίνη) που χορηγούνται μέσω της ρινός δεν έχει αξιολογηθεί στις κλινικές δοκιμές. Συνιστάται να εξετάζονται εναλλακτικές μορφές χορήγησης για ταυτόχρονη θεραπεία συνυπαρχουσών νόσων που μπορούν να αντιμετωπιστούν μέσω ρινικής χορήγησης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη
Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της φαιντανύλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Instanyl δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Έπειτα από μακροπρόθεσμη αγωγή, η φαιντανύλη μπορεί να προκαλέσει στέρηση στο νεογνό. Συνιστάται να μη χρησιμοποιείται φαιντανύλη κατά τη διάρκεια του τοκετού (περιλαμβανομένης της καισαρικής τομής) επειδή η φαιντανύλη διέρχεται τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο έμβρυο. Εάν χορηγηθεί το Instanyl, αντίδοτο για το παιδί πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμο.

Θηλασμός
Η φαιντανύλη περνά στο μητρικό γάλα και ενδέχεται να προκαλέσει κατευνασμό και αναπνευστική καταστολή στο παιδί που θηλάζει. Η φαιντανύλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που θηλάζουν και ο θηλασμός δεν πρέπει να ξαναρχίζει μέχρι να περάσουν τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση φαιντανύλης.

Γονιμότητα
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με τη γονιμότητα. Σε μελέτες σε ζώα, η γονιμότητα αρρένων και θηλέων ήταν μειωμένη σε κατασταλτικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, τα οπιοειδή αναλγητικά είναι γνωστό ότι μειώνουν τη νοητική και/ή σωματική ικανότητα που απαιτείται για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών. Πρέπει να γίνει σύσταση στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μη χρησιμοποιούν μηχανές εάν εμφανίσουν υπνηλία, ζάλη, οπτικές διαταραχές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να μειώσουν την ικανότητά τους να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας
Τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες οπιοειδών πρέπει να αναμένονται με το Instanyl. Συχνά, οι περισσότερες από αυτές θα σταματήσουν ή θα μειωθούν σε ένταση με τη συνεχή χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναπνευστική καταστολή (που μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια ή αναπνευστική ανακοπή), κυκλοφορική καταστολή, υπόταση και καταπληξία και όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι κλινικές δοκιμές του Instanyl έγιναν με σκοπό να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν επίσης ταυτοχρόνως οπιοειδή, όπως μορφίνη βραδείας αποδέσμευσης ή διαδερμική φαιντανύλη, για τον επίμονο πόνο τους. Για το λόγο αυτό, δεν είναι δυνατό να διαχωρισθούν σαφώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Instanyl μόνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με την αγωγή στις κλινικές δοκιμές του Instanyl περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα
Οι ακόλουθες κατηγορίες χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών ως προς τη συχνότητα εμφάνισης: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).
Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Instanyl ή/και άλλες ενώσεις που περιέχουν φαιντανύλη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Μη γνωστές**
Ψυχιατρικές διαταραχές		Εξάρτηση, αϋπνία	Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία	Καταστολή, μυόκλωνος, παραισθησία, δυσαισθησία, δυσγευσία	Σπασμός
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Νόσος από μετακινήσεις	
Καρδιακές διαταραχές		Υπόταση	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ερεθισμός του λαιμού	Αναπνευστική καταστολή, επίσταξη, έλκος ρινός, ρινόρροια	Διάτρηση ρινικού διαφράγματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος	Δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, ξηροστομία	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία	Πόνος του δέρματος, κνησμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία	Κόπωση, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα, σύνδρομο στέρησης*
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Πτώση

*έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα στέρησης οπιοειδών με την διαβλεννογόνια φαιντανύλη, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, άγχος, ρίγη, τρόμος και εφίδρωση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: + 30 213 2040380/337, φαξ: + 30 210 6549585, ιστότοπος: http://www.eof.gr.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα
Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας της φαιντανύλης αναμένεται να είναι επέκταση των

φαρμακολογικών της δράσεων, π.χ. λήθαργος, κώμα και σοβαρή αναπνευστική καταστολή. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι υποθερμία, μειωμένος μυϊκός τόνος, βραδυκαρδία, υπόταση. Σημεία τοξικότητας είναι βαθιά καταστολή, αταξία, μύση, σπασμοί και αναπνευστική καταστολή που είναι το κύριο σύμπτωμα.

Αντιμετώπιση
Για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής καταστολής πρέπει να εφαρμόζονται άμεσα αντίμετρα, συμπεριλαμβανομένης της σωματικής ή λεκτικής διέγερσης του ασθενούς. Αυτές οι ενέργειες μπορεί να ακολουθούνται από τη χορήγηση ενός ειδικού ανταγωνιστή οπιοειδών όπως ναλοξόνης. Η αναπνευστική καταστολή μετά από υπερδοσολογία μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο από όσο διαρκεί η δράση του ανταγωνιστή οπιοειδών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ανταγωνιστή μπορεί να είναι βραχύς, επομένως μπορεί να είναι απαραίτητη επαναλαμβανόμενη χορήγηση ή συνεχής έγχυση. Αναστροφή της ναρκωτικής δράσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα οξεία έναρξη πόνου και απελευθέρωση κατεχολαμινών.

Εάν η κλινική κατάσταση το δικαιολογεί, πρέπει να εξασφαλισθεί και να διατηρηθεί ανοικτός αεραγωγός, πιθανώς με στοματοφαρυγγικό αεραγωγό ή ενδοτραχειακό σωλήνα και πρέπει να χορηγηθεί οξυγόνο και η αναπνοή να υποβοηθηθεί ή να ελεγχθεί, καταλλήλως. Πρέπει να διατηρηθεί επαρκής θερμοκρασία του σώματος και λήψη υγρών.

Εάν παρουσιασθεί σοβαρή ή επιμένουσα υπόταση, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο υποογκαιμίας και η κατάσταση πρέπει να αντιμετωπισθεί με κατάλληλη παρεντερική χορήγηση υγρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά οπιοειδή, κωδικός ATC: N02AB03

Μηχανισμός δράσης
Η φαιντανύλη είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό που αλληλεπιδρά κυρίως με το μ-υποδοχέα των οπιοειδών ως καθαρός αγωνιστής με χαμηλή συγγένεια με τους δ- και κ-υποδοχείς των οπιοειδών. Η κύρια θεραπευτική δράση είναι η αναλγησία. Οι δευτερεύουσες φαρμακολογικές ενέργειες είναι αναπνευστική καταστολή, βραδυκαρδία, υποθερμία, δυσκοιλιότητα, μύση, σωματική εξάρτηση και ευφορία.

Κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Instanyl (50, 100 και 200 μικρογραμμαρίων) έχουν εκτιμηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, διασταυρούμενες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πιλοτικές μελέτες σε 279 ενήλικες καρκινοπαθείς με ανοχή στα οπιοειδή (ηλικίας 32-86 ετών) με παροξυσμικό πόνο. Οι ασθενείς είχαν ένα μέσο όρο 1 έως 4 επεισοδίων την ημέρα ενώ υποβάλλονταν σε αγωγή συντήρησης με οπιοειδή. Οι ασθενείς στη δεύτερη πιλοτική μελέτη είχαν προηγουμένως συμμετάσχει στη φαρμακοκινητική μελέτη του Instanyl ή στην πρώτη πιλοτική μελέτη.

Οι κλινικές μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Instanyl. Δεν έχει καθορισθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της δόσης συντήρησης με οπιοειδή και των δόσεων Instanyl, ωστόσο στη δεύτερη πιλοτική μελέτη ασθενείς με χαμηλή δόση συντήρησης με οπιοειδή έτειναν να επιτυγχάνουν αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο με αντιστοίχως χαμηλότερη περιεκτικότητα Instanyl σε σύγκριση με ασθενείς που ελάμβαναν υψηλότερα επίπεδα δόσης συντήρησης με οπιοειδή. Αυτό ήταν περισσότερο έντονο σε ασθενείς που κατέληγαν στο Instanyl 50 μικρογραμμαρίων. Στις κλινικές μελέτες σε καρκινοπαθείς, οι πιο συχνά χρησιμοποιηθείσες περιεκτικότητες ήταν 100 και 200 μικρογραμμάρια.

Και οι τρεις περιεκτικότητες του Instanyl έδειξαν στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) υψηλότερη διαφορά έντασης πόνου στα 10 λεπτά (PID_{10}) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον το Instanyl υπερείχε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανακούφιση από τον παροξυσμικό πόνο στα 10, 20, 40 και 60 λεπτά μετά τη χορήγηση. Τα αποτελέσματα της συνολικής διαφοράς έντασης πόνου στα 60 λεπτά ($SPID_{0-60}$) έδειξαν ότι όλες οι περιεκτικότητες του Instanyl είχαν σημαντικά υψηλότερα αποτελέσματα μέσου $SPID_{0-60}$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p<0,001$) αποδεικνύοντας καλύτερη ανακούφιση από τον πόνο με το Instanyl σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 60 λεπτών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Instanyl έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν στην έναρξη επεισοδίου παροξυσμικού πόνου. Το Instanyl δεν πρέπει να χρησιμοποιείται προληπτικά.

Η κλινική εμπειρία με Instanyl σε ασθενείς σε υπάρχουσα αγωγή με οπιοειδή ισοδύναμη με ≥ 500 mg/ημέρα μορφίνης ή με ≥ 200 μικρογραμμάρια/ώρα διαδερμικής φαιντανύλης είναι περιορισμένη.

Το Instanyl σε δόσεις άνω των 400 μικρογραμμαρίων δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Η φαιντανύλη είναι εξαιρετικά λιπόφιλη. Η φαιντανύλη παρουσιάζει φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τριδιαμερισματικού μοντέλου κατανομής. Στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι μετά την απορρόφηση, η φαιντανύλη διανέμεται ταχέως στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στους πνεύμονες, στους νεφρούς και στο σπλήνα ακολουθούμενη από βραδύτερη ανακατανομή σε μύες και λίπος. Η σύνδεση της φαιντανύλης με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 80%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του Instanyl είναι περίπου 89%.
Κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι η φαιντανύλη απορροφάται πολύ γρήγορα μέσω του ρινικού βλεννογόνου. Χορήγηση του Instanyl σε εφάπαξ δόσεις κυμαινόμενες από 50 έως 200 μικρογραμμάρια φαιντανύλης ανά δόση σε καρκινοπαθείς με ανοχή στα οπιοειδή οδηγεί ταχέως σε επίπεδο C_{max} από 0,35 έως 1,2 ng/ml. Ο αντίστοιχος μέσος T_{max} είναι 12-15 λεπτά. Ωστόσο, υψηλότερες τιμές για τον T_{max} παρατηρήθηκαν σε μελέτη αναλογικότητας δόσης σε υγιείς εθελοντές.

Κατανομή
Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φαιντανύλης ο αρχικός χρόνος ημίσειας ζωής της κατανομής είναι περίπου 6 λεπτά και παρόμοιος χρόνος ημίσειας ζωής παρατηρείται μετά τη ρινική χορήγηση του Instanyl. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης είναι περίπου 3-4 ώρες για το Instanyl σε καρκινοπαθείς.

Βιομετασχηματισμός
Η φαιντανύλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω του CYP3A4. Ο κύριος μεταβολίτης, η νορφαιντανύλη, είναι ανενεργός.

Αποβολή
Περίπου το 75% της φαιντανύλης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως ανενεργοί μεταβολίτες, με λιγότερο από το 10% αυτής ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Περίπου το 9% της δόσης ανακτάται στα κόπρανα κυρίως ως μεταβολίτες.

Γραμμικότητα
Το Instanyl επιδεικνύει γραμμική κινητική. Γραμμικότητα της δόσης από 50 μικρογραμμάρια έως 400 μικρογραμμάρια Instanyl έχει αποδειχθεί σε υγιή υποκείμενα.

Μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου πραγματοποιήθηκε με ρινικό αγγειοσυσταλτικό (οξυμεταζολίνη). Υποκείμενα με αλλεργική ρινίτιδα έλαβαν ρινικό εκνέφωμα οξυμεταζολίνης μία

ώρα πριν τη λήψη Instanyl. Συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα (AUC) φαιντανύλης επιτεύχθηκε και με οξυμεταζολίνη και χωρίς οξυμεταζολίνη, ενώ η C_{max} της φαιντανύλης μειώθηκε και ο T_{max} αυξήθηκε με συντελεστή δύο όταν χορηγήθηκε η οξυμεταζολίνη. Ο συνολικός βαθμός έκθεσης στη φαιντανύλη των υποκειμένων με αλλεργική ρινίτιδα χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ρινικό αγγειοσυσταλτικό είναι συγκρίσιμος με αυτόν των υγιών υποκειμένων. Ταυτόχρονη χρήση ρινικού αγγειοσυσταλτικού πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Βιοϊσοδυναμία
Φαρμακοκινητική μελέτη έχει δείξει ότι το ρινικό εκνέφωμα Instanyl μίας δόσης και το ρινικό εκνέφωμα Instanyl πολλαπλών δόσεων είναι βιοϊσοδύναμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης.

Σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, επίδραση μέσω αρρένων παρατηρήθηκε σε υψηλές δόσεις (300 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα, υποδορίως) και είναι σύμφωνη με τις κατασταλτικές επιδράσεις της φαιντανύλης σε μελέτες σε ζώα. Επιπλέον, μελέτες σε θηλυκούς αρουραίους αποκάλυψαν μειωμένη γονιμότητα και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι επιδράσεις στο έμβρυο οφείλονταν σε τοξικότητα από τη μητέρα και όχι σε άμεσες επιδράσεις των ουσιών στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Σε μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης το ποσοστό επιβίωσης των απογόνων ήταν σημαντικά μειωμένο σε δόσεις που μείωναν ελαφρά το σωματικό βάρος της μητέρας. Αυτή η επίδραση μπορεί να οφείλεται είτε σε μεταβολή της μητρικής φροντίδας είτε σε άμεση επίδραση της φαιντανύλης στα νεογέννητα ζώα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη σωματική ανάπτυξη και τη συμπεριφορά των απογόνων. Δεν έχουν αποδειχθεί τερατογόνες επιδράσεις.

Μελέτες τοπικής ανοχής με Instanyl σε χοιρίδια έδειξαν ότι η χορήγηση του Instanyl ήταν καλά ανεκτή.

Μελέτες καρκινογένεσης (26 εβδομάδων δερματικός εναλλακτικός βιο-προσδιορισμός σε Tg.AC διαγονιδιακούς ποντικούς, 2 ετών μελέτη καρκινογένεσης υποδόριου ιστού σε αρουραίους) με τη φαιντανύλη δεν αποκάλυψαν ευρήματα ενδεικτικά ογκογόνου δυνατότητας. Η αξιολόγηση διαφανειών του εγκεφάλου από τη μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους αποκάλυψε εγκεφαλικές βλάβες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κιτρικής φαιντανύλης. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο φωσφορικό δισόξινο διυδρικό
Δινάτριο φωσφορικό διυδρικό
Ύδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τη φιάλη σε όρθια θέση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη (καφέ ύαλος Τύπου 1) με δοσιμετρική αντλία και πώμα προστασίας από τη σκόνη συσκευασμένη σε εξωτερικό κουτί ασφαλείας για παιδιά.

Διατίθεται στις παρακάτω συσκευασίες:
1,8 ml που περιέχουν 0,90 mg φαιντανύλης διασφαλίζοντας την απελευθέρωση 10 δόσεων των 50 μικρογραμμαρίων
2,9 ml που περιέχουν 1,45 mg φαιντανύλης διασφαλίζοντας την απελευθέρωση 20 δόσεων των 50 μικρογραμμαρίων
5,0 ml που περιέχουν 2,50 mg φαιντανύλης διασφαλίζοντας την απελευθέρωση 40 δόσεων των 50 μικρογραμμαρίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν τη χρήση του Instanyl για πρώτη φορά, το ρινικό εκνέφωμα πρέπει να ενεργοποιηθεί μέχρι να εμφανισθεί λεπτό εκνέφωμα. Συνήθως απαιτούνται 3 έως 4 ενεργοποιήσεις του ρινικού εκνεφώματος.
Εάν το προϊόν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των επτά ημερών, το ρινικό εκνέφωμα πρέπει να ενεργοποιηθεί μία φορά πριν τη λήψη της επόμενης δόσης.

Λόγω της πιθανής κακής χρήσης της φαιντανύλης και της πιθανής ποσότητας διαλύματος που απομένει, τα χρησιμοποιημένα και αχρησιμοποίητα ρινικά εκνεφώματα, διαλύματα πρέπει να επανατοποθετούνται συστηματικά και καταλλήλως στο εξωτερικό κουτί ασφαλείας για παιδιά και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή να επιστρέφονται στο φαρμακείο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/531/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

5 Μαρτίου 2015

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu