

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 500 microgrammi di fentanil.  
1 dose (100 microlitri) contiene 50 microgrammi di fentanil.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Instanyl è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore che avviene in aggiunta al dolore cronico di base già controllato da altra terapia.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso di fentanil. Nei pazienti deve essere individualmente determinata la dose che permette di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al farmaco tollerabili. I pazienti devono essere attentamente controllati durante il processo di titolazione della dose.

Una titolazione ad una dose più alta rende necessario il contatto con l'operatore sanitario.

Negli studi clinici la dose di Instanyl per il trattamento del dolore episodico intenso era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioidi (vedere paragrafo 5.1).

Dose massima giornaliera: Trattamento fino a quattro episodi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza.

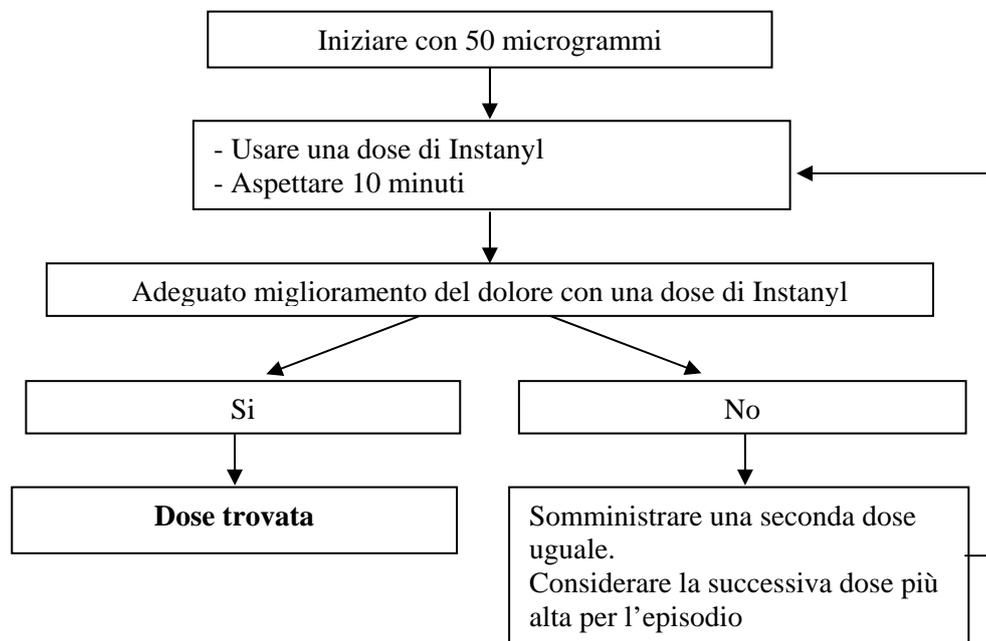
I pazienti devono aspettare almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di dolore episodico intenso con Instanyl sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento.

#### Titolazione della dose

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

### Metodo di titolazione

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



### Terapia di mantenimento

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

### Aggiustamento della dose

Generalmente, la concentrazione di mantenimento di Instanyl deve essere aumentata quando il paziente richiede più di una dose per ogni dolore episodico intenso per diversi episodi consecutivi. Può essere richiesto l'aggiustamento della terapia con oppioidi per il trattamento cronico di base se il paziente riferisce costantemente più di quattro episodi di dolore episodico intenso nelle 24 ore. Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta o si deve sostituire il trattamento con Instanyl con altri analgesici.

### Interruzione della terapia

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

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

### Modo di somministrazione

Instanyl è destinato alla somministrazione per via nasale.

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

E' necessario pulire lo spray nasale dopo ciascun utilizzo.

### Bambini e adolescenti

L'uso di Instanyl non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### *Anziani*

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

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Insufficienza renale*

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Utilizzo in pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi.

Grave depressione respiratoria o gravi condizioni di ostruzione polmonare.

Precedente radioterapia facciale.

Episodi ricorrenti di epistassi (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Depressione respiratoria*

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

#### *Malattie polmonari croniche*

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive, fentanil può avere reazioni avverse più gravi. In questi pazienti, gli oppioidi possono diminuire la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

#### *Insufficienza renale o epatica*

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

#### *Aumento della pressione intracranica*

Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con evidente aumento della pressione intracranica, perdita di coscienza o coma.

Instanyl deve essere usato con cautela nei pazienti con tumore cerebrale o ferita alla testa.

#### *Malattie cardiache*

Fentanil può produrre bradicardia. Pertanto Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti che soffrono di bradiaritmie. Gli oppioidi possono causare ipotonia, soprattutto nei pazienti con ipovolemia. Pertanto Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipotonia e/o con ipovolemia.

#### *Condizioni del naso*

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

#### *Raffreddore comune*

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

#### *Potenziale abuso e dipendenza*

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena susseguente all'uso terapeutico di oppioidi è rara nel trattamento del dolore oncologico.

#### *Sintomi da astinenza*

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

#### *Trattamento con altri farmaci somministrati per via nasale*

Nel momento in cui si inizia il trattamento con Instanyl, si devono prendere in considerazione forme di somministrazione alternative da usare per altri trattamenti simultanei di malattie concomitanti che possano essere trattate con somministrazioni nasali.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Instanyl non è consigliato nei pazienti che hanno ricevuto inibitori della monoamino ossidasi (MAO) entro gli ultimi 14 giorni perché è stato riportato un grave e imprevedibile potenziamento degli analgesici oppioidi da parte degli inibitori MAO.

Fentanil è metabolizzato principalmente attraverso il sistema isoenzimatico umano del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quindi è possibile avere potenziali interazioni quando Instanyl viene somministrato insieme ad agenti che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di Instanyl. L'uso concomitante di Instanyl con forti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, e verapamil) può portare ad aumentate concentrazioni di fentanil nel plasma, causando potenzialmente reazioni avverse serie compresa l'insufficienza respiratoria fatale. I pazienti che ricevono Instanyl contemporaneamente ad inibitori moderati o forti del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente per un lungo periodo di tempo. Un aumento di dosaggio deve essere apportato con cautela.

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

L'uso concomitante di altri depressivi del sistema nervoso centrale, compresi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo scheletrici, antistaminici sedativi e alcool può produrre ulteriori effetti depressivi.

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Instanyl non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

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

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

Fentanil viene escreto nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Fentanil deve essere usato nelle donne che allattano solamente se i benefici superano i rischi potenziali sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è risaputo che gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per guidare o usare macchinari. Si deve informare il paziente di non guidare o usare macchinari qualora dovesse accusare sonnolenza, capogiro, disturbi della vista o altri effetti indesiderati che possano compromettere la sua abilità di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Gli studi clinici di Instanyl sono stati disegnati per valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del dolore episodico intenso. Tutti i pazienti erano anche in trattamento concomitante con oppioidi, come morfina a rilascio prolungato o fentanil transdermico, per il dolore persistente. Quindi, non è possibile distinguere precisamente gli effetti del solo Instanyl.

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

Le seguenti categorie sono utilizzate per classificare la comparsa di effetti indesiderati in base alla frequenza di insorgenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,

<1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000); e molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Disturbi psichiatrici		Dipendenza, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Sedazione, mioclonia, parastesia, disestesia, disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Cinetosi
Patologie cardiache		Ipotensione
Patologie vascolari	Rossore, vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola	Depressione respiratoria, epistassi, ulcera nasale, rinorrea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, stomatiti, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Cute dolorante, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Sintomi*

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

##### *Trattamento*

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

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: derivati della fenilpiperidina. Codice ATC: N02AB03

### *Meccanismo d'azione*

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

### *Effetti farmacodinamici*

L'efficacia e la sicurezza di Instanyl (50, 100 e 200 microgrammi) sono state determinate in due studi pivotali randomizzati, in doppio cieco, cross-over, controllati verso placebo in 279 pazienti oncologici adulti (età 32-86 anni) tolleranti agli oppioidi con dolore episodico intenso (DEI). Durante la terapia oppioide di mantenimento i pazienti avevano in media da 1 a 4 episodi al giorno. I pazienti nel secondo studio pivotale avevano in precedenza partecipato allo studio di farmacocinetica di Instanyl o al primo studio pivotale.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Instanyl. Non è stata stabilita alcuna netta correlazione tra la dose di oppioide di mantenimento e le dosi di Instanyl, tuttavia nel secondo studio pivotale i pazienti con una dose di mantenimento bassa di oppioide tendevano a raggiungere una efficace riduzione del dolore con una dose corrispondente di Instanyl più bassa rispetto ai pazienti che assumevano livelli più alti di dosi di oppioidi di mantenimento. Questo era più evidente nei pazienti che terminavano con 50 microgrammi di Instanyl.

Negli studi clinici in pazienti oncologici, le concentrazioni più frequentemente utilizzate sono state 100 e 200 microgrammi.

Rispetto al placebo tutte e tre le concentrazioni di Instanyl hanno dimostrato una differenza significativamente maggiore in senso statistico ( $p < 0,001$ ) dell'intensità del dolore a 10 minuti ( $PID_{10}$ ). Inoltre Instanyl era significativamente superiore al placebo nel sollievo del DEI a 10, 20, 40, e 60 minuti dopo la somministrazione. I risultati cumulativi del PID a 60 minuti ( $SPID_{0-60}$ ) hanno dimostrato che tutte le concentrazioni di Instanyl avevano punteggio  $SPID_{0-60}$  medio significativamente più alto rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ) dimostrando un miglior sollievo del dolore con Instanyl rispetto al placebo durante i 60 minuti.

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Fentanil è altamente lipofilo. Fentanil evidenzia una cinetica di distribuzione a tre compartimenti. Dati su animali mostrano che dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza con una successiva più lenta redistribuzione ai muscoli ed al tessuto adiposo. Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è approssimativamente dell'80%. La biodisponibilità assoluta di Instanyl è circa dell'89%.

Dati clinici evidenziano che fentanil è assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale. La somministrazione di Instanyl in dosi singole nell'intervallo da 50 a 200 microgrammi per dose di fentanil in pazienti oncologici con tolleranza agli oppioidi produce rapidamente livelli di  $C_{max}$  tra 0,35 e 1,2 ng/ml. La  $T_{max}$  mediana corrispondente è di 12-15 minuti. Tuttavia, valori più alti di  $T_{max}$  furono osservati in uno studio di dose-proporzionalità in volontari sani.

### *Distribuzione*

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

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

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

### *Linearità della dose*

Instanyl mostra una cinetica lineare. La linearità della dose da 50 microgrammi a 400 microgrammi di Instanyl è stata dimostrata in soggetti sani.

È stato effettuato uno studio sull'interazione farmaco-farmaco con un vasocostrittore nasale (ossimetazolina). I soggetti con rinite allergica hanno ricevuto ossimetazolina spray nasale un'ora prima di Instanyl. È stata raggiunta una biodisponibilità (AUC) di fentanil paragonabile sia con che senza ossimetazolina, mentre la C<sub>max</sub> di fentanil diminuiva e la T<sub>max</sub> aumentava del doppio quando veniva somministrata ossimetazolina. Il risultato globale dell'esposizione a fentanil di soggetti con rinite allergica non sottoposti a trattamento preventivo con un vasocostrittore nasale è simile a quello di soggetti sani. L'uso concomitante di vasocostrittori nasali deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine.

Studi di tollerabilità locale con Instanyl nei maiali hanno dimostrato che la somministrazione di Instanyl era ben tollerata.

Studi su ratti femmina hanno dimostrato una fertilità ridotta e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti alla tossicità materna e non ad effetti diretti della sostanza sull'embrione che si stava sviluppando. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che diminuivano leggermente il peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto sia ad una alterata attenzione materna sia ad un effetto diretto di fentanil sui cuccioli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato diidrato

Fosfato disodico diidrato

Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non congelare.

Conservare il flacone in posizione diritta.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone (in vetro marrone Tipo 1) con pompa dosatrice e cappuccio antipolvere confezionato in una scatola a prova di bambino.

Disponibile nelle seguenti confezioni:

1,8 ml contenenti 0,90 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 10 dosi di 50 microgrammi

2,9 ml contenenti 1,45 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 50 microgrammi

5,0 ml contenenti 2,50 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 50 microgrammi

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima di usare Instanyl per la prima volta, lo spray nasale deve essere premuto finchè appare una leggera nebulizzazione; solitamente ci vogliono da 3 a 4 pressioni dello spray nasale.

Se il prodotto non è usato per un periodo superiore a sette giorni, premere una volta a vuoto lo spray nasale prima di assumere la dose.

A causa del possibile uso scorretto di fentanil e della possibilità che rimanga nello spray una consistente quantità di prodotto, le soluzioni spray usate parzialmente o non usate devono essere sistematicamente e adeguatamente rese nella loro confezione a prova di bambino secondo le disposizioni locali o restituite al farmacista.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark ApS

Langebjerg 1

DK-4000 Roskilde

Danimarca

Tel.: +45 4677 1111

info@nycomed.com

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

{GG mese AAAA}

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 1.000 microgrammi di fentanil.  
1 dose (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Instanyl è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore che avviene in aggiunta al dolore cronico di base già controllato da altra terapia.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso di fentanil. Nei pazienti deve essere individualmente determinata la dose che permette di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al farmaco tollerabili. I pazienti devono essere attentamente controllati durante il processo di titolazione della dose.

Una titolazione ad una dose più alta rende necessario il contatto con l'operatore sanitario.

Negli studi clinici la dose di Instanyl per il trattamento del dolore episodico intenso era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioidi (vedere paragrafo 5.1).

Dose massima giornaliera: Trattamento fino a quattro episodi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza.

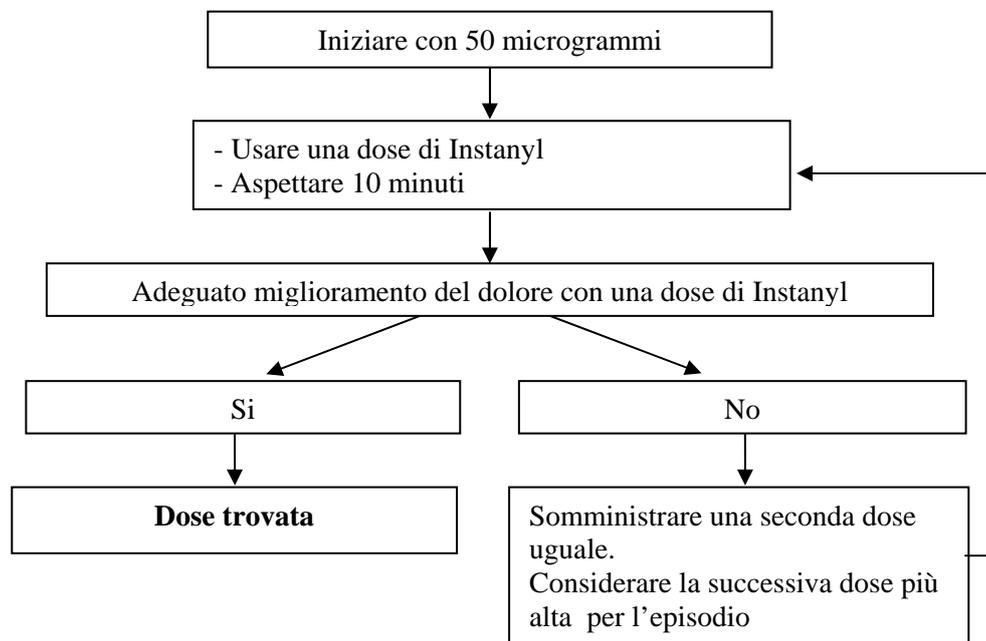
I pazienti devono aspettare almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di dolore episodico intenso con Instanyl sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento.

#### Titolazione della dose

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

### Metodo di titolazione

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



### Terapia di mantenimento

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

### Aggiustamento della dose

Generalmente, la concentrazione di mantenimento di Instanyl deve essere aumentata quando il paziente richiede più di una dose per ogni dolore episodico intenso per diversi episodi consecutivi. Può essere richiesto l'aggiustamento della terapia con oppioidi per il trattamento cronico di base se il paziente riferisce costantemente più di quattro episodi di dolore episodico intenso nelle 24 ore. Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta o si deve sostituire il trattamento con Instanyl con altri analgesici.

### Interruzione della terapia

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

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

### Modo di somministrazione

Instanyl è destinato alla somministrazione per via nasale.

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

E' necessario pulire lo spray nasale dopo ciascun utilizzo.

### Bambini e adolescenti

L'uso di Instanyl non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### *Anziani*

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

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Insufficienza renale*

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Utilizzo in pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi.

Grave depressione respiratoria o gravi condizioni di ostruzione polmonare.

Precedente radioterapia facciale.

Episodi ricorrenti di epistassi (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Depressione respiratoria*

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

#### *Malattie polmonari croniche*

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive, fentanil può avere reazioni avverse più gravi. In questi pazienti, gli oppioidi possono diminuire la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

#### *Insufficienza renale o epatica*

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

#### *Aumento della pressione intracranica*

Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con evidente aumento della pressione intracranica, perdita di coscienza o coma.

Instanyl deve essere usato con cautela nei pazienti con tumore cerebrale o ferita alla testa.

#### *Malattie cardiache*

Fentanil può produrre bradicardia. Pertanto Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti che soffrono di bradiaritmie. Gli oppioidi possono causare ipotonia, soprattutto nei pazienti con ipovolemia. Pertanto Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipotonia e/o con ipovolemia.

#### *Condizioni del naso*

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

#### *Raffreddore comune*

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

#### *Potenziale abuso e dipendenza*

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena susseguente all'uso terapeutico di oppioidi è rara nel trattamento del dolore oncologico.

#### *Sintomi da astinenza*

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

#### *Trattamento con altri farmaci somministrati per via nasale*

Nel momento in cui si inizia il trattamento con Instanyl, si devono prendere in considerazione forme di somministrazione alternative da usare per altri trattamenti simultanei di malattie concomitanti che possano essere trattate con somministrazioni nasali.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Instanyl non è consigliato nei pazienti che hanno ricevuto inibitori della monoamino ossidasi (MAO) entro gli ultimi 14 giorni perché è stato riportato un grave e imprevedibile potenziamento degli analgesici oppioidi da parte degli inibitori MAO.

Fentanil è metabolizzato principalmente attraverso il sistema isoenzimatico umano del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quindi è possibile avere potenziali interazioni quando Instanyl viene somministrato insieme ad agenti che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di Instanyl. L'uso concomitante di Instanyl con forti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, e verapamil) può portare ad aumentate concentrazioni di fentanil nel plasma, causando potenzialmente reazioni avverse serie compresa l'insufficienza respiratoria fatale. I pazienti che ricevono Instanyl contemporaneamente ad inibitori moderati o forti del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente per un lungo periodo di tempo. Un aumento di dosaggio deve essere apportato con cautela.

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

L'uso concomitante di altri depressivi del sistema nervoso centrale, compresi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo scheletrici, antistaminici sedativi e alcool può produrre ulteriori effetti depressivi.

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Instanyl non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Dopo terapie a lungo termine, fentanil può causare astinenza nel neonato. Si raccomanda di non usare fentanil durante il travaglio o il parto (incluso il parto cesareo) perché fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto. Se viene somministrato fentanil, bisogna avere subito disponibile un antidoto per il neonato.

Fentanil viene escreto nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Fentanil deve essere usato nelle donne che allattano solamente se i benefici superano i rischi potenziali sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è risaputo che gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per guidare o usare macchinari. Si deve informare il paziente di non guidare o usare macchinari qualora dovesse accusare sonnolenza, capogiro, disturbi della vista o altri effetti indesiderati che possano compromettere la sua abilità di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Gli studi clinici di Instanyl sono stati disegnati per valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del dolore episodico intenso. Tutti i pazienti erano anche in trattamento concomitante con oppioidi, come morfina a rilascio prolungato o fentanil transdermico, per il dolore persistente. Quindi, non è possibile distinguere precisamente gli effetti del solo Instanyl.

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

Le seguenti categorie sono utilizzate per classificare la comparsa di effetti indesiderati in base alla frequenza di insorgenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,

<1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000); e molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Disturbi psichiatrici		Dipendenza, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Sedazione, mioclonia, parastesia, disestesia, disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Cinetosi
Patologie cardiache		Ipotensione
Patologie vascolari	Rossore, vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola	Depressione respiratoria, epistassi, ulcera nasale, rinorrea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, stomatiti, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Cute dolorante, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Sintomi*

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

##### *Trattamento*

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

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: derivati della fenilpiperidina. Codice ATC: N02AB03

### *Meccanismo d'azione*

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

### *Effetti farmacodinamici*

L'efficacia e la sicurezza di Instanyl (50, 100 e 200 microgrammi) sono state determinate in due studi pivotali randomizzati, in doppio cieco, cross-over, controllati verso placebo in 279 pazienti oncologici adulti (età 32-86 anni) tolleranti agli oppioidi con dolore episodico intenso (DEI). Durante la terapia oppioide di mantenimento i pazienti avevano in media da 1 a 4 episodi al giorno. I pazienti nel secondo studio pivotale avevano in precedenza partecipato allo studio di farmacocinetica di Instanyl o al primo studio pivotale.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Instanyl. Non è stata stabilita alcuna netta correlazione tra la dose di oppioide di mantenimento e le dosi di Instanyl, tuttavia nel secondo studio pivotale i pazienti con una dose di mantenimento bassa di oppioide tendevano a raggiungere una efficace riduzione del dolore con una dose corrispondente di Instanyl più bassa rispetto ai pazienti che assumevano livelli più alti di dosi di oppioidi di mantenimento. Questo era più evidente nei pazienti che terminavano con 50 microgrammi di Instanyl.

Negli studi clinici in pazienti oncologici, le concentrazioni più frequentemente utilizzate sono state 100 e 200 microgrammi.

Rispetto al placebo tutte e tre le concentrazioni di Instanyl hanno dimostrato una differenza significativamente maggiore in senso statistico ( $p < 0,001$ ) dell'intensità del dolore a 10 minuti ( $PID_{10}$ ). Inoltre Instanyl era significativamente superiore al placebo nel sollievo del DEI a 10, 20, 40, e 60 minuti dopo la somministrazione. I risultati cumulativi del PID a 60 minuti ( $SPID_{0-60}$ ) hanno dimostrato che tutte le concentrazioni di Instanyl avevano punteggio  $SPID_{0-60}$  medio significativamente più alto rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ) dimostrando un miglior sollievo del dolore con Instanyl rispetto al placebo durante i 60 minuti.

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Fentanil è altamente lipofilo. Fentanil evidenzia una cinetica di distribuzione a tre compartimenti. Dati su animali mostrano che dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza con una successiva più lenta redistribuzione ai muscoli ed al tessuto adiposo. Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è approssimativamente dell'80%. La biodisponibilità assoluta di Instanyl è circa dell'89%.

Dati clinici evidenziano che fentanil è assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale. La somministrazione di Instanyl in dosi singole nell'intervallo da 50 a 200 microgrammi per dose di fentanil in pazienti oncologici con tolleranza agli oppioidi produce rapidamente livelli di  $C_{max}$  tra 0,35 e 1,2 ng/ml. La  $T_{max}$  mediana corrispondente è di 12-15 minuti. Tuttavia, valori più alti di  $T_{max}$  furono osservati in uno studio di dose-proporzionalità in volontari sani.

### *Distribuzione*

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

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

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

### *Linearità della dose*

Instanyl mostra una cinetica lineare. La linearità della dose da 50 microgrammi a 400 microgrammi di Instanyl è stata dimostrata in soggetti sani.

È stato effettuato uno studio sull'interazione farmaco-farmaco con un vasocostrittore nasale (ossimetazolina). I soggetti con rinite allergica hanno ricevuto ossimetazolina spray nasale un'ora prima di Instanyl. E' stata raggiunta una biodisponibilità (AUC) di fentanil paragonabile sia con che senza ossimetazolina, mentre la C<sub>max</sub> di fentanil diminuiva e la T<sub>max</sub> aumentava del doppio quando veniva somministrata ossimetazolina. Il risultato globale dell'esposizione a fentanil di soggetti con rinite allergica non sottoposti a trattamento preventivo con un vasocostrittore nasale è simile a quello di soggetti sani. L'uso concomitante di vasocostrittori nasali deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine.

Studi di tollerabilità locale con Instanyl nei maiali hanno dimostrato che la somministrazione di Instanyl era ben tollerata.

Studi su ratti femmina hanno dimostrato una fertilità ridotta e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti alla tossicità materna e non ad effetti diretti della sostanza sull'embrione che si stava sviluppando. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che diminuivano leggermente il peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto sia ad una alterata attenzione materna sia ad un effetto diretto di fentanil sui cuccioli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato diidrato  
Fosfato disodico diidrato  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non congelare.

Conservare il flacone in posizione diritta.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone (in vetro marrone Tipo 1) con pompa dosatrice e cappuccio antipolvere confezionato in una scatola a prova di bambino.

Disponibile nelle seguenti confezioni:

1,8 ml contenenti 1,80 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 10 dosi di 100 microgrammi

2,9 ml contenenti 2,90 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 100 microgrammi

5,0 ml contenenti 5,00 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 100 microgrammi

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima di usare Instanyl per la prima volta, lo spray nasale deve essere premuto finchè appare una leggera nebulizzazione; solitamente ci vogliono da 3 a 4 pressioni dello spray nasale.

Se il prodotto non è usato per un periodo superiore a sette giorni, premere una volta a vuoto lo spray nasale prima di assumere la dose.

A causa del possibile uso scorretto di fentanil e della possibilità che rimanga nello spray una consistente quantità di prodotto, le soluzioni spray usate parzialmente o non usate devono essere sistematicamente e adeguatamente rese nella loro confezione a prova di bambino secondo le disposizioni locali o restituite al farmacista.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark ApS

Langebjerg 1

DK-4000 Roskilde

Danimarca

Tel.: +45 4677 1111

info@nycomed.com

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

{GG mese AAAA}

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 2.000 microgrammi di fentanil.  
1 dose (100 microlitri) contiene 200 microgrammi di fentanil.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Instanyl è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore che avviene in aggiunta al dolore cronico di base già controllato da altra terapia.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso di fentanil. Nei pazienti deve essere individualmente determinata la dose che permette di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al farmaco tollerabili. I pazienti devono essere attentamente controllati durante il processo di titolazione della dose.

Una titolazione ad una dose più alta rende necessario il contatto con l'operatore sanitario.

Negli studi clinici la dose di Instanyl per il trattamento del dolore episodico intenso era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioidi (vedere paragrafo 5.1).

Dose massima giornaliera: Trattamento fino a quattro episodi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza.

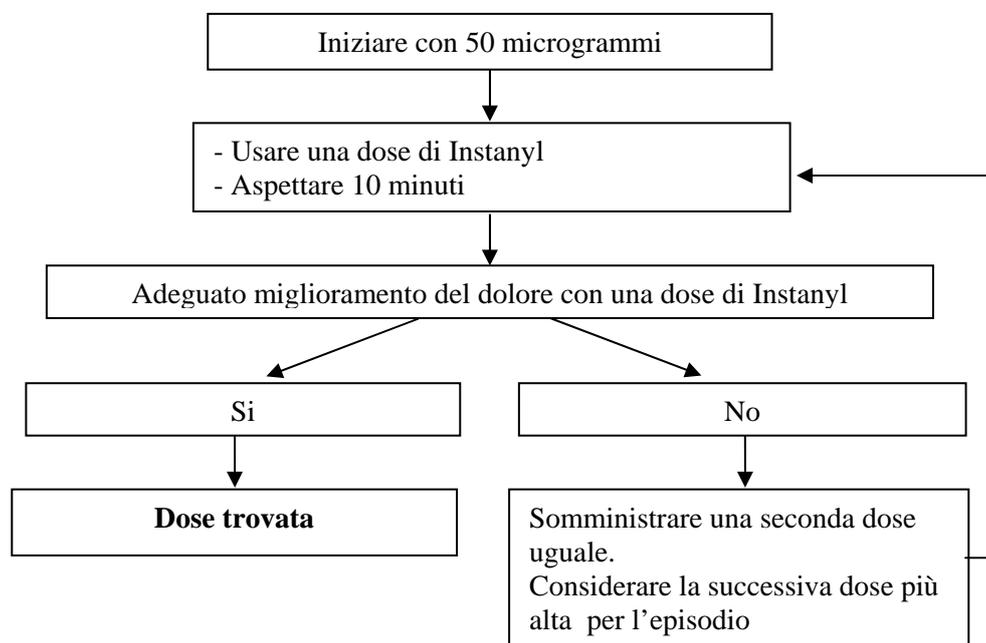
I pazienti devono aspettare almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di dolore episodico intenso con Instanyl sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento.

#### Titolazione della dose

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

#### *Metodo di titolazione*

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



#### Terapia di mantenimento

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

#### Aggiustamento della dose

Generalmente, la concentrazione di mantenimento di Instanyl deve essere aumentata quando il paziente richiede più di una dose per ogni dolore episodico intenso per diversi episodi consecutivi. Può essere richiesto l'aggiustamento della terapia con oppioidi per il trattamento cronico di base se il paziente riferisce costantemente più di quattro episodi di dolore episodico intenso nelle 24 ore. Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta o si deve sostituire il trattamento con Instanyl con altri analgesici.

#### Interruzione della terapia

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

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

#### Modo di somministrazione

Instanyl è destinato alla somministrazione per via nasale.

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

E' necessario pulire lo spray nasale dopo ciascun utilizzo.

#### *Bambini e adolescenti*

L'uso di Instanyl non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### *Anziani*

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

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Insufficienza renale*

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Utilizzo in pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi.

Grave depressione respiratoria o gravi condizioni di ostruzione polmonare.

Precedente radioterapia facciale.

Episodi ricorrenti di epistassi (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Depressione respiratoria*

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

#### *Malattie polmonari croniche*

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive, fentanil può avere reazioni avverse più gravi. In questi pazienti, gli oppioidi possono diminuire la frequenza respiratoria ed aumentare la resistenza delle vie aeree.

#### *Insufficienza renale o epatica*

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

#### *Aumento della pressione intracranica*

Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con evidente aumento della pressione intracranica, perdita di coscienza o coma.

Instanyl deve essere usato con cautela nei pazienti con tumore cerebrale o ferita alla testa.

#### *Malattie cardiache*

Fentanil può produrre bradicardia. Pertanto Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti che soffrono di bradiaritmie. Gli oppioidi possono causare ipotonia, soprattutto nei pazienti con ipovolemia. Pertanto Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipotonia e/o con ipovolemia.

#### *Condizioni del naso*

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

#### *Raffreddore comune*

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

#### *Potenziale abuso e dipendenza*

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena susseguente all'uso terapeutico di oppioidi è rara nel trattamento del dolore oncologico.

#### *Sintomi da astinenza*

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

#### *Trattamento con altri farmaci somministrati per via nasale*

Nel momento in cui si inizia il trattamento con Instanyl, si devono prendere in considerazione forme di somministrazione alternative da usare per altri trattamenti simultanei di malattie concomitanti che possano essere trattate con somministrazioni nasali.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Instanyl non è consigliato nei pazienti che hanno ricevuto inibitori della monoamino ossidasi (MAO) entro gli ultimi 14 giorni perché è stato riportato un grave e imprevedibile potenziamento degli analgesici oppioidi da parte degli inibitori MAO.

Fentanil è metabolizzato principalmente attraverso il sistema isoenzimatico umano del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quindi è possibile avere potenziali interazioni quando Instanyl viene somministrato insieme ad agenti che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di Instanyl. L'uso concomitante di Instanyl con forti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, e verapamil) può portare ad aumentate concentrazioni di fentanil nel plasma, causando potenzialmente reazioni avverse serie compresa l'insufficienza respiratoria fatale. I pazienti che ricevono Instanyl contemporaneamente ad inibitori moderati o forti del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente per un lungo periodo di tempo. Un aumento di dosaggio deve essere apportato con cautela.

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

L'uso concomitante di altri depressivi del sistema nervoso centrale, compresi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo scheletrici, antistaminici sedativi e alcool può produrre ulteriori effetti depressivi.

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Instanyl non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Dopo terapie a lungo termine, fentanil può causare astinenza nel neonato. Si raccomanda di non usare fentanil durante il travaglio o il parto (incluso il parto cesareo) perché fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto. Se viene somministrato fentanil, bisogna avere subito disponibile un antidoto per il neonato.

Fentanil viene escreto nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Fentanil deve essere usato nelle donne che allattano solamente se i benefici superano i rischi potenziali sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è risaputo che gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per guidare o usare macchinari. Si deve informare il paziente di non guidare o usare macchinari qualora dovesse accusare sonnolenza, capogiro, disturbi della vista o altri effetti indesiderati che possano compromettere la sua abilità di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Gli studi clinici di Instanyl sono stati disegnati per valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del dolore episodico intenso. Tutti i pazienti erano anche in trattamento concomitante con oppioidi, come morfina a rilascio prolungato o fentanil transdermico, per il dolore persistente. Quindi, non è possibile distinguere precisamente gli effetti del solo Instanyl.

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

Le seguenti categorie sono utilizzate per classificare la comparsa di effetti indesiderati in base alla frequenza di insorgenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,

<1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000); e molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Disturbi psichiatrici		Dipendenza, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Sonno, capogiro, cefalea	Sedazione, mioclonia, parastesia, disestesia, disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Cinetosi
Patologie cardiache		Ipotensione
Patologie vascolari	Rossore, vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola	Depressione respiratoria, epistassi, ulcera nasale, rinorrea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, stomatiti, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Cute dolorante, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Sintomi*

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

##### *Trattamento*

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

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: derivati della fenilpiperidina. Codice ATC: N02AB03

### *Meccanismo d'azione*

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

### *Effetti farmacodinamici*

L'efficacia e la sicurezza di Instanyl (50, 100 e 200 microgrammi) sono state determinate in due studi pivotali randomizzati, in doppio cieco, cross-over, controllati verso placebo in 279 pazienti oncologici adulti (età 32-86 anni) tolleranti agli oppioidi con dolore episodico intenso (DEI). Durante la terapia oppioide di mantenimento i pazienti avevano in media da 1 a 4 episodi al giorno. I pazienti nel secondo studio pivotale avevano in precedenza partecipato allo studio di farmacocinetica di Instanyl o al primo studio pivotale.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Instanyl. Non è stata stabilita alcuna netta correlazione tra la dose di oppioide di mantenimento e le dosi di Instanyl, tuttavia nel secondo studio pivotale i pazienti con una dose di mantenimento bassa di oppioide tendevano a raggiungere una efficace riduzione del dolore con una dose corrispondente di Instanyl più bassa rispetto ai pazienti che assumevano livelli più alti di dosi di oppioidi di mantenimento. Questo era più evidente nei pazienti che terminavano con 50 microgrammi di Instanyl.

Negli studi clinici in pazienti oncologici, le concentrazioni più frequentemente utilizzate sono state 100 e 200 microgrammi.

Rispetto al placebo tutte e tre le concentrazioni di Instanyl hanno dimostrato una differenza significativamente maggiore in senso statistico ( $p < 0,001$ ) dell'intensità del dolore a 10 minuti ( $PID_{10}$ ). Inoltre Instanyl era significativamente superiore al placebo nel sollievo del DEI a 10, 20, 40, e 60 minuti dopo la somministrazione. I risultati cumulativi del PID a 60 minuti ( $SPID_{0-60}$ ) hanno dimostrato che tutte le concentrazioni di Instanyl avevano punteggio  $SPID_{0-60}$  medio significativamente più alto rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ) dimostrando un miglior sollievo del dolore con Instanyl rispetto al placebo durante i 60 minuti.

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Fentanil è altamente lipofilo. Fentanil evidenzia una cinetica di distribuzione a tre compartimenti. Dati su animali mostrano che dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza con una successiva più lenta redistribuzione ai muscoli ed al tessuto adiposo. Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è approssimativamente dell'80%. La biodisponibilità assoluta di Instanyl è circa dell'89%.

Dati clinici evidenziano che fentanil è assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale. La somministrazione di Instanyl in dosi singole nell'intervallo da 50 a 200 microgrammi per dose di fentanil in pazienti oncologici con tolleranza agli oppioidi produce rapidamente livelli di  $C_{max}$  tra 0,35 e 1,2 ng/ml. La  $T_{max}$  mediana corrispondente è di 12-15 minuti. Tuttavia, valori più alti di  $T_{max}$  furono osservati in uno studio di dose-proporzionalità in volontari sani.

### *Distribuzione*

Dopo la somministrazione endovenosa di fentanil l'emivita iniziale di distribuzione è approssimativamente di 6 minuti ed una simile emivita si è osservata dopo somministrazione nasale di

Instanyl. Nei pazienti oncologici l'emivita di eliminazione di Instanyl è approssimativamente di 3-4 ore.

#### *Biotrasformazione*

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

#### *Eliminazione*

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

#### *Linearità della dose*

Instanyl mostra una cinetica lineare. La linearità della dose da 50 microgrammi a 400 microgrammi di Instanyl è stata dimostrata in soggetti sani.

È stato effettuato uno studio sull'interazione farmaco-farmaco con un vasocostrittore nasale (ossimetazolina). I soggetti con rinite allergica hanno ricevuto ossimetazolina spray nasale un'ora prima di Instanyl. E' stata raggiunta una biodisponibilità (AUC) di fentanil paragonabile sia con che senza ossimetazolina, mentre la C<sub>max</sub> di fentanil diminuiva e la T<sub>max</sub> aumentava del doppio quando veniva somministrata ossimetazolina. Il risultato globale dell'esposizione a fentanil di soggetti con rinite allergica non sottoposti a trattamento preventivo con un vasocostrittore nasale è simile a quello di soggetti sani. L'uso concomitante di vasocostrittori nasali deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine.

Studi di tollerabilità locale con Instanyl nei maiali hanno dimostrato che la somministrazione di Instanyl era ben tollerata.

Studi su ratti femmina hanno dimostrato una fertilità ridotta e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti alla tossicità materna e non ad effetti diretti della sostanza sull'embrione che si stava sviluppando. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che diminuivano leggermente il peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto sia ad una alterata attenzione materna sia ad un effetto diretto di fentanil sui cuccioli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato diidrato

Fosfato disodico diidrato

Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non congelare.

Conservare il flacone in posizione dritta.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone (in vetro marrone Tipo 1) con pompa dosatrice e cappuccio antipolvere confezionato in una scatola a prova di bambino.

Disponibile nelle seguenti confezioni:

1,8 ml contenenti 3,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 10 dosi di 200 microgrammi

2,9 ml contenenti 5,80 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 200 microgrammi

5,0 ml contenenti 10,00 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 200 microgrammi

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima di usare Instanyl per la prima volta, lo spray nasale deve essere premuto finchè appare una leggera nebulizzazione; solitamente ci vogliono da 3 a 4 pressioni dello spray nasale.

Se il prodotto non è usato per un periodo superiore a sette giorni, premere una volta a vuoto lo spray nasale prima di assumere la dose.

A causa del possibile uso scorretto di fentanil e della possibilità che rimanga nello spray una consistente quantità di prodotto, le soluzioni spray usate parzialmente o non usate devono essere sistematicamente e adeguatamente rese nella loro confezione a prova di bambino secondo le disposizioni locali o restituite al farmacista.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark ApS

Langebjerg 1

DK-4000 Roskilde

Danimarca

Tel.: +45 4677 1111

info@nycomed.com

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

{GG mese AAAA}

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Nycomed Pharma AS  
Solbaervegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norway

## **B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa e speciale (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

### **• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Sarà preparato materiale educativo per pazienti, medici e farmacisti per fornire informazioni relativamente all'uso corretto e sicuro del prodotto:

Per i pazienti sottolineando quanto segue:

- Istruzioni per l'uso dell'erogatore spray nasale
- Istruzioni per aprire e chiudere la scatola a prova di bambino
- Informazione sulla corretta indicazione
- Informazione sullo schema di calcolo della dose inserito nell'etichettatura e nel materiale educativo
- Usare fentanil spray nasale solo se si sta usando giornalmente un altro medicinale oppioide per il dolore.
- Usare fentanil spray nasale solo se si ha avuto esperienza di dolore episodico intenso oncologico.
- Non usare fentanil spray nasale per trattare qualsiasi altro dolore a breve termine o uno stato doloroso.
- Non usare fentanil spray nasale per il trattamento di più di quattro episodi di dolore episodico intenso oncologico al giorno
- Usare fentanil spray nasale solo se si sono ricevute informazioni appropriate sull'uso dell'erogatore e sulle precauzioni di sicurezza dal medico prescrittore e/o dal farmacista.
- Tutti gli erogatori non utilizzati o i contenitori vuoti devono essere sistematicamente smaltiti secondo le disposizioni locali.

Per i medici sottolineando quanto segue:

- Fentanil spray nasale deve essere utilizzato solo da medici esperti nel trattamento della terapia con oppioidi in pazienti oncologici.
- I prescrittori di fentanil spray nasale devono selezionare criticamente i pazienti e seguire attentamente.
  - Istruzioni per l'uso dell'erogatore spray nasale
  - Istruzioni per aprire e chiudere la scatola a prova di bambino
  - Informazioni sulla corretta indicazione
  - Informazione sullo schema di calcolo della dose inserito nell'etichettatura e nel materiale educativo
- Fentanil spray nasale non deve essere utilizzato per trattare qualsiasi altro dolore a breve termine o uno stato doloroso.

- Tutti gli erogatori non utilizzati o i contenitori vuoti devono essere sistematicamente smaltiti secondo le disposizioni locali.
- Il prescrittore deve far uso della checklist per i prescrittori

Per i farmacisti sottolineando quanto segue:

- Fentanil spray nasale è indicato solo per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppiaceo per il dolore oncologico cronico.
- Fentanil spray nasale non deve essere utilizzato per trattare qualsiasi altro dolore a breve termine o uno stato doloroso.
- Il farmacista deve conoscere bene il materiale educativo di fentanil spray nasale prima di utilizzarlo nella propria organizzazione.
- Il dosaggio di fentanil spray nasale non può essere comparato con altri prodotti a base di fentanil.
- Istruzioni per l'uso dell'erogatore spray nasale
- Istruzioni per aprire e chiudere la scatola a prova di bambino
- Informazione sullo schema di calcolo della dose inserito nell'etichettatura e nel materiale educativo
- Il farmacista deve informare i pazienti che per prevenire furti ed abusi di fentanil spray nasale devono conservarlo in luogo sicuro per evitarne un uso erraneo e non appropriato.
- Tutti gli erogatori non utilizzati o i contenitori vuoti devono essere sistematicamente smaltiti secondo le disposizioni locali.
- Il farmacista deve far uso della checklist per i farmacisti

- **ALTRE CONDIZIONI**

*Sistema di farmacovigilanza*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 04 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

*Piano di gestione del rischio*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad eseguire gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti in dettaglio nel Piano di Farmacovigilanza, secondo quanto stabilito nella versione 06 del Piano di Gestione del Rischio (RMP, Risk Management Plan) presentata nel Modulo 1.8.2. della Richiesta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento dell'RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP, Committe for Human Medicinal Products).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR, Periodic Safety Update Report).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato

- Quando si ricevono nuove informazioni che possono avere impatto specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA ESTERNA A PROVA DI BAMBINO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione  
Fentanil

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 500 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 50 microgrammi di fentanil.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio diidrogeno fosfato diidrato, fosfato disodico diidrato, acqua depurata

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione 1,8 ml  
Spray nasale, soluzione 2,9 ml  
Spray nasale, soluzione 5,0 ml

1,8 ml - 10 dosi  
2,9 ml - 20 dosi  
5,0 ml - 40 dosi

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso nasale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

##### Istruzioni per aprire e chiudere la scatola:

- Prendere la scatola



- Rimuovere il sigillo la prima volta che si apre la scatola
- Posizionare il pollice e il dito medio sulle linguette laterali



**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.  
Conservare il flacone in posizione dritta.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Danimarca

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

EU/0/00/000/000

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 50 mcg/dose

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA/FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale

Fentanil

Uso nasale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

1,8 ml - 10 dosi

2,9 ml - 20 dosi

5,0 ml - 40 dosi

**6. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA ESTERNA A PROVA DI BAMBINO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione  
Fentanil

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 1.000 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 100 microgrammi di fentanil.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio diidrogeno fosfato diidrato, fosfato disodico diidrato, acqua depurata

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione 2,9 ml  
Spray nasale, soluzione 2,9 ml  
Spray nasale, soluzione 5,0 ml

1,8 ml - 10 dosi  
2,9 ml - 20 dosi  
5,0 ml - 40 dosi

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso nasale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

##### Istruzioni per aprire e chiudere la scatola:

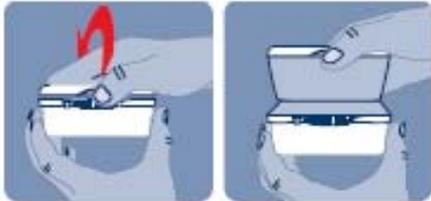
- Prendere la scatola



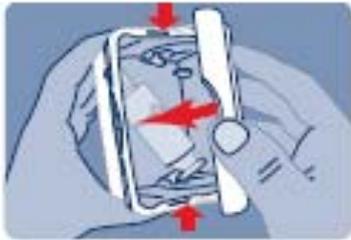
- Rimuovere il sigillo la prima volta che si apre la scatola
- Posizionare il pollice e il dito medio sulle linguette laterali



- Premere le linguette laterali verso l'interno usando il pollice e il dito medio.
- Contemporaneamente, posizionare l'altro pollice sulla parte frontale e premere anche in questo caso verso l'interno
- Continuare a premere su tutti e tre i punti



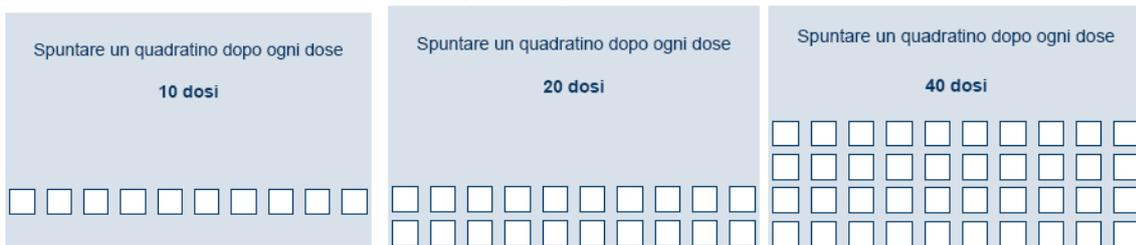
- Tirare il coperchio per aprire
- Dopo l'uso di Instanyl lo spray nasale deve essere di nuovo riposto nel compartimento interno e la scatola deve essere chiusa



- Una volta chiusa la scatola, assicurarsi che le linguette laterali siano tornate nelle fessure
- Premere fermamente finchè le linguette laterali non fanno uno scatto tornando in posizione

Spuntare un quadratino dopo ogni dose

[Tabella da 10, 20 o 40 quadratini da spuntare]



**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Dopo l'uso riporre sempre lo spray nasale nella confezione a prova di bambino.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.  
Conservare il flacone in posizione dritta.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Danimarca

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

EU/0/00/000/000

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 100 mcg/dose

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA/FLACONE**

**2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale

Fentanil

Uso nasale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

1,8 ml - 10 dosi

2,9 ml - 20 dosi

5,0 ml - 40 dosi

**6. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA ESTERNA A PROVA DI BAMBINO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione  
Fentanil

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 2.000 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 200 microgrammi di fentanil.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio diidrogeno fosfato diidrato, fosfato disodico diidrato, acqua depurata

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione 1,8 ml  
Spray nasale, soluzione 2,9 ml  
Spray nasale, soluzione 5,0 ml

1,8 ml - 10 dosi  
2,9 ml - 20 dosi  
5,0 ml - 40 dosi

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso nasale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

##### Istruzioni per aprire e chiudere la scatola:

- Prendere la scatola



- Rimuovere il sigillo la prima volta che si apre la scatola
- Posizionare il pollice e il dito medio sulle linguette laterali



Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.  
Conservare il flacone in posizione dritta.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Danimarca

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

EU/0/00/000/000

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 200 mcg/dose

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA/FLACONE**

**3. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale

Fentanil

Uso nasale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

1,8 ml - 10 dosi

2,9 ml - 20 dosi

5,0 ml - 40 dosi

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

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

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Instanyl e a che cosa serve
2. Prima di usare Instanyl
3. Come usare Instanyl
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Instanyl
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'E' INSTANYL E A CHE COSA SERVE**

Instanyl appartiene a un gruppo di forti analgesici chiamati oppioidi. Gli oppioidi agiscono bloccando i segnali del dolore che vanno verso il cervello.

Instanyl agisce molto velocemente ed è usato per alleviare il dolore episodico intenso in pazienti oncologici già in trattamento con oppioidi per il trattamento del dolore abituale. Il dolore episodico intenso è un dolore addizionale improvviso che compare nonostante lei abbia assunto l'abituale farmaco oppioide per il sollievo dal dolore.

## **2. PRIMA DI USARE INSTANYL**

### **Non usi Instanyl:**

- se è ipersensibile (allergico) a fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Instanyl
- se non è mai stato trattato prima con oppioidi (es. codeina, fentanil, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina)
- se ha serie difficoltà di respirazione o soffre di una grave broncopneumopatia ostruttiva
- se ha effettuato in precedenza radioterapia facciale
- se soffre di ricorrenti episodi di sanguinamento dal naso

### **Faccia particolare attenzione con Instanyl**

- se è affetto da una broncopneumopatia ostruttiva di lunga durata, la sua respirazione potrebbe essere compromessa da Instanyl
- se ha problemi di cuore specialmente rallentato ritmo cardiaco, debolezza muscolare o ridotto volume sanguigno
- se ha problemi con fegato o reni
- se ha problemi con la funzionalità cerebrale, per es. a causa di un tumore al cervello, di una ferita alla testa o di un aumento della pressione intracranica
- se usa altri spray nasali per es. per il trattamento del comune raffreddore e allergie

Se ha la sensazione di difficoltà respiratorie mentre è in trattamento con Instanyl, è importante che contatti immediatamente il medico o l'ospedale.

Se soffre di ricorrente sanguinamento dal naso o disturbi nasali durante l'utilizzo di Instanyl, deve contattare il medico, che prenderà in considerazione trattamenti alternativi per il suo dolore episodico intenso.

Se ha la sensazione di non poter fare a meno di Instanyl, è importante che informi il medico.

Instanyl non deve essere usato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

### **Assunzione di Instanyl con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Instanyl può influenzare o essere influenzato da altri medicinali.

Deve fare particolare attenzione se è in trattamento con qualcuno dei seguenti medicinali:

- Medicinali che normalmente inducono sonnolenza (hanno un effetto sedativo) come sonniferi, medicinali per il trattamento degli stati d'ansia, antistaminici (contro le allergie), o tranquillanti
- Medicinali che possono avere un effetto sul modo in cui il suo corpo metabolizza Instanyl, come
  - ritonavir, nelfinavir, amprenavir, e fosamprenavir (medicinali che aiutano a controllare l'infezione da HIV)
  - inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, o fluconazolo (usati per il trattamento di infezioni fungine),
  - troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (medicinali per il trattamento delle infezioni batteriche),
  - aprepitant (usato per il trattamento della nausea grave)
  - diltiazem e verapamil (medicinali per il trattamento dell'ipertensione o di malattie cardiache)
- Medicinali denominati inibitori della monoammino-ossidasi (MAO) (usati per la depressione grave), anche se li ha assunti fino a 2 settimane fa
- Medicinali denominati agonisti/antagonisti parziali es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore)
- Altri medicinali assunti per via nasale, in particolare ossimetazolina, xilometazolina e medicinali simili, usati per il sollievo dalla congestione nasale.

### **Assunzione di Instanyl con cibi e bevande**

Non beva alcool durante il trattamento con Instanyl, perchè ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati pericolosi.

### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Instanyl non deve essere usato in gravidanza se prima non ne ha discusso con il medico.

Instanyl non deve essere usato durante il parto perchè fentanil può causare seri problemi respiratori nel neonato.

Non usi Instanyl se sta allattando al seno a meno che non ne abbia discusso con il medico.

Fentanil può passare nel latte materno e può causare effetti indesiderati nel bambino allattato al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non deve guidare nè utilizzare macchinari mentre è in trattamento con Instanyl. Instanyl può causare capogiro e sonnolenza, che possono influenzare la sua abilità nel guidare veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

### 3. COME USARE INSTANYL

Usi sempre Instanyl seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi sul trattamento o se ha ulteriori domande consulti il medico o il farmacista.

La dose di Instanyl è indipendente dal suo abituale trattamento per il dolore oncologico.

Quando inizia ad usare Instanyl per la prima volta, il medico la supporterà nel cercare la dose che le darà sollievo per il suo dolore episodico intenso.

La dose iniziale è uno spruzzo di 50 microgrammi in una narice ogni volta che ha un episodio di dolore episodico intenso. Durante la determinazione della giusta dose, il medico può insegnarle come procedere per passare ad una dose maggiore.

Se il dolore episodico intenso non si è placato dopo 10 minuti, deve usare solo un altro spruzzo per questo episodio.

Deve aspettare quattro ore prima di trattare il successivo episodio di dolore episodico intenso.

Può usare Instanyl per trattare fino a quattro episodi di dolore episodico intenso al giorno.

Nel caso manifesti più di quattro episodi di dolore intenso al giorno, contatti il medico, perché potrebbe considerare di cambiare il trattamento di base del dolore oncologico.

Per tenere sotto controllo il numero di dosi di Instanyl utilizzate, deve usare la tabella riportata nell'opuscolo informativo posizionato sul coperchio della scatola a prova di bambino.

Non modificare autonomamente la dose di Instanyl o di altri farmaci per il dolore. Il cambiamento nel dosaggio deve essere fatto insieme al proprio medico.

Instanyl è solo per uso nasale

#### Usare Instanyl nel modo seguente:

- Sedersi o stare in piedi in posizione eretta
- Rimuovere il cappuccio di protezione
- Prima di usare la pompa per la prima volta: Premere lo spray nasale fino alla comparsa di una nebulizzazione (è necessario premere lo spray nasale per 3 o 4 volte). E' importante non indirizzare lo spray verso altre persone.
- Tenere il flacone dritto
- Inclinare leggermente la testa in avanti
- Chiudere una narice premendola lateralmente con un dito e inserire il beccuccio dello spray nell'altra narice
- Premere la pompa velocemente mentre si inala attraverso il naso
- Dopo l'uso riporre sempre Instanyl nella scatola a prova di bambino

Se non ha utilizzato Instanyl per più di 7 giorni vaporizzare una volta a vuoto prima di assumere la dose seguente.

#### **Se usa più Instanyl di quanto deve o se pensa che qualcuno abbia accidentalmente preso Instanyl**

Contatti il medico, l'ospedale o il pronto soccorso per valutare il rischio e per un consiglio se ha usato più Instanyl di quanto doveva.

#### *I sintomi da sovradosaggio sono:*

Sonnolenza, sopore, capogiro, diminuzione della temperatura corporea, rallentamento del battito cardiaco, difficoltà di coordinazione di braccia e gambe.

In casi severi i sintomi del sovradosaggio di Instanyl sono coma, sedazione, convulsioni o gravi difficoltà di respirazione.

Se si accorge di avere uno dei sintomi sopra descritti deve cercare immediatamente assistenza medica.

#### Nota a chi presta assistenza al paziente

Se vi accorgete che la persona che sta assunto Instanyl improvvisamente agisce lentamente, ha difficoltà di respirazione o se avete difficoltà a svegliare la persona dovete:

- Chiamare immediatamente il pronto soccorso
- Mentre aspettate il soccorso, dovete tenere la persona sveglia parlandole o scuotendola gentilmente ogni tanto
- Se la persona ha difficoltà a respirare, sollecitare la persona a respirare ogni 5-10 secondi
- Se la persona ha smesso di respirare, dovete cercare di rianimarla fino all'arrivo dei soccorsi.

Se pensate che qualcuno abbia assunto accidentalmente Instanyl, cercate immediatamente assistenza medica. Cercate di tenere la persona sveglia fino all'arrivo dei soccorsi.

Se qualcuno ha accidentalmente assunto Instanyl, può avere gli stessi sintomi descritti sopra per il sovradosaggio.

### **Se dimentica di usare Instanyl**

Se il dolore episodico intenso è ancora presente, può assumere Instanyl come prescritto dal medico. Se il dolore episodico intenso è scomparso, non assuma Instanyl fino al successivo episodio di dolore episodico intenso.

### **Se interrompe il trattamento con Instanyl**

Deve smettere di assumere Instanyl quando non ha più alcun dolore episodico intenso. Deve tuttavia continuare ad assumere il solito medicinale per il trattamento del dolore oncologico. Se non è sicuro contatti il medico per avere conferma della dose corretta del suo usuale medicinale.

Quando interrompe l'uso di Instanyl potrebbe manifestare una sintomatologia da interruzione simile ai possibili effetti indesiderati di Instanyl. Se manifesta sintomi da interruzione, contatti il medico. Il medico valuterà la necessità di un medicinale per ridurre o eliminare i sintomi da interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Instanyl, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Instanyl può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati solitamente cesseranno o diminuiranno di intensità con l'uso continuo del prodotto.

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati molto gravi si manifesta deve interrompere il trattamento e contattare immediatamente il medico, l'ospedale o il pronto soccorso:

Grave difficoltà di respirazione, rumore intermittente quando inspira, dolore convulso o forti capogiro.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati sotto elencati è stata definita usando la seguente convenzione:

Molto comune (interessa più di 1 utilizzatore su 10)

Comune (interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100)

Non comune (interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000)

Raro (interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000)

Molto raro (interessa meno di 1 utilizzatore su 10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Effetti indesiderati riportati dopo l'uso di Instanyl:

**Effetti indesiderati comuni:** Sonnolenza, capogiro anche con difficoltà a mantenere l'equilibrio, cefalea, irritazione della gola, nausea, vomito, vampate, forte sensazione di calore, eccessiva sudorazione.

**Effetti indesiderati non comuni:** Dipendenza dal farmaco, insonnia, sonnolenza, contrazioni muscolari convulsive, anomala e spiacevole sensazione sulla pelle, cambiamenti nel gusto, cinetosi (mal di auto, mal di mare, ecc), pressione sanguigna bassa, difficoltà di respirazione, sanguinamento

dal naso, ulcera nasale, stipsi, infiammazione della bocca, bocca secca, dolore cutaneo, prurito alla cute, febbre.

Informi il medico se manifesta episodi ricorrenti di sanguinamento dal naso o disturbi nasali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE INSTANYL

**La sostanza che allevia il dolore contenuta in Instanyl è molto potente e può essere pericolosa per la vita dei bambini. Instanyl deve essere tenuto fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Dopo l'uso riporre sempre lo spray nasale nella confezione a prova di bambino.**

Non usi Instanyl dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo Scad.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare il flacone in posizione dritta. Non congelare.

Se Instanyl spray nasale viene congelato la pompa dello spray può rompersi. Se non siete sicuri di come è stata conservata la pompa, controllate la pompa dello spray prima dell'uso.

Instanyl scaduto o non più utilizzato, può contenere ancora abbastanza farmaco da essere dannoso ad altre persone, specialmente ai bambini. Instanyl non deve essere gettato nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Qualsiasi flacone usato o non usato deve essere sistematicamente smaltito secondo le disposizioni locali o riconsegnato al farmacista nella sua confezione a prova di bambino. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Instanyl

Il principio attivo è fentanil. Il contenuto è:

50 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 500 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 50 microgrammi di fentanil.

100 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 1.000 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil.

200 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 2.000 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 200 microgrammi di fentanil.

Gli eccipienti sono sodio diidrogeno fosfato diidrato, fosfato disodico diidrato, e acqua depurata.

### Descrizione dell'aspetto di Instanyl e contenuto della confezione

Instanyl è una soluzione spray nasale limpida, incolore. È contenuto in un flacone di vetro marrone con una pompa dosatrice.

Lo spray nasale è fornito in una scatola a prova di bambino in tre differenti confezioni: 1,8 ml (corrispondente a 10 dosi), 2,9 ml (corrispondente a 20 dosi) e 5,0 ml (corrispondente a 40 dosi). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

L'etichettatura delle tre concentrazioni di Instanyl è differenziata per colore:

50 microgrammi/dose l'etichettatura è arancione

100 microgrammi/dose l'etichettatura è viola

200 microgrammi/dose l'etichettatura è blu-verdognolo.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Nycomed Danmark ApS

Langebjerg 1

DK-4000 Roskilde

Danimarca

Tel: +45 46 77 11 11

**Produttore**

Nycomed Pharma AS  
Solbaervegen 5  
N-2409 Elverum  
Norvegia  
Tel.: +47 62 42 83 00

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/  
Luxemburg**

Nycomed Belgium  
Gentsesteenweg 615 Chaussée de Gand  
B-1080 Brussel / Bruxelles / Brüssel  
België / Belgique / Belgien  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
nycomed-belgium@nycomed.com

**България**

ТП „Никомед” ГМБХ  
ж. к. „Гоце Делчев” бл. 22, вх. В, ап. В6  
София 1404, Bulgaria  
Тел.: + 3592 958 27 36; + 3592 958 15 29

**Česká republika**

Nycomed s.r.o.  
Novodvorská 994/138  
14221 Praha 4  
Tel. +420 239 044 244

**Danmark/ Ísland/ Malta/Κύπρος**

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Danmark / Danmörk / Denmark / Δανία  
Tlf/Tel/Τηλ: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Deutschland**

Nycomed Deutschland GmbH  
Molkestrasse 4  
D-78467 Konstanz  
Tel: +49 7531 3666 0

**Eesti**

Nycomed SEFA AS  
Pirita tee 20T  
EE-10127 Tallinn  
Tel: +372 6177 669  
info@nycomed.ee

**Magyarország**

Nycomed Pharma Kft.  
Hermina t 17  
HU-1146 Budapest  
Tel. +361 47 199 30

**Nederland**

Nycomed bv  
Postbus 31  
NL-2130 AA Hoofddorp  
Tel. +31 23 56 68 777  
nl.info@nycomed.com

**Norge**

Nycomed Pharma AS  
Drammensveien 852  
NO-1372 Asker  
Tlf: +47 6676 3030  
infonorge@nycomed.no

**Österreich**

Nycomed Pharma GmbH  
EURO Plaza, Gebäude F  
Technologiestraße 5  
A-1120 Wien  
Tel: + 43 18 15 02 02  
nycomed-austria@nycomed.com

**Polska**

Nycomed Pharma Sp.z.o.o.  
Al. Jerozolimskie 146 A  
PL-02-305 Warszawa  
Tel: +48 22 608 13 00

**Portugal**

Nycomed Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Quinta da Fonte – Edifício Gil Eanes  
2770-192 Paço de Arcos  
Tel : + 351 21 44 602 00

**Ελλάδα**

Nycomed Hellas S.A.  
Λεωφ. Κηφισίας 196  
Χαλάνδρι 152-31, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 6729570  
info@nycomed.gr

**España**

Nycomed Pharma S.A  
C/ Alsasua 20  
28023 – Madrid  
Tel: +34 917 14 99 00

**France**

Nycomed France  
13 rue Watt  
FR-75013 Paris  
Tel: +33 1 56 61 48 48

**Ireland**

Nycomed Products Ltd.  
2051 Castle Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Italia**

Nycomed S.p.A.  
Via Libero Temolo 4  
I-20126 Milano  
Tel : +39 02 64 16 01

**Latvija**

SIA Nycomed Latvia  
Duntes iela 6  
LV-1013 Riga  
Tel: +371 67840082

**Lietuva**

Nycomed, UAB  
Gynėjų 16  
LT-01109 Vilnius  
Tel: +370 521 09 070  
info@nycomed.lt

**România**

Nycomed Pharma SRL  
Strada Episcop Chessarie nr. 15, Corp C, Sect. 4  
RO-040183 București  
Tel: + 40 21 335 03 91  
office@nycomedpharma.ro

**Slovenija**

Nycomed GmbH  
Podružnica Ljubljana  
Dalmatinova ulica 2  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 23 96 110

**Slovenská republika**

Nycomed s.r.o.  
Plynárenská 7B  
SK-821 09 Bratislava  
Tel: +421 220 602 600

**Suomi/Finland**

Oy Leiras Finland Ab  
PL/PB 1406  
FIN-00101 Helsinki  
Puh/Tel: +358 20 746 5000  
info@leiras.fi

**Sverige**

Nycomed AB  
Box 27264  
SE-102 53 Stockholm  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@nycomed.com

**United Kingdom**

Nycomed UK Ltd.  
Three Globeside Business Park  
Fieldhouse Lane  
SL7 1HZ Marlow Buckinghamshire  
Tel: +44 (0) 1628 646400

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.