

Instanyl



Takeda Pharma

Nässpray, lösning 100 mikrog/dos
(Tillhandahålls ej) (Klar, färglös lösning)



Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Analgetika, opioider

Aktiv substans:

Fentanyl

ATC-kod:

N02AB03

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Instanyl nässpray, lösning 50 mikrog/dos, 100 mikrog/dos och 200 mikrog/dos

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 03/2024

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

<http://www.ema.europa.eu/> .

Indikationer

Instanyl används för behandling av genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling för långvarig cancersmärta. Genombrottssmärta är ett övergående smärtskov som uppträder utöver en i övrigt kontrollerad långvarig smärta.

Patienter som får underhållsbehandling med opioider definieras här som de som tar minst 60 mg oralt morfin dagligen, minst 25 mikrogram fentanyl transdermalt per timme, minst 30 mg oxikodon dagligen, minst 8 mg hydromorfin dagligen eller ekvivalentalgetisk dos av någon annan opioid under en vecka eller längre.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
Patienter utan underhållsbehandling med opioider eftersom det medför ökad risk för andningsdepression.
Behandling av akut smärta annan än genombrottssmärta.
Patienter som behandlas med läkemedel som innehåller natriumoxibat.
Svår andningsdepression eller svåra obstruktiva lungsjukdomar.
Tidigare strålbehandling av ansiktet.
Återkommande episoder av näsblödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Behandlingen ska startas och övervakas av läkare med erfarenhet av opioidbehandling hos cancerpatienter. Läkare ska beakta risken för missbruk, felaktig användning, beroende och överdosering med fentanyl (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Patienterna ska titreras individuellt till en dos som ger adekvat smärtlindring med tolerabla biverkningar. Patienterna måste kontrolleras noggrant under titreringsprocessen. Titring till en högre dos kräver kontakt med vårdpersonalen. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska risken för hyperalgesi, tolerans eller progression av den underliggande sjukdomen övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Instanyl-dosen för behandling av genombrottssmärta var oberoende av den dagliga underhållsdosen av opioider i de kliniska studierna (se avsnitt Farmakodynamik).

Maximal daglig dos: Behandling av upp till fyra episoder av genombrottssmärta, var och en med maximalt två doser med minst 10 minuters mellanrum.

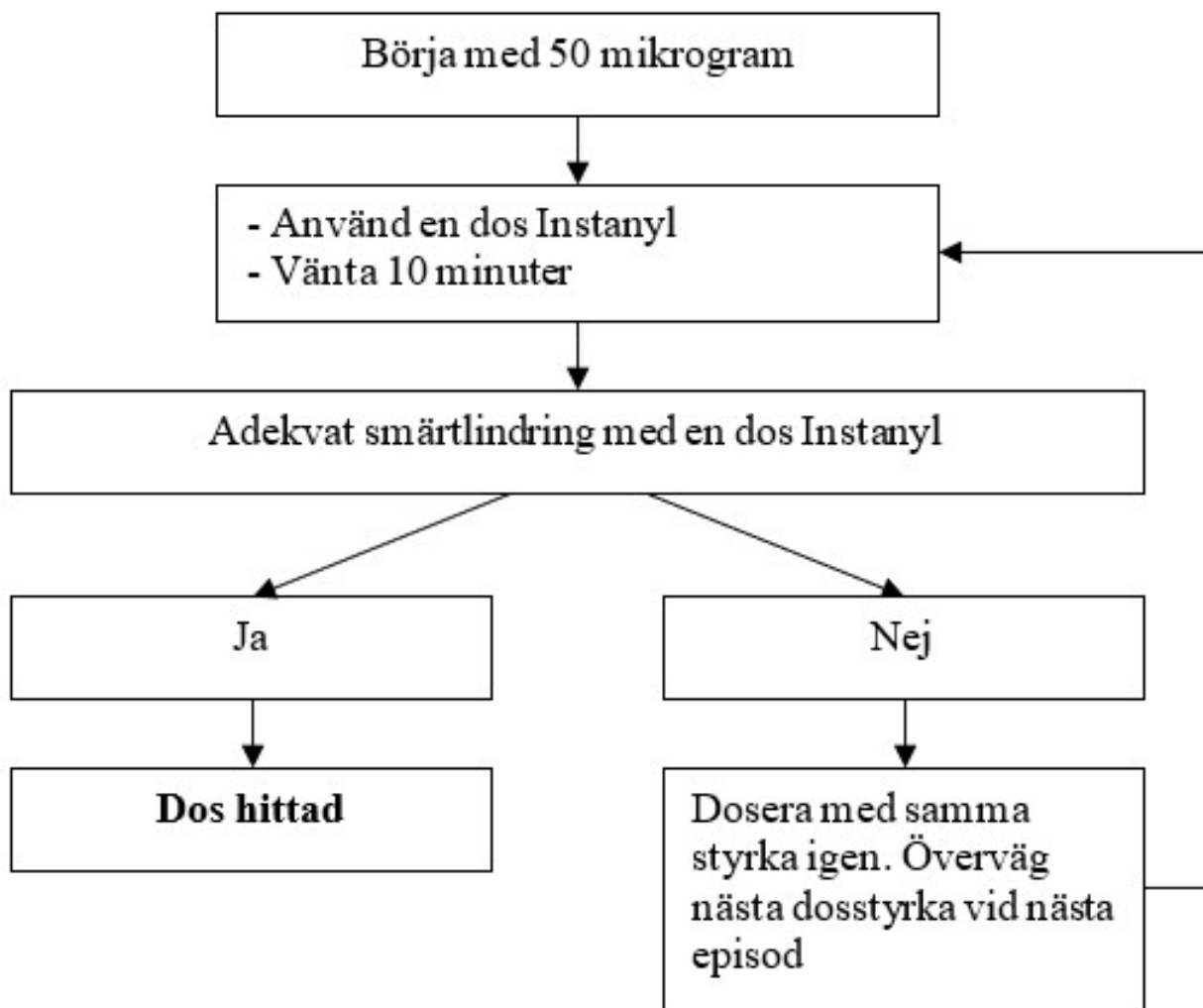
Patienterna ska vänta 4 timmar innan de behandlar ännu en episod av genombrottssmärta med Instanyl både vid titring och vid underhållsbehandling. I undantagsfall, då en ny episod uppträder tidigare, kan patienterna använda Instanyl för att behandla denna, men de måste vänta minst 2 timmar innan de gör detta. Dosjustering av bakgrundsbehandlingen med opioider bör övervägas, efter en omvärdering av smärtan, om patienten ofta har episoder av genombrottssmärta med kortare mellanrum än 4 timmar eller mer än fyra episoder av genombrottssmärta per dygn.

Dostitrering

Innan patienterna titreras med Instanyl förväntas deras ihållande bakgrundssmärta vara kontrollerad med kronisk opioidbehandling och de ska inte uppleva mer än fyra episoder av genombrottssmärta per dag.

Titreringsmetod

Den initiala styrkan ska vara en dos à 50 mikrogram i en näsborre, och vid behov titring uppåt med de olika tillgängliga styrkorna (50, 100 och 200 mikrogram). Om adekvat smärtlindring inte uppnås, kan samma styrka administreras igen efter tidigast 10 minuter. Varje titreringssteg (dosstyrka) ska bedömas under flera episoder.



Underhållsbehandling

När dosen har fastställts enligt de steg som beskrivs ovan, ska patienten stå kvar på den här styrkan Instanyl. Om patienten har otillräcklig smärtlindring, kan samma styrka ges igen efter tidigast 10 minuter.

Behandlingslängd och behandlingsmål

Innan behandling med Instanyl inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd, behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha frekvent kontakt för bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande av utsättning och för att dosjustera vid behov. Om tillräcklig smärtskontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Instanyl ska inte användas under längre tid än vad som är nödvändigt.

Dosjustering

Vanligtvis ska underhållsdosen Instanyl ökas när en patient kräver mer än en dos per episod genombrottssmärta under flera episoder i rad.

Dosjustering av bakgrundsbehandlingen med opioider bör övervägas, efter en omvärdering av smärtan, om patienten ofta har episoder av genombrottssmärta med kortare mellanrum än 4 timmar eller mer än fyra episoder av genombrottssmärta per dygn.

Om biverkningarna är intolerabla eller ihållande, ska styrkan reduceras eller behandlingen med Instanyl ersättas med andra analgetika.

Utsättande av behandling

Instanyl ska sättas ut omedelbart om patienten inte längre upplever episoder av genombrottssmärta. Behandlingen av den ihållande bakgrundssmärtan ska kvarstå enligt ordination. Om all opioidbehandling måste sättas ut, måste patienten kontrolleras noggrant av läkaren eftersom successiv nedtitrering krävs för att undvika risken för plötsliga abstinenssymtom.

Speciella patientgrupper

Äldre och kakektisk population

Data om farmakokinetik, effekt och säkerhet är begränsade avseende användning av Instanyl på patienter över 65 år. Äldre patienter kan ha nedsatt clearance, förlängd halveringstid och högre känslighet mot fentanyl än yngre patienter. Data om farmakokinetik är begränsade avseende användning av fentanyl till kakektiska (försvagade) patienter. Kakektiska patienter kan ha nedsatt clearance av fentanyl. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av äldre, kakektiska eller försvagade patienter.

I kliniska studier tenderade äldre patienter att titreras till en lägre effektiv styrka än patienter under 65 år. Särskild försiktighet ska iakttas vid titrering av Instanyl till äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Instanyl ska administreras med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Instanyl ska administreras med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Instanyl för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Instanyl är endast avsett för nasal användning.

Patienten bör sitta eller stå upp vid administrering av Instanyl.

Spetsen på nässprayen måste rengöras efter varje användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

Innan Instanyl används första gången måste man trycka på nässprayen tills en fin dimma erhålls, normalt krävs 3–4 tryck.

Om produkten inte har använts under en period på mer än 7 dagar, ska man trycka på nässprayen en gång före nästa dos.

När produkten förbereds på detta sätt avges läkemedel. Därför ska patienten instrueras att förberedelsen ska ske i ett välventilerat utrymme, att produkten ska riktas bort från patienten och andra personer och bort från ytor och föremål som kan komma i kontakt med andra, särskilt barn.

Varningar och försiktighet

På grund av de risker, däribland dödsfall, som är förknippade med oavsiktlig exponering, felaktig användning och missbruk, måste patienter och deras vårdgivare uppmanas att förvara Instanyl på ett säkert ställe, som inte är tillgängligt för andra.

Andningsdepression

Kliniskt signifikant andningsdepression kan förekomma med fentanyl och patienterna måste observeras för dessa effekter. Patienter med smärta som får kronisk opioidbehandling utvecklar tolerans mot andningsdepression och risken för andningsdepression kan således vara nedsatt hos dessa patienter. Samtidig användning av CNS-hämmande läkemedel kan öka risken för andningsdepression (se avsnitt Interaktioner).

Kronisk lungsjukdom

Hos patienter med kroniska obstruktiva lungsjukdomar kan fentanyl leda till svårare biverkningar. Hos dessa patienter kan opioider minska andningsförmågan.

Risk vid samtidig användning av sedativa som bensodiazepiner och besläktade läkemedel

Samtidig användning av Instanyl och sedativa som bensodiazepiner och besläktade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas om förskrivning av Instanyl samtidigt med sedativa ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Av denna anledning rekommenderas starkt att patienterna och deras vårdare informeras om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Fentanyl ska administreras med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt lever- eller njurfunktion. Effekten av nedsatt lever- och njurfunktion på farmakokinetiken för Instanyl har inte utvärderats, men vid intravenös administrering visade sig clearance för fentanyl vara förändrat till följd av nedsatt lever- och njurfunktion orsakad av förändringar av metabol clearance och plasmaproteiner.

Ökat intrakraniellt tryck

Fentanyl ska användas med försiktighet till patienter med tecken på ökat intrakraniellt tryck, nedsatt medvetandegrad eller koma. Instanyl ska användas med försiktighet till patienter med hjärntumör eller huvudskada.

Hjärtsjukdom

Fentanylanvändning kan vara associerad med bradykardi. Fentanyl ska därför användas med försiktighet till patienter med tidigare konstaterade eller befintliga bradyarytmier. Opioider kan leda till hypotension, speciellt hos patienter med hypovolemi. Instanyl ska därför användas med försiktighet till patienter med hypotension och/eller hypovolemi.

Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iakttas när Instanyl administreras samtidigt med läkemedel som påverkar det serotonerga signalsubstanssystemet.

Ett eventuellt livshotande serotonergt syndrom kan uppkomma vid samtidig användning av serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin

-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som påverkar metabolismen av serotonin (t.ex. monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mentalt status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska behandlingen med Instanyl sättas ut.

Hyperalgesi

Liksom med andra opioider ska risken för av opioidinducerad hyperalgesi övervägas om patienten inte uppnår tillräcklig smärtkontroll trots ökad dos fentanyl. I sådana fall kan en sänkning av fentanyldosen eller utsättning av fentanylbehandlingen vara indicerad.

Näsbesvär

Hos patienter som upplever återkommande episoder av näsblödning eller obehag i näsan vid intag av Instanyl, ska en alternativ administreringsform för behandling av genombrottssmärta övervägas.

Förkylning

Den totala exponeringen för fentanyl hos patienter med förkylning utan tidigare behandling med nasal vasokonstriktor är jämförbar med den hos friska personer. För samtidig användning av nasal vasokonstriktor, se avsnitt Interaktioner.

Tolerans och opioidberoende (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepade administreringar av opioider som fentanyl.

Upprepad användning av Instanyl kan leda till opioidberoende. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidberoende. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Instanyl kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidberoende är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Innan behandling med Instanyl inleds och under behandlingen ska behandlingsmål och utsättningsplan fastställas i samråd med patienten (se avsnitt Dosering). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidberoende. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta innefattar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidberoende ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Abstinenssymtom

Abstinenssymtom kan påskyndas genom administrering av substanser med opioid antagonistaktivitet, t.ex. naloxon eller blandade agonist-/antagonistanalgetika (t.ex. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbupin).

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala dosen opioider till patienter med central sömnapné.

Interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller natriumoxibat och fentanyl är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en selektiv serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd.

Instanyl rekommenderas inte till patienter som har fått monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) inom 14 dagar eftersom svår och oförutsägbar potentiering av opioidanalgetika orsakad av MAO-hämmare har rapporterats.

Fentanyl metaboliseras i huvudsak via det humana cytokrom P450 3A4-isoenzymssystemet (CYP3A4) och därför kan potentiella interaktioner förekomma när Instanyl administreras samtidigt med läkemedel som påverkar aktiviteten av CYP3A4. Samtidig administrering av läkemedel som inducerar 3A4-aktivitet kan minska effekten av Instanyl. Samtidig administrering av Instanyl med kraftiga CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, ketokonazol, itraconazol, troleandomycin, klaritromycin och nelfinavir) eller måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir och verapamil) kan leda till ökade koncentrationer av fentanyl i plasma, som eventuellt kan leda till allvarliga biverkningar, t.ex. andningsdepression med dödlig utgång.

Patienter som får Instanyl samtidigt med måttliga eller kraftiga CYP3A4-hämmare bör kontrolleras noggrant under en längre tidsperiod. Dosökning ska ske med försiktighet.

En farmakokinetisk interaktionsstudie visade att den maximala plasmakoncentrationen av nasalt administrerat fentanyl var cirka 50 % lägre vid samtidig användning av oxymetazolin, medan tid till $C_{\max}$ ($T_{\max}$) var fördubblad. Detta kan minska effekten av Instanyl. Samtidig användning av nasala avsvällande medel bör undvikas (se avsnitt Farmakokinetik).

Samtidig användning av Instanyl och andra preparat som hämmar centrala nervsystemet (inklusive opioider, sedativa, sömnmedel, narkos, fentiaziner, lugnande medel, sederande antihistaminer och alkohol), skelettmuskelavslappnande medel och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan framkalla ytterligare hämmande effekter: hypoventilation, hypotoni, djup sedering, andningsdepression, koma eller död kan inträffa. Användning av något av dessa läkemedel samtidigt med Instanyl kräver därför särskild vård och observation av patienten.

Samtidig användning av opioider och sedativa som bensodiazepiner och besläktade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av ytterligare CNS-hämmande effekt. Dosen och behandlingstiden ska begränsas vid samtidig användning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig användning av partiella opioidagonister/opioidantagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) rekommenderas inte. De har hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg inre aktivitet och motverkar således delvis den analgetiska effekten av fentanyl och kan inducera abstinenssymtom hos opioidberoende patienter.

Samtidig användning av Instanyl med andra nasalt administrerade läkemedel (förutom oxymetazolin) har inte utvärderats i kliniska studier. Det rekommenderas att överväga andra alternativa administreringsformer för samtidig behandling av andra sjukdomar som kan behandlas via nasal administrering.

Graviditet

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av fentanyl hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd. Instanyl skall endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt och om nyttan överväger riskerna.

Efter långvarig behandling kan fentanyl leda till abstinens hos det nyfödda barnet. Fentanyl bör inte användas under värkar och förlossning (inklusive kejsarsnitt) eftersom fentanyl passerar placentan och kan leda till andningsdepression hos det nyfödda barnet. Om Instanyl har administrerats ska en antidot för barnet snabbt finnas till hands.

Amning

Fentanyl utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Fentanyl bör inte användas av ammande kvinnor och amning bör inte påbörjas innan minst 5 dagar passerat efter den sista administreringen av fentanyl.

Fertilitet

Det finns inga humandata på fertilitet tillgängliga. I djurstudier var manlig och kvinnlig fertilitet nedsatt vid sedativa doser (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Inga studier har utförts. Opioidanalgetika är dock kända för att försämra den mentala och/eller fysiska förmågan som krävs för att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter som behandlas med Instanyl bör rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner. Instanyl kan orsaka sömnighet, yrsel, synstörningar eller andra biverkningar som kan påverka deras förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Typiska opioidbiverkningar kan förväntas med Instanyl. Ofta upphör eller minskar dessa i intensitet vid fortsatt användning av läkemedlet. De allvarigaste biverkningarna är andningsdepression (som eventuellt

kan leda till apné eller andningsstopp), cirkulationsdepression, hypotension och chock och alla patienter ska kontrolleras noggrant avseende dessa.

De biverkningar som ansågs ha åtminstone eventuellt samband med behandlingen i de kliniska studierna med Instanyl anges i tabellen nedan.

Biverkningar i tabellform

Följande kategorier används för att rangordna biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats för Instanyl och / eller andra fentanylinnehållande preparat under kliniska studier och efter marknadsintroduktion:

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystem-sjukdomar			Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Psykiatriska sjukdomar		Sömnlöshet	Hallucination, delirium, Läkemedelsberoende, Läkemedelsmissbruk
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Sedering, myoklonus, parästesi, dysestesi, dysgeusi	Krämp, medvetslöshet
Sjukdomar i öron och balansorgan	Svindel	Rörelsesjuka	
Hjärtsjukdomar		Hypotension	
Vaskulära sjukdomar	Vallning, blodvallning		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Halsirritation	Andningsdepression, näsblod, nässår, rinorré	Perforation av nässkiljeväggen, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Förstoppning, stomatit, muntorrhet	Diarré
Sjukdomar i hud och subkutut utan vävnad	Hyperhidros	Smärta i huden, pruritus	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället		Pyrexia	Trötthet, sjukdomskänsla, perifert ödem, abstinenssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom, läkemedelstolerans
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Fall

*opioidabstinenssymtom, t.ex. illamående, kräkning, diarré, oro, frossa, tremor och svettning har observerats med transmukosalt fentanyl

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Instanyl kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Tecknen och symtom på överdosering av fentanyl förväntas vara en förlängning av dess farmakologiska effekter, t.ex. letargi, koma och svår andningsdepression. Andra tecken kan vara hypotermi, nedsatt muskeltonus, bradykardi och hypotension. Tecken på toxicitet är djup sedering, ataxi, mios, konvulsioner och andningsdepression, som är huvudsymtomet. Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

Fall av Cheynes-Stokes andning har observerats vid överdosering av fentanyl, särskilt hos patienter med hjärtsvikt i anamnesen.

Behandling

Vid andningsdepression ska omedelbar behandling sättas in, inklusive fysisk eller verbal stimulering av patienten. Dessa åtgärder kan följas av administrering av en specifik opioidantagonist, t.ex. naloxon. Andningsdepression efter en överdosering kan vara längre än opioidantagonistens verkningstid. Halveringstiden för antagonisten kan vara kort, och upprepad administrering eller kontinuerlig infusion kan därför vara nödvändig. Upphävande av den narkotiska effekten kan leda till akut debut av smärta och frisättning av katekolaminer.

Om den kliniska situationen kräver det ska fri luftväg upprättas och bibehållas, eventuellt orofaryngealt eller med endotrakealtub, och syrgas ska administreras och andningshjälp eller andningskontroll användas vid behov. Adekvat kroppstemperatur och vätskeintag ska upprätthållas.

Vid svår eller ihållande hypotension ska hypovolemi övervägas och tillståndet behandlas med lämplig parenteral vätskebehandling.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Fentanyl är ett opioidanalgetikum som i huvudsak interagerar med den opioida μ -receptorn som en ren agonist med låg affinitet för δ - och κ -opioidreceptorer. Den primära terapeutiska verkan är smärtlindring. De sekundära farmakologiska effekterna är andningsdepression, bradykardi, hypotermi, förstoppning, mios, fysiskt beroende och eufori.

Klinisk säkerhet och effekt

Effekten och säkerheten för Instanyl (50, 100 och 200 mikrogram) har bedömts i två avgörande, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, cross-over-studier med 279 opioidtoleranta vuxna cancerpatienter (32-86 år) med genombrottssmärta. Patienterna hade i genomsnitt 1 till 4 episoder per dag vid underhållsbehandling med opioider. Patienter i den andra avgörande studien hade tidigare deltagit i en studie av farmakokinetiken för Instanyl eller i den första avgörande studien.

De kliniska studierna visade effekten och säkerheten för Instanyl. Inget direkt samband mellan underhållsdosen av opioider och Instanyl-doser har fastställts, men i den andra avgörande studien tenderade patienter som fick låg underhållsdos opioider att få effektiv smärtlindring med lägre dos av Instanyl jämfört med patienter som fick högre doser av underhållsbehandling med opioider. Denna observation var mest påtaglig för patienter som fick Instanyl 50 mikrogram.

I kliniska studier på cancerpatienter var de mest använda styrkorna 100 och 200 mikrogram men patienterna ska titreras till den optimala dosen Instanyl för behandling av genombrottssmärta vid cancer (se avsnitt Dosering).

Alla tre styrkor av Instanyl demonstrerade statistiskt signifikant ($p < 0,001$) större skillnad i smärtintensitet efter 10 minuter (PID_{10}) jämfört med placebo. Dessutom var Instanyl signifikant överlägset placebo vid genombrottssmärta 10, 20, 40 och 60 minuter efter administrering. Resultaten av summan av PID efter 60 minuter ($SPID_{0-60}$) visade att alla styrkor av Instanyl hade signifikant högre genomsnittlig $SPID_{0-60}$ -poäng jämfört med placebo ($p < 0,001$) vilket visade bättre smärtlindring med Instanyl jämfört med placebo under 60 minuter.

Säkerheten och effekten för Instanyl har utvärderats hos patienter som tog läkemedlet vid debuten av en episod med genombrottssmärta. Instanyl ska inte användas i förebyggande syfte.

Den kliniska erfarenheten av Instanyl hos patienter med bakgrundsbehandling med opioider motsvarande ≥ 500 mg/dag morfin eller transdermalt fentanyl ≥ 200 mikrogram/timme är begränsad.

Instanyl i doser över 400 mikrogram har inte utvärderats i kliniska studier.

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller -gonadaxeln. Några av de förändringar som kan ses är förhöjt serumprolaktin och lägre nivåer av kortisol och testosteron i plasma, vilket kan ge upphov till kliniska tecken och symptom.

Farmakokinetik

Absorption

Fentanyl är mycket lipofilt. Fentanyls distribution uppvisar trekompartmentkinetik. Djurdata visar att fentanyl efter absorption snabbt distribueras till hjärnan, hjärtat, lungorna, njurarna och mjälten följt av en långsammare redistribution till muskler och fett. Plasmaproteinbindningen för fentanyl är cirka 80 %. Den absoluta biotillgängligheten för Instanyl är cirka 89 %.

Kliniska data visar att fentanyl absorberas mycket snabbt genom nässlemhinnan. Administrationen av Instanyl i enkeldoser från 50 till 200 mikrogram fentanyl per dos till opioidtoleranta cancerpatienter ger en snabb $C_{\max}$ -nivå på 0,35 till 1,2 ng/ml. Motsvarande median för $T_{\max}$ är 12-15 minuter. Högre värden för $T_{\max}$ observerades dock i en dos-proportionalitetsstudie på friska frivilliga.

Distribution

Efter intravenös administrering av fentanyl var den initiala distributionshalveringstiden cirka 6 minuter och en liknande halveringstid ses efter nasal administrering av Instanyl. Elimineringshalveringstiden är cirka 3-4 timmar för Instanyl hos cancerpatienter.

Metabolism

Fentanyl metaboliseras i huvudsak i levern via CYP3A4. Huvudmetaboliten, norfentanyl är inaktiv.

Eliminering

Cirka 75 % av fentanyl utsöndras i urinen, i huvudsak som inaktiva metaboliter, med mindre än 10 % som oförändrad aktiv substans. Cirka 9 % av dosen återfinns i faeces i huvudsak som metaboliter.

Linjäritet

Instanyl har linjär kinetik. Doslinjäritet från 50 mikrogram till 400 mikrogram Instanyl har visats hos friska personer.

En läkemedelsinteraktionsstudie utfördes med en nasal vasokonstriktor (oxymetazolin). Patienter med allergisk rinit fick oxymetazolin nässpray en timme före administrering av Instanyl. Jämförbar biotillgänglighet (AUC) av fentanyl uppnåddes med och utan oxymetazolin medan fentanyls $C_{\max}$ minskade och $T_{\max}$ ökade med en faktor på två när oxymetazolin administrerades. Den totala exponeringen för fentanyl hos patienter med allergisk rinit utan tidigare behandling med nasal vasokonstriktor är jämförbar med den hos friska personer. Samtidig användning av nasal vasokonstriktor ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Bioekvivalens

En farmakokinetisk studie har visat att Instanyl endos och flerdos nässpray är bioekvivalenta.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en studie på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor, noterades en hanmedierad effekt vid höga doser (300 µg/kg/dag, sc), vilken är förenlig med den sedativa effekten av fentanyl i djurstudier. Dessutom visade studier på honrättor nedsatt fertilitet och ökad embryonal mortalitet. Senare studier har visat att effekterna på embryot berodde på maternell toxicitet och inte på direkta effekter av substanserna på det utvecklande embryot. I en studie på pre- och postnatal utveckling var överlevnadsfrekvensen för avkomman signifikant nedsatt vid doser som reducerade den maternella vikten något. Den här effekten kan antingen bero på förändrad maternell omsorg eller vara en direkt effekt av fentanyl på avkomman. Inga effekter på somatisk utveckling och beteende hos avkomman observerades. Inga teratogena effekter har påvisats.

Studier av lokal tolerans med Instanyl på minigrisar visade att administreringen av Instanyl tolererades väl.

Karcinogenicitetsstudier (26 veckor, dermal, "alternative bioassay" på Tg.AC transgena möss; 2 års subkutan karcinogenicitetsstudie på råttor) med fentanyl visade inga fynd med onkogen potential. Bedömning av bilder av hjärnan från karcinogenicitetsstudien på råttor visade hjärnlesioner på djur som fått höga doser av fentanylcitrat. Relevansen av dessa fynd för människor är okänd.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Instanyl 50 mikrogram/dos nässpray, lösning

Varje ml lösning innehåller fentanylcitrat motsvarande 500 mikrogram fentanyl.

1 dos (100 mikroliter) innehåller 50 mikrogram fentanyl.

Instanyl 100 mikrogram/dos nässpray, lösning

Varje ml lösning innehåller fentanylcitrat motsvarande 1 000 mikrogram fentanyl.

1 dos (100 mikroliter) innehåller 100 mikrogram fentanyl.

Instanyl 200 mikrogram/dos nässpray, lösning

Varje ml lösning innehåller fentanylcitrat motsvarande 2 000 mikrogram fentanyl.

1 dos (100 mikroliter) innehåller 200 mikrogram fentanyl.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Renat vatten

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvara flaskan stående.

Särskilda anvisningar för destruktion

På grund av den eventuella risken för missbruk av fentanyl och den eventuella mängd lösning som finns kvar, måste använd och icke använd nässpray alltid återlämnas och helst i den barnskyddande asken och kasseras i enlighet med lokala krav eller återlämnas till apoteket.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Nässpray, lösning (nässpray).

Klar, färglös lösning.

Förpackningsinformation

Nässpray, lösning 50 mikrog/dos Klar, färglös lösning.

10 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

20 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

40 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

Nässpray, lösning 100 mikrog/dos Klar, färglös lösning

10 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

20 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

40 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

Nässpray, lösning 200 mikrog/dos Klar, färglös lösning.

10 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

20 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

40 dos(er) flaska, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Nässpray, lösning 200 mikrog/dos